



(21) 申請案號：106125996

(22) 申請日：中華民國 106 (2017) 年 08 月 02 日

(51) Int. Cl. : C07D491/113(2006.01)

C07D317/72 (2006.01)

(30) 優先權：2016/08/04 歐洲專利局

16182706.8

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

德國

(72) 發明人：希姆勒 湯瑪斯 HIMMLER, THOMAS (DE)；韓 茉莉亞 HAHN, JULIA JOHANNA
(DE)；克雷德 喬阿西姆 CREDE, JOACHIM (DE)

(74) 代理人：陳彥希；何愛文

(56) 參考文獻：

US 2008/0305955A1

US 2014/0045696A1

審查人員：方冠岳

申請專利範圍項數：10 項 圖式數：0 共 34 頁

(54) 名稱

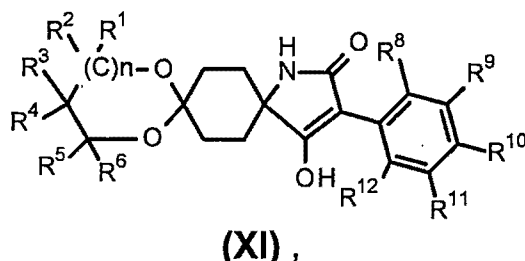
製備經螺縮酮取代之環狀酮烯醇之方法

(57) 摘要

本發明係關於製備可用作為殺蟲劑、殺蟎劑或除草劑之經螺縮酮取代之環狀酮烯醇的新穎方法。本發明亦關於用於製備經螺縮酮取代之環狀酮烯醇的新穎中間物。

The invention relates to a novel process for preparing spiroketal-substituted cyclic ketoenols which can be used as insecticides, acaricides or herbicides. The present invention also relates to novel intermediates for the preparation of spiroketal-substituted cyclic ketoenols.

特徵化學式：



I758308

發明摘要

【發明名稱】(中文/英文)

製備經螺縮酮取代之環狀酮烯醇之方法

PROCESS FOR PREPARING SPIROKETAL-SUBSTITUTED CYCLIC
KETOENOLS

【中文】

本發明係關於製備可用作為殺蟲劑、殺蟎劑或除草劑之經螺縮酮取代之環狀酮烯醇的新穎方法。本發明亦關於用於製備經螺縮酮取代之環狀酮烯醇的新穎中間物。

【英文】

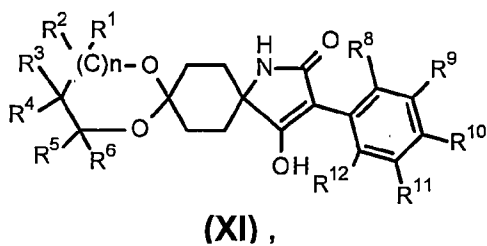
The invention relates to a novel process for preparing spiroketal-substituted cyclic ketoenols which can be used as insecticides, acaricides or herbicides. The present invention also relates to novel intermediates for the preparation of spiroketal-substituted cyclic ketoenols.

【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】：



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)

製備經螺縮酮取代之環狀酮烯醇之方法

PROCESS FOR PREPARING SPIROKETAL-SUBSTITUTED CYCLIC
KETOENOLS

【技術領域】

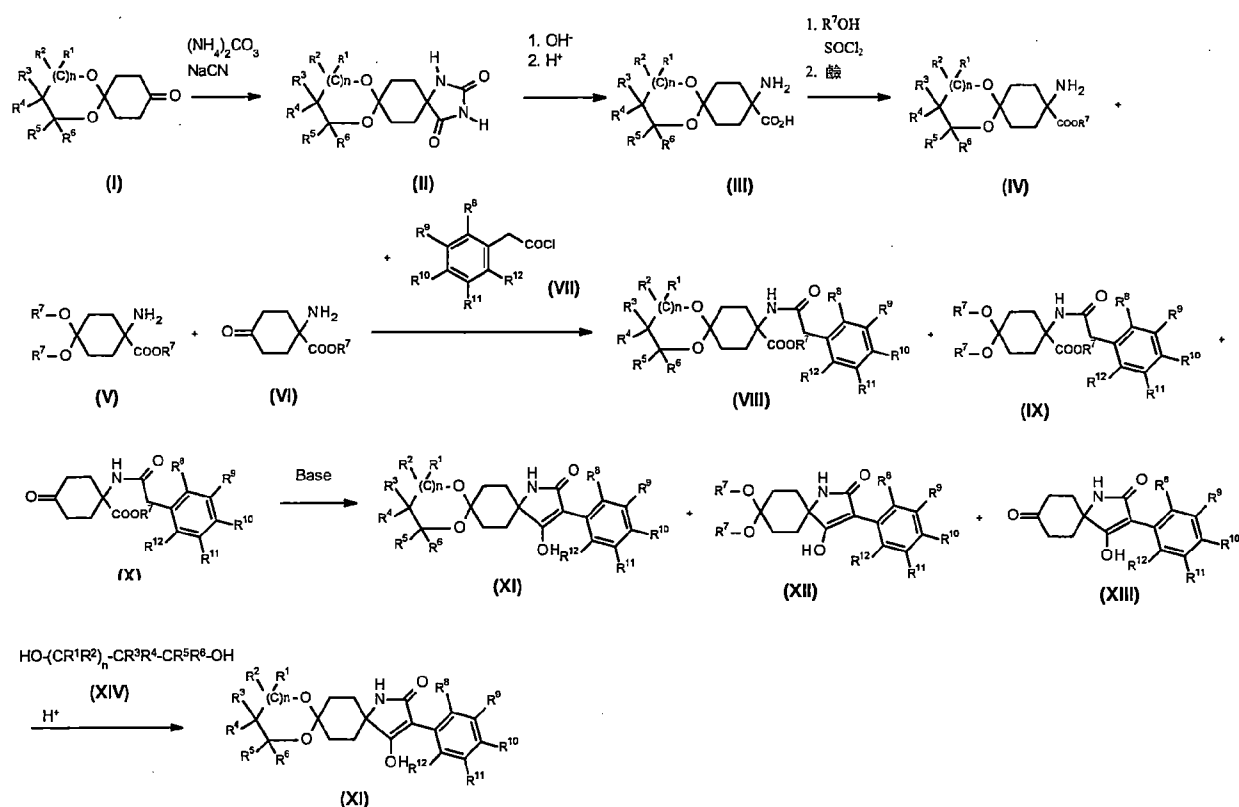
本發明係關於製備可用作為殺昆蟲劑、殺蟎劑或除草劑之經螺縮酮取代之環狀酮烯醇的新穎方法。本發明亦關於用於製備經螺縮酮取代之環狀酮烯醇的新穎中間物。

【先前技術】

已知特定的經螺縮酮取代之環狀酮烯醇具有殺昆蟲、殺蟎或除草活性(WO 99/16748; WO 06/089633)。一已知的此經螺縮酮取代之環狀酮烯醇的合成(A)係以通式(I)之適當經螺縮酮取代之環己酮烯醇為起始物，將其以布赫爾-伯格反應(Bucherer-Bergs reaction)轉變成通式(II)之經螺縮酮取代的乙內醯脲。將這些乙內醯脲進行鹼水解，得到通式(III)之經螺縮酮取代的胺基酸。然後將這些胺基酸藉由已知的有機化學方法酯化(例如藉由與醇R⁷-OH和亞硫醯氯反應)，得到通式(IV；R⁷等於C₁-C₆-烷基)之經螺縮酮取代的胺基酸酯。然後將這些胺基酸酯以通式(VII)之苯乙醯氯於氮上醯化，得到通式(VIII)之化合物。隨後將通式(VIII)之化合物以迪克曼反應(Dieckmann reaction)藉由強鹼例如第三丁醇鉀或鉀醇鈉之作用環化，得到通式(XI)之經螺縮酮取代的環狀酮烯醇。此方法(A)係如流程1中所示。此方法(A)之一相當大的缺點為通式(III)之胺基酸在酸性條件下酯化期間，幾乎總是有至少部分的環狀縮酮再縮酮化為通式(V)之非環狀縮酮(成對的雙(烷氧基)化合物)之事實。再者，實際上已發現即使在基本上無水的條件下，可能形成另外的通式(VI)之酮，即使僅有少量。隨後得到的酯為至少二種產物通式(IV)和(V)之混合物，使得在方法(A)之後續的階段亦得到對應的產物混合物。此外，事實上非環狀

縮酮容易被水解亦導致通式(X)之 N-醯化酮形成(與通式(VI)之酮化合物 N-醯化作用的產物相同)。因此，在以通式(VII)之苯乙醯氯 N-醯化後，得到通式(VIII)、(IX)和(X)之醯胺。然後進行迪克曼環化產生通式(XI)、(XII)和(XIII)之環狀酮烯醇。因此，為了在產業條件下得到純的通式(XI)產物(其中，例如，藉由層析純化目標化合物並非選項)，必須以額外的步驟將通式(XI)、(XII)和(XIII)以通式(XIV)之二醇在酸性催化劑的存在下轉變為均一的通式(XI)之化合物。此額外的步驟耗時、成本密集且不經濟。

