

發明專利說明書

(本申請書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※申請案號：97116853

C07D407/12 (2006.01)

※申請日期：97年05月07日

※IPC分類：

C07D498/04(2006.01)

一、發明名稱：

(中) 環氧基化合物及其製法

(英) Epoxy compound and method for manufacturing the same

二、申請人：(共 1 人)

1. 姓名：(中) 大塚製藥股份有限公司

(英) OTSUKA PHARMACEUTICAL CO., LTD.

代表人：(中) 樋口達夫

(英) HIGUCHI, TATSUO

地址：(中) 日本國東京都千代田區神田司町二丁目九番地

(英) 9, Kanda-Tsukasacho 2-chome, Chiyoda-ku, Tokyo, Japan

國籍：(中英) 日本 JAPAN

三、發明人：(共 10 人)

1. 姓名：(中) 壺內英繼

(英) TSUBOUCHI, HIDETSUGU

國籍：(中) 日本

(英) JAPAN

2. 姓名：(中) 原口佳和

(英) HARAGUCHI, YOSHIKAZU

國籍：(中) 日本

(英) JAPAN

3. 姓名：(中) 早川聰史

(英) HAYAKAWA, SATOSHI

國籍：(中) 日本

(英) JAPAN

4. 姓名：(中) 宇積尚登

(英) UTSUMI, NAOTO

國籍：(中) 日本

(英) JAPAN

5. 姓名：(中) 平良伸一
(英) TAIRA, SHINICHI
國籍：(中) 日本
(英) JAPAN
6. 姓名：(中) 棚田喜久
(英) TANADA, YOSHIHISA
國籍：(中) 日本
(英) JAPAN
7. 姓名：(中) 藤田展久
(英) FUJITA, NOBUHISA
國籍：(中) 日本
(英) JAPAN
8. 姓名：(中) 新濱光一
(英) SHINHAMA, KOICHI
國籍：(中) 日本
(英) JAPAN
9. 姓名：(中) 安中正祥
(英) ANNAKA, KIMIYOSHI
國籍：(中) 日本
(英) JAPAN
10. 姓名：(中) 古田拓也
(英) FURUTA, TAKUYA
國籍：(中) 日本
(英) JAPAN

四、聲明事項：

◎本案申請前已向下列國家(地區)申請專利 主張國際優先權：

【格式請依：受理國家(地區)；申請日；申請案號數 順序註記】

1. 日本 ; 2007/05/08 ; 2007-123097 有主張優先權

(英) JAPAN

5. 姓名：(中) 平良伸一
(英) TAIRA, SHINICHI
國籍：(中) 日本
(英) JAPAN
6. 姓名：(中) 棚田喜久
(英) TANADA, YOSHIHISA
國籍：(中) 日本
(英) JAPAN
7. 姓名：(中) 藤田展久
(英) FUJITA, NOBUHISA
國籍：(中) 日本
(英) JAPAN
8. 姓名：(中) 新濱光一
(英) SHINHAMA, KOICHI
國籍：(中) 日本
(英) JAPAN
9. 姓名：(中) 安中正祥
(英) ANNAKA, KIMIYOSHI
國籍：(中) 日本
(英) JAPAN
10. 姓名：(中) 古田拓也
(英) FURUTA, TAKUYA
國籍：(中) 日本
(英) JAPAN

四、聲明事項：

◎本案申請前已向下列國家(地區)申請專利 主張國際優先權：

【格式請依：受理國家(地區)；申請日；申請案號數 順序註記】

1. 日本 ; 2007/05/08 ; 2007-123097 有主張優先權

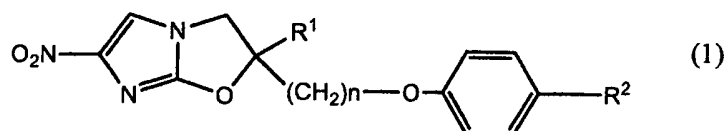
九、發明說明

【發明所屬之技術領域】

本發明有關環氧基化合物及其製法。

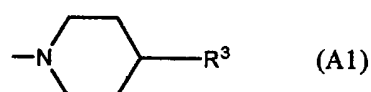
【先前技術】

2,3-二氫咪唑并[2,1-b]噁唑化合物或其鹽係為可作為抗結核劑的化合物（WO 2004/033463，WO 2004/035547及WO 2005/042542），該噁唑化合物或其鹽係以通式（1）表示：



其中， R^1 係表示氫或低碳烷基；

R^2 係表示通式（A1）所示之哌啶基：



（其中， R^3 係表示：

（A1a）具有作為位於苯基上之取代基的經鹵素取代低碳烷氧基的苯氧基，

（A1b）具有作為位於苯基上之取代基的經鹵素取代低碳烷基的經苯氧基取代低碳烷基，

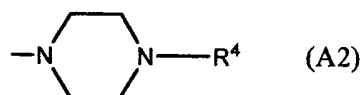
（A1c）具有作為位於苯基上之取代基的鹵素的經苯

基取代低碳烷氧基低碳烷基，

(A1d) 具有作為位於苯基上之取代基的經鹵素取代低碳烷氧基的經苯基取代低碳烷基，

(A1e) 具有苯基及低碳烷基之胺基，該苯基具有作為位於苯基上之取代基的經鹵素取代低碳烷氧基，或

(A1f) 具有作為位於苯基上之取代基的經鹵素取代低碳烷氧基的經苯基取代低碳烷氧基)，或通式 (A2) 所示之哌啶基：



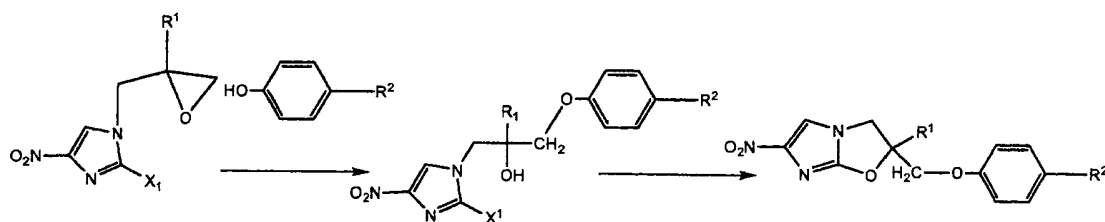
(其中 R^4 係表示：

(A2a) 具有作為位於苯基上之取代基的經鹵素取代低碳烷氧基之經苯基取代低碳烯基，或

(A2b) 經鹵素取代之苯基)；且

n 係表示 1 至 6 之整數。此等專利文件揭示 (例如) 由以下反應式 A 所示之方法，作為製造 2,3-二氫咪唑并 [2,1-b] 噁唑化合物的方法：

反應式 A



其中 R^1 、 R^2 及 n 係如同前文；且 X^1 係表示鹵原子或硝基。

前述喹唑化合物係作為抗結核劑之重要化合物，因此極期望發展可工業化有效益地製造該化合物的替代方法。

本發明之目的係提供用以在高產率且高純度下製造通式 (1) 所示之 2,3-二氫咪唑并 [2,1-b] 喹唑化合物的新穎中間物，及該中間物之製法。

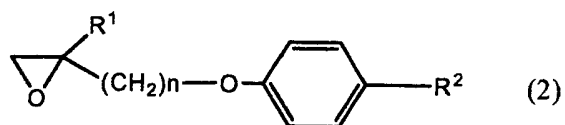
【發明內容】

針對由前述通式 (1) 所示之 2,3-二氫咪唑并 [2,1-b] 喹唑化合物的製法進行徹底研究之結果，本發明人發現使用以下通式 (2) 所示之環氧基化合物作為起始原料，可在高產率下以高純度製造通式 (1) 所示之 2,3-二氫咪唑并 [2,1-b] 喹唑化合物，此化合物係為抗結核劑之活性主成份。此項發現導致本發明之完成。

本發明提供以下第 1 項及第 2 項所示之環氧基化合物或其鹽。

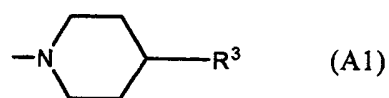
第 1 項：

提供通式 (2) 所示之環氧基化合物或其鹽：



其中， R^1 係表示氫或低碳烷基；

R^2 係表示通式 (A1) 所示之哌啶基：



(其中， R^3 係表示：

(A1a) 具有作為位於苯基上之取代基的經鹵素取代低碳烷氧基的苯氧基，

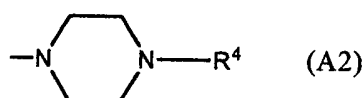
(A1b) 具有作為位於苯基上之取代基的經鹵素取代低碳烷基的經苯氧基取代低碳烷基，

(A1c) 具有作為位於苯基上之取代基的鹵素的經苯基取代低碳烷氧基低碳烷基，

(A1d) 具有作為位於苯基上之取代基的經鹵素取代低碳烷氧基的經苯基取代低碳烷基，

(A1e) 具有苯基及低碳烷基之胺基，該苯基具有作為位於苯基上之取代基的經鹵素取代低碳烷氧基，或

(A1f) 具有作為位於苯基上之取代基的經鹵素取代低碳烷氧基的經苯基取代低碳烷氧基)，或通式 (A2) 所示之哌啶基：



(其中 R^4 係表示：

(A2a) 具有作為位於苯基上之取代基的經鹵素取代

低碳烷氧基之經苯基取代低碳烯基，或

(A2b) 經鹵素取代之苯基)；且

n 係表示 1 至 6 之整數。

第 2 項：

提供選自由下列者所組成之群組中的環氧基化合物或其鹽：

1) (R) -1-[4-(2,3-環氧基-2-甲基丙氧基)苯基]-4-(4-三氟甲氧基苯氧基)哌啶；

2) (R) -1-[4-(2,3-環氧基丙氧基)苯基]-4-(4-三氟甲氧基苯氧基)哌啶；

3) (R) -1-[4-(2,3-環氧基-2-甲基丙氧基)苯基]-4-(4-三氟甲基苯氧基甲基)哌啶；

4) (R) -1-[4-(2,3-環氧基丙氧基)苯基]-4-(4-三氟甲基苯氧基甲基)哌啶；

5) (R) -1-[4-(2,3-環氧基-2-甲基丙氧基)苯基]-4-[3-(4-三氟甲氧基苯基)-2-丙烯基]哌啶；

6) (R) -1-[4-(2,3-環氧基丙氧基)苯基]-4-[3-(4-三氟甲氧基苯基)-2-丙烯基]哌啶；

7) (R) -4-(4-氯苄基氧基甲基)-1-[4-(2,3-環氧基-2-甲基丙氧基)苯基]哌啶；

8) (R) -4-(4-氯苄基氧基甲基)-1-[4-(2,3-環氧基丙氧基)苯基]哌啶；

9) (R) -1-[4-(2,3-環氧基-2-甲基丙氧基)苯基]-4-(4-三氟甲氧基苄基)哌啶；

10) (R) -1-[4-(2,3-環氧基丙氧基) 苄基]-4-(4-三氟甲氧基苄基) 哌啶;

11) (R) -1-[4-(2,3-環氧基-2-甲基丙氧基) 苄基]-4-[N-甲基-N-(4-三氟甲氧基苄基)]胺基哌啶;

12) (R) -4-[N-甲基-N-(4-三氟甲氧基苄基)]胺基-1-[4-(2,3-環氧基丙氧基) 苄基]哌啶;

13) (R) -1-(4-氯苄基)-4-[4-(2,3-環氧基-2-甲基丙氧基) 苄基]哌啶;

14) (R) -1-(4-氯苄基)-4-[4-(2,3-環氧基丙氧基) 苄基]哌啶;

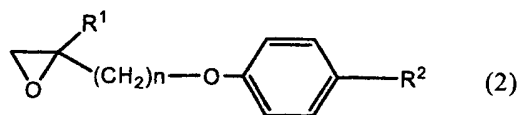
15) (R) -1-[4-(2,3-環氧基-2-甲基丙氧基) 苄基]-4-(4-三氟甲氧基苄基氧基) 哌啶; 及

16) (R) -1-(4-(環氧乙烷基甲氧基) 苄基)-4-(4-三氟甲氧基) 苄基氧基) 哌啶。

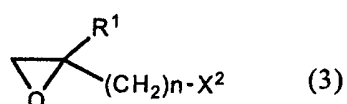
本發明另外提供以下第 3 項所示之製造環氧基化合物或其鹽的方法。

第 3 項:

提供一種製造通式 (2) 所示之環氧基化合物或其鹽的方法:



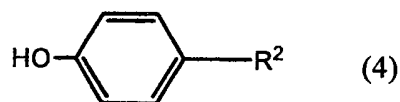
其中 R^1 、 R^2 及 n 係如前述者，其係藉由使通式 (3) 所示之化合物或其鹽:



其中 R^1 及 n 係如前述者；且

X^2 係表示鹵素或造成類似鹵素之取代反應的基團；

與通式 (4) 所示之化合物或其鹽進行反應：

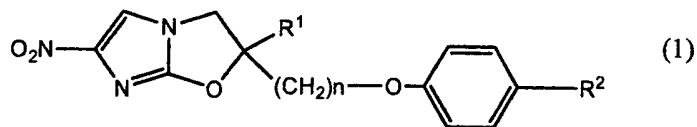


其中 R^2 係如同前述者。

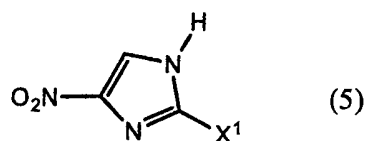
本發明另外提供以下第 4 項所示之製造嘮啞化合物或其鹽的方法。

第 4 項：

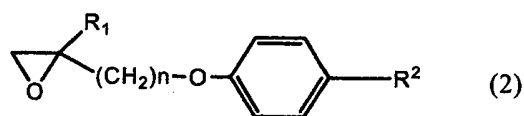
提供一種製造通式 (1) 所示之嘮啞化合物或其鹽之方法：



其中 R^1 、 R^2 及 n 係如同前述者，其係藉由使通式 (5) 所示之化合物或其鹽：



其中 X^1 係表示鹵原子；與通式 (2) 所示之環氧基化合物或其鹽進行反應：



其中 R^1 、 R^2 及 n 係如同前述者。

本發明通式 (2) 之環氧基化合物或其鹽係未描述於任何文獻之新穎化合物。

本發明通式 (2) 之環氧基化合物或其鹽可作為製造通式 (1) 所示之嘮啶化合物或其鹽的中間物，該嘮啶化合物之重要性係作為用於醫藥及農藥（尤其是抗結核劑）之合成中間物。

