



(19) 中華民國智慧財產局

(12) 發明說明書公開本

(11) 公開編號：200920741

(43) 公開日：中華民國98(2009)年5月16日

(21) 申請案號：097135546

(22) 申請日：中華民國97(2008)年9月17日

(51) Int. Cl. : **C07D307/58 (2006.01)**

(30) 優先權主張：2007/09/18

歐洲專利局

07116639.1

(71) 申請人：拜耳作物科學股份有限公司 BAYER CROPSCIENCE AKTIENGESELLSCHAFT
德國

(72) 發明人：諾伯特 LUI, NORBERT；韓瑞奇 HEINRICH, JENS-DIETMAR

(72) 代理人：林秋琴；何愛文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：9 項 圖式數：0 共 34 頁

(54) 名稱

製備 4-氨基丁-2-烯酸內酯之方法 (二)

PROCESS FOR PREPARING 4-AMINO BUT-2-ENOLIDES

(57) 摘要

本案敘述一種用以製備4-氨基丁-2-烯酸內酯之方法，以及依據本發明之方法中所經歷或是所使用的對應中間體或起始化合物。



(19) 中華民國智慧財產局

(12) 發明說明書公開本

(11) 公開編號：200920741

(43) 公開日：中華民國98(2009)年5月16日

(21) 申請案號：097135546

(22) 申請日：中華民國97(2008)年9月17日

(51) Int. Cl. : **C07D307/58 (2006.01)**

(30) 優先權主張：2007/09/18

歐洲專利局

07116639.1

(71) 申請人：拜耳作物科學股份有限公司 BAYER CROPSCIENCE AKTIENGESELLSCHAFT
德國

(72) 發明人：諾伯特 LUI, NORBERT；韓瑞奇 HEINRICH, JENS-DIETMAR

(72) 代理人：林秋琴；何愛文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：9 項 圖式數：0 共 34 頁

(54) 名稱

製備 4-氨基丁-2-烯酸內酯之方法 (二)

PROCESS FOR PREPARING 4-AMINO BUT-2-ENOLIDES

(57) 摘要

本案敘述一種用以製備 4-氨基丁-2-烯酸內酯之方法，以及依據本發明之方法中所經歷或是所使用的對應中間體或起始化合物。

六、發明說明：

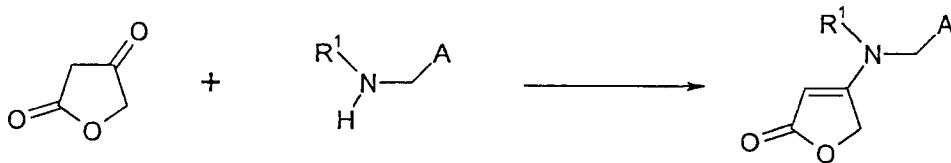
【發明所屬之技術領域】

本發明關於一種用以製備 4-胺基丁-2-烯酸內酯之方法，以及依據本發明之方法中所經歷或是所使用的對應中間體或起始化合物。本發明另提供用以製備該等中間體和起始化合物的方法。

【先前技術】

從 EP 0 539 588 A1 可得知特定之經取代 4-胺基丁-2-烯酸內酯化合物為具有殺蟲活性的化合物。此外，國際專利申請案 WO 2007/115644、WO 2007/115643 和 WO 2007/115646 述及具有殺蟲活性之相關 4-胺基丁-2-烯酸內酯化合物。

一般而言，烯胺羰基化合物係依據下述流程 1 而從特窗酸(tetronic acid)和一種胺合成出來。此一程序敘述於例如 EP 0 539 588 A1 以及 Heterocycles Vol. 27, No.8, 第 1907 至 1923 頁(1988)中。

流程 1：

特定言之，此一程序的缺點在於需要無水特窗酸作為一種起始化合物，而無水特窗酸的製備不容易且耗費甚巨。

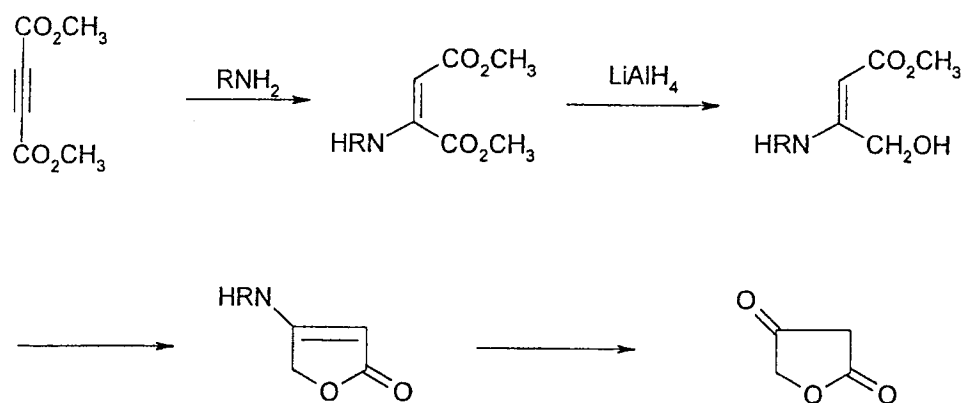
例如，特窗酸通常經由一溴化作用和後續氫化作用而從乙醯乙酸乙酯製得(參見 Synthetic Communication, 11(5), 第 385 至 390 頁(1981))。從乙醯乙酸乙酯製成特窗酸的總產率低於 40%，使得該方法從產業角度而言較不具吸引力。

瑞士專利第 503 722 號敘述另一種用於製備特窗酸的方法。在此方法中，4-氯乙醯乙酸乙酯與一芳香胺進行反應而得 3-芳基胺基巴豆酸內酯，並隨後藉由利用無機酸加以處理而釋出特窗酸。此種方法的缺點在於特窗酸只可能藉由高真空昇華技術來單離，使得此方法從產業角度而言太不具吸引力。

EP 0 153 615 A 中敘述另一種用於製備特窗酸的方法，其中起始化合物為 2,4-二氯乙醯乙酸酯。此種同樣屬於多階段且又複雜的方法亦同樣地僅以一為 65%之中度總產率生成所欲化合物。

Tetrahedron Letters, No.31, 第 2683 至 2684 頁(1974) 中述及特窗酸和一對應烯胺羰基化合物的製備方法。所述合成方法被重新繪示於下述流程 2 中。所使用的反應物為丁炔二酸二甲酯。

流程 2：



此種方法的一個缺點在於僅有 30% 之低總產率以及必須使用諸如四氫化鋁 (LiAlH₄) 等高成本反應物作為試劑。

為先前技術所揭露的另一種方法是從特窗酸甲酯製得 4-胺基丁-2-烯酸內酯 (J. Heterocyclic Chem., 21, 1753 (1984))。就此種方法而言，所使用的起始化合物為高成本的 4-溴-3-甲氧基丁-3-烯甲酸酯。