流程 1：方法 A



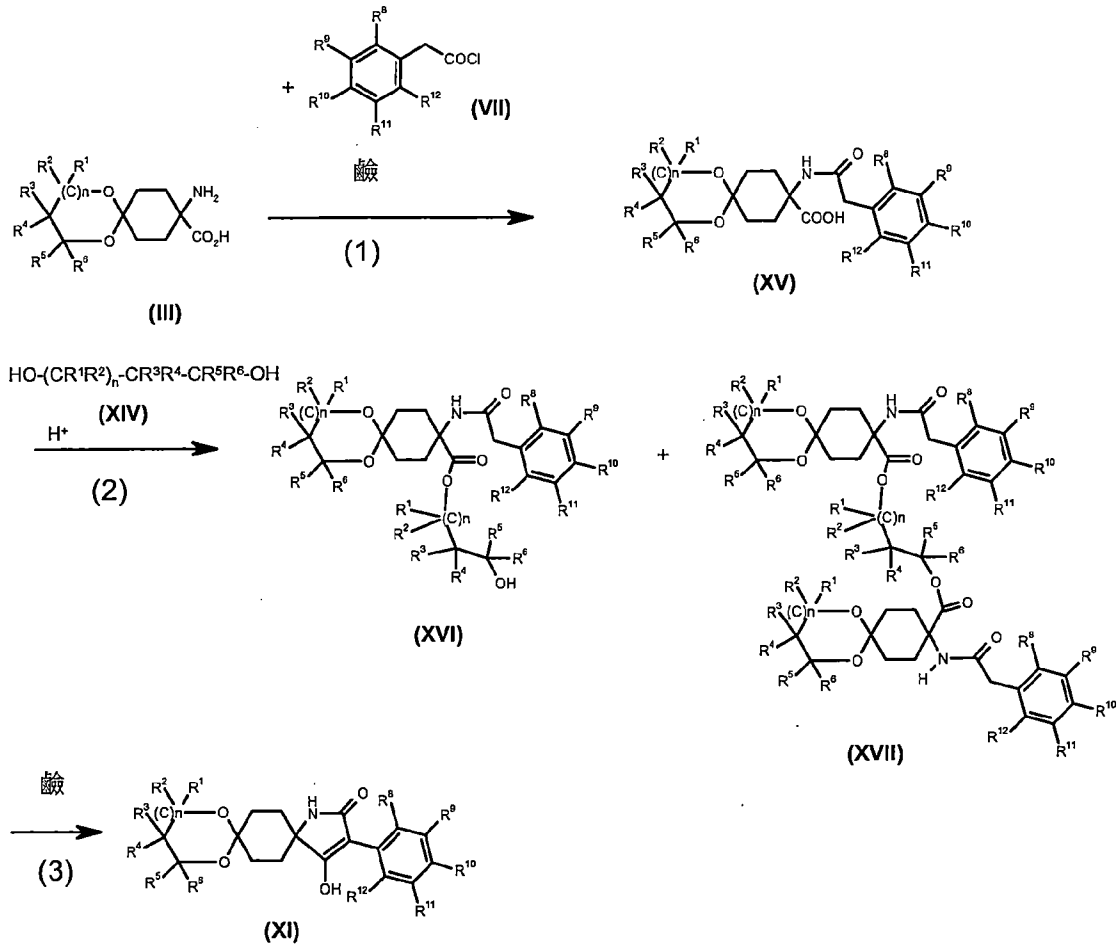
因此需要一更簡單、更簡短用於製備通式(XI)之經螺縮酮取代的環狀酮烯醇之方法。

【發明內容】

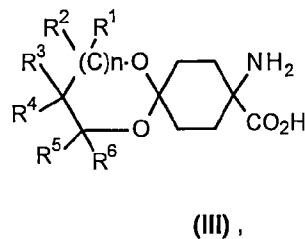
已發現合成通式(XI)之經螺縮酮取代的環狀酮烯醇，令人驚訝地，可藉由於步驟(1)在氨上於肖滕-鮑曼條件(Schotten-Baumann condition)下以通式(VII)之苯乙醯氯將通式(III)之經螺縮酮取代的胺基酸醯化來簡化，得到通式(XV)之醯胺；然後在本發明方法的第二步驟(2)中，於酸性條件下以通式(XIV)

之二醇進行酯化，其可產生通式(XVI)之酯和通式(XVII)之二酯的混合物；
 及然後在本發明方法的第三步驟(3)中，進行迪克曼環化，得到通式(XI)之經
 螺縮酮取代的環狀酮烯醇。本發明之方法(B)係如流程 2 中所示。

流程 2：方法 B



本發明因此係包括用於製備通式(XI)之經螺縮酮取代的環狀酮烯醇之
 新穎方法(B)，其特徵為於此方法的第一步驟(1)，將通式(III)之經螺縮酮取
 代的胺基酸

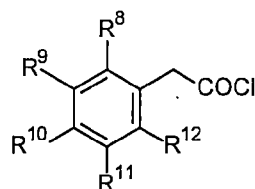


其中

R^1 至 R^6 基相互獨立地係代表氫、甲基、乙基或苯基
及

n 係代表 0 或 1，

在鹼的存在下與通式(VII)之苯乙醯氯反應

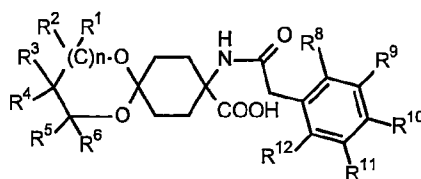


(VII),

其中

R^8 至 R^{12} 基相互獨立地係代表氫、甲基、乙基、具有 1 或 2 個碳原子及 1 至 5 個氟原子之氟烷基、鹵素、甲氧基、乙氧基、三氟甲氧基，或視需要經甲基-、乙基-、甲氧基-、乙氧基-或鹵素-取代的苯基，

得到通式(XV)之化合物



(XV),

其中 n 及

R^1 至 R^6 及 R^8 至 R^{12} 基具有上述所給予之意義；

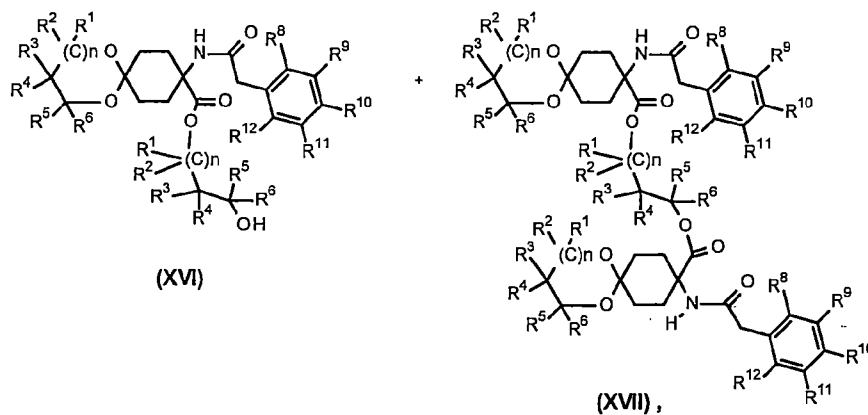
然後，在本發明方法(B)之步驟(2)中，將通式(XV)之化合物以通式(XIV)之 α,ω -二醇酯化



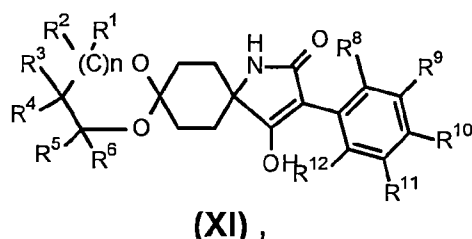
(XIV),

其中 n 及 R^1 至 R^6 基係具有上述所給予之意義，且在具體個別的情況中，係與該等通式(XV)化合物中之意義相同，

在酸作為催化劑的存在下，得到通式(XVI)和(XVII)之單-及二酯



其中 n 及 R^1 至 R^6 及 R^8 至 R^{12} 基係具有上述所給予之意義，及在通式(XVI)或(XVII)化合物之二個位置上 n 和對應的 R^1 至 R^6 及 R^8 至 R^{12} 基為相同的；隨後，在本發明方法(B)之第三步驟(3)中，將通式(XVI)和(XVII)之化合物，其中 n 和 R^1 至 R^6 及 R^8 至 R^{12} 基係具有上述所給予之意義，藉由與強鹼反應，轉變為通式(XI)之經螺縮酮取代的環狀酮烯醇



其中 n 和 R^1 至 R^6 及 R^8 至 R^{12} 基係具有上述所給予之意義。

R^1 至 R^6 係代表 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 。

R^8 至 R^{12} 係代表 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 。

在式(III)、(VII)、(XV)、(XIV)、(XVI)、(XVII)、(XI)中，

R^1 至 R^6 相互獨立較佳地係代表氫、甲基或乙基，

R^8 至 R^{12} 相互獨立較佳地係代表氫、甲基、乙基、氟、氯、甲氧基、乙氧基、三氟甲氧基，或視需要經甲基-、乙基-、甲氧基-、乙氧基-、氟-、氯-或溴-取代之苯基，

n 較佳地係代表 0 或 1；

R^1 至 R^6 相互獨立特佳地係代表氫或甲基，

R^8 至 R^{12} 相互獨立特佳地係代表氫、甲基、乙基、氟、氯、甲氧基、乙氧基，或視需要經甲基-、乙基-、甲氧基-、乙氧基-、氟-或氯-取代之苯基，

n 特佳地係代表 0 或 1；

R^3 至 R^6 相互獨立亦特佳地係代表氫或甲基，

R^8 至 R^{12} 相互獨立亦特佳地係代表氫、甲基、乙基、氟、氯、甲氧基、乙氧基，或視需要經甲基-、甲氧基-、氟-或氯-取代之苯基，

n 亦特佳地係代表 0；

R^3 至 R^6 相互獨立非常特佳地係代表氫或甲基，

R^8 至 R^{12} 相互獨立非常特佳地係代表氫、甲基或氯，

n 非常特佳地係代表 0。

強調地， n 係代表 0， R^3 至 R^6 係代表氫， R^8 係代表甲基， R^9 係代表氫， R^{10} 係代表氯， R^{11} 係代表氫， R^{12} 係代表甲基。

強調地， n 係代表 0， R^3 至 R^6 係代表氫， R^8 係代表甲基， R^9 係代表氫， R^{10} 係代表甲基， R^{11} 係代表氫， R^{12} 係代表甲基。

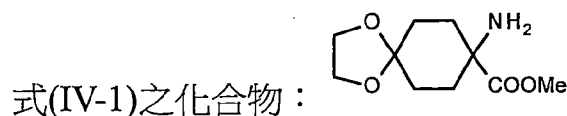
強調地， n 係代表 0， R^3 係代表氫， R^4 係代表甲基， R^5 係代表氫， R^6 係代表甲基， R^8 係代表甲基， R^9 係代表氫， R^{10} 係代表氫， R^{11} 係代表甲基， R^{12} 係代表氫。

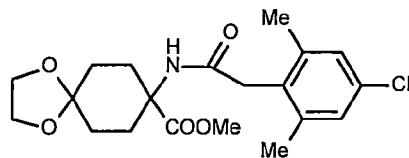
強調地， n 係代表 1， R^1 係代表氫， R^2 係代表氫， R^3 係代表甲基， R^4 係代表甲基， R^5 係代表氫， R^6 係代表氫， R^8 係代表甲基， R^9 係代表氫， R^{10} 係代表氯， R^{11} 係代表氫， R^{12} 係代表甲基。

強調地， n 係代表 1， R^1 至 R^6 係代表氫， R^8 係代表甲基， R^9 係代表氫， R^{10} 係代表氯， R^{11} 係代表氫， R^{12} 係代表甲基。

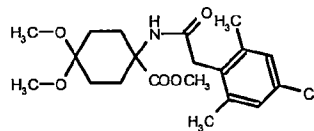
在方法 A 所述的式(I)、(II)和(XIII)中， R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 和 n 係具有上文提及之意義。