前述通式 (2) 所示之環氧基化合物較佳係為選自由下列者所組成之群組中之化合物或其鹽：

1) (R) -1-[4-(2,3-環氧基-2-甲基丙氧基)苯基]-4-(4-三氟甲氧基苯氧基)哌啶；

2) (R) -1-[4-(2,3-環氧基丙氧基)苯基]-4-(4-三氟甲氧基苯氧基)哌啶；

3) (R) -1-[4-(2,3-環氧基-2-甲基丙氧基)苯基]-

4- (4-三氟甲基苯氧基甲基) 哌啶 ;

4) (R) -1-[4- (2,3-環氧基丙氧基) 苯基]-4- (4-三氟甲基苯氧基甲基) 哌啶 ;

5) (R) -1-[4- (2,3-環氧基-2-甲基丙氧基) 苯基]-4-[3- (4-三氟甲氧基苯基) -2-丙烯基]哌啶 ;

6) (R) -1-[4- (2,3-環氧基丙氧基) 苯基]-4-[3- (4-三氟甲氧基苯基) -2-丙烯基]哌啶 ;

7) (R) -4- (4-氯苄基氧基甲基) -1-[4- (2,3-環氧基-2-甲基丙氧基) 苯基]哌啶 ;

8) (R) -4- (4-氯苄基氧基甲基) -1-[4- (2,3-環氧基丙氧基) 苯基]哌啶 ;

9) (R) -1-[4- (2,3-環氧基-2-甲基丙氧基) 苯基]-4- (4-三氟甲氧基苄基) 哌啶 ;

10) (R) -1-[4- (2,3-環氧基丙氧基) 苯基]-4- (4-三氟甲氧基苄基) 哌啶 ;

11) (R) -1-[4- (2,3-環氧基-2-甲基丙氧基) 苯基]-4-[N-甲基-N- (4-三氟甲氧基苯基)]胺基哌啶 ;

12) (R) -4-[N-甲基-N- (4-三氟甲氧基苯基)]胺基-1-[4- (2,3-環氧基丙氧基) 苯基]哌啶 ;

13) (R) -1- (4-氯苯基) -4-[4- (2,3-環氧基-2-甲基丙氧基) 苯基]哌啶 ;

14) (R) -1- (4-氯苯基) -4-[4- (2,3-環氧基丙氧基) 苯基]哌啶 ;

15) (R) -1-[4- (2,3-環氧基-2-甲基丙氧基) 苯基]-

4- (4-三氟甲氧基苄基氧基) 哌啶 ; 及

16) (R) -1- (4- (環氧乙烷基甲氧基) 苄基) -4- (4-三氟甲氧基) 苄基氧基) 哌啶。

本發明說明書所述之每一基團各詳述如下。

鹵原子係包括氟原子、氯原子、溴原子及碘原子。

低碳烷氧基係包括例如具有 1 至 6 個碳原子 (較佳 1 至 4 個碳原子) 之直鏈或分支鏈烷氧基。詳言之, 其包括甲氧基、乙氧基、正丙氧基、異丙氧基、正丁氧基、異丁氧基、第三丁氧基、第二丁氧基、正戊氧基、1-乙基丙氧基、異戊氧基、新戊氧基、正己氧基、1,2,2-三甲基丙氧基、3,3-二甲基丁氧基、2-乙基丁氧基、異己氧基及 3-甲基戊氧基。

經鹵素取代之低碳烷氧基係包括具有 1 至 7 個 (較佳 1 至 3 個) 鹵原子作為取代基之前述低碳烷氧基。詳言之, 其包括氟甲氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、氯甲氧基、二氯甲氧基、三氯甲氧基、溴甲氧基、二溴甲氧基、二氯氟甲氧基、2,2,2-三氟乙氧基、五氟乙氧基、2-氯乙氧基、3,3,3-三氟丙氧基、七氟丙氧基、七氟異丙氧基、3-氯丙氧基、2-氯丙氧基、3-溴丙氧基、4,4,4-三氟丁氧基、4,4,4,3,3-五氟丁氧基、4-氯丁氧基、4-溴丁氧基、2-氯丁氧基、5,5,5-三氟戊氧基、5-氯戊氧基、6,6,6-三氟己氧基及 6-氯己氧基。

具有於苯基上作為取代基之經鹵素取代低碳烷氧基的苯氧基係包括例如具有 1 至 3 個 (較佳 1 個) 於苯基上作

為取代基的前述經鹵素取代低碳烷氧基的苯氧基。

低碳烷基係包括具有 1 至 6 個碳原子（較佳 1 至 4 個碳原子）之直鏈或分支鏈烷基。詳言之，其包括甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、第三丁基、第二丁基、正戊基、1-乙基丙基、異戊基、新戊基、正己基、1,2,2-三甲基丙基、3,3-二甲基丁基、2-乙基丁基、異己基及 3-甲基戊基。

經鹵素取代之低碳烷基係包括具有 1 至 7 個（較佳 1 至 3 個）鹵原子作為取代基之前述低碳烷基。詳言之，其包括氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、氯甲基、二氯甲基、三氯甲基、溴甲基、二溴甲基、二氯氟甲基、2,2-二氟乙基、2,2,2-三氟乙基、五氟乙基、2-氟乙基、2-氯乙基、3,3,3-三氟丙基、七氟丙基、2,2,3,3,3-五氟丙基、七氟異丙基、3-氯丙基、2-氯丙基、3-溴丙基、4,4,4-三氟丁基、4,4,4,3,3-五氟丁基、4-氯丁基、4-溴丁基、2-氯丁基、5,5,5-三氟戊基、5-氯戊基、6,6,6-三氟己基及 6-氯己基。

經苯氧基取代之低碳烷基的實例為具有一個苯氧基作為取代基之前述低碳烷基。詳言之，其包括苯氧基甲基、2-苯氧基乙基、1-苯氧基乙基、2-苯氧基乙基、2-苯氧基-1-甲基乙基、2-苯氧基-1-乙基乙基、3-苯氧基丙基及 4-苯氧基丁基。

具有經鹵素取代之低碳烷基作為苯基上之取代基的經苯氧基取代低碳烷基係包括例如具有 1 至 3 個（較佳 1 個）前述經鹵素取代之低碳烷基作為苯基上之取代基的前述

經苯氧基取代的低碳烷基。

低碳烷氧基低碳烷基之實例為具有一個前述低碳烷氧基作為取代基之前述低碳烷基。詳言之，其包括甲氧基甲基、2-甲氧基乙基、1-乙氧基乙基、2-乙氧基乙基、2-異丁氧基乙基、2,2-二甲氧基乙基、2-甲氧基-1-甲基乙基、2-甲氧基-1-乙基乙基、3-甲氧基丙基、3-乙氧基丙基、3-異丁氧基丙基、3-正丁氧基丙基、4-正丙氧基丁基、1-甲基-3-異丁氧基丙基、1,1-二甲基-2-正戊基氧基乙基、5-正己基氧基戊基、6-甲氧基己基、1-乙氧基異丙基及2-甲基-3-甲氧基丙基。

經苯基取代之低碳烷氧基低碳烷基的實例為具有一個苯基作為低碳烷氧基上之取代基之前述低碳烷氧基低碳烷基。詳言之，其包括苄基氧基甲基、(2-苯基乙氧基)甲基、(1-苯基乙氧基)甲基、3-(3-苯基丙氧基)丙基、4-(4-苯基丁氧基)丁基、5-(5-苯基戊基氧基)戊基、6-(6-苯基己基氧基)己基、1,1-二甲基-(2-苯基乙氧基)乙基、2-甲基-3-(3-苯基丙氧基)丙基、2-苄基氧基乙基、1-苄基氧基乙基、3-苄基氧基丙基、4-苄基氧基丁基、5-苄基氧基戊基及6-苄基氧基己基。

具有鹵素作為苯基上之取代基的經苯基取代低碳烷氧基低碳烷基係包括例如具有1至7個(較佳1至3個)鹵原子作為苯基上之取代基之前述經苯基取代低碳烷氧基低碳烷基。

經苯基取代之低碳烷基的實例為具有一個苯基作為取

代基之前述低碳烷基。詳言之，其包括苄基、1-苯基乙基、2-苯基乙基、1-甲基-1-苯基乙基、1,1-二甲基-2-苯基乙基、1,1-二甲基-3-苯基丙基、3-苯基丙基及4-苯基丁基。

具有經鹵素取代基之低碳烷氧基作為苯基上之取代基的經苯基取代低碳烷基係包括例如具有1至3個（較佳1個）前述經鹵素取代之低碳烷氧基作為苯基上之取代基的前述經苯基取代低碳烷基。

具有經鹵素取代之低碳烷氧基作為苯基上之取代基的苯基係包括例如具有1至3個（較佳1個）經鹵素取代之低碳烷氧基作為苯基上之取代基的苯基。

含有具有經鹵素取代之低碳烷氧基作為苯基上之取代基的苯基及低碳烷基作為取代基的胺基係包括例如在胺基上具有一個前述苯基（具有經鹵素取代之低碳烷氧基作為苯基上之取代基）及一個低碳烷基之胺基。

經苯基取代之低碳烷氧基的實例為具有一個苯基作為取代基之前述低碳烷基。詳言之，其包括苄基氧基、1-苯基乙氧基、2-苯基乙氧基、1-甲基-1-苯基乙氧基、1,1-二甲基-2-苯基乙氧基、1,1-二甲基-3-苯基丙氧基、3-苯基丙氧基及4-苯基丁氧基。

具有經鹵素取代之低碳烷氧基作為苯基上之取代基的經苯基取代低碳烷氧基係包括例如具有1至3個（較佳1個）前述經鹵素取代之低碳烷氧基作為苯基上之取代基的經苯基取代低碳烷氧基。

低碳烯基係包括具有1至3個雙鍵且具有2至6個碳

原子之直鏈或分支鏈烯基，且包括反式及順式兩種形式。詳言之，其包括乙烯基、1-丙烯基、2-丙烯基、1-甲基-1-丙烯基、2-甲基-1-丙烯基、2-甲基-2-丙烯基、2-丙炔基、2-丁炔基、1-丁炔基、3-丁炔基、2-戊炔基及1-戊炔基。

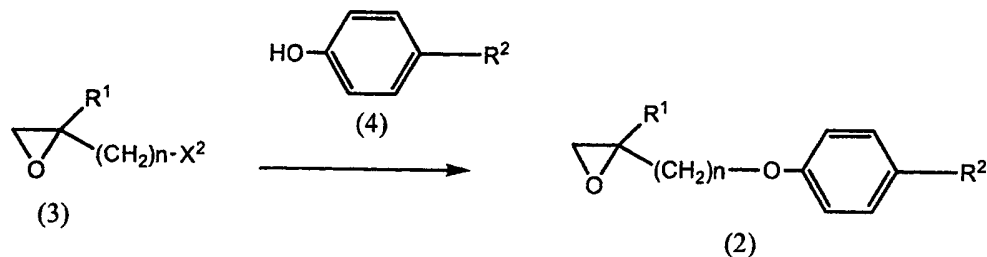
經苯基取代之低碳烯基的實例為具有一個苯基作為取代基的前述低碳烯基。詳言之，其包括2-苯基乙烯基、3-苯基-1-丙烯基、3-苯基-2-丙烯基、3-苯基-1-甲基-1-丙烯基、3-苯基-2-甲基-1-丙烯基、3-苯基-2-甲基-2-丙烯基、4-苯基-2-丁炔基、4-苯基-1-丁炔基、4-苯基-3-丁炔基、5-苯基-2-戊炔基及5-苯基-1-戊炔基。

具有經鹵素取代之低碳烷氧基作為苯基上之取代基的經苯基取代之低碳烯基係包括例如具有1至3個（較佳1個）前述經鹵素取代之低碳烷氧基作為苯基上之取代基的前述經苯基取代低碳烯基。

經鹵素取代之苯基係包括例如具有1至7個（較佳1至3個）鹵原子作為取代基之前述苯基。

下文將描述本發明通式（2）環氧基化合物的製造方法。

[反應式 - 1]



[其中，R¹、X²及n係如同前述者]。

X² 所示造成類似鹵原子之取代反應的基團之實例為低碳烷磺醯氧基、芳基磺醯氧基及芳烷基磺醯氧基。

低碳烷磺醯氧基之具體實例為具有1至6個碳原子之直鏈或分支鏈烷磺醯氧基，諸如甲烷磺醯氧基、乙烷磺醯氧基、正丙烷磺醯氧基、異丙烷磺醯氧基、正丁烷磺醯氧基、第三丁烷磺醯氧基、正戊烷磺醯氧基及正己烷磺醯氧基。

芳基磺醯氧基係包括例如苯基磺醯氧基及萘基磺醯氧基，其可具有1至3個選自具有1至6個碳原子之直鏈或分支鏈烷基、具有1至6個碳原子之直鏈或分支鏈烷氧基、硝基及鹵原子的基團作為苯環上之取代基。可具有取代基之苯基磺醯氧基之具體實例為苯基磺醯氧基、4-甲基苯基磺醯氧基、2-甲基苯基磺醯氧基、4-硝基苯基磺醯氧基、4-甲氧基苯基磺醯氧基、2-硝基苯基磺醯氧基及3-氯苯基磺醯氧基。萘基磺醯氧基之具體實例為α-萘基磺醯氧基及β-萘基磺醯氧基。