另一方法是令一種 4-氯乙醯乙酸酯與胺進行反應 (Heterocycles, Vol. 27, No. 8, 1988, 第 1907 至 1923 頁)。生成胺基咪喃的反應係在單一步驟中進行。胺與冰醋酸一同加入 4-氯乙醯乙酸酯配於苯內之溶液中，並將所得混合物迴流加熱數小時。在此合成反應中，4-甲基胺基-2(5H)-咪喃酮的產率僅有 40%。

EP 0 123 095 A 揭露一種方法，其中特窗酸醯胺是從 3-胺基-4-乙醯氧基巴豆酸酯製備出。3-胺基-4-乙醯氧基巴豆酸酯成本昂貴且不易製備，因而此種方法不可能達成具經濟可行性的合成程序。

另一種方法是從丙二酸酯和氯乙醯氯製備出特窗

酸，其載述於 J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1 (1972), No. 9/10, 第 1225 至 1231 頁。此種方法以僅為 43% 之產率生成所欲之標的化合物。

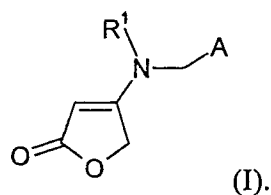
前述國際專利申請案 WO 2007/115644 敘述藉由令
5 4-[[[(6-氯吡啶-3-基)甲基]胺基]呋喃-2(5H)-酮與 3-溴-1,1-
二氯丙-1-烯進行反應，而製備出諸如 4-[[[(6-氯吡啶-3-基)
甲基](3,3-二氯丙-2-烯-1-基)胺基]呋喃-2(5H)-酮等 4-胺基
丁-2-烯酸內酯的方法(參見製備例，方法 2，實例(3))。
WO 2007/115644 亦敘述藉由令 4-[[[(2-氯乙基)胺基]呋喃
10 -2(5H)-酮與 2-氯-5-氯甲基吡啶進行反應，而製備出諸如
4-[[[(6-氯吡啶-3-基)甲基](3,3-二氯丙-2-烯-1-基)胺基]呋
喃-2(5H)-酮等 4-胺基丁-2-烯酸內酯的方法(參見製備例，
方法 3，實例(4))。該等反應較佳為在具有鋰或鈉之氫化
物下進行。這些材料通常成本高昂，同時基於安全理由而
15 不易操作。

基於此一先前技術，本發明之一個目的在於提供一種
在實施上較為簡單且不昂貴的方法，以製備出 4-胺基丁-2-
烯酸內酯化合物。可藉由此種所欲方法所得到的 4-胺基丁
-2-烯酸內酯化合物係較佳為以高產率及高純度製得。特定
20 言之，所希望的方法應能夠在不需進行複雜的純化方法之
下獲得所欲標的化合物。

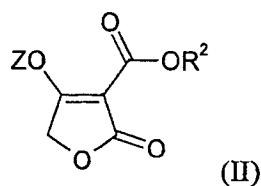
【發明內容】

此一目的係藉由一種用以製備具有通式(I)之 4-胺基

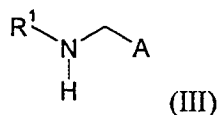
丁-2-烯酸內酯化化合物的方法來達成：



依據本發明之方法的特徵在於，令具有通式(II)之化合物



與具有通式(III)之胺進行反應



其中個別基團係界定如後：

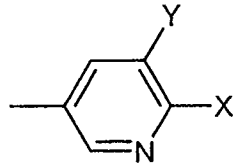
R¹ 為氫、烷基、鹵烷基、烯基、鹵烯基、炔基、環烷基、
環烷基烷基、鹵環烷基、烷氧基、烷氧基烷基、鹵環
烷基烷基或芳烷基；

R² 為烷基、芳基或芳烷基；

Z 為氫、一鹼金族金屬或一鹼土族金屬；

A 為吡啶-2-基或吡啶-4-基，或為任擇地被氟、氯、溴、
甲基、三氟甲基或三氟甲氧基所 6-取代的吡啶-3-基，
或為任擇地被氯或甲基所 6-取代的嗒吡-3-基，或為吡
吡-3-基，或為 2-氯吡吡-5-基，抑或為任擇地被氯或
甲基所 2-取代的 1,3-噻唑-5-基，或是
任擇地被氟、氯、溴、氰基、硝基、C₁-C₄-烷基(任擇

地被氟及/或氯所取代)、 C_1-C_3 -烷基硫基(任擇地被氟及/或氯所取代)或 C_1-C_3 -烷基磺基(任擇地被氟及/或氯所取代)所取代的嘧啶基、吡啶基、噻吩基、呋啶基、異呋啶基、1,2,4-呋二啶基、異噻啶基、1,2,4-三啶基或 1,2,5-噻二啶基，或是



其中

X 為鹵素、烷基或鹵烷基，以及

Y 為鹵素、烷基、鹵烷基、鹵烷氧基、疊氮基或氰基。

因此，本發明係藉由令具有通式(II)之對應特窗酸酯與具有通式(III)之胺進行反應，以製備出具有通式(I)的所欲 4-胺基丁-2-烯酸內酯化合物。具有通式(I)的所欲 4-胺基丁-2-烯酸內酯化合物係在創新之反應條件以及較佳之反應條件下獲得，這些反應條件被詳述於後且具有良好的產率及高純度，以致於依據本發明之方法得以克服習用方法的前述缺點。一般而言，所欲化合物所獲取的純度使得全面性地操作直接反應產物成為不必要。

前述通式(I)和(III)中所示 A 基團的較佳、特佳和極佳定義係闡述於後。

A 較佳為選自於由下列所構成之群組中：6-氟吡啶-3-基、6-氯吡啶-3-基、6-溴吡啶-3-基、6-甲基吡啶-3-基、6-三氟甲基吡啶-3-基、6-三氟甲氧基吡啶-3-基、6-氯-1,4-嗒吡啶-3-基、6-甲基-1,4-嗒吡啶-3-基、2-氯-1,3-