在方法 A 所述的式(IV)、(VIII)、(IX)、(X)和(XII)中， R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 和 n 係具有上文提及之意義且 R^7 係代表 C_1 - C_6 -烷基。特別強調地， n 係代表 0； R^3 至 R^6 係代表氫； R^8 和 R^{12} 係代表甲基； R^9 和 R^{11} 係代表氫； R^{10} 係代表氯而 R^7 係代表甲基：

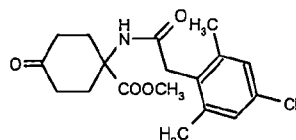




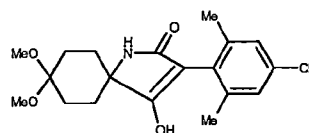
式(VIII-1)之化合物：



式(IX-1)之化合物：

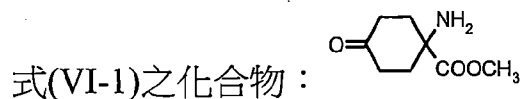
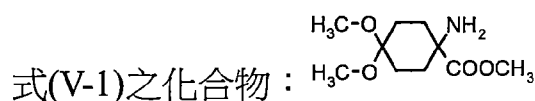


式(X-1)之化合物：



式(XII-1)之化合物：

在方法 A 所述的式(V)和(VI)中， R^7 係代表 C_1 - C_6 -烷基。特別強調地， R^7 係代表甲基：



(Me = CH_3 = 甲基)

本發明方法(B)之第一步驟(1)係在反應條件下為惰性之溶劑中進行。可能的溶劑包括，例如：二氯甲烷、甲苯、鄰-、間-或對-二甲苯、均三甲苯、氯苯、鄰-二氯苯、乙腈、丁腈、 N,N -二甲基甲醯胺、 N,N -二甲基乙醯胺、四氫呋喃、2-甲基四氫呋喃、環戊基甲基醚、甲基第三丁基醚、第三戊基甲基醚、1,4-二噁烷、乙酸乙酯、乙酸丁酯、水或這些溶劑的混合物。較佳地係給予甲苯、鄰-、間-或對-二甲苯、氯苯、乙腈、丁腈、四氫呋喃、2-甲基四氫呋喃、環戊基甲基醚、甲基第三丁基醚、第三戊基甲基醚、乙酸乙酯、乙酸丁酯、水或這些溶劑的混合物。特佳的係給予甲苯、鄰-、間-、對-二甲苯、氯苯、2-甲基四氫呋喃、環戊基甲基醚、甲基第三丁基醚、第三戊基

甲基醚和水(肖滕-鮑曼條件)。

適合用於本發明方法(B)之第一步驟(1)的鹼為有機鹼，例如三甲胺、三乙胺、哌啶、嗎福啉、吡啶；或無機鹼，例如氨、氫氧化鋰、氫氧化鈉、氫氧化鉀、碳酸鈉、碳酸鉀、碳酸氫鈉、碳酸氫鉀、碳酸鈣。較佳地係給予氫氧化鈉和氫氧化鉀。

固體的無機鹼可以固體或其水溶液的形式來應用。較佳地係使用水溶液。

這些鹼通常係以讓生成的pH為介於10至14之間之量來使用。較佳地，此反應係在pH介於11至13之間來進行。

本發明方法(B)之第一步驟(1)係在介於-5至50°C的溫度下進行；較佳地介於0至30°C之間。

分離通式(XV)之化合物係藉由習用的有機化學方法，例如過濾、相分離或萃取來進行。

在本發明方法(B)之第二步驟(2)中，可使用在反應條件下為惰性之溶劑。可能的溶劑包括，例如：二氯甲烷、甲苯、鄰-、間-或對-二甲苯、均三甲苯、氯苯、鄰-二氯苯、乙腈、丁腈、四氫呋喃、2-甲基四氫呋喃、環戊基甲基醚、甲基第三丁基醚、第三戊基甲基醚、1,4-二噁烷或這些溶劑的混合物。較佳地係給予甲苯、鄰-、間-或對-二甲苯、氯苯、乙腈、丁腈、2-甲基四氫呋喃、環戊基甲基醚、甲基第三丁基醚、第三戊基甲基醚或這些溶劑的混合物。

通式(XIV)之 α,ω -二醇係以每1 mol的通式(XV)化合物至少0.5 mol之量來使用。亦可能於過量的通式(XIV)之 α,ω -二醇中作業，因此同時使用後者作為溶劑。

本發明方法(B)之第二步驟(2)，係在催化量的酸之存在下進行。可能的酸包括，例如：氯化氫、硫酸、甲磺酸、三氟甲磺酸、對甲苯磺酸或酸性離子交換樹脂，例如Amberlite。較佳地係使用硫酸或對甲苯磺酸。特佳的係使用硫酸。

以通式(XV)化合物為基準，此酸係以0.01至20重量百分比之量來使用。較佳地係給予0.05至10重量百分比。

本發明方法(B)之第二步驟(2)係在介於 20 至 150°C 的溫度下進行；較佳地介於 50 至 120°C 之間。

分離通式(XVI)和(XVII)之化合物係藉由習用的有機化學方法，例如過濾、相分離或萃取來進行。

在本發明方法(B)之第三步驟(3)中，可使用在反應條件下為惰性之溶劑。可能的溶劑包括，例如：甲苯、鄰-、間-、對-二甲苯、均三甲苯、氯苯、鄰-二氯苯、乙腈、丁腈、四氫呋喃、2-甲基四氫呋喃、環戊基甲基醚、甲基第三丁基醚、第三戊基甲基醚、1,4-二噁烷、N,N-二甲基甲醯胺、N,N-二甲基乙醯胺、N-甲基吡咯酮、甲醇、乙醇、1-丁醇、第三丁醇或這些溶劑的混合物。較佳地係給予 N,N-二甲基甲醯胺、N,N-二甲基乙醯胺、N-甲基吡咯酮、甲醇、第三丁醇或這些溶劑的混合物。

適合用作本發明方法(B)之第三步驟(3)中的鹼有，例如：氫氧化鈉、氫氧化鉀、甲醇鈉、甲醇鉀、乙醇鈉、乙醇鉀、第三丁醇鈉或第三丁醇鉀。較佳地係給予氫氧化鈉、甲醇鈉和第三丁醇鉀。特佳的係使用甲醇鈉。

以通式(XVI)和(XVII)之化合物為基準，鹼係以 0.9 至 4 莫耳當量之量來使用。特佳的係使用 1 至 3.5 莫耳當量。

本發明方法(B)之第三步驟(3)的溫度係介於 20 至 150°C。較佳地，反應係在介於 40 至 100°C 之間進行。

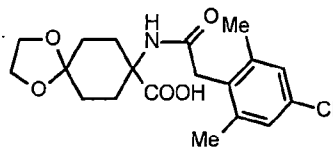
分離通式(XI)之化合物係在將反應混合物調整到介於 0 至 8 的 pH 值後，藉由習用的有機化學方法，例如過濾、相分離或萃取來進行。

某些的式(III)化合物為已知的(WO 06/089633)，某些為新穎的，或可藉由其中所述的方法來製備。

某些的式(VII)化合物為已知的(WO 97/02243)，某些為新穎的，或可藉由其中所述的方法來製備。

式(XIV)化合物係從市面上購得。

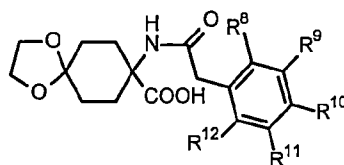
本發明亦提供新穎的 1-[[4-氯-2,6-二甲基苯基]乙醯基]胺基}-4-側氧環己烷甲酸化合物(XV-1)



(XV-1)

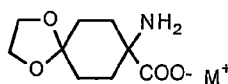
某些製備通式(XV)化合物所需的通式(III)之胺基酸為新穎的。在其製備中藉由將對應的通式(II)之乙內醯脲以鹼水解，接著調整 pH 至 7 以下並移除無機鹽所達到的產率並非總是令人滿意。因此，例如，*WO 06/089633* 描述了藉由將化合物 9,12-二氧雜-1,3-二氮雜螺環[4.2.4.2]十四烷-2,4-二酮(II-1)以 9.8 莫耳當量的氫氧化鉀之 30% 濃度氫氧化鉀水溶液形式沸騰，製備化合物 8-胺基-1,4-二氧雜螺環[4.5]癸烷-8-羧酸(III-1)。使用濃鹽酸，隨後將 pH 調整至 5.2 - 5.3。過濾後，將濾液藉由與甲醇共沸蒸餾濃縮至約原來體積的一半。以抽氣將氯化鉀濾出並將濾液進一步與甲醇共沸脫水。分離的目標化合物之產率僅為 46% 之理論值。在另一公開的方法中(*Journal of Agricultural and Food Chemistry 2012 (60) 4779-4787*)，係將乙內醯脲(II-1)以 7 莫耳當量的 3 N 水溶液形式的氫氧化鈉於回流下沸騰 4 天。然後將混合物冷卻至 0°C 並以濃鹽酸將 pH 調整至 6。過濾後，於減壓下將濾液濃縮至約原來體積的三分之一。將沉澱的固體以抽氣濾出並乾燥。目標化合物的產率僅為 48% 之理論值。

因此對於供製備適合通式(XV[#])化合物之製備的前驅物之改善方法有其需求

(XV[#])

其中 R⁸ 至 R¹² 基係具有上文所給予之意義。

目前令人驚訝地已發現，取代胺基酸(III-1)，其對應的通式(XIX)之鈉鹽或鉀鹽



(XIX),

其中

M 係代表鈉或鉀

可以簡單及高產率的方式製得。

因此，本發明亦提供用於製備通式(XIX)化合物之新穎的方法(C)，其特徵為將式(II-1，9,12-二氧雜-1,3-二氮雜螺環[4.2.4.2]十四烷-2,4-二酮)之乙內醯脲於回流下與氫氧化鈉水溶液或氫氧化鉀水溶液加熱，及然後將生成的通式(XIX)化合物過濾分離。

氫氧化鈉或氫氧化鉀係使用 1 至 10 莫耳當量之量。較佳的係使用 2 至 7 當量。若氫氧化鈉或氫氧化鉀係使用這些量，通式(XIX)化合物則沉澱為固體。

特佳的係使用氫氧化鈉。

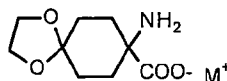
每莫耳的乙內醯脲為 250 至 1500 ml 的水量。較佳的每莫耳的乙內醯脲係使用 300 至 1000 ml。

