



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 103842345 A

(43) 申请公布日 2014. 06. 04

(21) 申请号 201380003229. 4

(22) 申请日 2013. 03. 14

(30) 优先权数据

2012-194959 2012. 09. 05 JP

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2014. 03. 27

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/JP2013/057275 2013. 03. 14

(87) PCT国际申请的公布数据

W02014/038224 JA 2014. 03. 13

(71) 申请人 捷马化学工业株式会社

地址 日本埼玉县

(72) 发明人 延岛浩文 小山直城 原田昌普

(74) 专利代理机构 北京林达刘知识产权代理事

务所(普通合伙) 11277

代理人 刘新宇 李茂家

(51) Int. Cl.

C07D 231/14 (2006. 01)

权利要求书1页 说明书12页 附图1页

(54) 发明名称

1-取代-3-氟烷基吡唑-4-羧酸酯的制造方法

(57) 摘要

本发明提供一种1-取代-3-氟烷基吡唑-4-羧酸酯的制造方法,其具有如下工序:在含有烷基肼及第1有机溶剂的第1反应液中,用0.5~30小时添加含有酰基乙酸酯衍生物及第2有机溶剂的第2反应液,在不存在碱及酸的条件下进行搅拌而使其在-5~80℃的反应温度下进行反应,其中,第1有机溶剂及第2有机溶剂分别为苯、甲苯、二甲苯、氯苯、二氯苯、乙酸乙酯、乙酸丁酯、及碳酸二甲酯中的至少任一种,第1有机溶剂与第2有机溶剂的总质量相对于酰基乙酸酯衍生物的质量为1~60倍,第1有机溶剂的量占第1有机溶剂与第2有机溶剂的总量的40~95质量%。

1. 一种下述通式 (3) 所示的 1-取代 -3- 氟烷基吡唑 -4- 羧酸酯的制造方法, 其具有如下工序: 在含有下述通式 (1) 所示的烷基肼及第 1 有机溶剂的第 1 反应液中, 用 0.5 ~ 30 小时添加含有下述通式 (2) 所示的酰基乙酸酯衍生物及第 2 有机溶剂的第 2 反应液, 在不存在碱及酸的条件下进行搅拌而使其在 -5 ~ 80°C 的反应温度下进行反应,

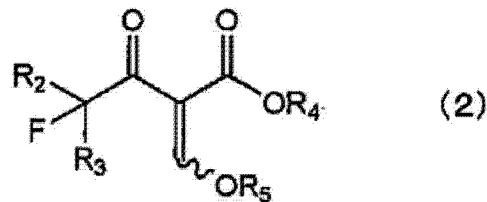
其中, 所述第 1 有机溶剂及所述第 2 有机溶剂分别为苯、甲苯、二甲苯、氯苯、二氯苯、乙酸乙酯、乙酸丁酯、及碳酸二甲酯中的至少任一种,

所述第 1 有机溶剂与所述第 2 有机溶剂的总质量相对于所述酰基乙酸酯衍生物的质量为 1 ~ 60 倍,

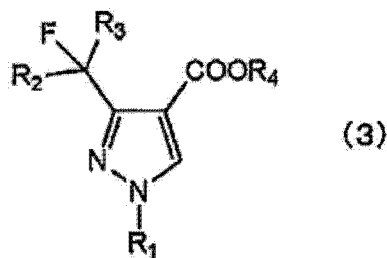
所述第 1 有机溶剂的量占所述第 1 有机溶剂与所述第 2 有机溶剂的总量的 40 ~ 95 质量 %,



上述通式 (1) 中,  $R_1$  表示可以被取代的碳原子数 1 ~ 6 的烷基,



上述通式 (2) 中,  $R_2$  表示氢原子或卤素原子,  $R_3$  表示氢原子、氟原子、或可以被氯原子或氟原子取代的碳原子数 1 ~ 12 的烷基,  $R_4$  及  $R_5$  分别独立地表示碳原子数 1 ~ 6 的烷基,



上述通式 (3) 中,  $R_1$  表示可以被取代的碳原子数 1 ~ 6 的烷基,  $R_2$  表示氢原子或卤素原子,  $R_3$  表示氢原子、氟原子、或可以被氯原子或氟原子取代的碳原子数 1 ~ 12 的烷基,  $R_4$  表示碳原子数 1 ~ 6 的烷基。

2. 根据权利要求 1 所述的 1-取代 -3- 氟烷基吡唑 -4- 羧酸酯的制造方法, 其中, 所述第 1 有机溶剂的量占所述第 1 有机溶剂与所述第 2 有机溶剂的总量的 65 ~ 92 质量 %。

3. 根据权利要求 1 或 2 所述的 1-取代 -3- 氟烷基吡唑 -4- 羧酸酯的制造方法, 其中, 所述第 1 有机溶剂及所述第 2 有机溶剂分别为甲苯、二甲苯、及乙酸乙酯中的至少任一种。

4. 根据权利要求 1 ~ 3 中的任一项所述的 1-取代 -3- 氟烷基吡唑 -4- 羧酸酯的制造方法, 其中, 所述第 1 有机溶剂与所述第 2 有机溶剂的总质量相对于所述酰基乙酸酯衍生物的质量为 5 ~ 60 倍。

5. 根据权利要求 1 ~ 4 中的任一项所述的 1-取代 -3- 氟烷基吡唑 -4- 羧酸酯的制造方法, 其中, 所述第 2 反应液中所含的所述酰基乙酸酯衍生物的量相对于所述烷基肼为 0.8 ~ 1.2 摩尔当量。

## 1- 取代 -3- 氟烷基吡唑 -4- 羧酸酯的制造方法

### 技术领域

[0001] 本发明涉及一种作为药品及农药的合成中间体等有用的 1- 取代 -3- 氟烷基吡唑 -4- 羧酸酯的制造方法。

### 背景技术

[0002] 使 2- 烷氧基亚甲基酰基乙酸酯与取代胍类反应时, 在 2- 烷氧基亚甲基酰基乙酸酯中存在多个反应点, 因此, 生成作为位置异构体的 1, 3- 二取代吡唑 -4- 羧酸酯与 1, 5- 二取代吡唑 -4- 羧酸酯两种吡唑衍生物。因此, 为了仅得到目标吡唑衍生物, 需要通过工业上难以实施的硅胶柱色谱法等进行的精制工序。

[0003] 作为相关的现有技术, 提出有使 2- 乙氧基亚甲基酰基乙酸酯类与烷基胍类在乙酸乙酯等溶剂中进行反应的 1, 3- 二烷基吡唑 -4- 羧酸酯的制造方法 ( 专利文献 1 )。然而, 根据专利文献 1 中记载的制造方法, 得到混合存在有 1, 3- 二烷基吡唑 -4- 羧酸酯 ( 约 85% ) 和 1, 5- 二烷基吡唑 -4- 羧酸酯类 ( 约 15% ) 的混合物。因此, 为了得到目标 1, 3- 二烷基吡唑 -4- 羧酸酯, 需要通过蒸馏等进行精制。