芳烷基磺醯氧基係包括例如具有苯基作為取代基且具

有 1 至 6 個碳原子之直鏈或分支鏈烷磺醯氧基或具有萘基作為取代基且具有 1 至 6 個碳原子之直鏈或分支鏈烷磺醯氧基，其可具有 1 至 3 個選自具有 1 至 6 個碳原子之直鏈或分支鏈烷基、具有 1 至 6 個碳原子之直鏈或分支鏈烷氧基、硝基及鹵原子的基團作為苯環上之取代基。具有苯基取代基之烷磺醯氧基的具體實例為苄基磺醯氧基、2-苯基乙基磺醯氧基、4-苯基丁基磺醯氧基、4-甲基苄基磺醯氧基、2-甲基苄基磺醯氧基、4-硝基苄基磺醯氧基、4-甲氧基苄基磺醯氧基及 3-氯苄基磺醯氧基。具有萘基取代基之烷磺醯氧基的具體實例為 α -萘基甲基磺醯氧基及 β -萘基甲基磺醯氧基。

通式 (2) 所示之化合物係藉由通式 (3) 所示之化合物與通式 (4) 所示之化合物進行反應來製得。

通式 (3) 所示之化合物與通式 (4) 所示之化合物的反應係在無溶劑下或於惰性溶劑中及存在或不存在鹼性化合物下進行。

惰性溶劑係包括例如水；醚類溶劑，諸如二噁烷、四氫呋喃、二甲基醚、二乙基醚、二乙二醇二甲基醚及乙二醇二甲基醚；芳族烴類溶劑，諸如苯、甲苯及二甲苯；低碳醇類溶劑，諸如甲醇、乙醇及異丙醇；酮類溶劑，諸如丙酮及甲基乙基酮；及極性溶劑，諸如 N,N-二甲基甲醯胺 (DMF)、二甲基乙醯胺、二甲基亞砜 (DMSO)、六甲基磷酸三醯胺及乙腈。

作為鹼性化合物，可使用各式各樣已知鹼性化合物，

包括例如鹼金屬氫氧化物，諸如氫氧化鈉、氫氧化鉀、氫氧化銻及氫氧化鋰；鹼金屬碳酸鹽，諸如碳酸鈉、碳酸鉀、碳酸銻及碳酸鋰；鹼金屬碳酸氫鹽，諸如碳酸氫鋰、碳酸氫鈉及碳酸氫鉀；鹼金屬，諸如鈉及鉀；無機鹼類，諸如胺化鈉、氫化鈉及氫化鉀；鹼金屬低碳醇鹽，諸如甲醇鈉、乙醇鈉、甲醇鉀及乙醇鉀；及有機鹼類，諸如三乙基胺、三丙基胺、吡啶、喹啉、哌啶、咪唑、N-乙基二異丙基胺、二甲基胺基吡啶、三甲基胺、二甲基苯胺、N-甲基嗎啉、1,5-二氮雜雙環[4.3.0]壬烯-5 (DBN)、1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一碳烯-7 (DBU) 及 1,4-二氮雜雙環[2.2.2]辛烷 (DABCO)。

此等鹼性化合物係單一種或以二或更多種之混合物形式使用。

鹼性化合物之使用量通常為通式 (3) 化合物之 0.5 至 10 倍莫耳，較佳係 0.5 至 6 倍莫耳。

前述反應可視需要添加鹼金屬碘化物 (諸如碘化鉀或碘化鈉) 作為反應加速劑而進行。

前述反應式 -1 中通式 (3) 化合物對通式 (4) 化合物之用量比例通常係 1 莫耳前者比至少 0.5 莫耳 (較佳為約 0.5 至 5 莫耳) 後者。

前述反應通常係於室溫至 200°C (較佳為室溫至 150°C) 之溫度條件下進行，通常於約 1 至 30 小時內完成。

前述反應可於相轉移觸媒存在下進行。可使用之相轉移觸媒係包括四級銨鹽 (經選自具有 1 至 18 個碳原子之

直鏈或分支鏈烷基、經苯基取代之低碳烷基及苯基之基團所取代的四級銨鹽，諸如氯化四丁基銨、溴化四丁基銨、氟化四丁基銨、碘化四丁基銨、氫氧化四丁基銨、硫酸氫四丁基銨、氯化三丁基甲基銨、氯化三丁基苄基銨、氯化四戊基銨、溴化四戊基銨、氯化四己基銨、氯化苄基二甲基辛基銨、氯化甲基三己基銨、氯化十八碳烷基三甲基銨、氯化苄基二甲基十八碳烷基銨、氯化甲基三癸基銨、氯化苄基三丙基銨、氯化苄基三乙基銨、氯化苯基三乙基銨、氯化四乙基銨及氯化四甲基銨）；具有 1 至 18 個碳原子之直鏈或分支鏈吡啶鎘鹽，諸如氯化 1-十二碳烷基吡啶鎘；及鎘鹽（經具有 1 至 18 個碳原子之直鏈或分支鏈烷基及／或經苯基取代之低碳烷基所取代的鎘鹽，諸如氯化四丁基鎘）。此情況下，反應較佳係於單獨僅有水中或於含有可與水溶混之有機溶劑（苯、甲苯、二甲苯、二氯甲烷、1,2-二氯乙烷等）的混合溶液中進行。

通式（4）所示化合物相對於相轉移觸媒之用量比例通常係一莫耳前者對 0.01 至 0.5 莫耳（較佳為 0.2 至 0.3 莫耳）後者。

當前述反應於相轉移觸媒存在下進行時，通式（3）化合物對通式（4）化合物之用量比例通常係 1 莫耳前者比 0.7 至 1.5 莫耳（較佳為 0.8 至 1.0 莫耳）後者。

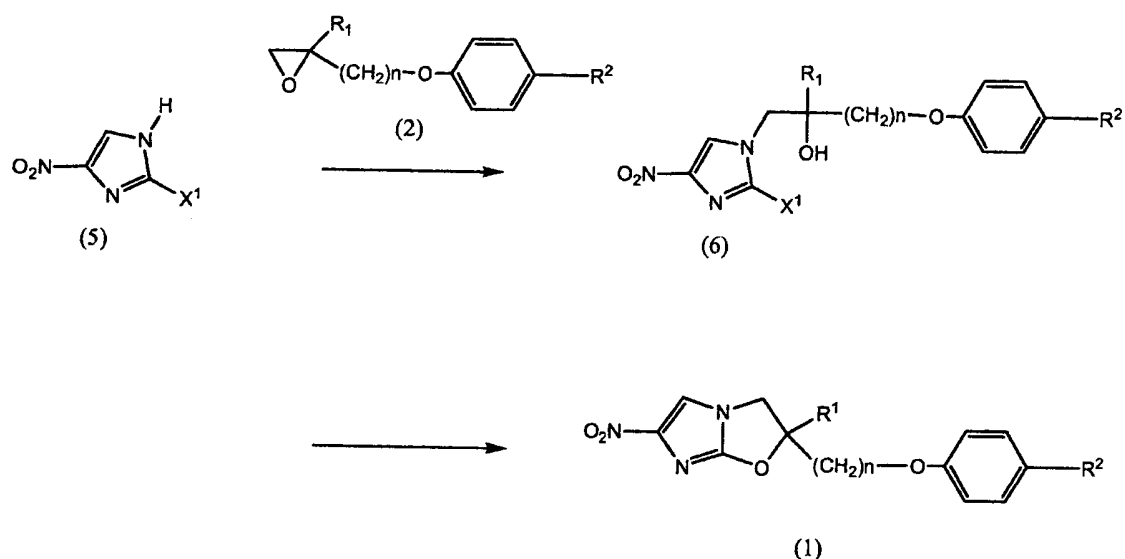
作為前述反應中起始原料之通式（4）所示化合物較佳係具有鎘鹽形式。通式（4）所示化合物之鎘鹽具有安定且易操作之優點。此外，通式（4）所示化合物之鎘鹽

係於適當之溶劑中由通式(4)所示化合物及氫氧化鋰輕易地合成。因此，通式(4)所示化合物欲使用之鋰鹽並非必要為經單離者，而可為藉由將通式(4)所示化合物及氫氧化鋰溶解於水中所得者。

於本發明反應中作為起始原料之通式(3)及(4)所示化合物係眾所周知的。

以下將描述本發明嘓啞化合物之製造方法。

[反應式-2]



[其中，R¹、R²及n係如同前述者。X¹係表示鹵原子]。

根據反應式-2，藉由通式(5)所示之4-硝基咪啞化合物與通式(2)所示之環氧基化合物於存在或不存在鹼性化合物下進行反應，得到通式(6)所示之化合物，對所得之通式(6)所示化合物施以環閉合反應，製得通式(1)所示之化合物。

通式 (5) 化合物對通式 (2) 化合物之用量比例通常係一莫耳前者比 0.5 至 5 莫耳 (較佳為 0.5 至 3 莫耳) 後者。

作為鹼性化合物，可使用各式各樣之已知化合物，包括例如無機鹼，諸如金屬氫化物、鹼金屬低碳醇鹽、氫氧化物、碳酸鹽及碳酸氫鹽，及有機鹼，諸如乙酸鹽。

金屬氫化物之具體實例為氫化鈉及氫化鉀。

鹼金屬低碳醇鹽之具體實例為甲醇鈉、乙醇鈉及第三丁醇鉀。

氫氧化物之具體實例為氫氧化鈉及氫氧化鉀。碳酸鹽之具體實例為碳酸鈉及碳酸鉀。

碳酸氫鹽之具體實例為碳酸氫鈉及碳酸氫鉀。

無機鹼除前述者外亦包括胺化鈉。

乙酸鹽之具體實例為乙酸鈉及乙酸鉀。除前述者以外之有機鹽的具體實例為三乙基胺、三甲基胺、二異丙基乙基胺、吡啶、二甲基苯胺、1-甲基吡咯啶、N-甲基嗎啉、1,5-二氮雜雙環 [4.3.0] 壬烯 -5 (DBN)、1,8-二氮雜雙環 [5.4.0] 十一碳烯 -7 (DBU) 及 1,4-二氮雜雙環 [2.2.2] 辛烷 (DABCO)。

該種鹼性化合物通常相對於一莫耳通式 (5) 化合物使用 0.1 至 2 莫耳，較佳為 0.1 至 1 莫耳，更佳為 0.1 至 0.5 莫耳。

通式 (5) 化合物與通式 (2) 化合物之反應通常係於適當之溶劑中進行。

作為溶劑，可使用各式各樣已知溶劑，只要不抑制反應即可，其包括例如非質子極性溶劑，諸如二甲基甲醯胺（DMF）、二甲基亞砜（DMSO）及乙腈；酮類溶劑，諸如丙酮及甲基乙基酮；烴類溶劑，諸如苯、甲苯、二甲苯、四氫萘及液體石蠟；醇類溶劑，諸如甲醇、乙醇、異丙醇、正丁醇及第三丁醇；醚類溶劑，諸如四氫呋喃（THF）、二噁烷、二丙基醚、二乙基醚及二甘二甲醚；酯類溶劑，諸如乙酸乙酯及乙酸甲酯；及其混合物。此等溶劑可含有水。

通式（5）化合物與通式（2）化合物之反應係例如進行如下：藉由將通式（5）化合物溶解於反應溶劑中，在攪拌下於冰冷卻溫度至室溫（30℃）下將鹼性化合物加至該溶液中，於室溫至 80℃ 攪拌該混合物 30 分鐘至 1 小時，之後添加通式（2）化合物，持續攪拌該混合物（一般於室溫至 100℃，較佳為 50 至 80℃ 下）歷經 30 分鐘至 60 小時，較佳 1 至 50 小時。

作為原料之化合物（5）係為眾所周知之化合物。通式（1）所示之本發明化合物係藉由對通式（6）所示化合物施以環閉合反應而製得。該環閉合反應係藉著將前述製得之通式（6）所示化合物溶解於反應溶劑中，於其中添加鹼性化合物且攪拌混合物來進行。

作為反應溶劑及鹼性化合物，可使用前述通式（5）化合物與通式（2）化合物之反應所使用的反應溶劑及鹼性化合物。

鹼性化合物之用量通常相對於一莫耳通式 (6) 化合物為 1 至過量莫耳，較佳為 1 至 5 莫耳，更佳為 1 至 2 莫耳。

環閉合反應之反應溫度通常為 0 至 150°C，較佳為室溫至 120°C，更佳為 50 至 100°C。反應時間通常為 30 分鐘至 48 小時，較佳係 1 至 24 小時，更佳為 1 至 12 小時。

本發明中，通式 (5) 化合物與通式 (2) 化合物之反應混合物可在不單離反應所產生之通式 (6) 化合物之下提供於後續的環閉合反應。通式 (1) 所示之標的化合物亦可例如藉由通式 (5) 化合物與通式 (2) 化合物於室溫至 80°C 下反應，隨之將鹼性化合物添加於反應混合物，且進一步於 50 至 100°C 下攪拌該混合物，或藉由通式 (5) 化合物與通式 (2) 化合物於室溫至 80°C 反應，隨後冷凝該反應混合物，將殘留物溶解於高沸點溶劑中，於所得溶液中添加鹼性化合物，且進一步於 50 至 100°C 攪拌該溶液而製得。

通式 (1) 所示之標的化合物亦可藉由在通式 (5) 化合物與通式 (2) 化合物之反應中，相對於一莫耳通式 (5) 化合物使用 0.9 至 2 莫耳鹼性化合物，於 50 至 100°C 下攪拌該反應混合物，以使通式 (5) 化合物與通式 (2) 化合物於單一製程中反應而製得。

作為本發明反應之起始原料的通式 (5) 所示化合物係眾所周知。

使用於前述各反應式之原料化合物可為適當之鹽類，各反應所得之標的化合物可形成適當之鹽。此等適當之鹽係醫藥上可接受之鹽，包括無機鹼之鹽、有機鹼之鹽、無機酸之鹽及有機酸之鹽。

無機鹼之鹽係包括例如金屬鹽，諸如鹼金屬鹽（例如鋰鹽、鈉鹽及鉀鹽）及鹼土金屬鹽（例如鈣鹽及鎂鹽）、銨鹽、鹼金屬碳酸鹽（例如碳酸鋰、碳酸鉀、碳酸鈉及碳酸銨）、鹼金屬碳酸氫鹽（例如碳酸氫鋰、碳酸氫鈉及碳酸氫鉀）及鹼金屬氫氧化物（例如氫氧化鋰、氫氧化鈉、氫氧化鉀及氫氧化銨）。

