I809089

(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本 **(11)證書號數：TW I809089 B**

(45)公告日： 中華民國 112 (2023) 年 07 月 21 日

(21)申請案號：108112998 (22)申請日： 中華民國 108 (2019) 年 04 月 15 日

(51)Int. Cl.： *C07D317/72 (2006.01)* *C07D491/113(2006.01)*
A01N43/30 (2006.01) *A01N43/90 (2006.01)*
A01P7/04 (2006.01) *A01P7/02 (2006.01)*
A01P13/00 (2006.01)

(30)優先權：2018/04/17 歐洲專利局 18167708.9

(71)申請人：德商拜耳廠股份有限公司 (德國) BAYER AKTIENGESELLSCHAFT (DE)
德國

(72)發明人：薛納特 艾伯特 SCHNATTERER, ALBERT (DE)；達克納 米歇爾 DOCKNER, MICHAEL (DE)；布魯雀 彼德 BRUECHNER, PETER (DE)；希姆萊 湯瑪士 HIMMLER, THOMAS (DE)

(74)代理人：何愛文；王仁君

(56)參考文獻：

WO 2018/024659A1

審查人員：徐永任

申請專利範圍項數：5 項 圖式數：0 共 21 頁

(54)名稱

用於製備具有酸不穩定的酮保護基團官能之 N-醯化胺基酸酯的方法

(57)摘要

本發明關於一種用於在鹼性條件而沒有使用極性非質子性溶劑下酯化含有酸不穩定的酮保護基團之 N-醯化胺基酸的新穎方法，其中原位製備之具有酸不穩定的酮保護基團之 N-醯化胺基酸係使用鹵烷或硫酸單-或二烷基酯來酯化。

The present invention relates to a novel process for the esterification of N-acylated amino acids which contain an acid-labile keto protective group under alkaline conditions without using a polar aprotic solvent, in which the N-acylated amino acid with acid-labile keto protective group prepared in situ is esterified using an alkyl halide or a mono- or dialkyl ester of sulfuric acid.

I809089

【發明摘要】

【中文發明名稱】 用於製備具有酸不穩定的酮保護基團官能之 N-醯化胺基酸酯的方法

【英文發明名稱】 PROCESS FOR PREPARING ESTERS OF N-ACYLATED AMINO ACIDS WITH ACID-LABILE KETO PROTECTIVE GROUP FUNCTIONS

【中文】

本發明關於一種用於在鹼性條件而沒有使用極性非質子性溶劑下酯化含有酸不穩定的酮保護基團之 N-醯化胺基酸的新穎方法，其中原位製備之具有酸不穩定的酮保護基團之 N-醯化胺基酸係使用鹵烷或硫酸單-或二烷基酯來酯化。

【英文】

The present invention relates to a novel process for the esterification of N-acylated amino acids which contain an acid-labile keto protective group under alkaline conditions without using a polar aprotic solvent, in which the N-acylated amino acid with acid-labile keto protective group prepared in situ is esterified using an alkyl halide or a mono- or dialkyl ester of sulfuric acid.

【指定代表圖】　　無

【代表圖之符號簡單說明】無

【發明說明書】

【中文發明名稱】 用於製備具有酸不穩定的酮保護基團官能之 N-醯化胺基酸酯的方法

【英文發明名稱】 PROCESS FOR PREPARING ESTERS OF N-ACYLATED AMINO ACIDS WITH ACID-LABILE KETO PROTECTIVE GROUP FUNCTIONS

【技術領域】

【0001】 本發明關於一種用於從含有酸不穩定的酮保護基團之N-醯化胺基酸和容易獲得之有機烷化試劑製備N-醯化胺基酸酯的新穎方法。N-醯化胺基酸酯充當用於製備具有殺昆蟲、殺蟎或除草作用的作物保護組成物的前驅物(例如 *WO 06/089633*)。

【先前技術】

【0002】 已經知道胺基酸與醇在氯化氫存在下反應而產生對應胺基酸酯(*Houben-Weyl, XI/2, S. 355 ff*)。然而，當胺基酸含有在這些反應條件下裂解之酸不穩定的保護基團時，此一般製備方法失敗。

【0003】 在該等情況下，應用已知的方法，根據該方法，胺基酸在鹼的存在下在極性非質子性溶劑中使用烷化試劑酯化。因此，例如，Dhavale等人(*RSC Advances 5, 81165 (2015)*)使用碘甲烷作為烷化試劑，碳酸氫鉀作為鹼和N,N-二甲基甲醯胺(DMF)作為溶劑用於製備(1,2-O-亞異丙基-3-O-甲苯磺醯基-5-去氧-5-C(S)-(2(5-側氧吡咯啶))-α-D-葡萄糖己呋喃并(glucohexofurano)醣醛酸之甲酯。根據*WO 02/055481*和*US005770732*，使用碳酸鉀代替碳酸氫鉀也是習知的。Meienhofer等人(*J. Org. Chem. 42, 1286 (1977)*描述使用非常昂貴的碳酸銫作為鹼。