[0004] 另外, 提出有使 2- 乙氧基亚甲基 -4, 4- 二氟 -3- 氧代丁酸乙酯与无水甲基胍在氢氟碳化物等含卤素系有机溶剂的存在下进行反应的 1- 甲基 -3- 二氟甲基吡唑 -4- 羧酸乙酯的制造方法 ( 专利文献 2 )。然而, 即使是专利文献 2 中记载的制造方法, 也得到含有相当量的目标化合物的位置异构体的混合物, 因此, 对于异构体比率有进一步改善的空间。进而, 由于该制造方法中需要使用特殊的含卤素系溶剂, 因此, 在通用性方面而言未必充分。

[0005] 为了提高异构体比率, 提出有预先使单甲基胍与醛或酮进行反应生成脞、并使该脞与 2- 乙氧基亚甲基 -4, 4- 二氟 -3- 氧代丁酸乙酯进行反应而形成吡唑环的方法 ( 专利文献 3 )。另外, 提出有在氢氧化钠或氢氧化钾等碱的存在下、在水或水与有机溶剂的混合溶剂中使甲基胍与 2- 乙氧基亚甲基 -4, 4- 二氟乙酰乙酸乙酯进行反应的方法 ( 专利文献 4 )。

[0006] 现有技术文献

[0007] 专利文献

[0008] 专利文献 1 : 日本特开 2000-212166 号公报

[0009] 专利文献 2 : 国际公开第 2012/025469 号

[0010] 专利文献 3 : 日本特表 2011-519889 号公报

[0011] 专利文献 4 : 日本专利第 4114754 号公报

### 发明内容

[0012] 发明要解决的问题

[0013] 然而, 在专利文献 3 记载的方法中, 为了得到脞而预先使用的醛或酮成为副产物, 与作为目标物的吡唑衍生物混合存在。因此, 需要有将吡唑衍生物与醛或酮分离而进行精制的工序, 因此, 在工业化方面而言未必是能令人满意的方法。另外, 在专利文献 4 记载的

方法中,存在作为目标物的羧酸酯进行水解、收率降低之类的问题。进而,由于在碱的存在下进行反应,因此存在氟容易脱离、废液中的氟离子浓度上升、进行反应装置的腐蚀、或废液处理变得繁杂之类的问题。

[0014] 本发明是鉴于上述现有技术所具有的问题而完成的,其课题在于,提供一种 1-取代-3-氟烷基吡唑-4-羧酸酯的制造方法,该制造方法可以以高选择性和高收率合成两种位置异构体中作为目标的一种位置异构体,并且通用性高,且能容易地应用于工业流程。

[0015] 用于解决问题的方案

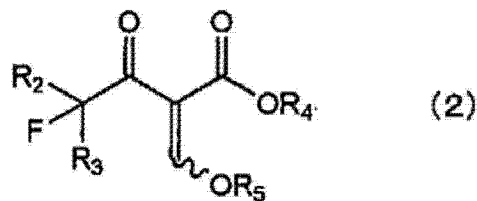
[0016] 本发明人等为了实现上述课题而进行了专心研究,结果发现,通过设为以下构成可实现上述课题,进而完成了本发明。即,根据本发明,提供以下所示的 1-取代-3-氟烷基吡唑-4-羧酸酯的制造方法。

[0017] [1] 一种下述通式 (3) 所示的 1-取代-3-氟烷基吡唑-4-羧酸酯的制造方法,其具有如下工序:在含有下述通式 (1) 所示的烷基肼及第 1 有机溶剂的第 1 反应液中,用 0.5 ~ 30 小时添加含有下述通式 (2) 所示的酰基乙酸酯衍生物及第 2 有机溶剂的第 2 反应液,在不存在碱及酸的条件下进行搅拌而使其在  $-5 \sim 80^{\circ}\text{C}$  的反应温度下进行反应,其中,所述第 1 有机溶剂及所述第 2 有机溶剂分别为苯、甲苯、二甲苯、氯苯、二氯苯、乙酸乙酯、乙酸丁酯、及碳酸二甲酯中的至少任一种,所述第 1 有机溶剂与所述第 2 有机溶剂的总质量相对于所述酰基乙酸酯衍生物的质量为 1 ~ 60 倍,所述第 1 有机溶剂的量占所述第 1 有机溶剂与所述第 2 有机溶剂的总量的 40 ~ 95 质量 %。

[0018]  $\text{R}_1\text{-NHNH}_2$  (1)

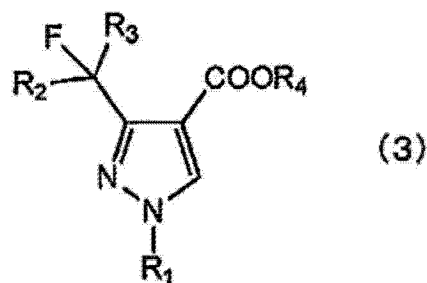
[0019] (上述通式 (1) 中,  $\text{R}_1$  表示可以被取代的碳原子数 1 ~ 6 的烷基)

[0020]



[0021] (上述通式 (2) 中,  $\text{R}_2$  表示氢原子或卤素原子,  $\text{R}_3$  表示氢原子、氟原子、或者可以被氯原子或氟原子取代的碳原子数 1 ~ 12 的烷基,  $\text{R}_4$  及  $\text{R}_5$  分别独立地表示碳原子数 1 ~ 6 的烷基)

[0022]



[0023] (上述通式 (3) 中,  $\text{R}_1$  表示可以被取代的碳原子数 1 ~ 6 的烷基,  $\text{R}_2$  表示氢原子或卤素原子,  $\text{R}_3$  表示氢原子、氟原子、或者可以被氯原子或氟原子取代的碳原子数 1 ~ 12 的烷基,  $\text{R}_4$  表示碳原子数 1 ~ 6 的烷基)

[0024] [2] 根据上述 [1] 所述的 1-取代-3-氟烷基吡唑-4-羧酸酯的制造方法,其中,所述第 1 有机溶剂的量占所述第 1 有机溶剂与所述第 2 有机溶剂的总量的 65 ~ 92 质量%。

[0025] [3] 根据上述 [1] 或 [2] 所述的 1-取代-3-氟烷基吡唑-4-羧酸酯的制造方法,其中,所述第 1 有机溶剂及所述第 2 有机溶剂分别为甲苯、二甲苯、及乙酸乙酯中的至少任一种。

[0026] [4] 根据上述 [1] ~ [3] 中的任一项所述的 1-取代-3-氟烷基吡唑-4-羧酸酯的制造方法,其中,所述第 1 有机溶剂与所述第 2 有机溶剂的总质量相对于所述酰基乙酸酯衍生物的质量为 5 ~ 60 倍。