反應溫度係介於 50°C 至 200°C 之間。較佳的係在 80°C 至 150°C 之間進行作業。

反應亦可在減低或升高的壓力下進行。

通式(XIX)之化合物係藉由簡單過濾來分離。在分析含量測定後，將其在無進一步純化下，取代肖滕-鮑曼反應中的游離胺基酸，用於製備化合物(XV[#])，其同時亦節省 1 當量的鹼，此為本方法之另外的優點。

本發明亦提供新穎的通式(XIX)之化合物



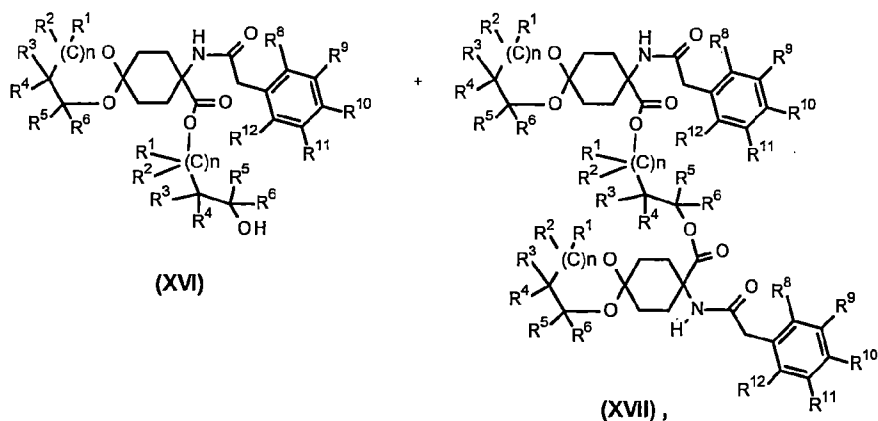
(XIX),

其中

M 係代表鈉或鉀。

較佳的係給予通式(XIX)之化合物，其中
M 係代表鈉。

本發明亦提供用於製備通式(XVI)和(XVII)化合物之新穎的方法(D)



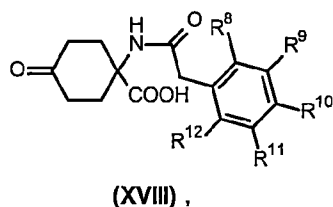
其中

R^1 至 R^6 及 R^8 至 R^{12} 基係具有上文所給予之意義，且在通式(XVI)或(XVII)化合物之二個位置上對應的 R^1 至 R^6 及 R^8 至 R^{12} 基為相同的，且

n 係代表 0 或 1

及在通式(XVI)或(XVII)化合物之二個位置上為相同的，

其特徵為將通式(XVIII)之酮化合物



其中 R^8 至 R^{12} 基係具有上文所給予之意義，

與通式(XIV)之 α,ω -二醇



(XIV),

其中 n 及 R^1 至 R^6 基係具有上文所給予之意義，且在具體個別的情況中，係與通式(XVI)或(XVII)化合物中的相同，

在酸作為催化劑之存在下反應。

在本發明方法(D)中用作起始物之通式(XVIII)化合物基本上為已知的(WO 06/089633)。

在本發明方法(D)中，可使用在反應條件下為惰性的溶劑。可能的溶劑包括，例如：二氯甲烷、甲苯、鄰-、間-或對-二甲苯、均三甲苯、氯苯、鄰-二氯苯、乙腈、丁腈、四氫呋喃、2-甲基四氫呋喃、環戊基甲基醚、甲基第三丁基醚、第三戊基甲基醚、1,4-二噁烷或這些溶劑之混合物。較佳地係給予甲苯、鄰-、間-或對-二甲苯、氯苯、乙腈、丁腈、2-甲基四氫呋喃、環戊基甲基醚、甲基第三丁基醚、第三戊基甲基醚或這些溶劑的混合物。

通式(XIV)之 α,ω -二醇係以每1莫耳的通式(XVIII)化合物至少2 mol 莫耳之量來使用。亦可能於任何過量的通式(XIV)之 α,ω -二醇中作業，同時使用後者作為溶劑。

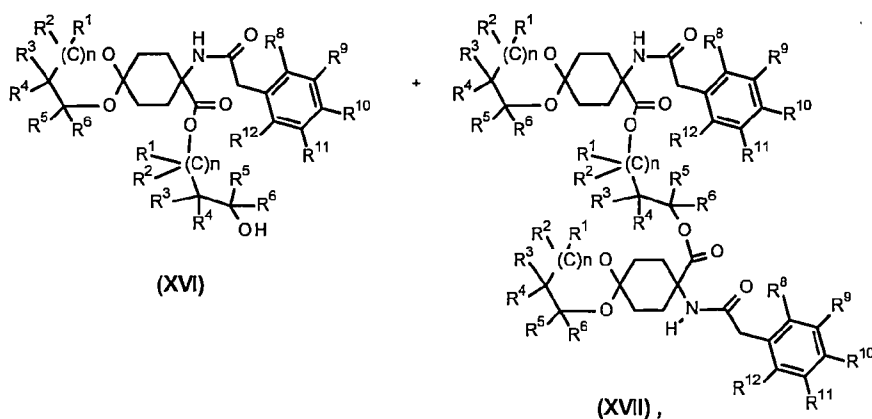
本發明方法(D)係在催化量的酸之存在下進行。可能的酸包括，例如：氯化氫、硫酸、甲磺酸、三氟甲磺酸、對甲苯磺酸或酸性離子交換樹脂，例如 Amberlite。較佳地係使用硫酸或對甲苯磺酸。

以通式(XVIII)化合物為基準，此酸係使用0.01至20重量百分比之量。較佳地係給予0.05至10重量百分比。

本發明之方法(D)係在介於20至150°C的溫度下進行；較佳地介於50至120°C之間。

分離通式(XVI)和(XVII)之化合物係藉由習用的有機化學方法，例如過濾、相分離或萃取來進行。

本發明亦提供新穎的通式(XVI)和(XVII)之化合物



其中

R^1 至 R^6 基相互獨立地係代表氫、甲基、乙基或苯基且在通式(XVI)或(XVII)化合物的二個位置為相同的

n 係代表 0 或 1。

且在通式(XVI)或(XVII)化合物的二個位置為相同的，

及

R^8 至 R^{12} 基相互獨立地係代表氫、甲基、乙基、具有 1 或 2 個碳原子及 1 至 5 個氟原子之氟烷基、鹵素、甲氧基、乙氧基、三氟甲氧基，或視需要經甲基-、乙基-、甲氧基-、乙氧基-或鹵素-取代之苯基，

且在通式(XVI)或(XVII)化合物的二個位置為相同的。

較佳的係給予新穎的通式(XVI)和(XVII)之化合物，其中

R^1 至 R^6 基相互獨立地係代表氫、甲基或乙基

且在通式(XVI)或(XVII)化合物的二個位置為相同的，

n 係代表 0 或 1

且在通式(XVI)或(XVII)化合物的二個位置為相同的

及

R^8 至 R^{12} 基相互獨立地係代表氫、甲基、乙基、氟、氯、甲氧基、乙氧基、三氟甲氧基，或視需要經甲基-、乙基-、甲氧基-、乙氧基-、氟-、氯-或溴-取代之苯基

且在通式(XVI)或(XVII)化合物的二個位置為相同的。

特佳的係給予新穎的通式(XVI)和(XVII)之化合物，其中

R^1 至 R^6 基相互獨立地係代表氫或甲基

且在通式(XVI)或(XVII)化合物的二個位置為相同的，

n 係代表 0

及

R^8 至 R^{12} 基相互獨立地係代表氫、甲基、乙基、氟、氯、甲氧基、乙氧基，或視需要經甲基-、乙基-、甲氧基-、乙氧基-、氟-或氯-取代之苯基

且在通式(XVI)或(XVII)化合物的二個位置為相同的。

非常特佳的係給予

2-羥乙基 8-[[[4-氯-2,6-二甲基苯基)acetyl]胺基]-1,4-二氧雜螺環[4.5]癸烷-8-

羧酸酯((XVI)，其中 $n=0$ ， R^3 至 R^6 係代表氫， R^8 和 R^{12} 係代表甲基， R^9 和 R^{11} 係代表氫， R^{10} 係代表氯)，

乙烷-1,2-二基雙(8-[(2,5-二甲基苯基)乙醯基]胺基)-1,4-二氧雜螺環[4.5]癸烷-8-羧酸酯((XVII)，其中 $n=0$ ， R^3 至 R^6 係代表氫， R^8 和 R^{12} 係代表甲基， R^9 和 R^{11} 係代表氫， R^{10} 係代表氯)，

3-羥丁-2-基 8-[(2,5-二甲基苯基)乙醯基]胺基)-2,3-二甲基-1,4-二氧雜螺環[4.5]癸烷-8-羧酸酯((XVI)，其中 $n=0$ ， R^3 和 R^5 係代表氫， R^4 和 R^6 係代表甲基， R^8 和 R^{11} 係代表甲基， R^9 、 R^{10} 和 R^{12} 係代表氫)，

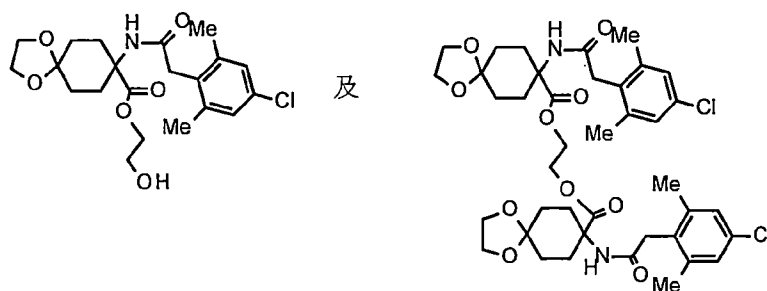
3-羥基-2,2-二甲基丙基 9-[(4-氯-2,6-二甲基苯基)乙醯基]胺基)-3,3-二甲基-1,5-二氧雜螺環[5.5]十一烷-9-羧酸酯((XVI)，其中 $n=1$ ， R^1 、 R^2 、 R^5 和 R^6 係代表氫， R^3 和 R^4 係代表甲基， R^9 和 R^{11} 係代表氫， R^8 和 R^{12} 係代表甲基， R^{10} 係代表氯)。

【實施方式】

本發明將藉由下面實例更詳細地說明，但不限於此。

實例 1

2-羥乙基 8-[(4-氯-2,6-二甲基苯基)乙醯基]胺基)-1,4-二氧雜螺環[4.5]癸烷-8-羧酸酯(Ex. XVI-1)及乙-1,2-二基雙(8-[(2,5-二甲基苯基)乙醯基]胺基)-1,4-二氧雜螺環[4.5]癸烷-8-羧酸酯(Ex. (XVII-1))



將 1.862 g [30 mmol]的乙二醇和 10 滴的濃硫酸加到 3.82 g [10 mmol]的 8-[(4-氯-2,6-二甲基苯基)乙醯基]胺基)-1,4-二氧雜螺環[4.5]癸烷-8-羧酸溶於 15 ml 氯苯之溶液中。將反應混合物於 88 至 103°C 加熱 9 小時。5 小時後，另再加入 8 滴的濃硫酸。將反應混合物冷卻至室溫，以 30 ml 的氯苯稀

釋並過濾。將過濾的殘餘物以石油醚清洗，溶於二氯甲烷並以飽和的碳酸氫鈉水溶液和水清洗。以硫酸鈉乾燥有機層並於減壓下濃縮，得到 3.00 g 的無色固體，根據 HPLC，其含有 68.8% 的 2-羥乙基 8-[[[4-氯-2,6-二甲基苯基]乙醯基]胺基]-1,4-二氧雜螺環[4.5]癸烷-8-羧酸酯(48.5%之理論值)及 14.1% 的乙-1,2-二基雙(8-[[[2,5-二甲基苯基]乙醯基]胺基]-1,4-二氧雜螺環[4.5]癸烷-8-羧酸酯)(10.7%之理論值)。

LC/MS (ESI+) : $m/e = 426$ (MH^+ , 1 ^{35}Cl).