【0004】 來自文獻中的實施例顯示這些酯化方法的應用僅限於使用極性非質子性溶劑和弱鹼。然而，使用典型的極性非質子性溶劑諸如DMF或N,N-二甲基乙醯胺(DMAC)的缺點為這些溶劑通常只能使用昂貴的方法回收且也因為彼等的價格相對較高，無論如何出於經濟原因，該回收是理想的。

【0005】 也已知使用氫氧化鉀，其相較於碳酸氫鉀和碳酸鉀為較強的鹼。然而，在此情況下，根據Creighton等人(*J. Am. Chem. Soc. 121, 6786 (1999)*)，不僅是羧基的氧，而且藉由三級丁氧羰基(Boc)基團保護的胺基酸之氮在此也被烷化。

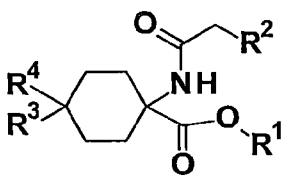
【0006】 此外，有機化學教科書中所述的用重氮烷酯化羧酸的方法(例如*J. March, Advanced organic chemistry, 3rd edition, John Wiley & Sons 1985, p. 354, ISBN 0-471-85472-7*)可應用於胺基酸，尤其是從*US20100120727*中得知。然而，出於安全和經濟原因，重氮烷基本上僅在實驗室中使用，並且很難考慮用於大規模技術用途。

【0007】 因此仍然需要提供一種用於製備帶有酸不穩定的酮保護基團之N-醯化胺基酸酯的更廣泛適用之更安全和經濟的技術方法。

【發明內容】

【0008】 令人驚訝地，現在已經發現：藉由使用鹵烷或硫酸之單-或二烷酯原為酯化製備之具有酸不穩定的酮保護基團之N-醯化胺基酸，含有酸不穩定的酮保護基團之N-醯化胺基酸在鹼性條件下而沒有使用極性非質子性溶劑的酯化是可能的。

【0009】 因此，本發明提供一種用於製備式(I)化合物的新穎方法，



(I)

，

其中

R^1 為直鏈或支鏈 C_1-C_6烷基或苯甲基，

R^2 為視需要地經甲基、乙基、氟、氯、甲氧基或乙氧基取代之直鏈或支鏈 C_1-C_6烷基或苯基，

R^3和 R^4 彼此獨立地為 OR^5或 SR^5基團或一起為-$O(CHR^6)_nO$-基團或一起為=NR^7基團，

其中

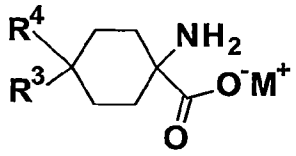
R^5 為直鏈或支鏈 C_1-C_6烷基，

R^6 為氫、甲基、乙基或苯基，

n 為 2 或 3，

R^7 為直鏈或支鏈 C_1-C_6烷基、苯基、苯甲基或 4-甲氧基苯甲基，

其特徵在於在第一步驟(1)中使通式(II)之胺基酸鹽



(II)

，

其中

M 為鈉、鉀或 $NR^8{}_4$基團，

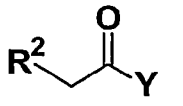
其中

R^8 為氫或直鏈或支鏈 C_1-C_6烷基

及

R^3和 R^4具有上述所給的定義，

與通式(III)之羰基鹵



(III)

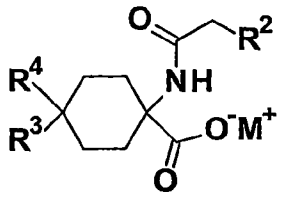
，

其中

Y 為氟、氯或溴，及

R^2 具有上述所給的定義，

在鹼和不是極性非質子性的溶劑或溶劑混合物之存在下反應，以產生式(IV)之 N-醯化胺基酸鹽



(IV)

，

其中

M、R^2、R^3和 R^4具有上述所給的定義，

及隨後又在本發明方法之第二步驟(2)中，使通式(IV)之 N-醯化胺基酸與通式(V)或(VI)之烷化試劑在鹼和不是極性非質子性的溶劑或溶劑混合物之存在下反應，以產生通式(I)之化合物。

【0010】　作為烷化試劑，可使用通式(V)之鹵烷或通式(VI)之硫酸二酯或單酯或硫酸單酯的鹽



(V)　　(VI)