[0027] [5] 根据上述 [1] ~ [4] 中的任一项所述的 1-取代-3-氟烷基吡唑-4-羧酸酯的制造方法,其中,所述第 2 反应液中所含的所述酰基乙酸酯衍生物的量相对于所述烷基肼为 0.8 ~ 1.2 摩尔当量。

#### [0028] 发明的效果

[0029] 根据本发明的 1-取代-3-氟烷基吡唑-4-羧酸酯的制造方法,可以以高选择性和高收率合成两种位置异构体中作为目标的一种位置异构体。另外,本发明的 1-取代-3-氟烷基吡唑-4-羧酸酯的制造方法的通用性高,能容易地应用于工业流程。

#### 附图说明

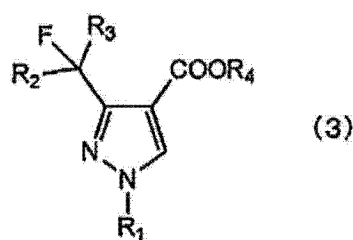
[0030] 图 1 是实施例 1 中得到的白色晶体的高效液相色谱 (HPLC) 图。

[0031] 图 2 是比较例 1 中得到的黄橙色晶体的高效液相色谱 (HPLC) 图。

#### 具体实施方式

[0032] 下面,对本发明的实施方式进行说明,但本发明并不限于以下的实施方式。本发明是下述通式 (3) 所示的 1-取代-3-氟烷基吡唑-4-羧酸酯的制造方法 (以下也简记为“本发明的制造方法”)。

[0033]



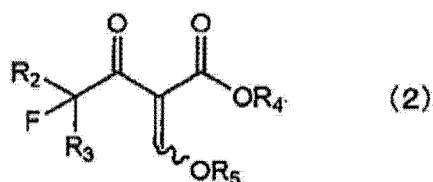
[0034] (上述通式 (3) 中,  $R_1$  表示可以被取代的碳原子数 1 ~ 6 的烷基,  $R_2$  表示氢原子或卤素原子,  $R_3$  表示氢原子、氟原子、或者可以被氯原子或氟原子取代的碳原子数 1 ~ 12 的烷基,  $R_4$  表示碳原子数 1 ~ 6 的烷基)

[0035] 本发明的制造方法具有如下工序:在含有下述通式 (1) 所示的烷基肼及第 1 有机溶剂的第 1 反应液中,添加含有下述通式 (2) 所示的酰基乙酸酯衍生物及第 2 有机溶剂的第 2 反应液,在不存在碱及酸的条件下进行搅拌而使其反应 (以下也记为“反应工序”)。

[0036]  $R_1-NHNH_2$  (1)

[0037] (上述通式 (1) 中,  $R_1$  表示可以被取代的碳原子数 1 ~ 6 的烷基)

[0038]



[0039] (上述通式(2)中,  $R_2$  表示氢原子或卤素原子,  $R_3$  表示氢原子、氟原子、或者可以被氯原子或氟原子取代的碳原子数 1 ~ 12 的烷基,  $R_4$  及  $R_5$  分别独立地表示碳原子数 1 ~ 6 的烷基)

[0040] 在通式(1)及(3)中,作为  $R_1$  所示的碳原子数 1 ~ 6 的烷基的具体例,可以举出:甲基、乙基、丙基、环丙基甲基、丁基、异丁基、戊基、己基等。这些烷基可以被卤素原子等取代。作为可以被取代的碳原子数 1 ~ 6 的烷基的具体例,可以举出:2-氯乙基、2-溴乙基、2-羟乙基、2,2,2-三氟乙基、3-氯丙基等。

[0041] 通式(1)所示的烷基肼可以直接使用通常可获取的产品,也可以使用通过公知的方法制造的产品。另外,这些烷基肼可以使用无水物、含水物、及水溶液中的任一种。

[0042] 在通式(2)及(3)中,作为  $R_2$  所示的卤素原子的具体例,可以举出:氟原子、氯原子、溴原子等。

[0043] 在通式(2)及(3)中,作为  $R_3$  所示的可以被氯原子或氟原子取代的碳原子数 1 ~ 12 的烷基的具体例,可以举出:三氟甲基、二氟甲基、一氯二氟甲基、五氟乙基、全氟丙基、全氟戊基、1,1,2,2,3,3,4,4,5,5-十氟戊基、全氟己基、全氟壬基、全氟癸基、全氟十二烷基等。

[0044] 在通式(2)中,作为  $R_4$  及  $R_5$  所示的碳原子数 1 ~ 6 的烷基的具体例,分别可以举出:甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、戊基、己基等。另外,在通式(3)中,作为  $R_4$  所示的碳原子数 1 ~ 6 的烷基的具体例,可以举出:甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、戊基、己基等。

[0045] 通式(2)所示的酰基乙酸酯衍生物可直接使用市售的产品,也可以使用按照通常的有机合成的方法制造的产品。例如,通过在乙酸酐的存在下使将含氟羧酸酯与乙酸酯进行克来森缩合(Claisen condensation)而得到的  $\beta$ -酮羧酸酯与原甲酸酯进行作用,从而可以容易地制造通式(2)所示的酰基乙酸酯衍生物。

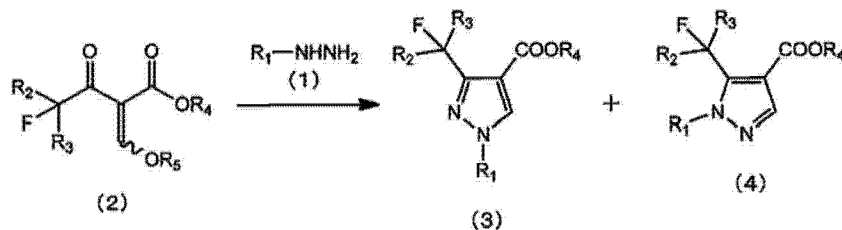
[0046] 在本发明的制造方法的反应工序中,通过例如滴加等方法在第 1 反应液中添加第 2 反应液,使第 1 反应液中所含的烷基肼与第 2 反应液中所含的酰基乙酸酯衍生物进行反应。在第 1 反应液中,同时含有通式(1)所示的烷基肼和第 1 有机溶剂。作为第 1 有机溶剂,例如,可以使用芳香族烃系溶剂及酯系溶剂中的至少任一种。作为芳香族烃系溶剂的具体例,可以举出:苯、甲苯、二甲苯、氯苯、二氯苯等。另外,作为酯系溶剂的具体例,可以举出:乙酸乙酯、乙酸丁酯、碳酸二甲酯等。在这些有机溶剂中,优选甲苯、二甲苯、及乙酸乙酯。

[0047] 在第 2 反应液中,同时含有通式(2)所示的酰基乙酸酯衍生物和第 2 有机溶剂。作为第 2 有机溶剂的具体例,包括优选的有机溶剂在内而可以举出与第 1 有机溶剂相同的有机溶剂。需要说明的是,第 1 有机溶剂与第 2 有机溶剂的种类可以相同也可以不同。