有機鹼之鹽係包括例如三（低碳）烷基胺（例如三甲基胺、三乙基胺及 N-乙基二異丙基胺）、吡啶、喹啉、哌啶、咪唑、甲基吡啶、二甲基胺基吡啶、二甲基苯胺、N-（低碳）烷基嗎啉（例如 N-甲基嗎啉）、1,5-二氮雜雙環[4.3.0]壬烯-5（DBN）、1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一碳烯-7（DBU）及 1,4-二氮雜雙環[2.2.2]辛烷（DABCO）。

無機酸之鹽係包括例如鹽酸鹽、氫溴酸鹽、氫碘酸鹽、硫酸鹽、硝酸鹽及磷酸鹽。

有機酸之鹽係包括例如甲酸鹽、乙酸鹽、丙酸鹽、草酸鹽、丙二酸鹽、琥珀酸鹽、反丁烯二酸鹽、順丁烯二酸鹽、乳酸鹽、蘋果酸鹽、檸檬酸鹽、酒石酸鹽、檸檬酸鹽、碳酸鹽、苦味酸鹽、甲烷磺酸鹽、乙烷磺酸鹽、對-甲苯磺酸鹽及穀胺酸鹽。

每個通式各包括具有其中溶劑合物（例如水合物及乙

醇合物) 添加於各反應式所示之原料及標的化合物的形式之化合物。較佳的溶劑合物包括水合物。

在前述各反應式所得之每一標的化合物各可例如藉著在冷卻反應混合物之後經由單離操作(諸如過濾、冷凝及萃取)分離粗製反應產物,及對所分離之反應產物施以一般純化操作(諸如管柱層析及再結晶)而自反應混合物中單離並純化。

本發明通式(1)所示化合物本質上包括異構物,諸如幾何異構物、立體異構物及光學異構物。

若通式(1)所示之 2,3-二氫咪唑并[2,1-b]噁唑化合物或其鹽(其係結核菌抑制劑之活性主成份)係藉由通式(2)所示之本發明環氧基化合物或其鹽與通式(5)所示之化合物反應製得,則反應所生成之副產物的量大幅減低。是故,使用通式(2)所示之本發明環氧基化合物或其鹽可以較高產率及較高純度製得通式(1)所示之 2,3-二氫咪唑并[2,1-b]噁唑化合物。

通式(2)所示之本發明環氧基化合物或其鹽係為易結晶之化合物。因此,在通式(3)所示化合物或其鹽與通式(4)所示化合物反應後,可藉由單純之結晶操作得到高純度之通式(2)所示之本發明環氧基化合物或其鹽。

【實施方式】

實施本發明之最佳模式

以下藉由參考例及實施例更詳細說明本發明。

參考例 1

1-乙氧羰基-4-甲基氧基哌啶

將 1-乙氧基羰基-4-羥基哌啶 (30.3 克) 及三乙基胺 (23 克) 溶解於乙酸乙酯 (182 毫升) 中, 所得之混合物冷卻至 3°C。於攪拌下添加甲烷磺醯氯 (22.05 克), 謹慎地不使溫度超過 20°C, 混合物於冰冷卻下連續攪拌 1 小時。所得之反應混合物以水 (90 毫升×3) 洗滌。單離並濃縮有機層, 得到標的化合物之淡黃色油狀物質。產量係 43.09 克 (98%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300MHz) ; 1.27 (3H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 1.8-1.9 (2H, m), 1.9-2.05 (2H, m), 3.05 (3H, s), 3.3-3.45 (2H, m), 3.69-3.8 (2H, m), 4.14 (2H, q, $J=7.1\text{Hz}$), 4.86-4.94 (1H, m)

參考例 2

1-乙氧羰基-4-(4-三氟甲氧基苯氧基)哌啶

1-乙氧羰基-4-甲磺醯基氧基哌啶 (13.6 克)、三氟甲氧基酚 (4.0 克)、氯化四丁基銨 (1.2 克) 及碳酸鉀 (7.72 克) 懸浮於水 (20 毫升) 中, 懸浮液回流 3 小時。反應溶液冷卻至室溫, 隨後以甲苯 (24 毫升) 萃取反應產物。萃取液以水 (20 毫升×2) 洗滌, 隨後於減壓下濃縮溶劑, 得到標的化合物之淡黃色油狀物質。產量為

12.03 克 (%) 。所得之標的化合物不加純化地使用於後續反應。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300MHz) ; 1.27 (3H , t , $J=7.1\text{Hz}$) , 1.7-1.8 (2H , m) , 1.89-2.0 (2H , m) , 3.3-3.46 (2H , m) , 3.68-3.77 (2H , m) , 4.14 (2H , q , $J=7.1\text{Hz}$) , 4.43-4.47 (1H , m) , 6.89 (2H , d , $J=9.1\text{Hz}$) , 7.13 (2H , d , $J=9.1\text{Hz}$)

參考例 3

4- (4-三氟甲氧基苯氧基) 哌啶

氫氧化鉀 (10.7 克) 加熱至 100°C , 溶解於異丁醇 (15 毫升) 中。於其中逐滴添加 1-乙氧羰基-4- (4-三氟甲氧基苯氧基) 哌啶 (12.03 克) 之異丁醇 (25 毫升) 溶液 , 同時注意生成二氧化碳氣體。逐滴添加之後 , 混合物於 100°C 加熱並攪拌 2 小時 ; 之後濃縮溶劑 ; 將甲苯 (40 毫升) 添加於所得殘留物中。甲烷溶液以水 (40 毫升 $\times 2$) 洗滌 , 之後於減壓下濃縮溶劑 , 得到標的化合物之淡橙色固體物質。產量為 5.73 克 (以三氟甲氧基酚計係 98%)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300MHz) ; 1.59-1.71 (2H , m) , 1.95-2.05 (2H , m) , 2.68-2.77 (2H , m) , 3.11-3.18 (2H , m) , 4.29-4.37 (1H , m) , 6.90 (2H , d , $J=9.1\text{Hz}$) , 7.13 (2H , d , $J=9.1\text{Hz}$)

參考例 4

4-[4-[(4-三氟甲氧基苯氧基) 哌啶 -1-基] 酚 · 對甲苯磺酸鹽

4- (4-三氟甲氧基苯氧基) 哌啶 (4.0 克) 、 1,4-環己烷二酮 (2.575 克) 及三乙基胺 (2.16 毫升) 溶解於乙醇 (60 毫升) 中，所得之混合物於 50 至 60°C 加熱，於空氣泡騰下反應 6 小時。反應後，於減壓下餾除溶劑；將乙酸乙酯 (20 毫升) 及對甲苯磺酸單水合物 (4.37 克) 添加於所得殘留物；將所得混合物冷卻，攪拌 1 小時。過濾沉澱之結晶，以少量乙酸乙酯洗滌，之後於室溫下乾燥，得到標的化合物之淡黃色粉末結晶。產量為 4.465 克 (55.5 %) 。

熔點：211 至 214°C (分解)

純度 (HPLC)：82.52%

HPLC 條件：管柱：COSMOSIL5C8-MS (4.6 ϕ × 250 毫米)；偵測波長：275 奈米；溶離條件 1：甲醇 / 0.1 M 乙酸銨水溶液 = 50/50 (40°C)；溶離條件 2：甲醇 / 0.1 M 乙酸銨水溶液 = 800/200；純度 = 100 - (溶離條件 1 及 2 所偵測之雜質的總和)

¹H-NMR (DMSO-d₆ 測量溫度 70°C)；

2.05 (2H, m)，2.23 (2H, m)，2.28 (3H, s)，
3.48 (2H, m)，3.59 (2H, m)，4.71 (1H, m)，6.87
(2H, m)，7.09 (2H, m)，7.13 (2H, m)，7.28 (2H, m)，
7.38 (2H, m)，7.50 (2H, m)

IR (KBr , cm^{-1}) ; 2714 , 1506 , 1288 , 1217 , 1033
, 813

此化合物可藉由以十倍體積之乙酸乙酯及兩倍體積之水的混合溶液再結晶並於 60°C 乾燥而進一步純化。

形式：無色片狀結晶

純度 (HPLC) : 99.8% (HPLC 條件同前)

其純產物之熔點：218.1 至 219.3°C (分解)

參考例 5

4-[4-(4-三氟甲氧基苯氧基)哌啶-1-基]酚

碳酸鉀 (19.3 公斤) 溶解於水 (245 公升) 中，所得之溶液於 20 至 30°C 攪拌，將 4-[4-(4-三氟甲氧基苯氧基)哌啶-1-基]酚·對甲苯磺酸鹽 (49 公斤) 添加於溶液。混合物持續攪拌 1 小時；隨後過濾結晶，以水 (245 公升) 洗滌 (直至洗滌液呈中性)。所得結晶於約 60°C 乾燥 42 小時。產量為 31.87 公斤 (產率：96.74%)。

帶棕色之粉末，熔點：114 至 115°C

$^1\text{H-NMR}$; (300MHz ; DMSO- d_6)

1.71-1.78 (2H , m) , 2.0-2.05 (2H , m) , 2.81-2.89 (2H , m) , 3.2-3.3 (2H , m) , 4.50-4.51 (1H , m) , 6.64 (2H , dd , $J=3\text{Hz}$, $J=9\text{Hz}$) , 6.80 (2H , dd , $J=3\text{Hz}$, $J=9\text{Hz}$) , 7.06 (2H , dd , $J=3\text{Hz}$, $J=9\text{Hz}$) , 7.27 (2H , d , $J=9\text{Hz}$) , 8.82 (1H , s)

參考例 6

4-[4-(4-三氟甲氧基苯氧基)哌啶-1-基]酚化鋰

4-[4-(4-三氟甲氧基苯氧基)哌啶-1-基]酚·對甲苯磺酸鹽(105克)及碳酸鉀(41.5克)添加於水(525毫升)中,所得之混合物於室溫攪拌2小時。過濾沉澱之結晶,溶解於異丙醇(525毫升)中;將其中氫氧化鋰單水合物(8.0克)溶解於水(45毫升)中所成之溶液添加於結晶溶液。所得混合物於室溫攪拌2小時;反應溶液於減壓下濃縮成3/5;於殘留液體中添加甲苯,於減壓下濃縮至液體量變成約1/4。於殘留物中添加甲苯(200毫升);過濾結晶,於40至50°C乾燥隔夜,得到標的鋰鹽之淡棕色結晶。產量為66.6克(93%)。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6) δ ; 1.6-1.8 (2H, m), 1.9-2.1 (2H, m), 2.6-2.8 (2H, m), 3.0-3.2 (2H, m), 4.3-4.5 (1H, m), 6.1-6.4 (2H, br), 6.57 (2H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.07 (2H, d, 9Hz), 7.27 (2H, d, $J=9\text{Hz}$)

參考例 7

4-[4-(三氟甲氧基)苯氧基]吡啶-N-氧化物之製備

4-硝基吡啶-N-氧化物(84.00克)、4-三氟甲氧基酚(107.8克)、 K_2CO_3 (165.7克)及DMF(420毫升)置入容器中且於80至90°C攪拌4.5小時。反應混合物隨

之冷卻至室溫，添加水（2500 毫升）及乙酸乙酯（2500 毫升）。有機物質溶於乙酸乙酯中，之後以乙酸乙酯（1000 毫升）萃取水層。所有有機萃取液皆以水（1000 毫升×3）洗滌三次。隨後於減壓下濃縮有機萃取液，產生粗產物（150.7 克）。將粗產物（150.7 克）及正己烷（1500 毫升）置入容器中，於 60℃ 攪拌 0.5 小時，之後使混合物冷卻至 10℃ 以下歷經 1 小時。隨後過濾混合物，結晶粉末以正己烷（168 毫升）洗滌，在 50℃ 乾燥 17 小時，產生 139.4 克（產率 85.73%）棕色結晶標的化合物。

Mp 108.5-109.5℃

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ =6.86-6.89 (m, 2H)
， 7.11-7.14 (m, 2H) ， 7.29-7.32 (m, 2H) ， 8.15-8.18
(m, 2H)

參考例 8

4-[4-(三氟甲氧基)苯氧基]吡啶之製備

4-氯吡啶鹽酸鹽（17.3 克）、4-三氟甲氧基酚（24.6 克）、 K_2CO_3 （35.1 克）及 DMF（173 毫升）置入容器中，於 28 至 40℃ 攪拌 1.5 小時，隨後於 75 至 84℃ 攪拌 6 小時，然後於 139 至 146℃ 攪拌 34.5 小時。反應混合物隨後冷卻至室溫，添加水（256 毫升）、少量 NaCl 及乙酸乙酯（256 毫升）。有機物質溶於乙酸乙酯中。有機層以水（256 毫升）及少量 NaCl 洗滌。之後，有機層以 10v /

v% HCl 萃取三次 (256 毫升×3)。有機物質溶於 10v/v % HCl 中。之後水層以 NaOH 鹼化至 pH 9，以乙酸乙酯 (256 毫升) 萃取之。有機物質溶於乙酸乙酯中。有機層以水 (256 毫升) 及少量 NaCl 洗滌。於減壓下濃縮有機層，產生 15.3 克 (產率 52.0%) 棕色油狀標的化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ =6.84-6.87 (m, 2H), 7.11-7.15 (m, 2H), 7.26-7.30 (m, 2H), 8.49-8.53 (m, 2H)

參考例 9

4-[4-(三氟甲氧基)苯氧基]吡啶之製備

4-[4-(三氟甲氧基)苯氧基]吡啶-N-氧化物 (130.0 克) 溶於乙醇 (500 毫升) 後，添加 (50% 濕) 5 w/w% 碳上鈹 (6.5 克)。形成之混合物於 3 大氣壓氫氛圍下於 27 至 49°C 攪拌 6.5 小時。過濾反應混合物以移除觸媒，接著於真空中濃縮，產生定量 (122.9 克) 淡黃色油狀粗產物。藉快速管柱層析純化 (600 克 Silica Gel60, 球形, 乙酸乙酯) 產生純的標的化合物產物的無色油 (86.74 克, 產率 70.91%)。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ =6.84-6.86 (m, 2H), 7.11-7.15 (m, 2H), 7.27-7.30 (m, 2H), 8.47-8.51 (m, 2H)