，

其中

R^1　具有上述所給的定義，

Z　為氯、溴或碘

及

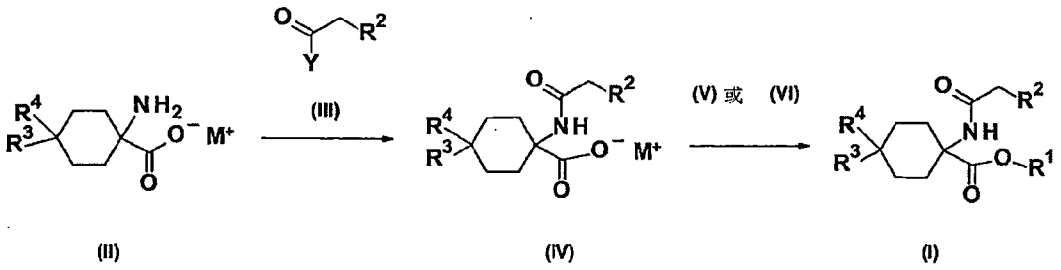
R^9　為氫、鈉、鉀或 R^1基團。

【0011】　式(II)和(III)之化合物為市售或可藉由已知的方法製備。

【0012】　式(V)和(VI)之化合物為市售。

【0013】　藉由流程1描述本發明的方法。

流程 1



【0014】 較佳者為用於製備通式(I)之化合物的方法，

其中

R^1 為甲基、乙基、正丙基、正丁基或苯甲基，

R^2 為視需要地經甲基、乙基、氯、甲氧基或乙氧基取代之苯基，

R^3 和 R^4 彼此獨立地為 OR^5 基團或一起為-$O(CHR^6)_nO$-基團或一起為=NR^7 基團，

R^5 為直鏈 C_1-C_6 烷基，

R^6 為氫、甲基、乙基或苯基，

n 為 2 或 3，

R^7 為直鏈或支鏈 C_1-C_6 烷基、苯基、苯甲基或 4-甲氧基苯甲基，

M 為鈉或鉀，

Y 為氟或氯，

Z 為氯、溴或碘，

R^9 為氫、鈉、鉀或 R^1 基團。

【0015】 特佳者為用於製備通式(I)之化合物的方法，

其中

R^1 為甲基、乙基、正丙基或正丁基，

R^2 為視需要地經甲基、乙基或氯取代之苯基，

R^3 和 R^4 為 OR^5 基團或一起為-$O(CH_2)_2O$-基團，

R^5 為甲基、乙基、正丙基或正丁基，

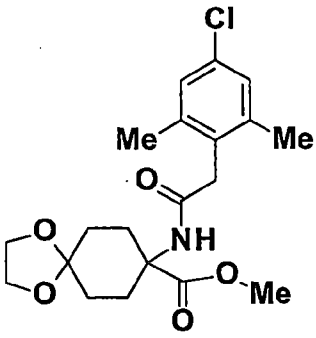
M 為鈉或鉀，

Y 為氯，

Z　　為溴或碘，

R^9　　為氫、鈉、鉀或 R^1 基團。

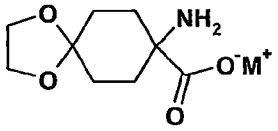
【0016】　所強調者為用於製備式(I-1)化合物的方法



(I-1)

，

其特徵在於在第一步驟(1)中使通式(II-1)之胺基酸鹽



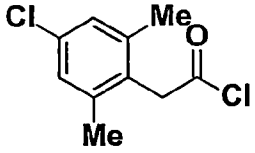
(II-1)

，

其中

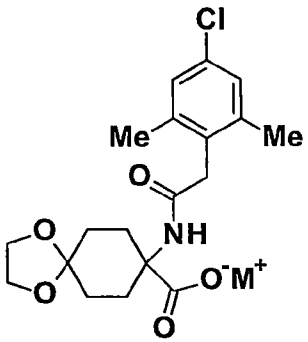
M　為鈉或鉀，

與式(III-1)之羰基鹵



(III-1)

在鹼和不是極性非質子性的溶劑或溶劑混合物之存在下反應，以產生通式(IV-1)之 N-醯化胺基酸鹽



(IV-1)

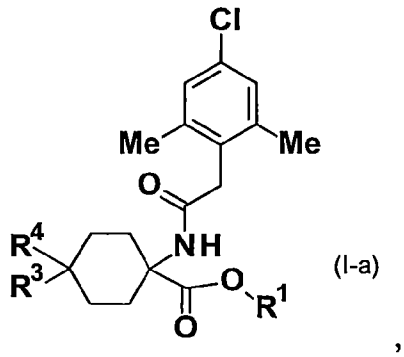
，

其中

M 為鈉或鉀，

及隨後又在本發明方法之第二步驟(2)中，使通式(IV-1)之 N-醯化胺基酸與硫酸二甲酯(式(VI-1)化合物，其中 R^1 和 R^9 為甲基)在鹼和不是極性非質子性的溶劑或溶劑混合物之存在下反應，以產生式(I-1)化合物。

【0017】 本發明同樣提供通式(I-a)之新穎化合物



(I-a)