[0048] 在本发明的制造方法的反应工序中,在第 1 反应液中添加第 2 反应液,在不存在碱及酸的条件下进行搅拌而使其进行反应。通过在不存在碱及酸的条件使烷基肼与酰基乙

酸酯衍生物进行反应,从而可以有效地抑制所生成的 1-取代-3-氟烷基吡唑-4-羧酸酯被水解。因此,能够以高收率得到作为目标物的 1-取代-3-氟烷基吡唑-4-羧酸酯。进而,通过在第 1 反应液中添加第 2 反应液,即,在烷基肼比酰基乙酸酯衍生物过量的条件下使两者进行反应,可以提高下述通式 (3) 所示的目标化合物生成的比例(反应选择性)。

[0049]



[0050] (上述通式 (1)、(3) 及 (4) 中,  $R_1$  表示可以被取代的碳原子数 1 ~ 6 的烷基。上述通式 (2)、(3) 及 (4) 中,  $R_2$  表示氢原子或卤素原子,  $R_3$  表示氢原子、氟原子、或者可以被氯原子或氟原子取代的碳原子数 1 ~ 12 的烷基,  $R_4$  表示碳原子数 1 ~ 6 的烷基。另外,上述通式 (2) 中,  $R_5$  表示碳原子数 1 ~ 6 的烷基)

[0051] 另外,使第 1 有机溶剂与第 2 有机溶剂的总质量(有机溶剂的总质量)相对于酰基乙酸酯衍生物的质量为 1 ~ 60 倍、优选为 5 ~ 50 倍、进一步优选为 6 ~ 40 倍。即,通过使酰基乙酸酯衍生物在用有机溶剂适当稀释的状态下与烷基肼进行反应,可以提高反应选择性。

[0052] 进而,使第 1 有机溶剂的量占第 1 有机溶剂与第 2 有机溶剂的总量(有机溶剂的总量)的 40 ~ 95 质量%、优选 65 ~ 92 质量%、进一步优选 67 ~ 90 质量%。即,通过使第 1 反应液中所含的烷基肼与第 2 反应液中所含的酰基乙酸酯衍生物在分别适当稀释的状态下相互接触而进行反应,从而提高反应选择性。这样,通过适当地控制所使用的有机溶剂的量,即使未在碱存在下使烷基肼与酰基乙酸酯衍生物进行反应,也可以高选择性地生成两种位置异构体中作为目标的位置异构体的 1-取代-3-氟烷基吡唑-4-羧酸酯。

[0053] 需要说明的是,在本发明的制造方法中,并非一次性在第 1 反应液中添加第 2 反应液,而是利用滴加等方法花费适当的时间来慢慢地添加。由此,能更高选择性地生成作为目标的 1-取代-3-氟烷基吡唑-4-羧酸酯。具体而言,用 0.5 ~ 30 小时、优选 1 ~ 25 小时在第 1 反应液中添加含有酰基乙酸酯衍生物的第 2 反应液。如果添加所需的时间低于 0.5 小时,则反应选择性下降。另一方面,虽然添加所需的时间可以超过 30 小时,但有反应选择性的提高效果达到极限的倾向。需要说明的是,第 2 反应液中所含的酰基乙酸酯衍生物的量相对于第 1 反应液中的烷基肼通常为 0.8 ~ 1.2 摩尔当量、优选为 0.85 ~ 1.15 摩尔当量。

[0054] 反应工序中的反应温度优选设为  $-5 \sim 80^\circ\text{C}$ ,进一步优选设为  $0 \sim 60^\circ\text{C}$ 。如果反应温度低于  $-5^\circ\text{C}$ ,则有反应变得难以进行的倾向。另一方面,如果反应温度超过  $80^\circ\text{C}$ ,则有反应选择性下降的倾向。通过将反应温度控制在上述范围内,可以进一步提高收率及反应选择性。

[0055] 根据上述反应工序,可以以高选择性和高收率生成所述通式 (3) 与所述通式 (4) 所示的两种位置异构体中的所述通式 (3) 所示的位置异构体(目标化合物)。因此,只要在反应工序之后按照通常的有机合成的方法进行萃取操作等,就可以得到高纯度的目标化合

物。需要说明的是,在想要得到更高纯度的目标化合物时,可以根据需要进行重结晶、清洗、蒸馏等。

[0056] 实施例

[0057] 下面,基于实施例具体地说明本发明,但本发明并不限于这些实施例。需要说明的是,对于实施例、比较例中的“份”及“%”,只要没有特别说明即为质量基准。

[0058] (实施例 1)

[0059] 在具备温度计及搅拌器的 100mL 四口烧瓶中,加入甲苯 49.55g、及 13.5% 单甲基胂水溶液 15.92g(0.047mol),开始搅拌。使用定量泵在内温 5°C 下、用 16 小时在其中滴加下述式 (2-1) 所示的 2-乙氧基亚甲基-4,4-二氟乙酰乙酸乙酯 8.88g(0.040mol) 与甲苯 9.95g 的混合溶液。滴加结束后,在内温 5°C 下进一步搅拌 1 小时。对将水层与甲苯层进行分液而得到的甲苯层进行减压干燥,得到包含 1-甲基-3-二氟甲基吡唑-4-羧酸乙酯与 1-甲基-5-二氟甲基吡唑-4-羧酸乙酯的白色晶体 7.98g(收率 92.8%)。利用高效液相色谱法 (HPLC) 分析所得到的白色晶体,利用绝对标准曲线法进行定量,结果前者与后者的生成比(异构体比)为 97.4:2.6(HPLC 面积比)。其中,将 HPLC 图示于图 1。另外,HPLC 的条件如下所示。

[0060] • 柱:商品名“Inertsil ODS-3”(4.6×150mm, GL Science 公司制造)

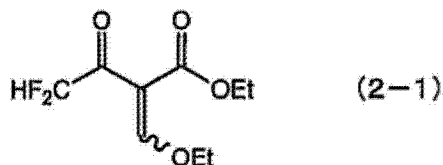
[0061] • 温度:40°C

[0062] • 流速:1.0mL/min

[0063] • 流动相:A 液;乙腈,B 液;0.2 体积% 乙酸水溶液,A:B=45:55

[0064] • 检测器(波长):220nm

[0065]



[0066] 在 30mL 带侧管的茄型烧瓶中投料所得到的白色晶体 7.00g,加入庚烷 10g 及丙酮 1.7g 之后,一边用磁力搅拌器进行搅拌一边加温至 70°C 而使白色晶体溶解。停止加温而慢慢地空气冷却至 25°C,结果析出了白色晶体。将所析出的白色晶体进行减压过滤之后,进行减压干燥,得到 1-甲基-3-二氟甲基吡唑-4-羧酸乙酯的白色晶体 5.99g。将所得到的白色晶体的通过 <sup>1</sup>H-NMR 得到的分析结果示于以下。