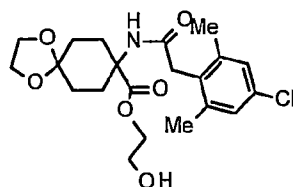
LC/MS (ESI+) : $m/e = 788$ (MH^+ , 2 ^{35}Cl).

1H -NMR (600 MHz, $CDCl_3$) : $\delta = 1.25-1.35$ (m ; 2H), 1.6-1.7 (m ; 2H), 1.8-1.9 (m ; 2H), 2.05-2.15 (m ; 2H), 2.24 (s ; 6H), 2.9 (s,br ; 1H), 3.51 (s ; 2H), 3.7 (m, br ; 2H), 3.85 (s ; 4H), 4.24 (m ; 2H), 5.48 (s ; 1H), 7.04 (s ; 2H) ppm.

1H -NMR (600 MHz, $CDCl_3$) : $\delta = 1.25-1.35$ (m ; 4H), 1.6-1.7 (m ; 4H), 1.8-1.9 (m ; 4H), 2.05-2.15 (m ; 4H), 2.23-2.25 (s ; 12H), 3.48 (s ; 4H), 3.85 (s ; 4H), 4.24 (m ; 4H), 5.48 (s ; 1H), 7.03 (s ; 4H) ppm.

實例 2

2-羥乙基 8-[[[4-氯-2,6-二甲基苯基]乙醯基]胺基]-1,4-二氧雜螺環[4.5]癸烷-8-羧酸酯(Ex. XVI-1)

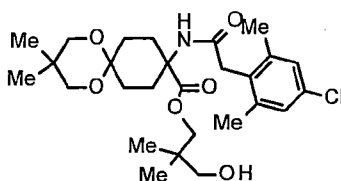


將 2.483 g [40 mmol] 的乙二醇和 5 滴的濃硫酸加到 1.689 g [5 mmol] 的 1-[[[4-氯-2,6-二甲基苯基]乙醯基]胺基]-4-側氧環己烷甲酸溶於 7.5 ml 氯苯之溶液中。將反應混合物於 100 至 105°C 加熱 4.5 小時及然後於室溫以水和二氯甲烷攪拌。將有機層分離出，以水清洗，以硫酸鈉乾燥及於減壓下濃縮。得到 1.98 g 的無色固體，根據 HPLC，其含有 83.1% 的標題化合物(77.3% 之理論值)。

實例 3

3-羥基-2,2-二甲基丙基 9-[[[4-氯-2,6-二甲基苯基]乙醯基]胺基]-3,3-二甲基

-1,5-二氧雜螺環[5.5]十一烷-9-羧酸酯(Ex. XVI-2)



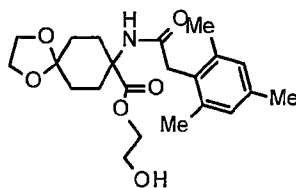
將 12.5 g [120 mmol] 的 1,3-二羥基-2,2-二甲基丙烷和 15 滴的濃硫酸加到 5.067 g [15 mmol] 的 1-[[4-氯-2,6-二甲基苯基]乙醯基]胺基}-4-側氧環己烷甲酸溶於 22.5 ml 氯苯之溶液中。將反應混合物於 96 至 105°C 加熱 4 小時及然後於室溫與 25 ml 的水和 100 ml 的二氯甲烷攪拌。將有機層分離出，每次各以 25 ml 的水清洗三次，以硫酸鈉乾燥及於減壓下濃縮。由此得到 6.51 g 的無色固體，根據 HPLC，其含有 83.5% 的標題化合物(82.8% 之理論值)。

LC/MS (ESI+) : $m/e = 510$ (MH^+ , 1 ^{35}Cl).

1H -NMR (600 MHz, $CDCl_3$) : $\delta = 0.92$ (s ; 6H), 0.94 (s ; 6H), 1.3-1.4 (m ; 2H), 1.8-1.85 (m ; 2H), 1.95-2.1 (m ; 4H), 2.30 (s ; 6H), 3.32 (s ; 2H), 3.45 (d ; 4H), 3.56 (s ; 2H), 3.97 (s ; 2H), 5.42 (s ; 1H), 7.1 (s ; 2H) ppm.

實例 4

2-羥乙基 8-[(萊基)乙醯基]胺基]-1,4-二氧雜螺環[4.5]癸烷-8-羧酸酯(Ex. XVI-3)



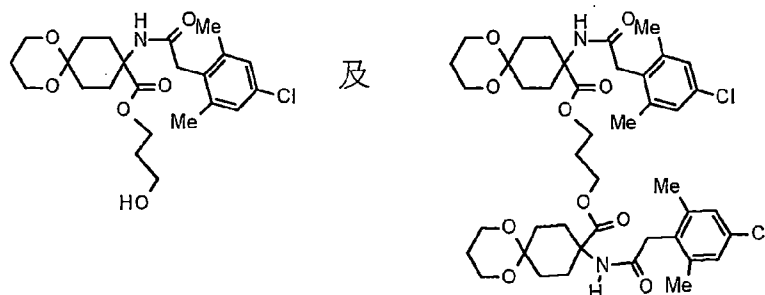
於 85°C，將 3 滴的濃硫酸加到 2.530 g [7 mmol] 的 8-[(萊基)乙醯基]胺基]-1,4-二氧雜螺環[4.5]癸烷-8-羧酸溶於 19.48 g [313.8 mmol] 乙二醇之懸浮液中。將反應混合物於 100°C 攪拌 3.5 小時及然後於室溫置於 50 ml 的二氯甲烷中處理。將二氯甲烷層分離出並連續以飽和的碳酸氫鈉和水萃取，以硫酸鈉乾燥及於減壓下濃縮。由此得到 2.90 g 的無色固體，根據 HPLC，其含有 91.9% 的標題化合物。其相當於 93.9% 之理論值的產率。

LC/MS (ESI+) : $m/e = 406$ (MH^+), 811 ($[2M+H]^+$).

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) : δ = 1.3-1.4 (m ; 2H), 1.6-1.7 (m ; 2H), 1.85-1.9 (m ; 2H), 2.1-2.2 (m ; 2H), 2.29 (s ; 9H), 3.1 (s, br ; 1H), 3.58 (s ; 2H), 3.79 (m, br ; 2H), 3.91 (s ; 4H), 4.3 (m ; 2H), 5.61 (s ; 1H), 6.92 (s ; 2H) ppm.

實例 5

3-羥丙基 9-[[4-氯-2,6-二甲基苯基]乙醯基]胺基}-1,5-二氧雜螺環[5.5]十一烷-9-羧酸酯(Ex. XVI-4)及丙-1,3-二基雙(9-[[4-氯-2,6-二甲基苯基]乙醯基]胺基)-1,5-二氧雜螺環[5.5]十一烷-9-羧酸酯(Ex. XVII-4)



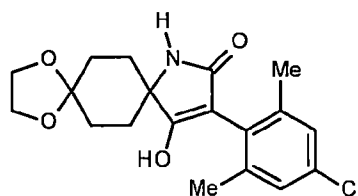
將 9.31 g [120 mmol]的 1,3-丙二醇和 15 滴的濃硫酸加到 5.067 g [15 mmol]的 1-[[4-氯-2,6-二甲基苯基]乙醯基]胺基}-4-側氧環己烷甲酸溶於 22.5 ml 氯苯之溶液中。將反應混合物於 95-100°C 加熱 10 小時及然後於室溫以二氯甲烷和水攪拌。將有機層分離出，以水清洗，以硫酸鈉乾燥及於減壓下濃縮。由此得到 7.37 g 的殘餘油狀物，根據 LC/MS，其含有 64%的 3-羥丙基 9-[[4-氯-2,6-二甲基苯基]乙醯基]胺基}-1,5-二氧雜螺環[5.5]十一烷-9-羧酸酯(69%之理論值)及 5.2%的丙-1,3-二基雙(9-[[4-氯-2,6-二甲基苯基]乙醯基]胺基)-1,5-二氧雜螺環[5.5]十一烷-9-羧酸酯(6%之理論值)。

LC/MS (ESI+) : m/e = 454 (MH^+ , 1 ^{35}Cl), 907 ($[2\text{M}+\text{H}]^+$, 2 ^{35}Cl).

LC/MS (ESI+) : m/e = 831 (MH^+ , 2 ^{35}Cl).