噻唑-5-基或 2-甲基-1,3-噻唑-5-基、2-氣嘧啶-5-基、
 2-三氟甲基嘧啶-5-基、5,6-二氣吡啶-3-基、5-氣-6-氣
 吡啶-3-基、5-溴-6-氣吡啶-3-基、5-碘-6-氣吡啶-3-基、
 5-氣-6-氣吡啶-3-基、5,6-二氣吡啶-3-基、5-溴-6-氣吡
 5 啶-3-基、5-碘-6-氣吡啶-3-基、5-氣-6-溴吡啶-3-基、
 5-氣-6-溴吡啶-3-基、5,6-二溴吡啶-3-基、5-氣-6-碘吡
 啶-3-基、5-氣-6-碘吡啶-3-基、5-溴-6-碘吡啶-3-基、
 5-甲基-6-氣吡啶-3-基、5-甲基-6-氣吡啶-3-基、5-甲基
 -6-溴吡啶-3-基、5-甲基-6-碘吡啶-3-基、5-二氟甲基-6-
 10 氣吡啶-3-基、5-二氟甲基-6-氣吡啶-3-基、5-二氟甲基
 -6-溴吡啶-3-基以及 5-二氟甲基-6-碘吡啶-3-基。

A 更佳為選自於由下列所構成之群組中：6-氣吡啶-3-
 基、6-氣吡啶-3-基、6-溴吡啶-3-基、6-氣-1,4-嗒吡-3-
 基、2-氣-1,3-噻唑-5-基、2-氣嘧啶-5-基、5-氣-6-氣吡
 15 啶-3-基、5,6-二氣吡啶-3-基、5-溴-6-氣吡啶-3-基、5-
 氣-6-溴吡啶-3-基、5-氣-6-溴吡啶-3-基、5,6-二溴吡啶
 -3-基、5-甲基-6-氣吡啶-3-基、5-氣-6-碘吡啶-3-基以
 及 5-二氟甲基-6-氣吡啶-3-基。

A 最佳為選自於由下列所構成之群組中：6-氣吡啶-3-
 20 基、6-溴吡啶-3-基、6-氣-1,4-嗒吡-3-基、2-氣-1,3-噻
 唑-5-基、5-氣-6-氣吡啶-3-基以及 5-氣-6-溴吡啶-3-基。

前述通式(II)中所示 Z、R¹ 和 R² 基團的較佳、特佳和
 極佳定義係闡述於後。

Z 較佳為選自於由鹼金族金屬及氫所構成之群組中；

Z 更佳為選自於由氫、鈉及鉀所構成之群組中；

Z 最佳為鈉或氫；

R¹ 較佳為選自於由下列所構成之群組中：氫、烷基、鹵
5 烷基、烯基、鹵烯基、炔基、環烷基、環烷基烷基、
鹵環烷基、鹵環烷基烷基以及烷氧基烷基。

R¹ 更佳為選自於由下列所構成之群組中：甲基、乙基、
丙基、乙烯基、烯丙基、炔丙基、環丙基、烷氧基烷
基、2-氟乙基、2,2-二氟乙基以及 2-氟環丙基。

R¹ 最佳為選自於由下列所構成之群組中：甲基、乙基、
10 正丙基、正丙-2-烯基、正丙-2-炔基、環丙基、甲氧基
乙基、2-氟乙基以及 2,2-二氟乙基。

R² 較佳為選自於由 C₁-C₁₂-烷基、C₆-芳基及芳烷基所構
成之群組中。

R² 更佳為選自於由 C₁-C₁₂-烷基所構成之群組中。

R² 最佳為選自於由甲基及乙基所構成之群組中。
15

在本發明之一較佳具體例中，依據本發明之方法係使
用通式(II)和(III)之起始化合物，其中取代基 A、Z、R¹ 和
R² 各具有前述之較佳定義。

在本發明之一特佳具體例中，依據本發明之方法係使
20 用通式(II)和(III)之起始化合物，其中取代基 A、Z、R¹ 和
R² 各具有前述之特佳定義。

在本發明之一特佳具體例中，依據本發明之方法係使
用通式(II)和(III)之起始化合物，其中取代基 A、Z、R¹ 和
R² 各具有前述之極佳定義。

就本發明而言—無關乎前述較佳、特佳和極佳之個別定義—個案中所使用的基團係總括性地具有下列定義：

就本發明而言，「烷基」此用語係單獨地抑或與其他用語共同組合地(諸如鹵烷基、烷氧基烷基、環烷基烷基、鹵環烷基烷基以及芳烷基)被理解為意指一種具有 1 至 12 個碳原子且可為分支或不分支的飽和脂族烴基。C₁-C₁₂-烷基基團的例子為甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、二級丁基、三級丁基、正戊基、異戊基、新戊基、三級戊基、1-甲基丁基、2-甲基丁基、1-乙基丙基、1,2-二甲基丙基、己基、正庚基、正辛基、正壬基、正癸基、正十一基及正十二基。在這些烷基基團當中，C₁-C₆-烷基基團為特佳者。絕佳者為 C₁-C₄-烷基基團，且尤以甲基和乙基為佳。

依據本發明，「烯基」此用語被理解為意指一種具有至少一個雙鍵的直鏈或分支之 C₁-C₁₂-烯基基團，例如乙烯基、烯丙基、1-丙烯基、異丙烯基、1-丁烯基、2-丁烯基、3-丁烯基、1,3-丁二烯基、1-戊烯基、2-戊烯基、3-戊烯基、4-戊烯基、1,3-戊二烯基、1-己烯基、2-己烯基、3-己烯基、4-己烯基、5-己烯基、1,4-己二烯基。在這些當中，較佳者為 C₂-C₆-烯基基團，且尤以 C₂-C₄-烯基基團為佳。

依據本發明，「炔基」此用語被理解為意指一種具有至少一個三鍵的直鏈或分支之 C₃-C₁₂-炔基基團，例如乙炔基、1-丙炔基及炔丙基。在這些當中，較佳者為 C₃-C₆-

炔基基團，且尤以 C₃-C₄-炔基基團為佳。該炔基基團亦可具有至少一個雙鍵。

依據本發明，「環烷基」此用語被理解為意指一種 C₃-C₈-烷基基團，例如環丙基、環丁基、環戊基、環己基、
5 環庚基及環辛基。在這些當中，較佳者為 C₃-C₆-烷基基團。

依據本發明，「芳基」此用語被理解為意指一種具有 6 至 14 個碳原子的芳族基團，較佳者為苯基。

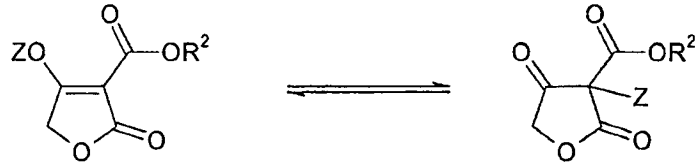
「芳烷基」此用語被理解為意指一種由依據本發明所
10 界定之「芳基」和「烷基」基團所構成之組合，其中該基團通常經由該烷基來形成鍵結；其實例為苄基、苄基乙基或 α -甲基苄基，較佳者為苄基。