，

其中

R^1 為甲基、乙基、正丙基、正丁基或苯甲基，

及

R^3 和 R^4 為 OR^5 基團或一起為-$O(CH_2)_2O$-基團，

其中

R^5 為甲基、乙基、正丙基或正丁基，

其中，若 R^1 為甲基，則 R^5 不為甲基，

其中，若 R^1 為甲基，則 R^3 和 R^4 不一起為基團-$O(CH_2)_2O$-。

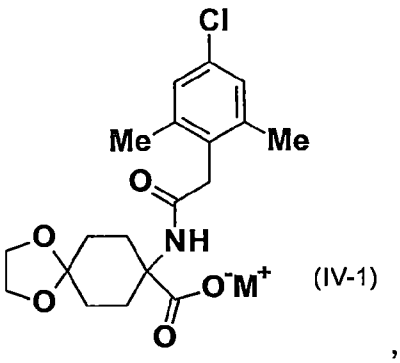
【0018】 較佳者為式(I-a)之新穎化合物，其中

R^1 為乙基、正丙基或正丁基，

及

R^3 和 R^4 一起為-$O(CH_2)_2O$-基團。

【0019】 本發明同樣提供通式(IV-1)之新穎化合物



(IV-1)

，

其中

M 為鈉或鉀。

【0020】 下列為根據本發明的方法之詳細說明：

【0021】 具體而言，將進行本發明方法，以使在第一步驟(1)中，首先將通式(II)之胺基酸鹽溶於水或鹼的水溶液中、或這些通式(II)之胺基酸鹽係藉由對應游離胺基酸或用酸溶解之胺基酸的鹽(諸如鹽酸鹽、硫酸鹽或硫酸氫鹽)在鹼的水溶液中製造。

【0022】 有用鹼的實例包括碳酸鋰、碳酸鈉、碳酸氫鈉、碳酸鉀、碳酸氫鉀、氫氧化鋰、氫氧化鈉或氫氧化鉀或這些鹼的混合物。較佳地使用碳酸鈉、碳酸氫鈉、碳酸鉀、碳酸氫鉀、氫氧化鈉或氫氧化鉀或這些鹼的混合物。

【0023】 選擇鹼的量以使確立8至14的pH。較佳地，確立10.5至12.5的pH。

【0024】 視情況的需要藉由隨後添加無機酸將pH調節至所需範圍。有用的無機酸包括鹽酸或硫酸，較佳為鹽酸。

【0025】 隨後，在本發明方法之第一步驟(1)中，使通式(II)之胺基酸鹽的水溶液與通式(III)之羰基鹵反應以產生通式(IV)之N-醯化胺基酸鹽。

【0026】 通式(III)之羰基鹵的量在此情況下以通式(II)之胺基酸鹽為基準計為0.9至1.5莫耳當量。較佳者使用1.0至1.25莫耳當量。

【0027】 通式(II)之羰基鹵係以沒有使用溶劑之液體形式或以在反應條件下為惰性之溶劑中的溶液添加。有用溶劑的實例包括甲苯、鄰二甲苯、

間二甲苯、對二甲苯、對稱三甲苯、氯苯、1,2-二氯苯、大茴香醚、環己烷、甲基環己烷、戊烷、庚烷、異辛烷或這些溶劑的混合物。較佳地使用甲苯、鄰二甲苯、間二甲苯、對二甲苯、對稱三甲苯、氯苯、大茴香醚、甲基環己烷、庚烷、異辛烷或這些溶劑的混合物。特佳地使用甲苯。

【0028】 如果需要，為了保持所需的pH，在計量添加通式(III)之羰基鹵的同時，計量添加其他鹼水溶液。在此情況下，等莫耳量的鹼係與羰基鹵並行地計量添加，或者在pH控制下進行反應及並對應地調整鹼的計量添加。

【0029】 根據本發明的方法之第一步驟(1)係例如在介於0和100°C之間；較佳地介於10和70°C之間的溫度下進行。

【0030】 可分離通式(IV)之N-醯化胺基酸鹽，或通式(IV)之N-醯化胺基酸鹽的水溶液在無後處理下使用於本發明方法之第二步中。較佳者使用水溶液而無需進一步後處理。

【0031】 若意欲分離通式(IV)之N-醯化胺基酸鹽，則此可例如藉由在減壓下濃縮水溶液來進行。本發明用於分離通式(IV)之N-醯化胺基酸鹽之一方法係由藉由添加(例如)氫氧化鈉、碳酸鈉、碳酸氫鈉、氯化鈉、硫酸鈉、氫氧化鉀、碳酸鉀、碳酸氫鉀、氯化鉀或硫酸鉀來增加溶液中的陽離子濃度(鈉或鉀)組成。結果，此導致形成含有N-醯化胺基酸鹽的第二水相，或者導致N-醯化胺基酸鹽沉澱出來且可濾掉。

【0032】 在本發明方法之第二步驟(2)中，使通式(IV)之N-醯化胺基酸鹽與通式(V)或(VI)之烷化劑反應以產生通式(I)之胺基酸酯。較佳者使用硫酸二甲酯作為烷化劑。