實例 6

11-(4-氯-2,6-二甲基苯基)-12-羥基-1,4-二氧雜-9-氮雜雙螺環[4.2.4.2]十四-11-烯-10-酮(Ex. XI-1)

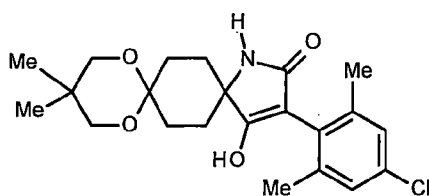


將 1.065 g [2.50 mmol] 的 2-羥乙基 8-[[4-氯-2,6-二甲基苯基]乙醯基]胺基}-1,4-二氧雜螺環[4.5]癸烷-8-羧酸酯和 0.218 g [0.28 mmol] 的乙-1,2-二基雙(8-[[2,5-二甲基苯基]乙醯基]胺基)-1,4-二氧雜螺環[4.5]癸烷-8-羧酸酯(如實例 1 中所製備)之混合物，先加入 5 ml 的 N,N-二甲基乙醯胺。然後於 75-80°C，在 2 分鐘內逐滴加入 1.576 g [8.75 mmol] 30% 濃度的甲醇鈉之甲醇濃溶液。將反應混合物於 75-80°C 攪拌 55 分鐘及然後於減壓下濃縮。將殘餘物溶於 30 ml 的水，將溶液過濾並將濾液以乙酸調整至 pH 4-5。以抽氣將沉澱的固體濾出，每次各以 5 ml 的水清洗二次並乾燥。由此得到 1.203 g 的淡米色固體，根據定量 NMR，其係符合 80.7% 的標題化合物。以起始物分子之總和為基準，係相當於 99% 之理論值的產率。

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, d_6 -DMSO) : δ = 1.35-1.4 (m ; 2H), 1.65-1.7 (m ; 2H), 1.8-1.9 (m ; 4H), 2.05-2.15 (m ; 2H), 2.07 (s ; 6H), 3.88 (s ; 4H), 7.09 (s ; 2H), 8.1 (s,br ; 1H), 10.5 (s,br ; 1H) ppm.

實例 7

3-(4-氯-2,6-二甲基苯基)-4-羥基-11,11-二甲基-9,13-二氧雜-1-氮雜雙螺環[4.2.5.2]十五-3-烯-2-酮(Ex. XI-2)

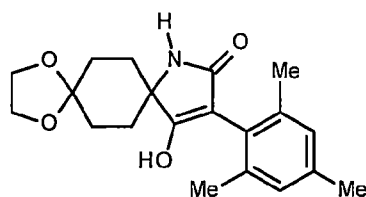


將 2.550 g [5 mmol] 的 3-羥基-2,2-二甲基丙基 9-[[4-氯-2,6-二甲基苯基]乙醯基]胺基}-3,3-二甲基-1,5-二氧雜螺環[5.5]十一烷-9-羧酸酯(實例 3)先加到 10 ml 的 N,N-二甲基乙醯胺中。然後於 75-80°C，在 2 分鐘內逐滴加入 3.151 g [17.5 mmol] 30% 濃度的甲醇鈉之甲醇濃溶液。將反應混合物於 75-80°C 攪拌 42 分鐘及然後於減壓下濃縮。將殘餘物溶於 60 ml 的水並將溶液以乙酸調整至 pH 4-5。以抽氣將沉澱的固體濾出，每次各以 10 ml 的水清洗二次並乾燥。由此得到 2.32 g 淡米色的固體，根據 HPLC，其係符合 76% 的標題化合物。相當於 86.9% 之理論值的產率。

LC/MS (ESI+) : m/e = 406 (MH^+ , 1 ^{35}Cl), 811 ($[2\text{M}+\text{H}]^+$, 2 ^{35}Cl).

實例 8

12-羥基-11-(萊基)-1,4-二氧雜-9-氮雜雙螺環[4.2.4.2]十四-11-烯-10-酮(Ex. XI-3)



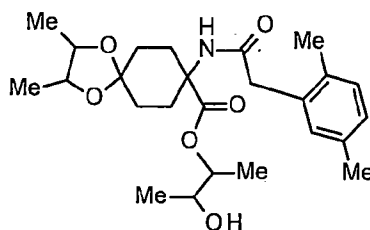
將 2.43 g [6.0 mmol]的 2-羥乙基 8-[(萊基)乙醯基]胺基]-1,4-二氧雜螺環 [4.5]癸烷-8-羧酸酯(實例 4)先加到 12 ml 的 N,N-二甲基乙醯胺中。然後於 75-80°C，在 3 分鐘內逐滴加入 3.78 g [21 mmol]30%濃度的甲醇鈉之甲醇溶液。將反應混合物於 75-80°C 攪拌 6 小時及然後於減壓下濃縮。將殘餘物溶於 70 ml 的水並將溶液以乙酸調整至 pH 4。以抽氣將沉澱的固體濾出，以 12 ml 的水清洗二次並乾燥。由此得到 1.88 g 淡米色的固體，根據 HPLC，其係符合 87%的標題化合物。相當於 79.4%之理論值的產率。

LC/MS (ESI+) : m/e = 344 (MH⁺), 687 ([2M+H]⁺).

¹H-NMR (600 MHz, d₆-DMSO) : δ = 1.36-1.38 (m ; 2H), 1.67-1.69 (m ; 2H), 1.83-1.88 (m ; 2H), 2.04 (s ; 6H), 2.06-2.1 (m ; 2H), 2.2 (s ; 3H), 3.88 (s ; 4H), 6.81 (s ; 2H) ppm.

實例 9

3-羥丁-2-基 8-[(2,5-二甲基苯基)乙醯基]胺基}-2,3-二甲基-1,4-二氧雜螺環 [4.5]癸烷-8-羧酸酯(Ex. XVI-5)



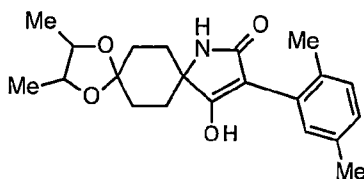
將 2.87 g [7.66 mmol]的 8-[(2,5-二甲基苯基)乙醯基]胺基}-2,3-二甲基-1,4-二氧雜螺環[4.5]癸烷-8-羧酸先加到 20 ml 的 2,3-丁二醇中，加入 3 滴濃硫酸並將混合物於 100°C 攪拌 10 小時。然後將混合物，於室溫以二氯甲烷稀釋並以水萃取二次。將有機層乾燥以硫酸鈉乾燥並於減壓下濃縮。由此

得到 4.0 g 的黃色油狀物，根據 HPLC，其係含有 77.1% 的標題產物，相當於 90% 之理論值的產率。

LC/MS (ESI+) : $m/e = 448 (MH^+)$, $895 ([2M+H]^+)$.

實例 10

11-(2,5-二甲基苯基)-12-羥基-2,3-二甲基-1,4-二氧雜-9-氮雜雙螺環[4.2.4.2]十四-11-烯-10-酮(Ex. XI-4)

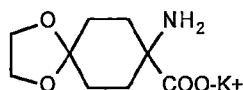


將 1.54 g [3.45 mmol] 的 3-羥丁-2-基 8-[[2,5-二甲基苯基)乙醯基]胺基}-2,3-二甲基-1,4-二氧雜螺環[4.5]癸烷-8-羧酸酯(實例 9)先加到 7 ml 的 N,N-二甲基乙醯胺中。然後於 75-80°C，在 5 分鐘內逐滴加入 2.17 g [12.1 mmol] 30% 濃度的甲醇鈉之甲醇溶液。將反應混合物於 75-80°C 攪拌 90 分鐘及然後於減壓下濃縮。將殘餘物溶於 40 ml 的水並溶液以乙酸調整至 pH 4-5。以抽氣將沉澱的固體濾出，每次各以 5 ml 的水清洗二次並乾燥。由此得到 0.70 g 淡米色的固體，根據 HPLC，其係符合 82.8% 的標題化合物。相當於 47.1% 之理論值的產率。

LC/MS (ESI+) : $m/e = 358 (MH^+)$, $715 ([2M+H]^+)$.

實例 11

8-胺基-1,4-二氧雜螺環[4.5]癸烷-8-羧酸鉀(Ex. XIX-1)

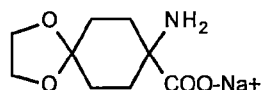


將 141.4 g [0.625 mol] 的 9,12-二氧雜-1,3-二氮雜螺環[4.2.4.2]十四烷-2,4-二酮懸浮於 100 ml 的水中。於氫氣壓下，將混合物加熱至 90°C，並在 15 分鐘內加入 298.4 g [2.5 mol] 的氫氧化鉀為 47% 濃度之氫氧化鉀溶液形式。然後將反應混合物於回流下攪拌 24 小時。攪拌下，將混合物冷卻至室溫並經由燒結玻璃過濾器過濾來分離固體。於 1 mbar 減壓下以 60°C 乾燥，得到

139.0 g 的米色固體。定量 NMR : 88.0%。從其計算出 81.8% 之理論值的產率。

實例 12

8-胺基-1,4-二氧雜螺環[4.5]癸烷-8-羧酸鈉(Ex. XIX-2)

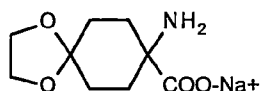


將 43.4 g [0.192 mol] 的 9,12-二氧雜-1,3-二氮雜螺環[4.2.4.2]十四烷-2,4-二酮懸浮於 30 ml 的水中。於氫氣壓下，將混合物加熱至 90°C，並在 2 分鐘內加入 68.3 g [0.768 mol] 的氫氧化鈉為 45% 濃度之氫氧化鈉溶液形式。然後將反應混合物於回流下攪拌 27.5 小時。進一步攪拌下，將混合物冷卻至室溫並經由燒結玻璃過濾器過濾來分離固體。於 1 mbar 減壓下以 60°C 乾燥，得到 54.8 g 的米色固體。定量 NMR : 72.7%。從其計算出 93.0% 之理論值的產率。

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, D_2O) : $\delta = 1.56\text{-}1.6$ (m, 2H), 1.69-1.75 (m, 2H), 1.75-1.82 (m, 2H), 2.0-2.04 (m, 2H), 4.06 (s, 4H) ppm.