就本發明而言，諸如鹵烷基等經鹵素取代的基團被理解為意指經一次或多次鹵化乃至鹵化程度最高為最大可能取代基數目的基團。在多重鹵化作用的態樣中，鹵素原子
15 可為相同或相異。鹵素為氟、氯、溴或碘，特別是氟、氯或溴。

就本發明而言，「烷氧基」此用語係單獨地抑或與諸
20 如鹵烷氧基等其他用語共同組合地被理解為意指一種 O-烷基基團，「烷基」此用語係如前所界定者。

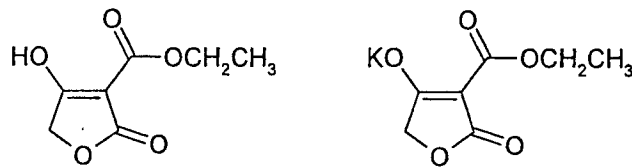
經任擇取代之基團可經歷單次或多次取代，且在多重
20 取代的態樣中，取代基可為相同或相異。

具有通式(II)的化合物可呈現出不同的互變異構形式：



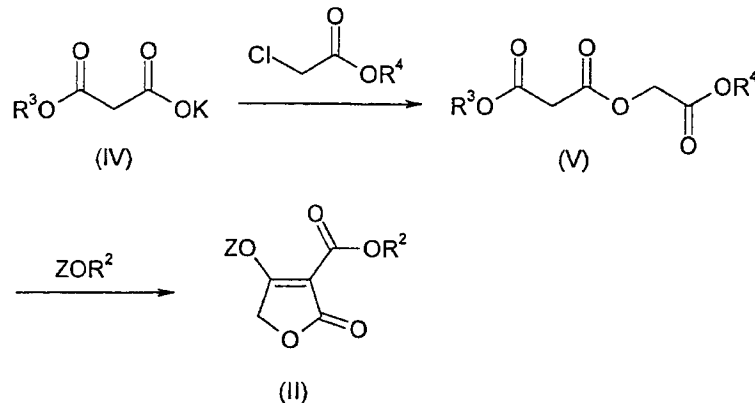
特別是當 Z 為氫時，該等化合物會因為酮-烯醇互變異構性而呈現出不同形式。就本發明而言 - 無關乎式(II)化合物被表示的方式 - 所有的式(II)化合物之互變異構結構均落入涵蓋範圍。

通式(II)化合物至少有一部分落入先前技術。例如，下列通式(II)化合物中，Z 為氫或鉀且 R² 為乙基，且這些化合物的製備方法敘述於 J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 1985, 第 1567 至 1576 頁：



通式(II)化合物之相關改性衍生物可依據下述流程 3 來合成，例如利用烷氧化物鹼類而從通式(IV)丙二酸酯之鉀鹽經由通式(V)化合物合成出來，該烷氧化物鹼類以甲氧化鈉 NaOCH₃ 為例，其中 R² 為 CH₃ 且 Z 為 Na：

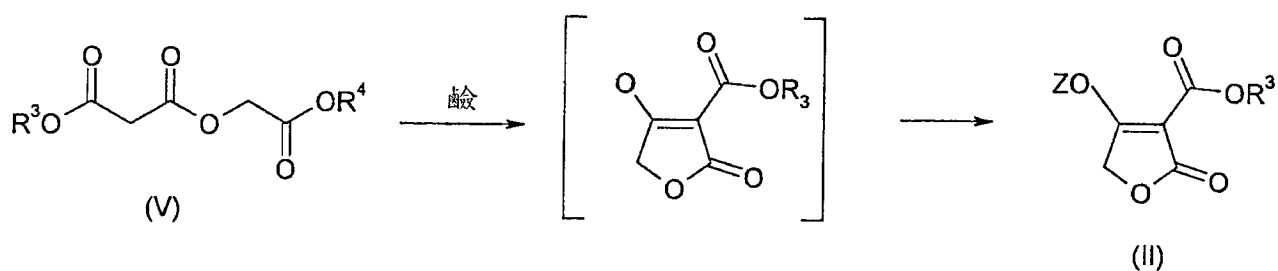
流程 3：



依烷氧化物基團的立體尺寸而定，在流程 3 為甲氧化鈉的態樣中，會發生酯基之置換(在流程 3 中，通式(V)化合物中之酯基置換為 R^2)。然而，當選用對於立體結構更為挑剔的基團時，酯的置換作用可能會降低甚或被遏制。

5 例如，當使用三級丁氧化鉀作為此一合成作用的鹼時，取代基 R^3 不發生置換而仍舊位於標的化合物中(流程 4)。

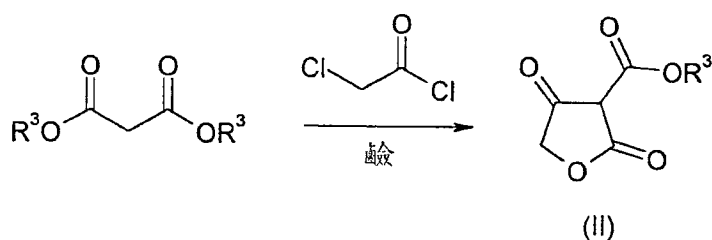
流程 4：



此外，通式(II)化合物中 $Z=$ 氫者係依據先前技術 *Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft* (1911), 44, 1759-1765 (通式(II)化合物中顯示出酮形式，亦即 Z 為氫) 所揭示之下列流程 5，而從丙二酸酯和氯乙醯氯製備出來：

15

流程 5：



在此一流程中，個別基團於存在時係總括性地界定如下：

R^2 如前所界定；

R^3 為除了乙基以外的烷基、環烷基、鹵烷基、芳基或芳烷基；

R^4 為烷基、環烷基、鹵烷基、芳基或芳烷基；以及

Z 如前所界定。

供用作為反應物的通式(IV)丙二酸酯鉀鹽係在商業上可購得或是可藉由習知方法來製備(參見 J. Am. Chem. Soc., 1944, No. 66, 第 1286 頁)。

先前技術既未揭露通式(II)的鈉鹽($Z=Na$)亦未揭露對應甲酯($R^2=CH_3$)，因此，這些化合物作為本案創新合成方法的中間體 - 如後所述 - 從而構成本發明之另一部分標的。

特定言之，依據本發明之方法係較佳為運用通式(II)的對應鈉鹽($X=Na$)，因為這些鈉鹽 - 相對於先前技術所知悉的鉀鹽 - 由於以甲氧化鈉來置換三級丁氧化鉀而可被便宜地合成出來。

本發明另提供 - 同樣如後所述 - 上述流程 3 中所述用以製備前述流程所示通式(II)之對應鈉鹽($Z=Na$)及/或甲酯($R^2=CH_3$)的方法。

本案創新反應所需要的通式(III)之胺係在商業上可購得或是可藉由文獻所載方法來製得(請參見例如 S. Patai "The Chemistry of Amino Group", Interscience Publishers,