參考例 10

4-[4-(三氟甲氧基)苯氧基]吡啶之製備

4-[4-(三氟甲氧基)苯氧基]吡啶-N-氧化物 (50 毫克) 溶於乙醇 (1.8 毫升) 後，添加 10 w/w% 碳上鈀 (4 毫克)。隨後添加甲酸銨 (120 毫克)。形成之混合物於 20°C 攪拌 6 小時。過濾反應混合物以移除觸媒，接著於真空中濃縮，產生殘留物質。殘留物質以二氯甲烷萃取。萃取液於減壓下濃縮，產生 46 毫克 (產率 98%) 無色油狀標的化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ = 6.84-6.88 (m, 2H), 7.11-7.15 (m, 2H), 7.26-7.31 (m, 2H), 8.49-8.51 (m, 2H)

參考例 11

4-[4-(三氟甲氧基)苯氧基]吡啶之製備

4-[4-(三氟甲氧基)苯氧基]吡啶 (2.00 克) 溶於乙酸 (20 毫升) 後，添加氧化鉑 (IV) (200 毫克)。形成之混合物於 4 大氣壓氬氛圍下於 23 至 30°C 攪拌 12 小時。過濾反應混合物以移除觸媒，接著於真空中濃縮，產生 3.32 克黃色油狀粗產物。粗產物溶於甲苯 (100 毫升)，以 10 w/v% NaOHaq 洗滌三次 (50 毫升×3)，之後以水洗滌三次 (50 毫升×3)。有機層於減壓下濃縮，產生 675 毫克 (產率 33.0%) 淡黃色結晶標的化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ = 1.50-1.60 (bs, 1H), 1.60-1.68 (m, 2H), 1.98-2.03 (m, 2H), 2.68-2.76

(m , 2H) , 3.10-3.18 (m , 2H) , 4.28-4.36 (m , 1H)
 , 6.83-6.92 (m , 2H) , 7.09-7.15 (m , 2H)

參考例 12

4-[4-(三氟甲氧基)苯氧基]哌啶之製備

4-[4-(三氟甲氧基)苯氧基]吡啶 (2.00 克) 溶於乙酸 (20 毫升) 後 , 添加氧化鉑 (IV) (200 毫克) 。 形成之混合物於 50 大氣壓氫氛圍下於 24 至 26°C 攪拌 7 小時又 40 分鐘。 過濾反應混合物以移除觸媒 , 接著於真空中濃縮 , 產生 3.89 克無色油狀粗產物。 粗產物溶於甲苯 (100 毫升) , 以 10 w/v% NaOHaq 洗滌三次 (50 毫升×3) , 之後以水洗滌三次 (50 毫升×3) 。 有機層於減壓下濃縮 , 產生 772 毫克 (產率 37.7%) 淡黃色結晶標的化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz , CDCl_3) δ =1.50-1.60 (bs , 1H)
 , 1.60-1.67 (m , 2H) , 1.97-2.03 (m , 2H) , 2.68-2.76
 (m , 2H) , 3.10-3.17 (m , 2H) , 4.28-4.37 (m , 1H)
 , 6.86-6.92 (m , 2H) , 7.09-7.15 (m , 2H)

參考例 13

1-(4-苄氧苯基)-4-[4-(三氟甲氧基)苯氧基]哌啶之製備

4-[4-(三氟甲氧基)苯氧基]哌啶 (26.1 克) 、 苄基
4-溴苯基醚 (26.3 克) 、 乙酸鈣 (II) (22.4 毫克) 、 四

苯基硼酸三-第三丁基鎂 (52.3 毫克) 、 第三丁醇鈉 (10.6 克) 及甲苯 (130 毫升) 置入容器中，於 Ar 下加熱至回流 4 小時。隨後將反應混合物冷卻至室溫，添加水 (260 毫升) 及乙酸乙酯 (260 毫升) 。將有機物質溶於乙酸乙酯中。有機層以水洗滌兩次 (260 毫升 x2) 。過濾有機層以移除霧狀物，隨之於減壓下濃縮有機層產生 43.34 克 (97.82% 粗產率，HPLC 純度 97.34%) 之淡黃色產物。粗產物 (43.3 克) 及乙醇 (433 毫升) 置入容器中且加熱至溶解，之後使混合物冷卻至 0°C 歷經 1 小時。過濾混合物，結晶粉末以經冷卻之乙醇 (43 毫升) 洗滌，隨後於 40°C 乾燥 15 小時，產生 39.7 克 (產率 91.7%) 之淡黃色結晶標的化合物。

總產率 89.7%

HPLC 純度 100%

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ = 1.93-2.00 (m, 2H) , 2.07-2.11 (m, 2H) , 2.94-3.02 (m, 2H) , 3.33-3.40 (m, 2H) , 4.37-4.41 (m, 1H) , 5.02 (s, 2H) , 6.89-6.92 (m, 2H) , 7.11-7.15 (m, 2H) , 7.31-7.44 (m, 5H)

參考例 14

1- (4-苄氧苯基) -4-[4- (三氟甲氧基) 苯氧基]哌啶之製備

4-[4- (三氟甲氧基) 苯氧基]哌啶 (2.61 克) 、 苄基

4-溴苯基醚 (2.63 克) 、 乙酸鈮 (II) (0.67 毫克) 、 四苯基硼酸三 - 第三丁基鎘 (1.57 毫克) 、 第三丁醇鈉 (1.06 克) 及 甲苯 (13 毫升) 置入容器中，於 Ar 下加熱至回流 6 小時。隨後將反應混合物冷卻至室溫，添加水 (100 毫升) 及 乙酸乙酯 (100 毫升) 。將有機物質溶於乙酸乙酯中。有機層以水洗滌二次 (100 毫升 × 3) 。過濾有機層以移除霧狀物，隨之於減壓下濃縮有機層產生 4.36 克 (98.4% 產率) 之淡黃色結晶標的化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ = 1.93-1.99 (m, 2H) , 2.07-2.11 (m, 2H) , 2.93-3.01 (m, 2H) , 3.32-3.39 (m, 2H) , 4.38-4.40 (m, 1H) , 5.02 (s, 2H) , 6.89-6.91 (m, 2H) , 7.11-7.15 (m, 2H) , 7.30-7.41 (m, 5H)

參考例 15

1- (4-羥基苯基) -4-[4- (三氟甲氧基) 苯氧基]哌啶之製備

將 1- (4-苄氧苯基) -4-[4- (三氟甲氧基) 苯氧基]哌啶 (20.0 克) 及乙醇 (200 莫耳) 混合，隨後添加添加 (50% 濕) 5 w/w% 碳上鈮 (1 克) 。形成之混合物於 4 大氣壓氬氛圍下於 60 至 61°C 攪拌 3 小時。隨後將反應混合物冷卻至室溫，過濾移除觸媒，接著於真空中濃縮，產生 16.2 克 (產率 99.5%) 之象牙白色結晶標的化合物。

HPLC 純度 99.67%

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ =1.93-2.00 (m, 2H) , 2.08-2.13 (m, 2H) , 2.93-3.01 (m, 2H) , 3.30-3.38 (m, 2H) , 4.38-4.43 (m, 1H) , 5.1 (bs, 1H) , 6.72-6.75 (m, 2H) , 6.87-6.92 (m, 4H) , 7.12-7.15 (m, 2H)

參考例 16

4- (4-三氟甲氧基苄基氧基) 哌啶-1-甲酸第三丁酯之合成
 混合 10.00 公斤 4-羥基哌啶-1-甲酸第三丁酯、40 公升二甲氧基乙烷及 9.55 公斤第三丁醇鈉，於 2 至 17°C 攪拌 30 分鐘。混合物與 13.31 公斤 4-溴甲基-1-三氟甲氧基苄及 10 公升的二甲氧基乙烷一起於 12 至 14°C 混合，且於 21 至 23°C 攪拌 3 小時。反應混合物以 100 公升水稀釋；以 100 公升乙酸乙酯萃取；且有機層以 100 公升 1% NaCl 水溶液洗滌兩次。有機層於減壓下濃縮而定量地得到 19.21 公斤黃色油狀標的物質。產率 103%

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ =1.46 (s, 9H) , 1.50-1.67 (m, 2H) , 1.80-1.97 (m, 2H) , 3.07-3.23 (m, 2H) , 3.50-3.60 (m, 1H) , 3.70-3.90 (m, 2H) , 4.54 (s, 2H) , 7.19 (d, 2H, 8.7Hz) , 7.37 (d, 2H, 8.7Hz)

參考例 17

4- (4-三氟甲氧基苄基氧基) 哌啶之合成

將 19.21 公斤 4- (4-三氟甲氧基苄基氧基) 哌啶 -1-甲酸第三丁酯及 50 公升乙醇混合，於 60°C 攪拌。混合物與 8.28 公升濃鹽酸混合，於 60°C 攪拌 2 小時，於減壓下濃縮。將 80 公升甲苯添加於殘留物；混合物以 150 公升水萃取；水層進一步以 40 公升甲苯洗滌。將 15.5 公升 25% NaOH 水溶液添加於水層；混合物以 80 公升及 40 公升甲苯萃取兩次；混合有機層，有機層以 80 公升水洗滌兩次；於減壓下濃縮有機層；之後，將 20 公升乙醇添加至殘留物；於減壓下濃縮混合物，得到 10.40 公斤黃色油狀標的物質。產率：76.04%

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ = 1.42-1.62 (m, 2H) , 1.90-2.05 (m, 2H) , 2.57-2.73 (m, 2H) , 3.04-3.20 (m, 2H) , 3.42-3.58 (m, 1H) , 4.55 (s, 2H) , 7.18 (d, 2H, 8.7Hz) , 7.38 (d, 2H, 8.7Hz)

參考例 18

1- (4-羥基苯基) -4- (4-三氟甲氧基苄基氧基) 哌啶 4-甲基苯磺酸之合成

將 30.0 克 4- (4-三氟甲氧基苄基氧基) 哌啶、18.3 克 1,4-環己烷二酮、11.04 克三乙基胺及 150 毫升乙醇混合。於 55°C 在空氣吹拂 (310 毫升/分鐘) 下攪拌 7.5 小時後，於減壓下濃縮混合物。殘留物與 60 毫升乙酸乙酯混合；混合物於減壓下濃縮；將 150 毫升乙酸乙酯及 31.2 克 4-甲基苯磺酸添加於混合物；混合物於 10°C 或更低溫

度下攪拌 3 小時；之後，過濾結晶，於 60°C 乾燥隔夜，得到 42.5 克象牙白色結晶標的物質。產率：72.3%；HPLC 純度：92.2%

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6) δ =1.70-2.04 (m, 4H), 2.29 (s, 3H), 3.30-4.10 (m, 5H), 4.61 (s, 2H), 6.88 (d, 2H, 8.6Hz), 7.11 (d, 2H, 8.4Hz), 7.37 (d, 2H, 7.9Hz), 7.40-7.80 (m, 6H)

實施例 1

(R)-1-[4-(2,3-環氧基-2-甲基丙氧基)苯基]-4-(4-三氟甲氧基苯氧基)吡啶

4-[4-(4-三氟甲氧基苯氧基)吡啶-1-基]酚 (21.20 公斤) 於攪拌下溶解於丙酮 (164 公升)，冷卻至 10°C 或更低溫度。於攪拌下添加第三丁醇鈉 (6.34 公斤) 於其中，同時謹慎地不使混合液體之溫度超過 25°C。將混合液體冷卻至 10°C 或更低溫度；於其中添加 (R)-對硝基苯磺酸 2-甲基縮水甘油酯 (16.40 公斤)；所得混合物隨之於 40°C 加熱，並攪拌 4 小時。反應液體添加水 (164 公升)，冷卻至 10°C 或更低溫度；所得混合物攪拌 1 小時。過濾沉澱之結晶，以水 (82 公升) 洗滌之。所得結晶於約 50°C 乾燥 20 小時，得到標的物質之灰黃色結晶粉末。產量為 23.61 公斤 (92.91%)。此結晶不加純化而使用於後續反應。將一部分結晶以乙醇再結晶之。

熔點：85.8 至 86.5°C

純度：89.76% HPLC；HPLC 條件：管柱：
InertsilC8 (4.6 ϕ \times 150 毫米)；偵測波長：254 奈米，移
動相組成：0.025 M 磷酸鹽緩衝劑水溶液/四氫呋喃/乙腈
=400/300/300，測量溫度：40 $^{\circ}$ C

光學純度：96.1% ee (HPLC)，HPLC 條件：管柱：
CHIRALPACK AD-H (4.6 ϕ \times 250 毫米)，移動相組成：
正己烷/乙醇/二乙基胺=900：100：1

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ : 1.48 (3H, s),
1.9-2.1 (4H, m), 2.72 (1H, d, $J=5\text{Hz}$), 2.86 (1H,
d, $J=5\text{Hz}$), 2.9-3.1 (2H, m), 3.3-3.5 (2H, m),
3.91 (1H, d, $J=10\text{Hz}$), 3.98 (1H, d, $J=10\text{Hz}$),
4.3-4.5 (1H, m), 6.8-7.0 (6H, m), 7.14 (2H, d,
 $J=9\text{Hz}$)

實施例 2

(R)-1-[4-(2,3-環氧基-2-甲基丙氧基)苯基]-4-(4-三
氟甲氧基苯氧基)哌啶

4-[4-(4-三氟甲氧基苯氧基)哌啶-1-基]酚化鋰 (66.6 克)、(R)-對硝基苯磺酸 2-甲基縮水甘油酯 (49.1 克) 及氯化四丁基銨 (15.5 克) 添加於甲苯 (200 毫升) 與水 (333 毫升) 之混合液體中，混合物於 60 $^{\circ}$ C 攪拌 6 小時。反應液體冷卻至室溫；之後單離甲苯層，以水洗滌；之後於減壓下餾除溶劑。將異丙醇 (140 毫升) 及水 (60 毫升) 添加於殘留物中，所得混合物於 60 $^{\circ}$ C 攪拌 30 分鐘