[0067] <sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>, TMS, ppm): δ 1.35(t, J=7.2Hz, 3H), 3.96(s, 3H), 4.31(q, J=7.2, 2H), 7.11(t, J=54, 1H), 7.90(s, 1H)

[0068] (实施例 2)

[0069] 在具备温度计及搅拌器的 50mL 四口烧瓶中,加入甲苯 4.45g、及 8.8% 单甲基胂水溶液 12.0g(0.022mol),开始搅拌。使用定量泵在内温 5°C 下、用 4 小时在其中滴加 2-乙氧基亚甲基-4,4-二氟乙酰乙酸乙酯的 50% 甲苯溶液 8.90g(0.02mol)。滴加结束后,将水层与甲苯层进行分液。对所得到的甲苯层进行减压干燥,得到包含 1-甲基-3-二氟甲基吡唑-4-羧酸乙酯与 1-甲基-5-二氟甲基吡唑-4-羧酸乙酯的白色晶体 3.90g(收率 95.5%)。利用高效液相色谱法 (HPLC) 分析所得到的白色晶体,结果前者与后者的生成比(异构体



比)为 94.1:5.9。

[0070] (实施例 3)

[0071] 在具备温度计及搅拌器的 50mL 四口烧瓶中,加入甲苯 8.60g、及 8.8% 单甲基胍水溶液 12.0g(0.022mol),开始搅拌。使用定量泵在内温 5℃下、用 4 小时在其中滴加 2-乙氧基亚甲基-4,4-二氟乙酰乙酸乙酯的 34% 甲苯溶液 13.1g(0.02mol)。滴加结束后,将水层与甲苯层进行分液。对所得到的甲苯层进行减压干燥,得到包含 1-甲基-3-二氟甲基吡唑-4-羧酸乙酯与 1-甲基-5-二氟甲基吡唑-4-羧酸乙酯的白色晶体 3.95g(收率 96.7%)。利用高效液相色谱法(HPLC)分析所得到的白色晶体,结果前者与后者的生成比(异构体比)为 94.1:5.9。

[0072] (实施例 4)

[0073] 在具备温度计及搅拌器的 50mL 四口烧瓶中,加入甲苯 18.00g、及 13.1% 单甲基胍水溶液 8.00g(0.022mol),开始搅拌。使用定量泵在内温 5℃下、用 24 小时在其中滴加 2-乙氧基亚甲基-4,4-二氟乙酰乙酸乙酯的 34% 甲苯溶液 13.10g(0.02mol)。滴加结束后,将水层与甲苯层进行分液。对所得到的甲苯层进行减压干燥,得到包含 1-甲基-3-二氟甲基吡唑-4-羧酸乙酯与 1-甲基-5-二氟甲基吡唑-4-羧酸乙酯的白色晶体 4.00g(收率 98.0%)。利用高效液相色谱法(HPLC)分析所得到的白色晶体,结果前者与后者的生成比(异构体比)为 98.9:1.1。

[0074] (实施例 5)

[0075] 在具备温度计及搅拌器的 100mL 四口烧瓶中,加入甲苯 24.8g、及 13.5% 单甲基胍水溶液 7.96g(0.023mol),开始搅拌。使用定量泵在内温 5℃下、用 0.5 小时在其中滴加 2-乙氧基亚甲基-4,4-二氟乙酰乙酸乙酯 4.92g(Net4.44g,0.020mol)及甲苯 4.92g 的混合溶液。滴加结束后,将水层与甲苯层进行分液。对所得到的甲苯层进行减压干燥,得到包含 1-甲基-3-二氟甲基吡唑-4-羧酸乙酯与 1-甲基-5-二氟甲基吡唑-4-羧酸乙酯的白色晶体 3.68g(收率 90.0%)。利用高效液相色谱法(HPLC)分析所得到的白色晶体,结果前者与后者的生成比(异构体比)为 91.5:8.5。

[0076] (实施例 6)

[0077] 在具备温度计及搅拌器的 100mL 四口烧瓶中,加入甲苯 24.8g、及 13.5% 单甲基胍水溶液 7.96g(0.023mol),开始搅拌。使用定量泵在内温 50℃下、用 22 小时在其中滴加 2-乙氧基亚甲基-4,4-二氟乙酰乙酸乙酯 4.92g(Net4.44g,0.020mol)及甲苯 4.97g 的混合溶液。滴加结束后,将水层与甲苯层进行分液。对所得到的甲苯层进行减压干燥,得到包含 1-甲基-3-二氟甲基吡唑-4-羧酸乙酯与 1-甲基-5-二氟甲基吡唑-4-羧酸乙酯的黄色油 3.86g(收率 94.5%)。利用高效液相色谱法(HPLC)分析所得到的黄色油,结果前者与后者的生成比(异构体比)为 94.2:5.8。

[0078] (实施例 7)

[0079] 在具备温度计及搅拌器的 100mL 四口烧瓶中,加入甲苯 24.8g、及 13.5% 单甲基胍水溶液 7.96g(0.023mol),开始搅拌。使用定量泵在内温 5℃下、用 1 小时在其中滴加 2-乙氧基亚甲基-4,4-二氟乙酰乙酸乙酯 4.92g(Net4.44g,0.020mol)及甲苯 4.97g 的混合溶液。滴加结束后,将水层与甲苯层进行分液。对所得到的甲苯层进行减压干燥,得到包含 1-甲基-3-二氟甲基吡唑-4-羧酸乙酯与 1-甲基-5-二氟甲基吡唑-4-羧酸乙酯的白色

晶体 3.86g(收率 94.5%)。利用高效液相色谱法 (HPLC) 分析所得到的白色晶体,结果前者与后者的生成比(异构体比)为 97.6:2.4。

[0080] (实施例 8)

[0081] 在具备温度计及搅拌器的 200mL 四口烧瓶中,加入甲苯 79.92g、及 13.5% 单甲基胍水溶液 7.96g(0.023mol),开始搅拌。使用定量泵在内温 5℃下、用 18 小时在其中滴加 2-乙氧基亚甲基-4,4-二氟乙酰乙酸乙酯 4.92g(Net4.44g,0.020mol) 及甲苯 8.88g 的混合溶液。滴加结束后,将水层与甲苯层进行分液。对所得到的甲苯层进行减压干燥,得到包含 1-甲基-3-二氟甲基吡唑-4-羧酸乙酯与 1-甲基-5-二氟甲基吡唑-4-羧酸乙酯的白色晶体 4.00g(收率 98.0%)。利用高效液相色谱法 (HPLC) 分析所得到的白色晶体,结果前者与后者的生成比(异构体比)为 98.9:1.1。

[0082] (实施例 9)