實例 13

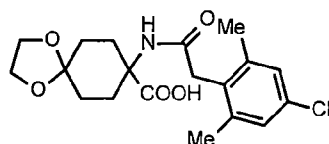
8-胺基-1,4-二氧雜螺環[4.5]癸烷-8-羧酸鈉(Ex. XIX-2)



將 291.8 g [1.29 mol] 的 9,12-二氧雜-1,3-二氮雜螺環[4.2.4.2]十四烷-2,4-二酮懸浮於 495 ml 的水中。於氫氣壓下，將混合物加熱至 90°C，並在 17 分鐘內加入 773.3 g [8.7 mol] 的氫氧化鈉為 45% 濃度之氫氧化鈉溶液形式。然後將反應混合物於回流下攪拌 20 小時。攪拌下，將混合物冷卻至室溫並經由燒結玻璃過濾器過濾來分離固體。於 1 mbar 減壓下以 60°C 乾燥，得到 367.3 g 的米色固體。定量 NMR : 76.3%。從其計算出 97.1% 之理論值的產率。

實例 14

1-[(4-氯-2,6-二甲基苯基)乙醯基]胺基}-4-側氧環己烷甲酸(Ex. XV-1)



(XV-1)

於室溫，將根據定量 NMR 純度 81.6% 之 23.88 g [81.4 mmol] 的 8-胺基-1,4-二氧雜螺環[4.5]癸烷-8-羧酸鉀先加到 65 ml 的水中，產生約 13.6 之 pH。將溶液冷卻至 2°C 並以 32% 濃度的鹽酸調整至 pH 12.1。然後於 3 至 5°C，在 70 分鐘內逐滴加入 17.68 g [81.4 mmol] 的 (4-氯-2,6-二甲基苯基) 乙醯基氯溶於 20 ml 無水四氫呋喃之溶液。同時，以隨時使反應混合物之 pH 保持在 11.8 至 12.5 之間的速率，逐滴加入 32% 濃度的氫氧化鈉水溶液 (消耗 10.93 g [87.4 mmol])。然後於 3 至 5°C 持續攪拌 60 分鐘，讓混合物升溫至室溫並以 30 ml 的水稀釋及以有效攪拌調整反應混合物的 pH 至約 1.8。將沉澱的固體每次各以 30 ml 的水清洗二次及然後於約 60°C 減壓下乾燥。由此得到 29.31 g 幾乎無色的固體。

定量 NMR：88.7% 純度，其相當於 83.6% 之理論值的產率。

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, d_6 -DMSO) : δ = 1.56-1.58 (m, 2H), 1.64-1.69 (m, 2H), 1.84-1.9 (m, 2H), 2.01-2.03 (m, 2H), 2.24 (s, 6H), 3.54 (s, 2H), 3.86 (s, 4H), 7.05 (s, 2H), 8.17 (s, 1H), 12 (s, br, 1H) ppm.

比較實例 1

8-胺基-1,4-二氧雜螺環[4.5]癸烷-8-羧酸甲酯

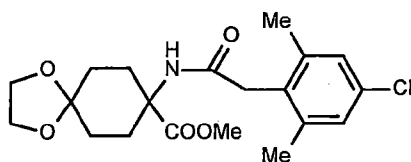


於 5 至 10°C，將 57 g 的亞硫醯基氯於 60 分鐘內逐滴加到 64.5 g 的 8-胺基-1,4-二氧雜螺環[4.5]癸烷-8-羧酸溶於 960 ml 甲醇之懸浮液中。將混合物升溫到 40 至 45°C 並於此溫度攪拌 48 小時。冷卻至 5°C 後，以抽氣將固體濾出，以 60 ml 的冷甲醇清洗並乾燥。攪拌下，然後將固體導入 54 g 溶於 220 ml 水中的碳酸鉀溶液並攪拌約 30 分鐘。然後每次各以 200 ml 的二氯甲烷萃取混合物 5 次。將組合的有機層以硫酸鈉乾燥並於 30°C 旋轉蒸發器上濃縮。由此得到 65.8 g 深色油狀物，矽化後根據 GC/MS，含有大約 52.7%

的標題化合物及 35.7% 的 1-胺基-4,4-二甲氧基環己烷甲酸甲酯。

比較實例 2

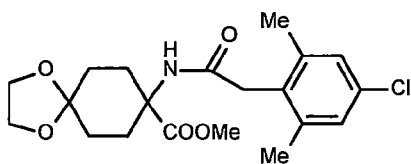
8-[[[4-氯-2,6-二甲基苯基]乙醯基]胺基]-1,4-二氧雜螺環[4.5]癸烷-8-羧酸甲酯



於室溫，將 38 g 的碳酸鉀加到 33.4 g 的比較實例 1 產物溶於 490 ml 無水乙腈之溶液中。於 5 至 10°C，於 1 小時內量入 30 g 的(4-氯-2,6-二甲基苯基)乙醯基氯溶於 60 ml 的無水乙腈之溶液。於 5°C 持續攪拌 2 小時並於室溫攪拌至隔夜，將反應混合物加入約 2 公升的水並於室溫攪拌 1 小時及將沉澱的固體濾出，以 250 ml 的水清洗並於 50°C 減壓下乾燥。由此得到 53.2 g 的白色固體，根據 GC，含有 66.4% 的標題化合物。18.2% 的 1-[[[4-氯-2,6-二甲基苯基]乙醯基]胺基]-4,4-二甲氧基環己烷甲酸甲及 12.4% 的 1-[[[4-氯-2,6-二甲基苯基]乙醯基]胺基]-4-側氧環己烷甲酸甲酯。

比較實例 3

8-[[[4-氯-2,6-二甲基苯基]乙醯基]胺基]-1,4-二氧雜螺環[4.5]癸烷-8-羧酸甲酯

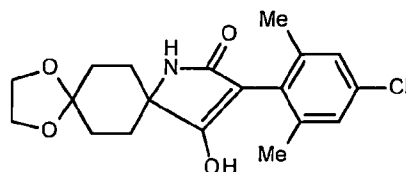


將 28.0 g 的粗 8-胺基-1,4-二氧雜螺環[4.5]癸烷-8-羧酸甲酯鹽酸鹽，其為約 69% 純度及另外含有約 21% 的 1-胺基-4,4-二甲氧基環己烷甲酸甲酯，溶於 90 ml 水之溶液冷卻至 10°C 並使用 1 N 氫氧化鈉水溶液調整 pH 至約 7.2。加入 10.92 g 的碳酸氫鈉及 100 ml 二甲苯，接著於 1 小時內及於 5 至 10°C 逐滴加入 23.88 g 的(4-氯-2,6-二甲基苯基)乙醯基氯溶於 27 ml 二甲苯之溶液。隨後於 5 至 10°C 持續攪拌 30 分鐘，及然後將混合物升溫至 65°C 並於此溫度攪拌 1 小時。在此期間，藉由添加 1 N 氫氧化鈉水溶液將 pH 保

持在 7。冷卻至室溫後，以抽氣將沉澱的固體濾出，並連續以 25 ml 的二甲苯清洗及每次各以 25 ml 的石油醚清洗二次。於 50°C 減壓下乾燥，得到米色的固體，根據 HPLC 分析，其含有 78.8% 的標題化合物。6.6% 的 1-[[4-(4-氯-2,6-二甲基苯基)乙醯基]胺基]-4,4-二甲氧基環己烷甲酸甲酯及 11.1% 的 1-[[4-(4-氯-2,6-二甲基苯基)乙醯基]胺基]-4-側氧環己烷甲酸甲酯。

比較實例 4

11-(4-氯-2,6-二甲基苯基)-12-羥基-1,4-二氧雜-9-氮雜雙螺環[4.2.4.2]十四-11-烯-10-酮



將 42.0 g 的粗 8-胺基-1,4-二氧雜螺環[4.5]癸烷-8-羧酸甲酯，其為約 69% 純度及另外含有約 21% 的 1-胺基-4,4-二甲氧基環己烷甲酸甲酯，溶於 135 ml 水之溶液冷卻至 10°C 並使用 1 N 氫氧化鈉水溶液調整 pH 至約 7.2。加入 16.4 g 的碳酸氫鈉及 150 ml 二甲苯，接著於 1 小時內及於 5 至 10°C 逐滴加入 29.31 g 的(4-氯-2,6-二甲基苯基)乙醯基氯溶於 36 ml 二甲苯之溶液。隨後於 5 至 10°C 持續攪拌 30 分鐘，及然後將混合物升溫至 65°C 並於此溫度攪拌 1 小時。在此期間，藉由添加 1 N 氫氧化鈉水溶液將 pH 保持在 7。隨後藉由在水分離器上於 250 至 110 mbar 的減壓下共沸蒸餾，移除水分。讓底步冷卻至約 50°C，及然後加入 110 ml 的 N,N-二甲基乙醯胺。然後於些微減壓下以約 70°C 的沸點將二甲苯蒸餾出。然後將混合物冷卻至 50°C，及然後於 10 分鐘內逐滴加入 30% 濃度的甲醇鈉之甲醇溶液。將混合物加熱至 70°C 並於些微減壓下在 2 小時內將甲醇蒸餾出。然後於減壓下，將 N,N-二甲基乙醯胺大體上蒸餾出。於 500 ml 的水中處理殘餘物並將溶液藉由加入冰醋酸調整 pH 至約 5。以抽氣將沉澱的固體濾出，每次各以 80 ml 的水清洗二次及於 50°C 減壓下乾燥。由此得到 51.95 g 的米色固體，根據 LC/MS 分析，其含有 71.3% 的標題化合物，11.1% 的 3-(4-氯-2,6-二甲基苯基)-4-羥基-8,8-二甲氧基-1-氮雜螺環[4.5]癸-3-烯-2-酮及 1.9% 的 3-(4-氯-2,6-二甲基苯基)-4-羥基-1-氮雜螺環[4.5]癸-3-烯-2,8-二酮。

【符號說明】

無

【生物材料寄存】

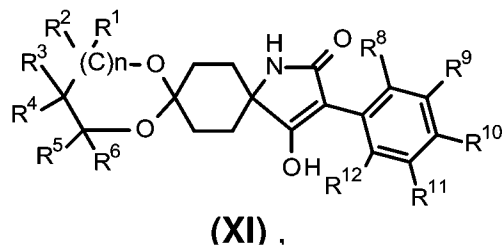
無

【序列表】 (請換頁單獨記載)

無

申請專利範圍

1. 一種製備式(XI)化合物之方法，

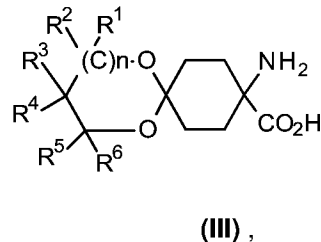


其中

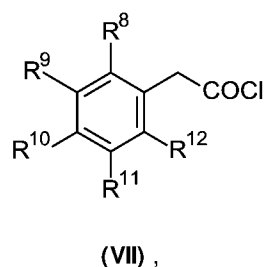
R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 相互獨立地係代表氫、甲基、乙基或苯基，
 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 相互獨立地係代表氫、甲基、乙基、具有 1 或 2 個碳原子及 1 至 5 個氟原子之氟烷基、鹵素、甲氧基、乙氧基、三氟甲氧基，或視需要經甲基-、乙基-、甲氧基-、乙氧基-或鹵素-取代之苯基及

n 係代表 0 或 1，

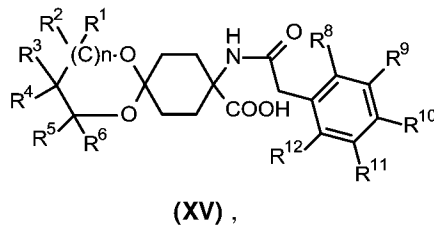
其特徵在於將式(III)之化合物



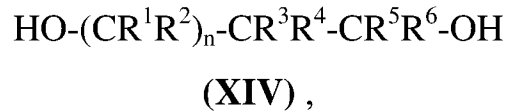
其中 n 和 R^1 至 R^6 具有上述所給予之意義
在鹼的存在下與通式(VII)之化合物反應