。將攪拌後之混合物冷卻；之後過濾沉澱之結晶，以少量水合異丙醇洗滌，於 50°C 乾燥隔夜，得到標的物質之橙色結晶。產量為 63.5 克（78%）。

結晶以異丙醇再結晶之，得到熔點 84 至 85°C 之無色針狀結晶。

純度：94.6%（HPLC），HPLC 條件：管柱：InertsilC8（4.6 φ × 150 毫米）；偵測波長：254 奈米，移動相組成：0.025 M 磷酸鹽緩衝劑水溶液 / 四氫呋喃 / 乙腈 = 400 / 300 / 300，測量溫度：40°C

光學純度：90% ee（HPLC），HPLC 條件：管柱：CHIRALPACK AD-H（4.6 φ × 250 毫米），移動相組成：正己烷 / 乙醇 / 二乙基胺 = 900 : 100 : 1

$^1\text{H-NMR}$ （300 MHz， CDCl_3 ） δ ：1.48（3H，s），1.9-2.1（4H，m），2.72（1H，d， $J=5\text{Hz}$ ），2.86（1H，d， $J=5\text{Hz}$ ），2.9-3.1（2H，m），3.3-3.5（2H，m），3.91（1H，d， $J=10\text{Hz}$ ），3.98（1H，d， $J=10\text{Hz}$ ），4.3-4.5（1H，m），6.8-7.0（6H，m），7.14（2H，d， $J=9\text{Hz}$ ）

實施例 3

（R）-1-[4-（2,3-環氧基-2-甲基丙氧基）苯基]-4-（4-三氟甲氧基苯氧基）哌啶

4-[4-（4-三氟甲氧基苯氧基）哌啶-1-基]酚·對甲苯磺酸鹽（5.0 克）、氫氧化鋰單水合物（0.9 克）添加於

甲苯（5 毫升）與水（20 毫升）之混合液體中，所得混合物於 40 至 50°C 攪拌 1 小時。反應液體冷卻至 30 至 40°C；之後於反應液體中添加（R）-對硝基苯磺酸 2-甲基縮水甘油酯（2.86 克）及氯化四丁基銨（0.52 克）之水溶液（5 毫升）及甲苯（5 毫升）；混合物於 80°C 攪拌 2 小時。將混合物冷卻後，單離甲苯層，以水洗滌；餾除溶劑。將甲醇（25 毫升）添加於殘留物中；將混合物加熱並溶解；將溶液於冰冷卻下攪拌約 30 至 60 分鐘；在結晶沉澱時緩緩添加水（10 毫升），混合物攪拌 15 分鐘。過濾沉澱之結晶，以少量水合甲醇洗滌，於 50°C 乾燥隔夜，得到標的物質之黃色結晶。產量為 3.89 克（84%）。

其純度：83%（HPLC），HPLC 條件：管柱：InertsilC8（4.6 ϕ × 150 毫米）；偵測波長：254 奈米，移動相組成：0.025 M 磷酸鹽緩衝劑水溶液/四氫呋喃/乙腈 = 400/300/300，測量溫度：40°C

光學純度：85% ee（HPLC），HPLC 條件：管柱：CHIRALPACK AD-H（4.6 ϕ × 250 毫米），移動相組成：正己烷/乙醇/二乙基胺 = 900：100：1

$^1\text{H-NMR}$ （300MHz， CDCl_3 ） δ ：1.48（3H，s），1.9-2.1（4H，m），2.72（1H，d， $J=5\text{Hz}$ ），2.86（1H，d， $J=5\text{Hz}$ ），2.9-3.1（2H，m），3.3-3.5（2H，m），3.91（1H，d， $J=10\text{Hz}$ ），3.98（1H，d， $J=10\text{Hz}$ ），4.3-4.5（1H，m），6.8-7.0（6H，m），7.14（2H，d， $J=9\text{Hz}$ ）

實施例 4

(R)-1-[4-(2,3-環氧基-2-甲基丙氧基)苯基]-4-(4-三氟甲氧基苯氧基)哌啶

4-[4-(4-三氟甲氧基苯氧基)哌啶-1-基]酚 (12.93 克) 之丙酮 (100 毫升) 溶液於 5°C 冷卻，於其中添加第三丁醇鈉 (3.87 克)。將生熱至約 10°C 之混合物攪拌 30 分鐘，包括到達 5°C 之冷卻時間；之後於 5°C 立即添加 (R)-對硝基苯磺酸 2-甲基縮水甘油酯 (10 克) 至混合物中。混合物於 35 至 40°C 攪拌。藉 HPLC 追蹤反應，因為最後未見到反應進行，故反應係在 6 小時完成。將水 (100 毫升) 添加於反應容器；反應混合物於 10°C 或更低溫度攪拌 30 分鐘。過濾反應混合物，以水 (100 毫升) 洗滌，得到 18.63 克標的化合物之潮濕結晶 (粗產率：120.2%)。水含量為 24.4% (Karl Fisher 氏方法)。藉 HPLC 定量決定產率；換算產率為 83.50% 且 HPLC 純度為 86.33%。

HPLC 反應追蹤條件：TSK ODS-80Ts (4.6×150 毫米)，20 mM Na₂SO₄ aq/CH₃CN/THF (3:3:3)，UV 254 nm，1 ml/min，rt

實施例 5

(R)-1-[4-(2,3-環氧基丙氧基)苯基]-4-(4-三氟甲氧基苯氧基)哌啶

標的化合物係如同實施例 1 但使用 4-[4-(4-三氟甲氧基苯氧基)哌啶-1-基]酚及 (R)-對硝基苯磺酸縮水甘油酯作為起始原料而製得。

熔點：67.5 至 68.7°C

$^1\text{H-NMR}$ (250MHz, CDCl_3) δ : 1.83-2.17 (4H, m), 2.67-2.75 (1H, m), 2.83-3.02 (3H, m), 3.25-3.40 (3H, m), 3.93 (1H, dd, $J=5.6\text{Hz}$, $J=11.1\text{Hz}$), 4.17 (1H, dd, $J=3.3\text{Hz}$, $J=11.1\text{Hz}$), 4.31-4.45 (1H, m), 6.79-6.93 (6H, m), 7.14 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$)

以下描述之實施例 6 至 18 之化合物係如同實施例 1 至 5 但使用適當之起始原料製得。

實施例 6

(R)-1-[4-(2,3-環氧基-2-甲基丙氧基)苯基]-4-(4-三氟甲基苯氧基甲基)哌啶

熔點：129.0 至 129.4°C

$^1\text{H-NMR}$ (250MHz, CDCl_3) δ : 1.46 (3H, s), 1.51-1.7 (2H, m), 1.84-2.09 (3H, m), 2.58-2.78 (3H, m), 2.85 (1H, d, $J=4.9\text{Hz}$), 3.52 (2H, d, $J=11.9\text{Hz}$), 3.79-4.03 (4H, m), 6.77-7.04 (6H, m), 7.54 (2H, d, $J=8.6\text{Hz}$)

實施例 7

(R)-1-[4-(2,3-環氧基丙氧基)苯基]-4-(4-三氟甲基苯氧基甲基)哌啶

熔點：131 至 131°C

$^1\text{H-NMR}$ (250MHz, CDCl_3) δ : 1.45-1.64 (2H, m), 1.83-2.02 (3H, m), 2.62-2.75 (3H, m), 2.80-2.88 (1H, m), 3.26-3.43 (1H, m), 3.50-3.64 (2H, m), 3.81-3.93 (3H, m), 4.17 (1H, dd, $J=3.3\text{Hz}$, $J=11.0\text{Hz}$), 6.78-7.00 (6H, m), 7.54 (2H, d, $J=8.7\text{Hz}$)

實施例 8

(R)-1-[4-(2,3-環氧基-2-甲基丙氧基)苯基]-4-[3-(4-三氟甲氧基苯基)-2-丙烯基]哌啶

熔點：106.2 至 106.7°C

$^1\text{H-NMR}$ (250MHz, CDCl_3) δ : 1.47 (3H, s), 2.56-2.76 (5H, m), 2.85 (1H, d, $J=4.8\text{Hz}$), 3.02-3.30 (6H, m), 3.83-4.01 (2H, m), 6.18-6.36 (1H, m), 6.52 (1H, d, $J=15.9\text{Hz}$), 6.79-6.94 (4H, m), 7.16 (2H, d, $J=8.2\text{Hz}$), 7.33-7.46 (2H, m)

實施例 9

(R)-1-[4-(2,3-環氧基丙氧基)苯基]-4-[3-(4-三氟甲氧基苯基)-2-丙烯基]哌啶

熔點：88.2 至 89.5°C

$^1\text{H-NMR}$ (250MHz, CDCl_3) δ : 2.60-2.79 (5H, m) , 2.81-2.93 (1H, m) , 3.05-3.36 (7H, m) , 3.92 (1H, dd, $J=5.6\text{Hz}$, $J=11.1\text{Hz}$) , 4.16 (1H, dd, $J=3.3\text{Hz}$, $J=11.1\text{Hz}$) , 6.82 (1H, dt, $J=6.7\text{Hz}$, 15.9Hz) , 6.55 (1H, d, $J=15.9\text{Hz}$) , 6.81-6.93 (4H, m) , 7.16 (2H, d, $J=8.1\text{Hz}$) , 7.40 (2H, d, $J=8.1\text{Hz}$)

實施例 10

(R) -4- (4-氯苄基氧基甲基) -1-[4- (2,3-環氧基 -2-甲基丙氧基) 苯基]-哌啶

$^1\text{H-NMR}$ (250MHz, CDCl_3) δ : 1.29-1.54 (5H, m) , 1.63-1.98 (3H, m) , 2.51-2.69 (2H, m) , 2.73 (1H, d, $J=4.8\text{Hz}$) , 2.86 (1H, d, $J=4.8\text{Hz}$) , 3.34 (2H, d, $J=6.3\text{Hz}$) , 3.53 (2H, d, $J=12.0\text{Hz}$) , 3.93 (2H, dd, $J=10.5\text{Hz}$, $J=15.4\text{Hz}$) , 4.47 (2H, s) , 6.72-6.95 (4H, m) , 7.18-7.37 (4H, m)

實施例 11

(R) -4- (4-氯苄基氧基甲基) -1-[4- (2,3-環氧基丙氧基) 苯基]-哌啶

熔點 : 49 至 50°C

$^1\text{H-NMR}$ (250MHz, CDCl_3) δ : 1.29-1.50 (2H, m) , 1.64-1.93 (3H, m) , 2.62 (2H, dt, $J=2.4\text{Hz}$, 12.0Hz) , 2.69-2.75 (1H, m) , 2.82-2.90 (1H, m) ,

3.25-3.40 (3H , m) , 3.43-3.59 (2H , m) , 3.92 (1H ,
dd , J=5.5Hz , J=11.0Hz) , 4.15 (1H , dd , J=3.3Hz ,
J=11.0Hz) , 4.48 (2H , s) , 6.79-6.93 (4H , m) ,
7.21-7.63 (4H , m)

實施例 12

(R) -1-[4- (2,3-環氧基 -2-甲基丙氧基) 苯基]-4- (4-三
氟甲氧基苄基) 哌啶

$^1\text{H-NMR}$ (250MHz , CDCl_3) δ : 1.31-1.84 (8H , m
) , 2.43-2.67 (4H , m) , 2.72 (1H , d , J=4.8Hz) ,
2.85 (1H , d , J=4.8Hz) , 3.47 (2H , d , J=12.1Hz) ,
3.91 (2H , dd , J=10.5Hz , J=15.9Hz) , 6.75-6.97 (4H ,
m) , 7.07-7.24 (4H , m)

實施例 13

(R) -1-[4- (2,3-環氧基丙氧基) 苯基]-4- (4-三氟甲氧
基苄基) 哌啶

熔點 : 62.5 至 63.9 $^{\circ}\text{C}$

$^1\text{H-NMR}$ (250MHz , CDCl_3) δ : 1.31-1.49 (2H , m
) , 1.52-1.78 (3H , m) , 2.45-2.63 (4H , m) , 2.67-
2.76 (1H , m) , 2.78-2.88 (1H , m) , 3.26-3.38 (1H ,
m) , 3.43-3.57 (2H , m) , 3.92 (1H , d , J=5.5Hz ,
11.1Hz) , 4.15 (1H , d , J=3.3Hz , 11.1Hz) , 6.76-6.90
(4H , m) , 7.05-7.26 (4H , m)

實施例 14

(R) -1-[4-(2,3-環氧基-2-甲基丙氧基)苯基]-4-[N-甲基-N-(4-三氟甲氧基苯基)]胺基哌啶

熔點：74.0 至 74.7°C

$^1\text{H-NMR}$ (250MHz, CDCl_3) δ : 1.47 (3H, s), 1.69-2.11 (4H, m), 2.61-2.90 (7H, m), 3.43-3.75 (3H, m), 3.92 (2H, dd, $J=10.5\text{Hz}$, $J=17.8\text{Hz}$), 6.64-6.82 (2H, m), 6.84-6.99 (4H, m), 7.01-7.17 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$)

實施例 15

(R) -4-[N-甲基-N-(4-三氟甲氧基苯基)]胺基-1-[4-(2,3-環氧基丙氧基)苯基]-哌啶

熔點：92 至 93°C

$^1\text{H-NMR}$ (250MHz, CDCl_3) δ : 1.75-2.02 (4H, m), 2.64-2.93 (7H, m), 3.26-3.40 (1H, m), 3.55-3.75 (3H, m), 3.93 (1H, dd, $J=5.6\text{Hz}$, $J=11.0\text{Hz}$), 4.17 (1H, dd, $J=3.3\text{Hz}$, $J=11.0\text{Hz}$), 6.77 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 6.81-6.95 (4H, m), 7.09 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$)

實施例 16

(R) -1-(4-氯苯基)-4-[4-(2,3-環氧基-2-甲基丙氧基

) 苯基]哌啶

熔點：169.9 至 170.6°C

$^1\text{H-NMR}$ (250MHz, CDCl_3) δ : 1.48 (3H, s), 2.73 (1H, d, $J=4.8\text{Hz}$), 2.86 (1H, d, $J=4.8\text{Hz}$), 3.07-3.41 (8H, m), 3.93 (2H, dd, $J=10.5\text{Hz}$, $J=18.9\text{Hz}$), 6.83-6.99 (6H, m), 7.14-7.32 (2H, m)