New York, 1968)。

通式(II)之酯化合物與通式(III)之胺的反應可在溶劑(稀釋劑)的存在下進行。溶劑係以一可使得反應混合物在整個製程中均能容易地被攪拌的用量來有利地使用。可供用於依據本發明之方法的溶劑包括在反應條件下呈惰性的所有有機溶劑。

實例包括：鹵化烴，特別是氯化烴，諸如四氯乙烯、四氯乙烷、二氯丙烷、二氯甲烷、二氯丁烷、氯仿、四氯化碳、三氯乙烷、三氯乙烯、五氯乙烷、二氯苯、1,2-二氯乙烷、氯苯、溴苯、二氯苯、氯甲苯、三氯苯；醚類，諸如乙丙醚、甲基三級丁基醚、甲基正丁基醚、苯甲醚、苯乙醚、環己甲醚、甲醚、乙醚、二甲基乙二醇(dimethyl glycol)、苯醚、丙醚、異丙醚、正丁醚、異丁醚、異戊醚、伸乙基乙二醇甲醚(ethylene glycol dimethyl ether)、異丙乙醚、甲基三級丁基醚、四氫呋喃、甲基四氫呋喃、二噁烷、二氯二乙醚；甲基-THF 以及環氧乙烷及/或環氧丙烷的聚醚；硝基烴，諸如硝基甲烷、硝基乙烷、硝基丙烷、硝基苯、氯硝基苯、鄰-硝基甲苯；腈類，諸如乙腈、甲基氰(methyl nitrile)、丙腈、丁腈、異丁腈、苯甲腈、苯腈、間-氯苯甲腈，以及諸如四氫噻吩二氧化物和二甲亞砷、四亞甲基亞砷、二丙亞砷、苯甲基甲基亞砷、二異丁亞砷、二丁亞砷、二異戊亞砷等化合物；砜類，諸如二甲基、二乙基、二丙基、二丁基、二苯基、二己基、甲基乙基、乙基丙基、乙基異丁基和五亞甲基砜；脂族、環脂族或芳族

5 煙，諸如戊烷、正己烷、正庚烷、正辛烷、壬烷，例如具有沸點位於諸如 40°C 至 250°C 之範圍內之成份的礦油精、異丙基甲苯、位於 70°C 至 190°C 之沸點範圍內的石油餾分、環己烷、甲基環己烷、石油醚、輕石油(ligroin)、辛
10 烷、苯、甲苯、二甲苯；酯類，乙酸甲酯、乙酯、丁酯和異丁酯，以及碳酸二甲酯、二丁酯和碳酸亞乙酯；醯胺，諸如六亞甲基磷酸醯胺、甲醯胺、*N,N*-二甲基乙醯胺、*N*-甲基甲醯胺、*N,N*-二甲基甲醯胺、*N,N*-二丙基甲醯胺、*N,N*-二丁基甲醯胺、*N*-甲基吡咯啉、*N*-甲基己內醯胺、1,3-二
15 甲基-3,4,5,6-四氫-2(1H)-嘓啉、辛基吡咯啉、辛基己內醯胺、1,3-二甲基-2-咪唑啉二酮、*N*-甲醯哌啉、*N,N'*-1,4-二甲醯哌啉；以及脂族醇，諸如甲醇、乙醇、正丙醇和異丙醇和正丁醇。

15 本案之創新反應較佳為在一溶劑內進行，該溶劑選自於由下列所構成的群組中：二噁烷、丁腈、丙腈、乙腈、DME、甲苯、甲基-THF、二氯苯、氯苯、正庚烷、異丁醇、正丁醇、乙醇、甲基三級丁基醚、異丙乙醚以及此等之混合物。

20 在某些情形下，依實際的起始化合物而定，該反應亦可在塊體的形式下進行，亦即不添加溶劑。

通式(II)化合物與通式(III)胺的反應較佳為在一布忍斯特酸的存在下進行。

有機或無機酸均可運用。較佳為運用例如磷酸(H_3PO_4)、硫酸(H_2SO_4)、氫氯酸(HCl)、氫溴酸(HBr)、氫

氟酸(HF)或硫酸氫鉀(KHSO₄)等無機酸。個別的酸可呈無水形式或含水形式來運用，例如呈 85%磷酸或 37%氫氟酸之形式，亦即，特定言之，呈該酸在商業上可購得之形式。適用之有機酸為三氟乙酸、乙酸、甲磺酸和對甲苯磺酸。在以上所述之酸當中，較佳者為磷酸、硫酸、硫酸氫鉀和三氟乙酸。

通式(I)化合物的製備反應一般可在減壓、常壓或高壓下進行。所使用的溫度亦同樣地依所運用之材料而有所變化，且可為熟習本項技術人士藉由例行試驗而容易地決定。例如，通式(I)化合物的製備反應可於一為 20 至 200°C 且較佳為 20 至 150°C 之溫度下進行。更佳為令該反應在 20 至 150°C 之溫度下進行。

所使用之通式(II)與(III)起始化合物的化學計量可在廣泛範圍內變化，且通常不受任何特定條件所限制。所使用之通式(II)與(III)起始化合物的適當化學計量可為熟習本項技術人士藉由例行試驗而容易地決定。例如，所使用之通式(II)化合物相對於通式(III)胺的莫耳數比可為例如 0.5 比 10，特別是 1 比 6，更特別是 1.05 比 2。原則上可使用更為大量的通式(III)化合物，但其無法獲致一較佳具體例且基於成本因素有不利之處。

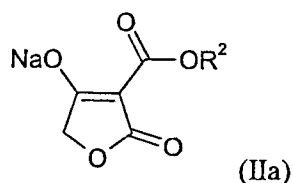
接近反應終了之時，反應中之水可藉由蒸餾一部分溶劑而呈一共沸物形式來移除。在高沸點溶劑的態樣中，此可在減壓下完成。憑藉此一操作，可大致達成定量之轉變作用。