【0033】 烷化劑使用量以通式(IV)之N-醯化胺基酸鹽為基準計為從1至5莫耳當量。較佳者使用 1.5至2.5莫耳當量。

【0034】 在通式(V)或(VI)的烷化劑計量添加期間，藉由同時添加鹼將反應混合物的pH保持在介於8至14之間，較佳地在介於8至12.5之間。

【0035】 有用鹼的實例包括碳酸鋰、碳酸鈉、碳酸氫鈉、碳酸鉀、碳酸氫鉀、氫氧化鋰、氫氧化鈉或氫氧化鉀或這些鹼的混合物。較佳地使用碳

酸鈉、碳酸氫鈉、碳酸鉀、碳酸氫鉀、氫氧化鈉或氫氧化鉀或這些鹼的混合物。

【0036】 在本發明方法之第二步驟(2)中反應溫度可在很大範圍內變化。一方面，將選擇反應溫度為盡可能高，以達到快速和完全的反應。另一方面，將選擇反應溫度為足夠低，以使得盡可能不發生所形成的通式(I)之N-醯胺胺基酯的鹼性水解。因此，反應溫度亦取決於在本發明方法之第二步驟(2)中所選擇的pH。其通常介於0和120°C之間，較佳地介於15和90°C之間。

【0037】 本發明方法之第二步驟(2)可在沒有或存在相轉移觸媒下進行。反應係較佳地使用相轉移觸媒進行。

【0038】 相轉移觸媒的量通常為介於0.01和0.2莫耳當量之間，較佳為介於0.08和0.12莫耳當量之間。

【0039】 可提及下列作為典型相轉移觸媒的實例：三正丁基正十四基氯化鏻、四苯基溴化鏻、四丁基溴化銨、四丁基硫酸氫銨、四辛基氯化銨或四癸基氯化銨或該等四烷基銨鹽之混合物，諸如Aliquat336。

【0040】 較佳地使用三正丁基正十四基氯化鏻、四辛基氯化，銨諸如Aliquat 336、四癸基氯化銨或此等四烷基銨鹽之混合物。特佳地使用Aliquat 336。

【0041】 本發明方法之第二步驟(2)，除了在常壓下進行，也可在減壓或也可增加壓力下進行。

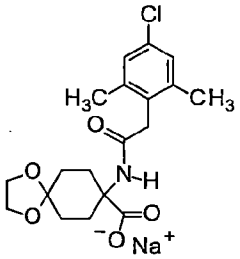
【0042】 後處理方法的選擇取決於所製備之胺基酸酯的性質。

【0043】 藉由下列實施例更詳細地說明本發明，但不限於此。

【實施方式】

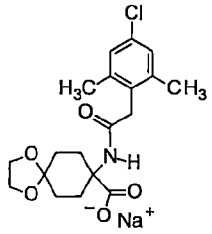
實施例

實施例 1: 8-[2-(4-氯-2,6-二甲基苯基)乙醯胺基]-1,4-二氧雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸鈉



【0044】 將47.3 g的70.8%純度之8-胺基-1,4-二氧雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸鈉(對應於150 mmol；其餘基本上為碳酸鈉和氫氧化鈉)在108 ml的水中之溶液初始進料於具有頂置式攪拌器、pH電極和計量單元之600 ml反應容器中。微濁溶液的pH值為12.9。將混合物冷卻至10°C並藉由添加10%鹽酸將pH值調整至11.8。隨後在一個小時內計量添加36.5 g [168 mmol]的(4-氯-2,6-二甲基苯基)乙醯氯在23 ml的甲苯中之溶液。同時，計量添加25.1 g的32%氫氧化鈉溶液[201 mmol NaOH]以使pH保持恆定於11.8。計量添加完成後，在10℃下再進行攪拌一小時，使混合物回到室溫，及分離各相。此產生220 g的渾濁黃色溶液，其可不經進一步後處理而使用於下一步驟中。HPLC分析(酸)顯示75.4%的8-[2-(4-氯-2,6-二甲基苯基)乙醯胺基]-1,4-二氧雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸(連同24.0%的4-氯-2,6-二甲基苯基乙酸和0.1%甲的苯)的比例。

實施例 2：8-[2-(4-氯-2,6-二甲基苯基)乙醯胺基]-1,4-二氧雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸鈉



【0045】 將18.92 g的70.8%純度之8-胺基-1,4-二氧雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸鈉(對應於60 mmol；其餘基本上為碳酸鈉和氫氧化鈉)在43 ml的水中之溶液初始進料於具有頂置式攪拌器、pH電極和計量單元之100 ml反應容器中。將混合物冷卻至10°C並藉由添加10%鹽酸將pH值調整至11.8。隨後在一個小時內計量添加14.33 g [66 mmol]的(4-氯-2,6-二甲基苯基)乙醯氯在7.5 ml的甲

苯中之溶液。同時，計量添加23.6 g的32%氫氧化鈉溶液[188 mmol NaOH]以使pH保持恆定於11.8。計量添加完成後，在10℃下再進行攪拌一小時，使混合物回到室溫，及分離各相。在室溫下向三分之一的水相加入9.1 g的32%氫氧化鈉溶液，結果固體沉澱出來。將此固體濾出並乾燥。此產生1.8 g的淡黃色固體，根據^{1}H NMR分析，其由69.2%的目標化合物組成。