[0083] 在具备温度计及搅拌器的 300mL 四口烧瓶中,加入甲苯 155.40g、及 13.5% 单甲基胍水溶液 7.96g(0.023mol),开始搅拌。使用定量泵在内温 5℃下、用 23 小时在其中滴加 2-乙氧基亚甲基-4,4-二氟乙酰乙酸乙酯 4.92g(Net4.44g,0.020mol) 及甲苯 22.20g 的混合溶液。滴加结束后,将水层与甲苯层进行分液。对所得到的甲苯层进行减压干燥,得到包含 1-甲基-3-二氟甲基吡唑-4-羧酸乙酯与 1-甲基-5-二氟甲基吡唑-4-羧酸乙酯的白色晶体 4.04g(收率 99.0%)。利用高效液相色谱法 (HPLC) 分析所得到的白色晶体,结果前者与后者的生成比(异构体比)为 99.0:1.0。

[0084] (实施例 10)

[0085] 在具备温度计及搅拌器的 50mL 四口烧瓶中,加入乙酸乙酯 24.78g、及 13.5% 单甲基胍水溶液 7.96g(0.023mol),开始搅拌。使用定量泵在内温 5℃下、用 16 小时在其中滴加 2-乙氧基亚甲基-4,4-二氟乙酰乙酸乙酯 4.92g(Net4.44g,0.020mol) 及乙酸乙酯 4.97g 的混合溶液。滴加结束后,将水层与乙酸乙酯层进行分液。对所得到的乙酸乙酯层进行减压干燥,得到包含 1-甲基-3-二氟甲基吡唑-4-羧酸乙酯与 1-甲基-5-二氟甲基吡唑-4-羧酸乙酯的浅黄色晶体 3.91g(收率 95.8%)。利用高效液相色谱法 (HPLC) 分析所得到的浅黄色晶体,结果前者与后者的生成比(异构体比)为 94.7:5.3。

[0086] (实施例 11)

[0087] 在具备温度计及搅拌器的 50mL 四口烧瓶中,加入邻二甲苯 24.8g、及 13.5% 单甲基胍水溶液 7.96g(0.023mol),开始搅拌。使用定量泵在内温 5℃下、用 22 小时在其中滴加 2-乙氧基亚甲基-4,4-二氟乙酰乙酸乙酯 4.92g(Net4.44g,0.020mol) 及邻二甲苯 4.97g 的混合溶液。滴加结束后,将水层与邻二甲苯层进行分液。对所得到的邻二甲苯层进行减压干燥,得到包含 1-甲基-3-二氟甲基吡唑-4-羧酸乙酯与 1-甲基-5-二氟甲基吡唑-4-羧酸乙酯的橘黄色晶体 3.59g(收率 87.9%)。利用高效液相色谱法 (HPLC) 分析所得到的橘黄色晶体,结果前者与后者的生成比(异构体比)为 94.5:5.5。

[0088] (实施例 12)

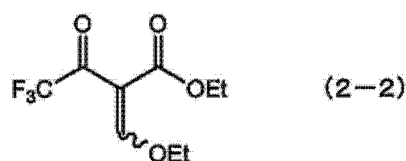
[0089] 在具备温度计及搅拌器的 50mL 四口烧瓶中,加入甲苯 8.60g、及 35% 单乙基胍水溶液 3.78g(0.022mol),开始搅拌。使用定量泵在内温 5℃下、用 4 小时在其中滴加 2-乙氧基亚甲基-4,4-二氟乙酰乙酸乙酯的 34% 甲苯溶液 13.1g(0.02mol)。滴加结束后,将水层与甲苯层进行分液。对所得到的甲苯层进行减压干燥,得到包含 1-乙基-3-二氟甲基吡

唑-4-羧酸乙酯与1-乙基-5-二氟甲基吡唑-4-羧酸乙酯的白色晶体4.15g(收率95.1%)。利用高效液相色谱法(HPLC)分析所得到的白色晶体,结果前者与后者的生成比(异构体比)为96.5:3.5。

[0090] (实施例13)

[0091] 在具备温度计及搅拌器的50mL四口烧瓶中,加入甲苯8.60g及8.8%单甲基胍水溶液12.0g(0.022mol),开始搅拌。使用定量泵在内温5℃下、用4小时在其中滴加下述式(2-2)所示的2-乙氧基亚甲基-4,4,4-三氟乙酰乙酸乙酯的34%甲苯溶液14.1g(0.02mol)。滴加结束后,将水层与甲苯层进行分液。对所得到的甲苯层进行减压干燥,得到包含1-甲基-3-三氟甲基吡唑-4-羧酸乙酯与1-甲基-5-三氟甲基吡唑-4-羧酸乙酯的白色晶体4.30g(收率96.8%)。利用高效液相色谱法(HPLC)分析所得到的白色晶体,结果前者与后者的生成比(异构体比)为96.1:3.9。

[0092]



[0093] (实施例14)

[0094] 在具备温度计及搅拌器的50mL四口烧瓶中,加入甲苯8.60g、及35%单乙基胍水溶液3.78g(0.022mol),开始搅拌。使用定量泵在内温5℃下、用4小时在其中滴加2-乙氧基亚甲基-4,4,4-三氟乙酰乙酸乙酯的34%甲苯溶液14.1g(0.02mol)。滴加结束后,将水层与甲苯层进行分液。对所得到的甲苯层进行减压干燥,得到包含1-乙基-3-三氟甲基吡唑-4-羧酸乙酯与1-乙基-5-三氟甲基吡唑-4-羧酸乙酯的白色晶体4.50g(收率95.3%)。利用高效液相色谱法(HPLC)分析所得到的白色晶体,结果前者与后者的生成比(异构体比)为96.4:3.6。

[0095] (比较例1)

[0096] 在具备温度计及搅拌器的50mL四口烧瓶中,加入甲苯24.8g、及13.5%单甲基胍水溶液7.96g(0.023mol),开始搅拌。在内温5℃下、用5分钟在其中滴加2-乙氧基亚甲基-4,4-二氟乙酰乙酸乙酯4.92g(Net4.44g,0.020mol)及甲苯4.97g的混合溶液。滴加结束后,将水层与甲苯层进行分液。对所得到的甲苯层进行减压干燥,得到包含1-甲基-3-二氟甲基吡唑-4-羧酸乙酯与1-甲基-5-二氟甲基吡唑-4-羧酸乙酯的黄橙色晶体4.04g(收率81.9%)。利用高效液相色谱法(HPLC)分析所得到的黄橙色晶体,结果前者与后者的生成比(异构体比)为83.7:16.3。需要说明的是,将HPLC图示于图2。

[0097] (比较例2)

[0098] 在具备温度计及搅拌器的50mL四口烧瓶中,加入35%单甲基胍水溶液2.90g(0.022mol),开始搅拌。在内温5℃下、用5分钟在其中滴加2-乙氧基亚甲基-4,4-二氟乙酰乙酸乙酯4.45g。滴加结束后,将水层进行分液而去除,得到包含1-甲基-3-二氟甲基吡唑-4-羧酸乙酯与1-甲基-5-二氟甲基吡唑-4-羧酸乙酯的红褐色油3.6g(收率45%)。利用高效液相色谱法(HPLC)分析所得到的红褐色油,结果前者与后者的生成比(异构体比)为77.8:22.2。