若反應在一溶劑內進行，則該溶劑可藉由在反應終了後進行蒸餾而除去。此可在常壓或減壓下、在室溫或高溫下完成。

所欲通式(I)化合物亦可藉由諸如結晶來單離。

5 如前所述，某些通式(II)化合物非屬習知。這些供用作為本發明之方法之起始化合物的新穎化合物構成本發明之另一部分標的。

因此，在第一進一步具體例中，本發明亦關於具有通式(IIa)之化合物

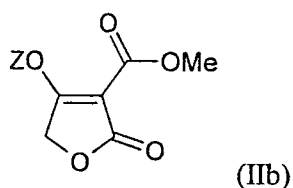


其中

R² 係如前所界定者。

通式(IIa)化合物係呈現鈉鹽形式。

15 在第二進一步具體例中，本發明又關於具有通式(IIb)之化合物



其中

Z 係選自於由鹼金族金屬和鹼土族金屬所構成的群組中。

20 通式(II)化合物，特別是通式(IIa)和(IIb)化合物，是藉

由環化作用而從通式(IV)化合物獲得。

就環化作用本身而言，可以使用任何所欲之鹼，諸如三級丁氧化鉀或甲氧化鈉，縱然基於成本考量較佳者為甲氧化鈉。

5 舉例而言，供環化反應用的適當溶劑為亦可供用於創新性製得通式(I)之 4-胺基丁-2-烯酸內酯的溶劑。

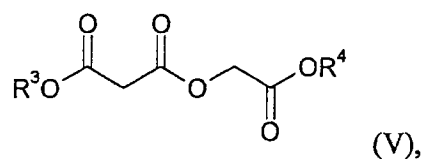
環化反應一般可在減壓、常壓或高壓下進行。所使用的溫度亦同樣地依所運用之材料而有所變化，且可為熟習本項技術人士藉由例行試驗而容易地決定。例如，通式(V)化合物的製備反應可於一為 20 至 200°C 且較佳為 20 至 150°C 之溫度下進行。特佳為令該反應在常壓下以及於 20 至 150°C 之溫度下進行。

15 所使用之通式(V)起始化合物相對於所使用之鹼的化學計量可在廣泛範圍內變化，且通常不受任何特定條件所限制。所使用之通式(V)起始化合物和鹼的適當化學計量可為熟習本項技術人士藉由例行試驗而容易地決定。例如，通式(V)化合物相對於鹼的莫耳數比可為例如 0.9 比 10，特別是 1 比 5，更特別是 1 比 2。

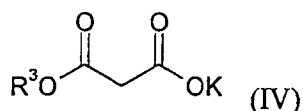
20 而通式(V)化合物可藉由令習知或商業上可購得之丙二酸酯鉀鹽與鹵乙酸烷基酯進行反應而製備出來。一般而言，可以運用溴乙酸烷基酯和氯乙酸烷基酯，特別是溴乙酸乙酯和氯乙酸乙酯。尤以適當的氯衍生物為佳，因為對應的溴衍生物較為昂貴。

因此，本發明亦關於具有通式(V)之化合物的製備方

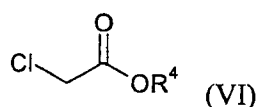
法



該方法之特徵在於，令具有通式(IV)之化合物



5 與具有通式(VI)之氯乙酸烷基酯，特別是氯乙酸乙酯，進行反應



其中個別的取代基 R^3 和 R^4 各如前所界定者。

10 這些用以獲得通式(V)化合物的反應通常在一溶劑內進行。

舉例而言，適當的溶劑為亦可供用於創新性製得通式(I)之 4-胺基丁-2-烯酸內酯的溶劑。這些溶劑中，又以二甲基甲醯胺和二甲基乙醯胺為佳。

15 通式(V)化合物的製備反應一般可在減壓、常壓或高壓下進行。所使用的溫度亦同樣地依所運用之材料而有所變化，且可為熟習本項技術人士藉由例行試驗而容易地決定。例如，通式(V)化合物的製備反應可於一為 20 至 200°C 且較佳為 20 至 150°C 之溫度下進行。特佳為令該反應在常壓下以及於 20 至 150°C 之溫度下進行。

20 所使用之通式(IV)和(VI)起始化合物的化學計量可在廣泛範圍內變化，且通常不受任何特定條件所限制。所使

用之通式(IV)和(VI)起始化合物的適當化學計量可為熟習本項技術人士藉由例行試驗而容易地決定。例如，通式(IV)化合物相對於通式(VI)之酯的莫耳數比可為例如 5 比 0.8，特別是 3 比 0.9，更特別是 2 比 1。

5 若反應在一溶劑內進行，則該溶劑可藉由在反應終了後進行蒸餾而除去。此可在常壓或減壓下、在室溫或高溫下完成。

所欲通式(V)化合物亦可藉由諸如結晶來單離。

再者，亦可將通式(V)化合物直接地轉變成通式(II)化合物，亦即，特定言之，不需進行純化。

本發明藉由後續實例來詳細闡述，然而，這些實例不應從彼等對於本發明構成限制的方式來加以解讀。

【實施方式】

15 製備例

實例 1

20 在室溫下，將 11.5 克之硫酸氫鉀加入一由 10.4 克之 4-(乙氧羰基)-5-側氧基-2,5-二氫咪喃-3-氧化物鉀鹽以及 7.5 克之 N-[(6-氯吡啶-3-基)甲基]-2,2-二氟乙胺配於 68 ml 丁腈內所構成的懸浮液中。在一為 90-95°C 之溫度下，將該混合物予以攪拌 3 小時。隨後，將該混合物冷卻至室溫，添加 120 ml 之水和 120 ml 之二氯甲烷，將有機相予以移離，並以每次 120 ml 之二氯甲烷萃取水相二次。將經併合的有機相濃縮至乾燥。得到 11.4 克之 4-[(6-氯吡啶-3-

基)甲基]-(2,2-二氟乙基)胺基]咪喃-2(5H)-酮，純度為 84% (此相當於 92%之產率)。

實例 2

5 在室溫下，將 7.5 克之硫酸氫鉀加入一由 5 克之 4-(甲
氧羰基)-5-側氧基-2,5-二氫咪喃-3-氧化物鈉鹽以及 4.2 克
之 N-[(6-氯吡啶-3-基)甲基]-2,2-二氟乙胺配於 35 ml 丁腈
內所構成的懸浮液中。在一為 90°C 之溫度下，將該混合物
予以攪拌 3 小時。隨後，將該混合物冷卻至室溫，並摻混
10 於 60 ml 之水和 60 ml 之二氯甲烷中。將有機相予以移離，
並以每次 30 ml 之二氯甲烷萃取水相二次。將經併合的有
機相濃縮至乾燥。得到 5.95 克之 4-[[[(6-氯吡啶-3-基)甲
基]-(2,2-二氟乙基)胺基]咪喃-2(5H)-酮，純度為 89% (此相
當於 91%之產率)。