【0046】 HPLC分析(酸)：82.6%的8-[2-(4-氯-2,6-二甲基苯基)乙醯胺基]-1,4-二氧雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸(連同14.1%的4-氯-2,6-二甲基苯基乙酸)。離子層析法：7.26%鈉 (理論值：5.7%)

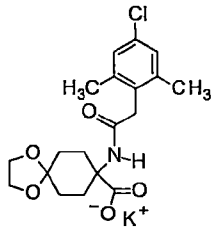
^{1}H NMR (600 MHz, D_2O): δ = 1.6 -1.7 (m; 2H). 1.73 - 1.8 (m; 2H), 1.9 - 2 (m;2H), 2.05 -2.13 (m; 2H), 2.3 (s; 6H), 3.7 (s; 2H), 4.03 (s; 4H), 7.12 (s; 2H) ppm。

【0047】 更多固體從濾液中沉澱出來。乾燥後，此產生3.4 g的固體，根據^{1}H NMR分析，其由67.3%的目標化合物組成。

【0048】 兩個固體部分加起來為理論的44%之產率(放大到整批)。

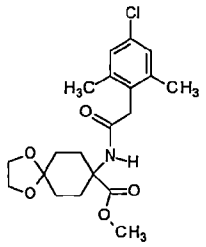
【0049】 在50℃下向第二個三分之一的水相加入9.1 g的32%氫氧化鈉溶液，結果固體沉澱出來。在50℃下進行攪拌15分鐘，使混合物冷卻至室溫，並再進行攪拌30分鐘。將固體濾出並乾燥。此產生9.1 g的淡黃色固體，根據定量^{1}H NMR分析，其由67.8%的目標化合物組成，對應於理論的76.5%之產率(放大到整批)。

實施例 3: 8-[2-(4-氯-2,6-二甲基苯基)乙醯胺基]-1,4-二氧雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸鉀



【0050】 將18.84 g的76.2%純度之8-胺基-1,4-二氧雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸鉀(對應於60 mmol；其餘基本上為碳酸鉀和氫氧化鉀)在43 ml的水中之溶液初始進料於具有頂置式攪拌器、pH電極和計量單元之100 ml反應容器中。將混合物冷卻至10°C並藉由添加10%鹽酸將pH值調整至11.8。隨後在一個小時內計量添加14.33 g [66 mmol]的(4-氯-2,6-二甲基苯基)乙醯氯在6.5 ml的甲苯中之溶液。同時，計量添加22.9 g的45%氫氧化鉀溶液 [184 mmol KOH]以使pH保持恆定於11.8。計量添加完成後，在10℃下再進行攪拌一小時，使混合物回到室溫，及分離各相。向一半水相加入13.7g的45%氫氧化鉀溶液，結果形成兩相。分離各相並將下層相(24.7 g)在減壓下濃縮。此產生15.7 g的淡黃色固體，根據定量^{1}H NMR分析，其由67.7%的目標化合物組成，對應於理論的84.4%之產率(放大到整批)。HPLC分析(酸)：77.9%的8-[2-(4-氯-2,6-二甲基苯基)乙醯胺基]-1,4-二氧雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸(連同12.4%的4-氯-2,6-二甲基苯基乙酸和9.3%的甲苯)。離子層析法：11.6%鉀(理論值：9.3%)。^{1}H NMR (600 MHz, D_2O): δ = 1.5 -1.6 (m; 2H). 1.65 - 1.7 (m; 2H), 1.8 - 1.9 (m;2H), 1.95 -2 (m; 2H), 2.22 (s; 6H), 3.67 (s; 2H), 4 (s; 4H), 7.09 (s; 2H) ppm。

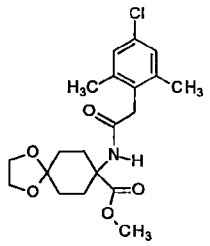
實施例 4： 8-[2-(4-氯-2,6-二甲基苯基)乙醯胺基]-1,4-二氧雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸甲酯



【0051】 將310.0 g [0.486 mol]的碳酸鈉在水中之16.6%溶液、15.4 g的水和110.4 g [0.371 mol]的具有75.0%純度之8-胺基-1,4-二氧雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸鈉(其餘基本上為碳酸鈉和氫氧化鈉)初始進料於具有頂置式攪拌器、pH電極、擋板和計量單元之1000 ml反應容器中。懸浮液的pH值為13.9。藉由