實施例 17

(R) -1-(4-氯苯基)-4-[4-(2,3-環氧基丙氧基)苯基]哌啶

熔點：177.5 至 178.5°C

$^1\text{H-NMR}$ (250MHz, CDCl_3) δ : 2.69-2.79 (1H, m), 2.83-2.92 (1H, m), 3.17-3.38 (9H, m), 3.94 (1H, dd, $J=5.6\text{Hz}$, $J=11.0\text{Hz}$), 4.18 (1H, dd, $J=3.2\text{Hz}$, $J=11.0\text{Hz}$), 6.81-6.98 (6H, m), 7.23 (2H, d, $J=9.0\text{Hz}$)

實施例 18

(R) -1-[4-(2,3-環氧基-2-甲基丙氧基)苯基]-4-(4-三氟甲氧基苄基氧基)哌啶

熔點：97.6 至 97.9°C

$^1\text{H-NMR}$ (250MHz, CDCl_3) δ : 1.47 (3H, s), 1.71-1.93 (2H, m), 1.96-2.16 (2H, m), 2.70 (1H, d, $J=4.8\text{Hz}$), 2.76-2.93 (3H, m), 3.31-3.64 (3H, m)

) , 3.93 (2H , dd , J=10.5Hz , J=16.5Hz) , 4.57 (2H , s) , 6.75-6.96 (4H , m) , 7.18 (2H , d , J=8.6Hz) , 7.39 (2H , d , J=8.6Hz)

實施例 19

(R) -2-甲基-6-硝基-2-{4-[4-(4-三氟甲氧基苯氧基)哌啶-1-基]苯氧基甲基}-2,3-二氫咪唑并[2,1-b]噁唑

將 (R) -1-[4-(2,3-環氧基-2-甲基丙氧基)苯基]-4-(4-三氟甲氧基苯氧基)哌啶 (8.04 克) 、 2-溴-4-硝基咪唑 (4.53 克) 及乙酸鈉 (387 毫克) 混合 , 於 110°C 攪拌 2 小時。將二甲基甲醯胺 (20 毫升) 添加於反應液體 , 待內容物溶解後 , 反應液體藉冰冷卻。進一步添加二甲基甲醯胺 (70 毫升) , 反應液體冷卻至 -5°C 。少量少量地將第三丁醇鈉 (2.949 克) 添加於反應液體 , 使溫度不超過 0°C 。約 3 小時之後 , 將水 (200 毫升) 及乙酸乙酯 (10 毫升) 添加於反應液體 , 於 60°C 攪拌 1 小時。將反應液體冷卻至 30°C , 過濾沉澱之結晶 , 以水 (45 毫升) 且以甲醇 (20 毫升) 洗滌。結晶懸浮於乙酸乙酯 (25 毫升) 與甲醇 (25 毫升) 之混合液體中 , 再次於 60°C 攪拌 1 小時。將懸浮液冷卻至 5°C , 過濾沉澱之結晶 , 之後乾燥 (於 60°C 隔夜) 得到標的化合物。產量為 7.258 克 (71.5%) ; 純度為 99.49% (HPLC) 。

HPLC 條件 : 管柱 : ODS-0TS (4.6 ϕ \times 150 毫米) ; 偵測波長 : 254 奈米 , 移動相組成 : 0.02 M 硫酸鈉 / 四氫呋

喃/乙腈=400/300/300，測量溫度：40℃

光學純度：99.6% ee (HPLC)，HPLC 條件：管柱：CHIRALPACK AD-H (4.6 ϕ ×250 毫米)，偵測波長：254 奈米，移動相組成：正己烷/乙醇/二乙基胺=300/700/1

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) ; 1.77 (3H, s), 1.8-2.2 (4H, m), 2.9-3.1 (2H, m), 3.2-3.4 (2H, m), 3.9-4.1 (2H, m), 4.02 (1H, d, $J=10\text{Hz}$), 4.04 (1H, d, $J=10\text{Hz}$), 4.18 (1H, d, $J=10\text{Hz}$), 4.4-4.5 (1H, m), 4.50 (1H, d, $J=10\text{Hz}$), 6.78 (2H, d, $J=9\text{Hz}$), 6.8-7.0 (4H, m), 7.14 (2H, d, $J=9\text{Hz}$), 7.56 (1H, s)

實施例 20

(R)-2-甲基-6-硝基-2-{4-[4-(4-三氟甲氧基苯氧基)哌啶-1-基]苯氧基甲基}-2,3-二氫咪唑并[2,1-b]噁唑

將 (R)-1-[4-(2,3-環氧基-2-甲基丙氧基)苯基]-4-(4-三氟甲氧基苯氧基)哌啶 (2.0 克) 及 2-溴-4-硝基咪唑 (1.0 克) 溶於乙酸第三丁酯 (2 毫升) 中；於其中添加乙酸鈉 (77.5 毫克)；混合物於 95 至 100℃ 攪拌 3 小時。將 N,N-二甲基乙酸醯胺 (18 毫升) 及氫氧化鋰單水合物 (238 毫克) 添加於所得溶液中，混合物於 80℃ 攪拌 4 小時。將反應液體冷卻，隨後添加水 (35 毫升) 並攪拌；過濾沉澱之結晶。所得之結晶以甲醇 (20 毫升) 與乙酸乙酯 (4 毫升) 之混合液體再結晶，於 60℃ 乾燥隔夜，

得到標的物質之淡黃色結晶。產量為 1.79 克（產率：71 %）。

純度：100 %（HPLC），HPLC 條件：管柱：ODS-0TS（4.6 ϕ ×150 毫米）；偵測波長：254 奈米，移動相組成：0.02 M 硫酸鈉/四氫呋喃/乙腈=400/300/300，測量溫度：40℃

光學純度：93.7% ee（HPLC），HPLC 條件：管柱：CHIRALPACK AD-H（4.6 ϕ ×250 毫米），偵測波長：254 奈米，移動相組成：正己烷/乙醇/二乙基胺=300/700/1

$^1\text{H-NMR}$ （300MHz， CDCl_3 ）；1.77（3H，s），1.8-2.2（4H，m），2.9-3.1（2H，m），3.2-3.4（2H，m），3.9-4.1（2H，m），4.02（1H，d， $J=10\text{Hz}$ ），4.04（1H，d， $J=10\text{Hz}$ ），4.18（1H，d， $J=10\text{Hz}$ ），4.4-4.5（1H，m），4.50（1H，d， $J=10\text{Hz}$ ），6.78（2H，d， $J=9\text{Hz}$ ），6.8-7.0（4H，m），7.14（2H，d， $J=9\text{Hz}$ ），7.56（1H，s）

實施例 21

(R)-2-甲基-6-硝基-2-{4-[4-(4-三氟甲氧基苯氧基)哌啶-1-基]苯氧基甲基}-2,3-二氫咪唑并[2,1-b]噁唑

將 (R)-1-[4-(2,3-環氧基-2-甲基丙氧基)苯基]-4-(4-三氟甲氧基苯氧基)哌啶（2.0 克，純度：86%）及 2-溴-4-硝基咪唑（1.0 克）溶於乙酸第三丁酯（2 毫升）中；於其中添加乙酸鈉（0.2 克）；混合物於 95 至 100℃

攪拌 3 小時。於所得溶液中添加甲醇（5.5 毫升）；然後將 28% 甲醇鈉之甲醇溶液（2.1 毫升）逐滴添加於 -10 至 0°C 之該溶液中。所得混合物於 0°C 攪拌 30 分鐘；於混合物中逐滴添加水（15 毫升）；之後添加乙酸乙酯（1.1 毫升）。之後，所得之混合物於 45 至 55°C 加熱，攪拌 1 小時，之後過濾沉澱之結晶。所得之結晶以甲醇（13 毫升）與乙酸乙酯（13 毫升）之混合液體再結晶，於 60°C 乾燥隔夜，得到標的物質之白色結晶。產量為 1.31 克（以純度換算之產率：60%）。

純度：99.7%（HPLC），HPLC 條件：管柱：ODS-0TS（4.6 ϕ x 150 毫米）；偵測波長：254 奈米，移動相組成：0.02 M 硫酸鈉/四氫呋喃/乙腈 = 400/300/300，測量溫度：40°C

光學純度：99.5% ee（HPLC），HPLC 條件：管柱：CHIRALPACK AD-H（4.6 ϕ x 250 毫米），偵測波長：254 奈米，移動相組成：正己烷/乙醇/二乙基胺 = 300/700/1

$^1\text{H-NMR}$ （300MHz， CDCl_3 ）；1.77（3H，s），1.8-2.2（4H，m），2.9-3.1（2H，m），3.2-3.4（2H，m），3.9-4.1（2H，m），4.02（1H，d， $J=10\text{Hz}$ ），4.04（1H，d， $J=10\text{Hz}$ ），4.18（1H，d， $J=10\text{Hz}$ ），4.4-4.5（1H，m），4.50（1H，d， $J=10\text{Hz}$ ），6.78（2H，d， $J=9\text{Hz}$ ），6.8-7.0（4H，m），7.14（2H，d， $J=9\text{Hz}$ ），7.56（1H，s）

實施例 22

(R)-2-甲基-6-硝基-2-{4-[4-(4-三氟甲氧基苯氧基)哌啶-1-基]苯氧基甲基}-2,3-二氫咪唑并[2,1-b]噁唑

將 (R)-1-[4-(2,3-環氧基-2-甲基丙氧基)苯基]-4-(4-三氟甲氧基苯氧基)哌啶 (23.66 克, 純度: 86%) 及 2-溴-4-硝基咪唑 (10.90 克) 溶於乙酸第三丁酯 (20 毫升) 中; 於其中添加乙酸鈉 (775 毫克); 混合物於 95 至 100°C 攪拌 3 小時。於所得溶液中添加甲醇 (60 毫升); 隨後將此溶液逐滴添加於其中氫氧化鈉 (5.0 克) 溶解於甲醇 (40 毫升) 中在 -10 至 0°C 之溶液中。所得混合物於 0°C 攪拌 1 小時又 30 分鐘; 於混合物中逐滴添加水 (100 毫升); 之後添加乙酸乙酯 (11 毫升)。之後, 所得之混合物於 45 至 55°C 加熱, 攪拌 1 小時, 之後過濾沉澱之結晶。所得之結晶以甲醇 (160 毫升) 與乙酸乙酯 (160 毫升) 之混合液體再結晶, 於 60°C 乾燥隔夜, 得到標的物質之淡黃色結晶。產量為 17.05 克 (以純度換算之產率: 67.5%)。

純度: 99.9% (HPLC), HPLC 條件: 管柱: ODS-0TS (4.6 ϕ \times 150 毫米); 偵測波長: 254 奈米, 移動相組成: 0.02 M 硫酸鈉/四氫呋喃/乙腈 = 400/300/300, 測量溫度: 40°C

光學純度: 98.9% ee (HPLC), HPLC 條件: 管柱: CHIRALPACK AD-H (4.6 ϕ \times 250 毫米), 偵測波長: 254 奈米, 移動相組成: 正己烷/乙醇/二乙基胺 = 300/700/1

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) ; 1.77 (3H, s) , 1.8-2.2 (4H, m) , 2.9-3.1 (2H, m) , 3.2-3.4 (2H, m) , 3.9-4.1 (2H, m) , 4.02 (1H, d, $J=10\text{Hz}$) , 4.04 (1H, d, $J=10\text{Hz}$) , 4.18 (1H, d, $J=10\text{Hz}$) , 4.4-4.5 (1H, m) , 4.50 (1H, d, $J=10\text{Hz}$) , 6.78 (2H, d, $J=9\text{Hz}$) , 6.8-7.0 (4H, m) , 7.14 (2H, d, $J=9\text{Hz}$) , 7.56 (1H, s)

實施例 23

(R) -2-甲基 -6-硝基 -2-{4-[4-(4-三氟甲氧基苯氧基) 哌啶 -1-基] 苯氧基 甲基 }-2,3-二氫咪唑并 [2,1-b] 喹啉

將 (R) -1-[4-(2,3-環氧基 -2-甲基丙氧基) 苯基]-4-(4-三氟甲氧基苯氧基) 哌啶 (23.66 克 , 純度 : 84.5%) 及 2-溴 -4-硝基咪唑 (10.9 克) 溶於乙酸第三丁酯 (20 毫升) 中 ; 於其中添加乙酸鈉 (775 毫克) ; 於 95 至 100 $^{\circ}\text{C}$ 攪拌該混合物 3 小時。將甲醇 (100 毫升) 加入所得之溶液中 ; 於隨後將 25% 氫氧化鈉水溶液 (20.00 克) 逐滴添加於 -10 至 0 $^{\circ}\text{C}$ 之該溶液中。混合物於 0 $^{\circ}\text{C}$ 攪拌 2 小時 ; 隨後於混合物中逐滴添加水 (84 毫升) ; 之後添加乙酸乙酯 (11 毫升) 。之後, 所得之混合物於 45 至 55 $^{\circ}\text{C}$ 加熱, 攪拌 1 小時, 之後過濾沉澱之結晶。所得之結晶以甲醇 (160 毫升) 與乙酸乙酯 (160 毫升) 之混合液體再結晶, 於 60 $^{\circ}\text{C}$ 乾燥隔夜, 得到標的物質之淡黃色結晶。產量為 16.80 克 (以純度換算之產率 : 66.5%) 。

純度：99.8% (HPLC)，HPLC 條件：管柱：ODS-0TS (4.6 ϕ ×150 毫米)；偵測波長：254 奈米，移動相組成：0.02 M 硫酸鈉/四氫呋喃/乙腈=400/300/300，測量溫度：40°C

光學純度：99.1% ee (HPLC)，HPLC 條件：管柱：CHIRALPACK AD-H (4.6 ϕ ×250 毫米)，偵測波長：254 奈米，移動相組成：正己烷/乙醇/二乙基胺=300/700/1

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3)；1.77 (3H, s)，1.8-2.2 (4H, m)，2.9-3.1 (2H, m)，3.2-3.4 (2H, m)，3.9-4.1 (2H, m)，4.02 (1H, d, $J=10\text{Hz}$)，4.04 (1H, d, $J=10\text{Hz}$)，4.18 (1H, d, $J=10\text{Hz}$)，4.4-4.5 (1H, m)，4.50 (1H, d, $J=10\text{Hz}$)，6.78 (2H, d, $J=9\text{Hz}$)，6.8-7.0 (4H, m)，7.14 (2H, d, $J=9\text{Hz}$)，7.56 (1H, s)