[0099] (比较例 3)

[0100] 在具备温度计及搅拌器的 50mL 四口烧瓶中,加入甲苯 0.89g、及 13.5% 单甲基胍水溶液 15.92g(0.046mol),开始搅拌。使用定量泵在内温 5℃ 下、用 1 小时在其中滴加 2-乙氧基亚甲基-4,4-二氟乙酰乙酸乙酯 9.84g(Net8.88g,0.040mol) 及甲苯 0.89g 的混合溶液。需要说明的是,滴加结束时反应液中析出有奶油色的晶体。滴加结束后使反应液恢复至室温,结果晶体溶解而成为乳液。加入甲苯 10g 而进行萃取,对所得到的甲苯层进行减压干燥,得到包含 1-甲基-3-二氟甲基吡唑-4-羧酸乙酯与 1-甲基-5-二氟甲基吡唑-4-羧酸乙酯的橘黄色晶体 7.73g(收率 65.7%)。利用高效液相色谱法(HPLC)分析所得到的橘黄色晶体,结果前者与后者的生成比(异构体比)为 89.0:11.0。

[0101] (比较例 4)

[0102] 在具备温度计及搅拌器的 50mL 四口烧瓶中,加入甲苯 0.89g、及 13.5% 单甲基胍水溶液 15.92g(0.046mol),开始搅拌。使用定量泵在内温 5℃ 下、用 24 小时在其中滴加 2-乙氧基亚甲基-4,4-二氟乙酰乙酸乙酯 9.84g(Net8.88g,0.040mol) 及甲苯 0.89g 的混合溶液。需要说明的是,滴加结束时反应液中析出有奶油色的晶体。滴加结束后使反应液恢复至室温,结果晶体溶解而成为乳液。加入甲苯 10g 而进行萃取,对所得到的甲苯层进行减压干燥,得到包含 1-甲基-3-二氟甲基吡唑-4-羧酸乙酯与 1-甲基-5-二氟甲基吡唑-4-羧酸乙酯的橘黄色晶体 6.98g(收率 70.4%)。利用高效液相色谱法(HPLC)分析所得到的橘黄色晶体,结果前者与后者的生成比(异构体比)为 85.0:15.0。

[0103] (比较例 5)

[0104] 在具备温度计及搅拌器的 100mL 四口烧瓶中,加入水 8.67g、48% 氢氧化钠水溶液 1.68g、及 35% 单甲基胍水溶液 4.08g(0.031mol),开始搅拌。在内温 50℃ 下、用 5 分钟在其中滴加 2-乙氧基亚甲基-4,4-二氟乙酰乙酸乙酯 4.44g(0.020mol) 及甲苯 38.5g 的混合溶液。滴加结束后,在内温 50℃ 下搅拌 10 分钟。接着,将水层与甲苯层进行分液,对所得到的甲苯层进行减压干燥,得到包含 1-甲基-3-二氟甲基吡唑-4-羧酸乙酯与 1-甲基-5-二氟甲基吡唑-4-羧酸乙酯的浅卡其色晶体 2.94g。利用高效液相色谱法(HPLC)分析所得到的浅卡其色晶体,利用绝对标准曲线法进行定量,结果收率为 72.0%,前者与后者的生成比(异构体比)为 99.1:0.9。需要说明的是,利用 HPLC 对进行分液而得到的水层进行分析,结果以收率 23.7% 含有作为 1-甲基-3-二氟甲基吡唑-4-羧酸乙酯的水解产物的 1-甲基-3-二氟甲基吡唑-4-羧酸。

[0105] 将上述实施例 1~14 及比较例 1~5 的反应条件等、收率、及异构体比归纳示于表 1 及 2。

[0106] 表 1

[0107]

	第 1 反应液				第 2 反应液							第 1 有机溶剂 + 第 2 有机溶剂 (g)
	烷基肼		第 1 有机溶剂		酰基乙酸酯衍生物				第 2 有机溶剂			
	R <sub>1</sub>	量(g)	种类	量(g)	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	R <sub>5</sub>	量(g)	种类	量(g)	
实施例 1	Me	2.15	甲苯	49.55	F	H	Et	Et	8.88	甲苯	9.95	59.5
实施例 2	Me	1.05	甲苯	4.45	F	H	Et	Et	4.45	甲苯	4.45	8.9
实施例 3	Me	1.05	甲苯	8.60	F	H	Et	Et	4.45	甲苯	8.65	17.3
实施例 4	Me	1.05	甲苯	18.00	F	H	Et	Et	4.45	甲苯	8.65	26.7
实施例 5	Me	1.07	甲苯	24.80	F	H	Et	Et	4.44	甲苯	4.92	29.7
实施例 6	Me	1.07	甲苯	24.80	F	H	Et	Et	4.44	甲苯	4.97	29.8
实施例 7	Me	1.07	甲苯	24.80	F	H	Et	Et	4.44	甲苯	4.97	29.8
实施例 8	Me	1.07	甲苯	79.92	F	H	Et	Et	4.44	甲苯	8.88	88.8
实施例 9	Me	1.07	甲苯	155.40	F	H	Et	Et	4.44	甲苯	22.20	177.6
实施例 10	Me	1.07	乙酸乙酯	24.78	F	H	Et	Et	4.44	乙酸乙酯	4.97	29.8
实施例 11	Me	1.07	邻二甲苯	24.80	F	H	Et	Et	4.44	邻二甲苯	4.97	29.8
实施例 12	Et	1.32	甲苯	8.60	F	H	Et	Et	4.45	甲苯	8.65	17.3
实施例 13	Me	1.05	甲苯	8.60	F	F	Et	Et	4.79	甲苯	9.31	17.9
实施例 14	Et	1.32	甲苯	8.60	F	F	Et	Et	4.79	甲苯	9.31	17.9
比较例 1	Me	1.07	甲苯	24.80	F	H	Et	Et	4.44	甲苯	4.92	29.7
比较例 2	Me	1.01	-	-	F	H	Et	Et	4.45	-	-	-
比较例 3	Me	2.15	甲苯	0.89	F	H	Et	Et	8.88	甲苯	0.89	1.8
比较例 4	Me	2.15	甲苯	0.89	F	H	Et	Et	8.88	甲苯	0.89	1.8
比较例 5*	Me	1.43	-	-	F	H	Et	Et	4.44	甲苯	38.50	38.5

[0108] \*1 :在 NaOH 存在下进行反应

[0109] 表 2

[0110]