實例 3

15 在室溫下，將 7.5 克之硫酸氫鉀加入一由 10 克之 4-(甲
氧羰基)-5-側氧基-2,5-二氫咪喃-3-氧化物鈉鹽和 4-(乙氧
羰基)-5-側氧基-2,5-二氫咪喃-3-氧化物鈉鹽(比例為 77:23)
20 以及 3.5 克之 N-[(6-氯吡啶-3-基)甲基]甲胺配於 35 ml 丁
腈內所構成的懸浮液中。在一為 90°C 之溫度下，將該混合
物予以攪拌 3 小時。隨後，將該混合物冷卻至室溫，並將
溶劑完全去除。將殘餘物摻混於 50 ml 之水中，並以每次
30 ml 之二氯甲烷萃取二次。將經併合的有機相濃縮至乾

燥。得到 4.7 克之 4-[[[(6-氯吡啶-3-基)甲基]甲基胺基]呋喃-2(5H)-酮，純度為 95% (此相當於 82%之產率)。

實例 4

5 在 35°C 下，將 55 克之氯乙酸甲酯逐滴加入一由 78.9 克之丙二酸單甲酯配於 500 ml 之二甲基甲醯胺內所構成的懸浮液中，並在 35°C 下，將該混合物予以攪拌 8 小時。在減壓下移除溶劑，並將殘餘物摻混於 100 ml 水和 100 ml 甲苯中。將二相予以分離，並以 100 ml 之甲苯洗滌水相。10 利用硫酸鎂來乾燥經併合的有機相，並在減壓下加以濃縮。得到 77.6 克之 2-甲氧基-2-側氧基乙基丙烷二甲酸甲酯，純度為 98% (此相當於 80%之產率)。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 298 K) δ : 3.51 s (2H), 3.77 s (3H), 3.78 s (3H), 4.69 s (2H)。

實例 5

15 在 40°C 下，將 18 克甲氧化鈉配於甲醇內所構成之 30% 溶液逐滴加入 19.6 克之 2-甲氧基-2-側氧基乙基丙烷二甲酸甲酯中，並將該混合物予以迴流加熱 3 小時。隨後，令該混合物冷卻至室溫，施以排氣減壓將固體予以濾除，並20 利用 20 ml 甲醇洗滌之。在 50°C 及減壓下，將產物予以乾燥。得到 15.6 克之 4-(甲氧羰基)-5-側氧基-2,5-二氫呋喃-3-氧化物鈉鹽，純度為 99.9% (此相當於 87%之產率)。

$^1\text{H NMR}$ (D_2O , 298 K) δ : 3.73 s (3H), 4.42 s (2H)。

實例 6

在 40°C 下，將 18 克甲氧化鈉配於甲醇內所構成之 30% 溶液逐滴加入 23.1 克之 2-乙氧基-2-側氧基乙基丙烷二甲
5 酸乙酯中，並將該混合物予以迴流加熱 2 小時。隨後，令
該混合物冷卻至 0°C，施以排氣減壓將固體予以濾除，並
利用 10 ml 甲醇洗滌之。在 50°C 及減壓下，將產物予以乾
燥。得到 15.7 克由 4-(甲氧羰基)-5-側氧基-2,5-二氫呋喃-3-
10 氧化物鈉鹽和 4-(乙氧羰基)-5-側氧基-2,5-二氫呋喃-3-氧
化物鈉鹽(比例為 77:23)所構成之混合物(此相當於 86%之
產率)。

實例 7

在室溫下，將 4.5 克之硫酸氫鉀加入一由 5.2 克之
15 4-(甲氧羰基)-5-側氧基-2,5-二氫呋喃-3-醇以及 5 克之
N-[(6-氯吡啶-3-基)甲基]-2,2-二氟乙胺配於 70 ml 丁腈內
所構成的懸浮液中。在一為 120°C 之溫度下，將該混合物
予以攪拌 3 小時。隨後，將該混合物冷卻至室溫，並摻混
於 60 ml 之水和 60 ml 之二氯甲烷中。將有機相予以移離，
20 並以每次 30 ml 之二氯甲烷萃取水相二次。將經併合的有
機相濃縮至乾燥。得到 7.6 克之 4-[[[(6-氯吡啶-3-基)甲
基]-(2,2-二氟乙基)胺基]-呋喃-2(5H)-酮，純度為 85% (此
相當於 94%之產率)。

實例 8

在室溫下，將 16 克之硫酸氫鉀加入一由 18 克之 4-(甲
氧羰基)-5-側氧基-2,5-二氫呋喃-3-醇以及 15 克之 N-[(6-
5 氯吡啶-3-基)甲基]甲胺配於 210 ml 丁腈內所構成的懸浮
液中。在一為 115°C 之溫度下，將該混合物予以攪拌 5 小
時。隨後，將該混合物冷卻至室溫，並摻混於 150 ml 之
水和 70 ml 之二氯甲烷中。將有機相予以移離，並以每次
10 70 ml 之二氯甲烷萃取水相二次。將經併合的有機相濃縮
至乾燥。得到 24 克之 4-[[[(6-氯吡啶-3-基)甲基](甲基)胺
基]-呋喃-2(5H)-酮，純度為 88% (此相當於 92% 之產率)。

【圖式簡單說明】

無

【主要元件符號說明】

無

發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※申請案號：97135546

※申請日：97.9.19

※IPC 分類：

C07D307/58

(2006.01)

一、發明名稱：(中文/英文)

製備 4-胺基丁-2-烯酸內酯之方法(二)

PROCESS FOR PREPARING 4-AMINO BUT-2-ENOLIDES

二、中文發明摘要：

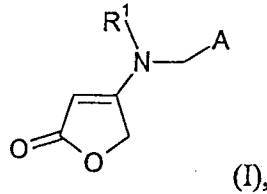
本案敘述一種用以製備 4-胺基丁-2-烯酸內酯之方法，以及依據本發明之方法中所經歷或是所使用的對應中間體或起始化合物。

三、英文發明摘要：

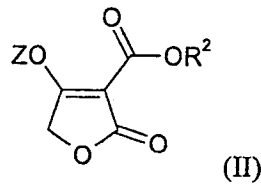
A process is described for preparing 4-amino-but-2-enolides and corresponding intermediates or starting compounds which are passed through or used in the process according to the invention.