添加37.8 g的18.8%鹽酸將pH值調整至在20℃下11.8。隨後在三個半小時內計量添加88.8 g [0.409 mol]的(4-氯-2,6-二甲基苯基)乙醯氯在67.6 g的甲苯中之溶液。計量添加完成後，在20℃下再進行攪拌一小時，將166.1 g的甲苯加至其中，並將反應混合物加熱至80°C。在80℃下，將3.1 g [0.007 mol，純度99%]的甲基三正辛基氯化銨(Aliquat 336)加至其中及隨後在兩小時內計量添加136.1 g [1.074 mol，純度 99.5%]的硫酸二甲酯。在冷卻至20°C之前，將混合物在80℃下再攪拌1小時。隨後濾出在硫酸二甲酯計量期間沉澱出來的產物，並將濾餅用每次458g的水洗滌兩次和用每次176g的甲苯洗滌兩次。乾燥後，此產生115.6 g [0.285 mol]的甲基-8-[2-(4-氯-2,6-二甲基苯基)乙醯胺基]-1,4-二氧雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸酯，其具有97.6%之純度(HPLC，外標準品)。此對應於77%之產率。

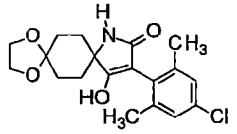
實施例 5: 8-[2-(4-氯-2,6-二甲基苯基)乙醯胺基]-1,4-二氧雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸甲酯



【0052】 將159.5 g [0.600 mol]的80.4%純度之8-胺基-1,4-二氧雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸鈉(其餘基本上為碳酸鈉和氫氧化鈉)在441.8 ml的水中之溶液初始進料於具有頂置式攪拌器、pH電極和計量單元之1000 ml反應容器中。微濁溶液的pH值為13.3。將混合物冷卻至10°C並藉由添加8.2 g的31%鹽酸將pH值調整至11.8。隨後在兩個半小時內計量添加130.0 g [0.599 mol]的(4-氯-2,6-二甲基苯基)乙醯氯在113.4 g的甲苯中之溶液。同時，計量添加86.9 g [0.695 mol NaOH]的32%氫氧化鈉溶液以使pH保持恆定於11.8。計量添加完成後，在10℃下再進行攪拌一小時，並在此期間藉由進一步添加32%氫氧化鈉溶液

將pH保持於11.8。將反應混合物加熱至20°C。在20℃下，將24.6 g [0.060 mol，純度99%]的甲基三正辛基氯化銨加至其中，並在一個半小時內計量添加153.0 g的硫酸二甲酯[1.201 mol，純度 99.0%]。與硫酸二甲酯的計量添加並行，計量添加23.0 g [0.184 mol NaOH]的32%氫氧化鈉溶液以使pH保持恆定於11.8。將反應混合物在20℃下再攪拌一個半小時，並在此期間藉由進一步添加32%氫氧化鈉溶液將pH保持於11.8。在進一步攪拌的階段，向反應混合物加入146.1 g的甲苯，以便能夠更好地分散所形成之固體。在進一步攪拌期結束時，濾出固體並依次用300g水洗滌和用每次150g的甲苯洗滌三次。乾燥固體後，此產生214.3 g [0.482 mol]的所需的產物，其具有89.1%之純度(HPLC，外標準品)。此對應於80%之產率。

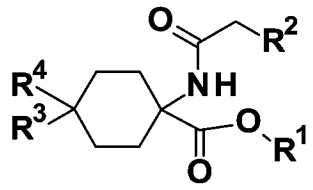
實施例 6：11-(4-氯-2,6-二甲基苯基)-12-羥基-1,4-二氧雜-9-氮雜二螺[4.2.48.25]十四-11-烯-10-酮



【0053】 初始進料在20 ml的無水N,N-二甲基甲醯胺中之4.9 g [12.37 mmol]的甲基-8-[2-(4-氯-2,6-二甲基苯基)乙醯胺基]-1,4-二氧雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸酯並接著將5.57 g [30.9 mmol]的NaOMe的30%甲醇溶液加入至其中。將反應混合物在80℃下加熱3小時並蒸餾出甲醇。隨後在110℃下再進行攪拌16小時。將反應混合物在室溫下攪拌至100 ml的水和25 ml的冰醋酸之混合物中。抽濾出沉澱的固體，用水洗滌兩次並乾燥。此產生4.4 g的淺米色固體，根據HPLC分析具有97.3%之純度。此對應於理論的95%之產率。

【發明申請專利範圍】

【第1項】 一種用於製備式(I)化合物的方法，



(I)

，

其中

R^1 為直鏈或支鏈 C_1-C_6 烷基或苯甲基，

R^2 為視需要地經甲基、乙基、氟、氯、甲氧基或乙氧基取代之直鏈或支鏈 C_1-C_6 烷基或苯基，

R^3 和 R^4 彼此獨立地為 OR^5 或 SR^5 基團或一起為-$O(CHR^6)_nO$-基團或一起為 $=NR^7$ 基團，

其中

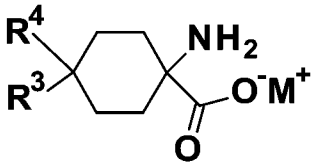
R^5 為直鏈或支鏈 C_1-C_6 烷基，

R^6 為氫、甲基、乙基或苯基，

n 為 2 或 3，

R^7 為直鏈或支鏈 C_1-C_6 烷基、苯基、苯甲基或 4-甲氧基苯甲基，

其特徵在於使式(II)化合物



(II)