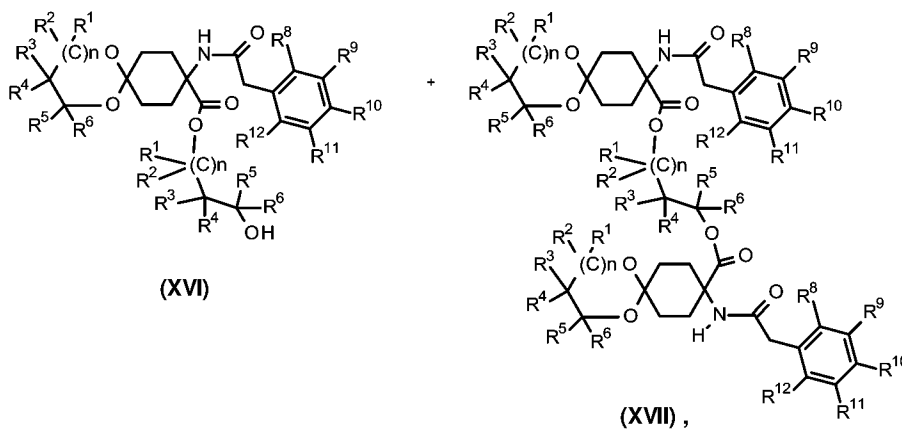
其中 R^8 至 R^{12} 具有上述所給予之意義，
得到式(XV)之化合物



其中 n , R^1 至 R^6 及 R^8 至 R^{12} 係具有上述所給予之意義；
然後將式(XV)之化合物以式(XIV)之化合物酯化



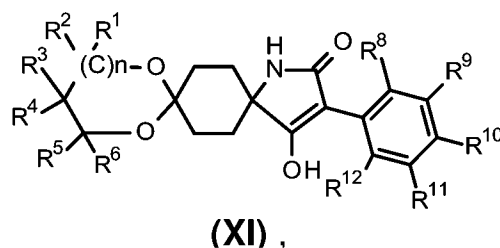
其中 n 及 R^1 至 R^6 基係具有上述所給予之意義，且在具體個別的情況中，
係與該等通式(XV)化合物中之意義相同，
在酸作為催化劑的存在下，得到式(XVI)和(XVII)之化合物



其中 n , R^1 至 R^6 及 R^8 至 R^{12} 係具有上述所給予之意義，且在通式(XVI)
或(XVII)化合物的二個位置上 n 和對應的 R^1 至 R^6 及 R^8 至 R^{12} 基為相同
的；

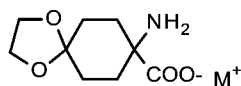
然後將(XVI)和(XVII)之化合物，其中 n , R^1 至 R^6 及 R^8 至 R^{12} 係具有上
述所給予之意義，

藉由與強鹼反應，轉變成式(XI)之化合物



其中 n , R^1 至 R^6 及 R^8 至 R^{12} 具有上述所給予之意義。

2. 根據請求項 1 之方法，其中
 R^1 至 R^6 相互獨立地係代表氫、甲基或乙基，
 R^8 至 R^{12} 相互獨立地係代表氫、甲基、乙基、氟、氯、甲氧基、乙氧基、三氟甲氧基，或視需要經甲基-、乙基-、甲氧基-、乙氧基-、氟-、氯-或溴-取代之苯基
 n 係代表 0 或 1。
3. 根據請求項 1 之方法，其中
 R^1 至 R^6 相互獨立地係代表氫或甲基，
 R^8 至 R^{12} 相互獨立地係代表氫、甲基、乙基、氟、氯、甲氧基、乙氧基，或視需要經甲基-、乙基-、甲氧基-、乙氧基-、氟-或氯-取代之苯基，
 n 係代表 0 或 1。
4. 一種製備式(XIX)化合物之方法，



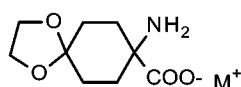
(XIX),

其中

M 係代表鈉或鉀，

其特徵在於將式(II-1，9,12-二氧雜-1,3-二氮雜螺環[4.2.4.2]十四烷-2,4-二酮)之化合物與氫氧化鈉水溶液或氫氧化鉀水溶液反應，其中氫氧化鈉或氫氧化鉀係使用 1 至 10 莫耳當量之量。

5. 一種製備根據請求項 4 之式(XIX)化合物的方法，



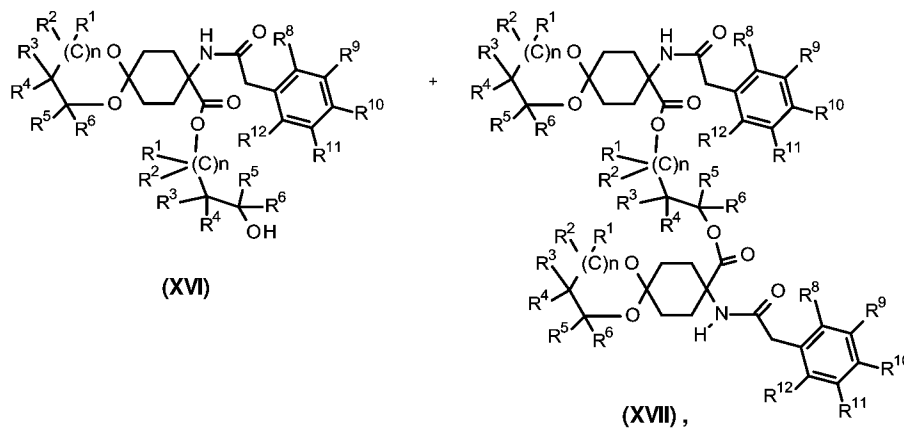
(XIX),

其中

M 係代表鈉或鉀，

其特徵在於將式(II-1，9,12-二氧雜-1,3-二氮雜螺環[4.2.4.2]十四烷-2,4-二酮)之化合物與氫氧化鈉水溶液或氫氧化鉀水溶液反應，其中氫氧化鈉或氫氧化鉀係使用 1 至 10 莫耳當量之量且係藉由過濾分離式(XIX)之產物。

6. 一種製備式(XVI)和(XVII)化合物之方法，

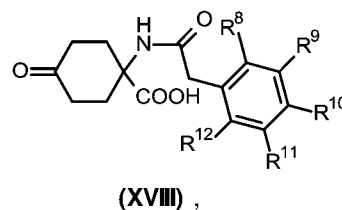


其中

R^1 至 R^6 及 R^8 至 R^{12} 係具有上述所給予之意義且在通式(XVI)或(XVII)化合物之二個位置上該對應的 R^1 至 R^6 及 R^8 至 R^{12} 基為相同的，

n 係代表 0 或 1 且在式(XVI)或(XVII)化合物的二個位置上為相同的，

其特徵在於將式(XVIII)化合物



其中 R^8 至 R^{12} 具有上述所給予之意義，

與式(XIV)化合物

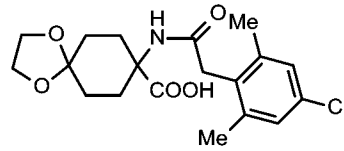


(XIV)，

其中 n 和 R^1 至 R^6 具有上述所給予之意義，且在具體個別的情況中，係

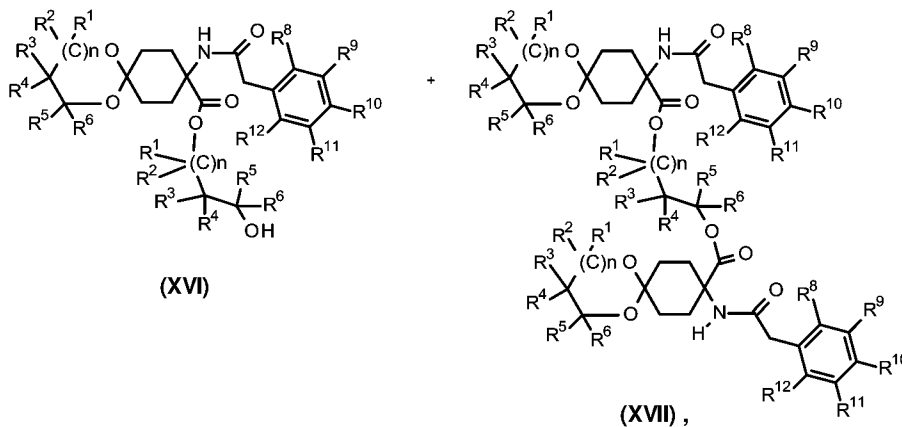
與該等通式(XVI)或(XVII)化合物中之意義相同，
在酸作為催化劑的存在下反應。

7. 一種式(XV-1)之化合物



(XV-1)

8. 一種式(XVI)和(XVII)之化合物，



(XVI)

(XVII),

其中

R^1 至 R^6 相互獨立地係代表氫、甲基、乙基或苯基且在式(XVI)或(XVII)化合物的二個位置上為相同，

n 係代表 0 或 1

且在式(XVI)或(XVII)化合物的二個位置上為相同，

及

R^8 至 R^{12} 相互獨立地係代表氫、甲基、乙基、具有 1 或 2 個碳原子及 1 至 5 個氟原子之氟烷基、鹵素、甲氧基、乙氧基、三氟甲氧基，或視需要經甲基-、乙基-、甲氧基-、乙氧基-或鹵素-取代之苯基

且在式(XVI)或(XVII)化合物的二個位置上為相同。

9. 根據請求項 8 之式(XVI)和(XVII)化合物，

其中

R^3 至 R^6 相互獨立地係代表氫或甲基且在式(XVI)或(XVII)化合物的二個位置上為相同，

n 係代表 0

及

R^8 至 R^{12} 相互獨立地係代表氫、甲基或氯且在式(XVI)或(XVII)化合物的二個位置上為相同。

10. 根據請求項 8 之式(XVI)和(XVII)化合物，

其中

R^3 至 R^6 係代表氫，

n 係代表 0 及

R^8 係代表甲基，

R^9 係代表氫，

R^{10} 係代表氯，

R^{11} 係代表氫，

R^{12} 係代表甲基。