七、申請專利範圍：

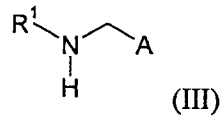
1. 一種用以製備通式(I)之 4-胺基丁-2-烯酸內酯化化合物的方法：



- 5 該方法的特徵在於，令具有通式(II)之化合物



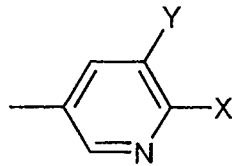
與具有通式(III)之胺進行反應



其中個別基團係界定如下：

- 10 R^1 為氫、烷基、鹵烷基、烯基、鹵烯基、炔基、環烷基、環烷基烷基、鹵環烷基、烷氧基、烷氧基烷基、鹵環烷基烷基或芳烷基；
- R^2 為烷基、芳基或芳烷基；
- Z 為氫、一鹼金族金屬或一鹼土族金屬；
- 15 A 為吡啶-2-基或吡啶-4-基，或為任擇地被氟、氯、溴、甲基、三氟甲基或三氟甲氧基所 6-取代的吡啶-3-基，或為任擇地被氯或甲基所 6-取代的嗒吡-3-基，或為吡吡-3-基，或為 2-氯吡吡-5-基，抑或為任擇地被氯或甲基所 2-取代的 1,3-噻唑-5-基，或是

任擇地被氟、氯、溴、氰基、硝基、 C_1 - C_4 -烷基(任擇地被氟及/或氯所取代)、 C_1 - C_3 -烷基硫基(任擇地被氟及/或氯所取代)或 C_1 - C_3 -烷基磺基(任擇地被氟及/或氯所取代)所取代的嘓啶基、吡啶基、噻吩基、
 5 嘓啶基、異嘓啶基、1,2,4-嘓二啶基、異噻啶基、1,2,4-三啶基或 1,2,5-噻二啶基，或是

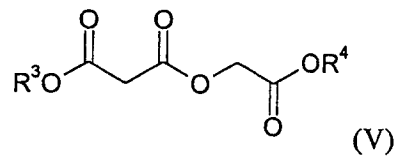


其中

X 為鹵素、烷基或鹵烷基，以及

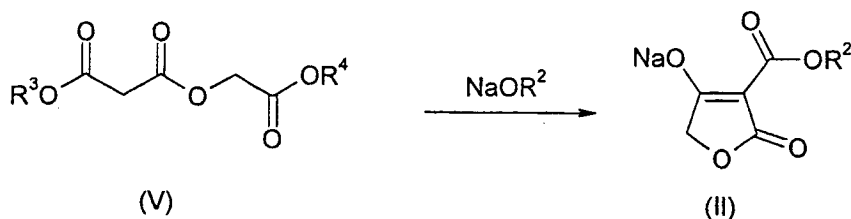
Y 為鹵素、烷基、鹵烷基、鹵烷氧基、疊氮基或
 10 氰基。

2. 如申請專利範圍第 1 項之方法，其特徵在於，該通式(II)化合物係藉由令具有通式(V)之化合物



與鹼，特別是烷氧化物鹼，進行反應而獲得。

3. 如申請專利範圍第 2 項之方法，其特徵在於，該通式(II)化合物係藉由令該通式(V)化合物與烷氧化鈉進行反應，而藉由下列流程來獲得：



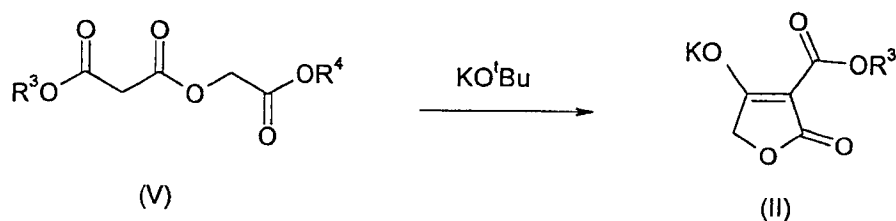
其中個別基團係總括性地界定如下：

R^2 如申請專利範圍第 1 項中所界定者；

R^3 為除了乙基以外的烷基、環烷基、鹵烷基、芳基或芳烷基；以及

5 R^4 為烷基、環烷基、鹵烷基、芳基或芳烷基。

4. 如申請專利範圍第 2 項之方法，其特徵在於，該通式(II)化合物係藉由令該通式(V)化合物與三級丁氧化鉀進行反應，而藉由下列流程來獲得：

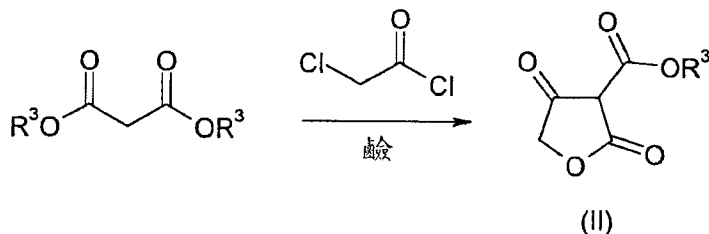


10 其中個別基團係總括性地界定如下：

R^3 為除了乙基以外的烷基、環烷基、鹵烷基、芳基或芳烷基；以及

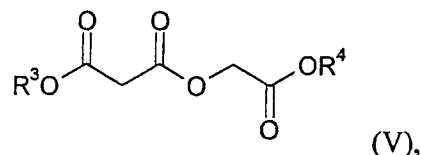
R^4 為烷基、環烷基、鹵烷基、芳基或芳烷基。

- 15 5. 如申請專利範圍第 1 項之方法，其特徵在於，該通式(II)化合物係藉由下列流程而從丙二酸酯和氯乙醯氯獲得：

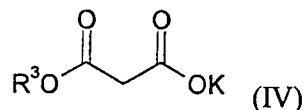


其中 R^2 基團係如申請專利範圍第 1 項中所界定者。

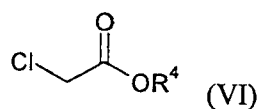
6. 一種用以製備具有通式(V)之化合物的方法



該方法之特徵在於，令具有通式(IV)之化合物



與具有通式(VI)之氯乙酸烷基酯，特別是氯乙酸乙酯，進行反應，



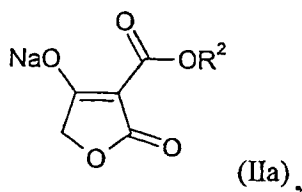
其中取代基 R^3 和 R^4 係界定如下：

R^3 為除了乙基以外的烷基、環烷基、鹵烷基、芳基或芳烷基；以及

R^4 為烷基、環烷基、鹵烷基、芳基或芳烷基。

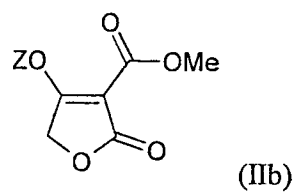
7. 如申請專利範圍第 2 至 4 項中任一項之方法，其特徵在於，該可依據申請專利範圍第 6 項之方法來獲得的通式(V)化合物被使用作為如申請專利範圍第 2 至 4 項中任一項之方法中之起始化合物。

8. 一種通式(IIa)之化合物



其中取代基 R^2 係選自於由烷基、芳基或芳烷基所構成的群組中。

9. 一種通式(IIb)之化合物



其中取代基 Z 係選自於由鹼金族金屬或鹼土族金屬所構成的群組中。

四、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：第(無)圖。

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

無

五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

無