，

其中

M 為鈉、鉀或 NR^8_4 基團，

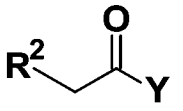
其中

R^8 為氫或直鏈或支鏈 C_1-C_6 烷基

及

R^3 和 R^4 具有上述所給的定義，

與式(III)化合物



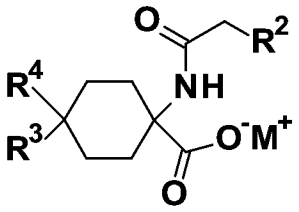
(III)，

其中

Y　為氟、氯或溴，及

R^2　具有上述所給的定義，

在鹼和不是極性非質子性的溶劑或溶劑混合物之存在下反應以產生式(IV)化合物



(IV)，

其中

M、R^2、R^3和R^4具有上述所給的定義，

及隨後使式(IV)化合物與式(V)或(VI)之烷化試劑在鹼和不是極性非質子性的溶劑或溶劑混合物之存在下反應，



(V)　(VI)

其中

R^1　具有上述所給的定義，

Z　為氯、溴或碘

及

R^9　為氫、鈉、鉀或基團R^1。

【第2項】根據申請專利範第1項的方法，其中

R^1　為甲基、乙基、正丙基、正丁基或苯甲基，

R^2　為視需要地經甲基、乙基、氯、甲氧基或乙氧基取代之苯基，

R^3和R^4彼此獨立地為OR^5基團或一起為-$O(CHR^6)_nO$-基團或一起為=NR^7基團，

R^5　為直鏈C_1-C_6烷基，

R^6　為氫、甲基、乙基或苯基，

n　為2或3，

R^7　為直鏈或支鏈C_1-C_6烷基、苯基、苯甲基或4-甲氧基苯甲基，

M　為鈉或鉀，

Y　為氟或氯，

Z　為氯、溴或碘，

R^9　為氫、鈉、鉀或R^1基團。

【第3項】根據申請專利範圍第1項的方法，其中

R^1　為甲基、乙基、正丙基或正丁基，

R^2　為視需要地經甲基、乙基或氯取代之苯基，

R^3和R^4為OR^5基團或一起為-$O(CH_2)_2O$-基團，

R^5　為甲基、乙基、正丙基或正丁基，

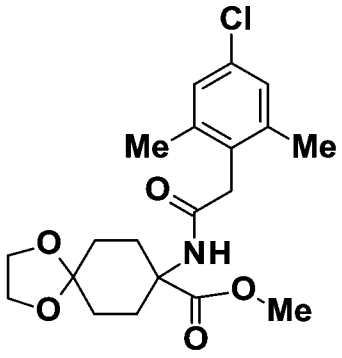
M　為鈉或鉀，

Y　為氯，

Z　為溴或碘，

R^9　為氫、鈉、鉀或R^1基團。

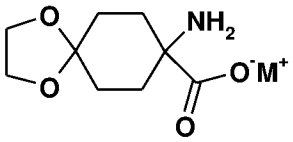
【第4項】一種用於製備式(I-1)化合物的方法，



(I-1)

，

其特徵在於使式(II-1)化合物



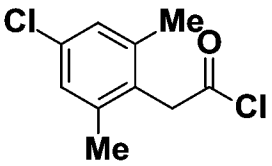
(II-1)

，

其中

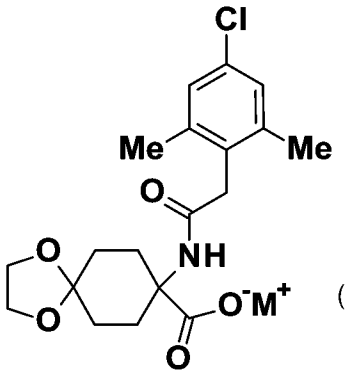
M　為鈉或鉀，

與式(III-1)化合物



(III-1)

在鹼和不是極性非質子性的溶劑或溶劑混合物之存在下反應以產生式(IV-1)化合物



(IV-1)

，

其中

M　為鈉或鉀，

及隨後使式(IV-1)化合物與式(VI-1)之硫酸二甲酯在鹼和不是極性非質子性的溶劑或溶劑混合物之存在下反應。

【第5項】一種用於分離式(IV)化合物的方法，其特徵在於藉由添加氫氧化鈉、碳酸鈉、碳酸氫鈉、氯化鈉、硫酸鈉、氫氧化鉀、碳酸鉀、碳酸氫鉀、氯化鉀或硫酸鉀來增加根據申請專利範圍第1項的溶液中的陽離子濃度(鈉或鉀)且結果導致形成含有式(IV)化合物的第二水相，或者導致式(IV)化合物沉澱出來且濾掉。