	(第1有机溶剂+第2有机溶剂)/酰基乙酸酯衍生物(倍)	第1有机溶剂/(第1有机溶剂+第2有机溶剂)(%)	滴加时间(h)	温度(°C)	收率(%)	异构体比(%)	
						*1	*2
实施例1	6.7	83.3	16	5	92.8	97.4	2.6
实施例2	2.0	50.0	4	5	95.5	94.1	5.9
实施例3	3.9	49.9	4	5	96.7	96.9	3.1
实施例4	6.0	67.5	24	5	98.0	98.9	1.1
实施例5	6.7	83.5	0.5	5	90.0	91.5	8.5
实施例6	6.7	83.2	22	50	94.5	94.2	5.8
实施例7	6.7	83.2	1	5	94.5	97.6	2.4
实施例8	20.0	90.0	18	5	98.0	98.9	1.1
实施例9	40.0	87.5	23	5	99.0	99.0	1.0
实施例10	6.7	83.4	16	5	95.8	94.7	5.3
实施例11	6.7	83.5	22	5	87.9	94.5	5.5
实施例12	3.9	49.9	4	5	95.1	96.5	3.5
实施例13	3.7	48.0	4	5	96.8	96.1	3.9
实施例14	3.7	48.0	4	5	95.3	96.4	3.6
比较例1	6.7	83.5	0.08	5	81.9	83.7	16.3
比较例2	-	-	0.08	5	45.0	77.8	22.2
比较例3	0.2	50.0	1	5	65.7	89.0	11.0
比较例4	0.2	50.0	24	5	70.4	85.0	15.0
比较例5	8.7	-	0.08	50	72.0	99.1	0.9

[0111] \*1 : 1-取代-3-氟烷基吡唑-4-羧酸酯

[0112] \*2 : 1-取代-5-氟烷基吡唑-4-羧酸酯

[0113] 产业上的可利用性

[0114] 本发明的制造方法适合作为工业制造用作药品及农药的合成中间体等有用的1-取代-3-氟烷基吡唑-4-羧酸酯的方法。

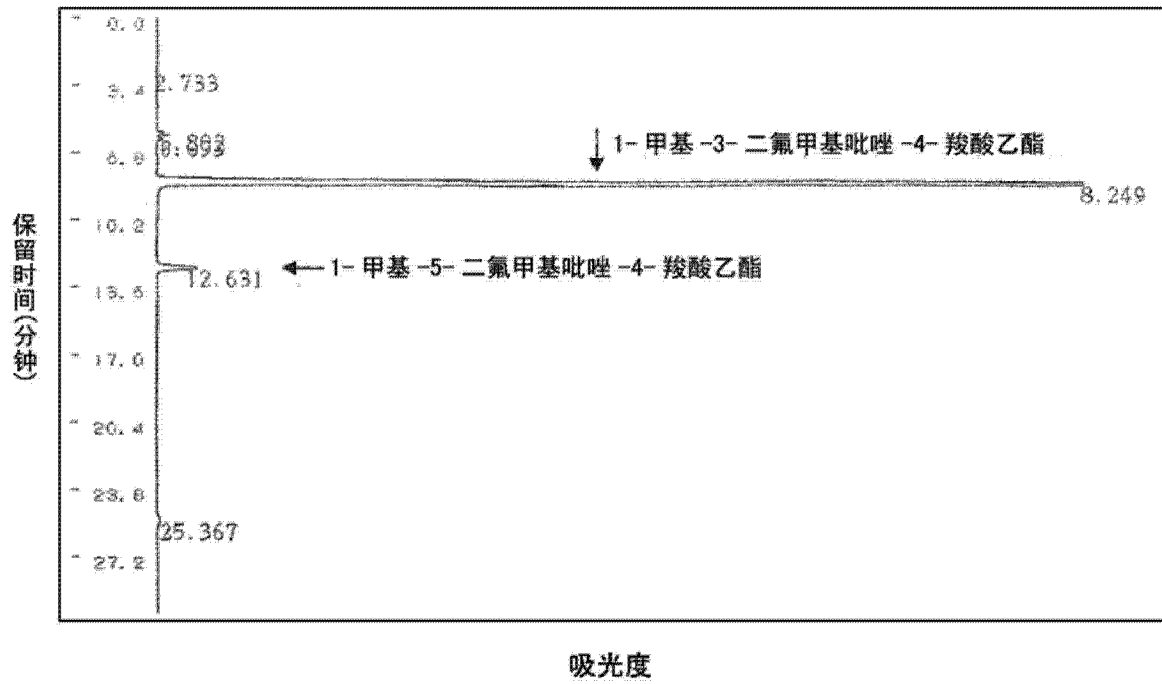


图 1

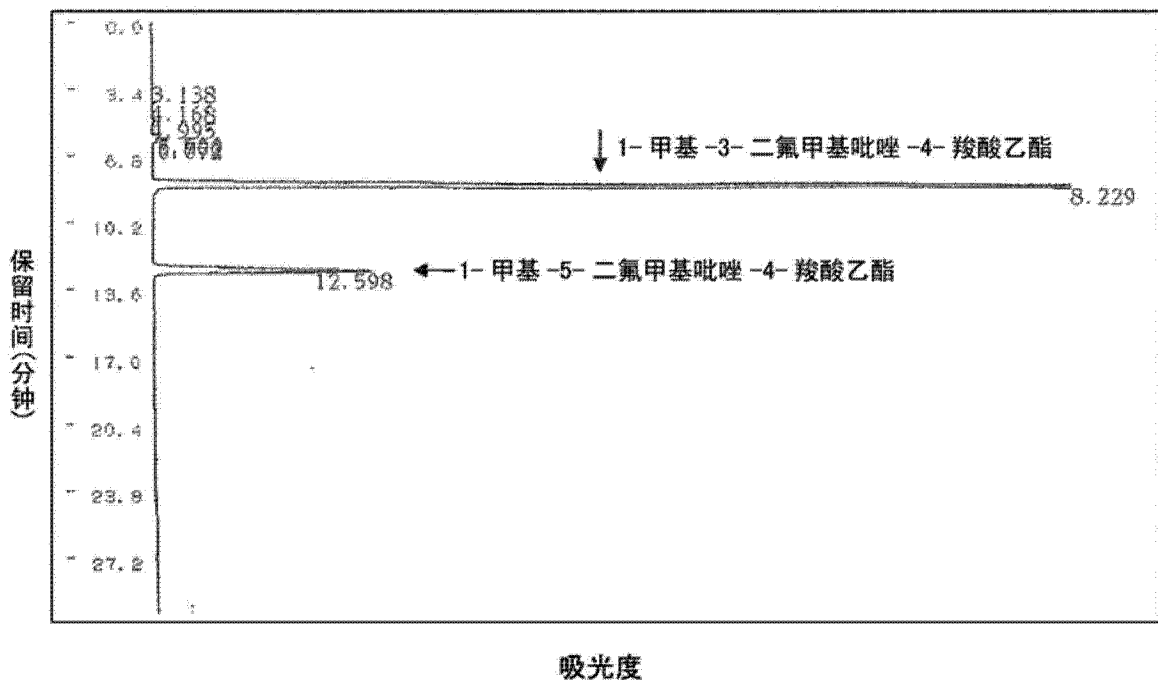


图 2