實施例 24

(R)-2-甲基-6-硝基-2-{4-[4-(4-三氟甲氧基苯氧基)哌啶-1-基]苯氧基甲基}-2,3-二氫咪唑并[2,1-b]嘧啶

實施例 19 至 23 所製得之 (R)-2-甲基-6-硝基-2-{4-[4-(4-三氟甲氧基苯氧基)哌啶-1-基]苯氧基甲基}-2,3-二氫咪唑并[2,1-b]嘧啶具有充分高之純度，但藉由例如以下操作可進一步提高純度。

將實施例 19 所製得之 (R)-2-甲基-6-硝基-2-{4-[4-(4-三氟甲氧基苯氧基)哌啶-1-基]苯氧基甲基}-2,3-二

氫咪唑并[2,1-b]噁唑（7.0 克）、活性碳（0.7 克）及丙酮（70 毫升）於回流下攪拌 30 分鐘。熱過濾活性碳，以少量丙酮洗滌之。將活性碳（0.7 克）添加於母液，重複相同操作。所得母液於減壓下濃縮，直至母液變乾。將殘留物熱溶於乙醇（38.5 毫升）與丙酮（38.5 毫升）之混合溶液，之後於室溫攪拌 1 小時，隨後冷卻至 10℃ 或更低溫度；並過濾沉澱之結晶。結晶吹風乾燥隔夜，得到 5.746 克標的化合物（82.09%）。

純度：99.96%（HPLC），HPLC 條件：管柱：ODS-0TS（4.6 ϕ ×150 毫米）；偵測波長：254 奈米，移動相組成：0.02 M 硫酸鈉/四氫呋喃/乙腈=400/300/300，測量溫度：40℃

光學純度：99.97% ee（HPLC），HPLC 條件：管柱：CHIRALPACK AD-H（4.6 ϕ ×250 毫米），偵測波長：254 奈米，移動相組成：正己烷/乙醇/二乙基胺=300/700/1

$^1\text{H-NMR}$ （300MHz， CDCl_3 ）；1.77（3H，s），1.8-2.2（4H，m），2.9-3.1（2H，m），3.2-3.4（2H，m），3.9-4.1（2H，m），4.02（1H，d， $J=10\text{Hz}$ ），4.04（1H，d， $J=10\text{Hz}$ ），4.18（1H，d， $J=10\text{Hz}$ ），4.4-4.5（1H，m），4.50（1H，d， $J=10\text{Hz}$ ），6.78（2H，d， $J=9\text{Hz}$ ），6.8-7.0（4H，m），7.14（2H，d， $J=9\text{Hz}$ ），7.56（1H，s）

IR（KBr/ cm^{-1} ）；3133，1609，1513，1340，1038，

826

粉末 X-射線 (2θ) : 5.26° , 7.88° , 10.52° , 15.76° , 21.06°

噴射磨機-磨碎產物 (平均粒徑 : 2.2 微米) :

粉末 X-射線 (2θ) : 5.22° , 10.46° , 17.28° , 20.94° , 28.16°

實施例 25

(R) -1-(4-環氧乙烷基甲氧基) 苯基 -4-(4-三氟甲氧基苄基氧基) 哌啶之合成

將 31.26 公斤 1-(4-羥基苯基) -4-(4-三氟甲氧基苄基氧基) 哌啶 4-甲基苯磺酸、125 公升 N,N-二甲基乙醯胺及 8.03 公斤氫氧化鉀混合，於室溫下攪拌。混合物與 15.77 公斤 (R) -3-硝基苯磺酸環氧乙烷基甲酯混合，於 19 至 20°C 攪拌 2.5 小時，冷卻至 10°C 或更低溫度。混合物與 0.904 公斤磷酸二氫鈉二水合物及 313 公升水混合，於 50 至 60°C 攪拌 0.5 小時；之後，過濾結晶，以 156 公升水洗滌，於 60°C 乾燥 16 小時，得到 24.06 公斤象牙白色結晶標的物質。

產率 : 98.09%

HPLC 純度 : 94.7%

光學純度 : 99.5% ee (R-異構物)

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz , CDCl_3) ; 1.70-1.9 (m , 2H) , 1.98-2.12 (m , 2H) , 2.70-2.77 (m , 1H) , 2.80-2.95 (

m, 3H), 3.28-3.35 (m, 1H), 3.35-3.50 (m, 2H), 3.50-3.65 (m, 1H), 3.88-3.94 (m, 1H), 4.12-4.18 (m, 1H), 4.56 (s, 2H), 6.80-6.95 (m, 4H), 7.19 (d, 2H, 8.7Hz), 7.38 (d, 2H, 8.8Hz)

實施例 26

(R)-1-(4-環氧乙烷基甲氧基)苯基-4-(4-三氟甲氧基苄基氧基)哌啶之合成

將 69.7 克 1-(4-羥基苯基)-4-(4-三氟甲氧基苄基氧基)哌啶、4-甲基苯磺酸、279 毫升 N,N-二甲基乙醯胺、17.9 克氫氧化鉀(粉末)及 31.0 克(R)-4-甲基苯磺酸環氧乙烷基甲酯混合。於 15 至 21°C 攪拌 21 小時後，混合物與 2.01 克磷酸二氫鈉二水合物及 697 毫升水混合。於 35 至 45°C 再攪拌 1 小時後，過濾結晶，以 349 毫升水洗滌，於 50°C 乾燥 48 小時，得到 53.65 克象牙白色結晶標的物質。

產率：98.1%

HPLC 純度：97.9%

光學純度：84.6% ee (R-異構物)

實施例 27

(R)-1-(4-環氧乙烷基甲氧基)苯基-4-(4-三氟甲氧基苄基氧基)哌啶之合成

將 8.23 克 1-(4-羥基苯基)-4-(4-三氟甲氧基苄基

氧基) 哌啶 4-甲基苯磺酸、49.4 毫升 N-甲基吡咯啉酮、2.44 克氫氧化鈉、24.7 毫升水、8.28 克硫酸氫四丁基銨及 2.82 克 (S)-表氯醇混合。於 10°C 攪拌 48 小時後，過濾結晶，以 148 毫升冷水洗滌，分散於 49 毫升冷水中並過濾。結晶以 100 毫升冷水洗滌，於 50°C 乾燥 18 小時，得到 5.15 克標的物質。

產率：79.8%

HPLC 純度：93.1%

光學純度：96.2% ee (R-異構物)

實施例 28

(R)-6-硝基-2-((4-(4-(4-三氟甲氧基)苄基氧基)哌啶-1-基苯氧基)甲基)-2,3-二氫咪唑并[2,1-b]噁唑之粗產物的合成

將 16.37 公斤 (R)-1-(4-環氧乙烷基甲氧基)苯基-4-(4-三氟甲氧基苄基氧基)哌啶、7.42 公斤 2-溴-4-硝基-1H-咪唑、16 公升 N,N-二甲基乙醯胺及 630 克乙酸鈉混合，於 65 至 71°C 攪拌 8 小時；混合物與 131 公升 N,N-二甲基乙醯胺混合。混合物冷卻至 -6°C，與 3.25 公斤氫氧化鉀混合，在 -7 至 -4°C 攪拌 6 小時。混合物與 255 公升水及 13 公升乙酸乙酯混合，攪拌，隨之靜置隔夜。混合物於 35 至 38°C 攪拌 0.5 小時，之後冷卻至 24°C；過濾結晶，以 82 公升水洗滌，得到 32.44 公斤潮濕結晶。將 32.44 公斤潮濕結晶、166 公升乙酸乙酯及 158 公升甲醇

混合，攪拌且於加熱及回流下溶解。溶液於 40 至 42°C 攪拌 0.5 小時，隨後於 10 至 4°C 攪拌 1 小時；之後過濾結晶，以 8 公升乙酸乙酯與 8 公升甲醇之混合液體洗滌，於 60°C 乾燥 7.5 小時，得到 7,650 克土黃色結晶標的物質。

產率：37.02%

HPLC 純度：99.9%

光學純度：99.9% ee (R-異構物)

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) ; 1.73-1.90 (m, 2H)
， 1.98-2.12 (m, 2H) ， 2.80-2.95 (m, 2H) ， 3.30-3.50
(m, 2H) ， 3.50-3.65 (m, 1H) ， 4.20-4.35 (m, 2H)
， 4.30-4.50 (m, 2H) ， 4.57 (s, 2H) ， 5.50-5.65 (m,
1H) ， 6.79 (d, 2H, 9.2Hz) ， 6.89 (d, 2H, 9.2Hz) ，
7.19 (d, 2H, 9.4Hz) 7.38 (d, 2H, 8.7Hz) ， 7.57 (s,
1H)

實施例 29

(R) -6-硝基 -2- ((4- (4- (4-三氟甲氧基) 苄基氧基)
哌啶 -1-基苯氧基) 甲基) -2,3-二氫咪唑并 [2,1-b] 喹啉之
粗產物的合成

將 20.4 克 (R) -1- (4-環氧乙烷基甲氧基) 苄基 -4-
(4-三氟甲氧基苄基氧基) 哌啶、7.13 克 2-氯 -4-硝基 -
1H-咪唑、20.4 毫升二甲氧基乙烷及 3.08 克磷酸鉀混合，
於回流下攪拌 2.5 小時；隨後，混合物與 163.2 毫升 N,N-
二甲基乙醯胺混合。混合物冷卻至 0°C，與 11.6 克 25%

氫氧化鈉水溶液混合，在 0℃ 攪拌 2.5 小時。混合物與 7.52 克磷酸二氫鈉二水合物及 367 毫升水混合，於 35 至 40℃ 攪拌 1 小時；之後，過濾結晶，與 163 毫升甲醇及 41 毫升水混合，於 50℃ 攪拌 0.5 小時；之後，過濾結晶得到潮濕結晶。將潮濕結晶、153 毫升乙酸乙酯及 153 毫升甲醇混合，攪拌且於加熱及回流下溶解。溶液於 50℃ 攪拌 1 小時，隨後於 0℃ 攪拌 1 小時；之後過濾結晶，於 60℃ 乾燥隔夜，得到 9.11 克標的物質。

產率：35.4%

HPLC 純度：99.9%

光學純度：99.9% ee (R-異構物)

實施例 30

(R)-6-硝基-2-((4-(4-(4-三氟甲氧基)苄基氧基)哌啶-1-基苯氧基)甲基)-2,3-二氫咪唑并[2,1-b]噁唑之純化

將 7.64 公斤 (R)-6-硝基-2-((4-(4-(4-三氟甲氧基)苄基氧基)哌啶-1-基苯氧基)甲基)-2,3-二氫咪唑并[2,1-b]噁唑粗產物及 306 公升丙酮混合，於 15℃ 攪拌 10 分鐘，與 380 克活性碳混合，於 15℃ 攪拌 15 分鐘，隨之過濾。濾液與 380 克活性碳及 8 公升丙酮混合，於 15℃ 攪拌 15 分鐘。經過濾之濾液於常壓下濃縮，以餾除 237 公升丙酮；隨後，將 140 公升乙醇及 15 公升丙酮添加於殘留物，殘留物於回流下溶解；之後，溶液於 45 至

200911793

55℃ 攪拌 1 小時，於 10℃ 或更低溫度攪拌；之後分離結晶，於 60℃ 乾燥 18 小時，得到 6.329 公斤淡黃色結晶標的物質。

產率：82.82%

HPLC 純度：100%

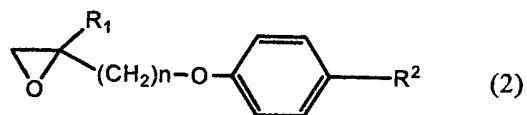
光學純度：99.97% ee (R-異構物)

五、中文發明摘要

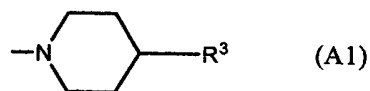
發明名稱：環氧基化合物及其製法

本發明提供用以在高產率下以高純度製造 2,3-二氫咪唑并[2,1-b]嘔啞化合物的新穎中間物及該中間物之製法。

本發明提供通式 (2) 所示之環氧基化合物：



其中， R^1 係表示氫或低碳烷基；且 R^2 係表示通式 (A1) 所示之哌啶基：

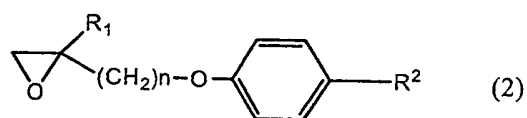


(其中， R^3 係表示具有取代於苯基上之經鹵素取代低碳烷氧基的苯氧基及諸如此類者) 及諸如此類者；且 n 係表示 1 至 6 之整數；一種製造該環氧基化合物之方法及一種使用該環氧基化合物製造嘔啞化合物的方法。

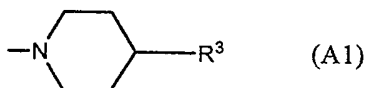
六、英文發明摘要

發明名稱：EPOXY COMPOUND AND METHOD FOR MANUFACTURING THE SAME

The present invention provides a novel intermediate for manufacturing a 2,3-dihydroimidazo[2,1-b]oxazole compound with a high yield and a high purity, and a manufacturing method of the intermediate. The present invention provides an epoxy compound represented by the general formula (2):



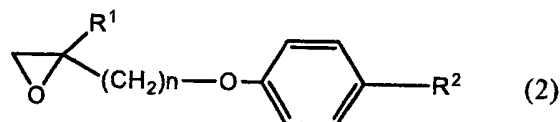
wherein, R^1 represents hydrogen or a lower alkyl group; and R^2 represents a piperidyl group represented by the general formula (A1):



(wherein, R^3 represents a phenoxy group having a halogen-substituted lower alkoxy group substituted on a phenyl group, and the like) and the like; and n represents an integer of 1 to 6, a manufacturing method of the epoxy compound, and a manufacturing method of an oxazole compound using the epoxy compound.

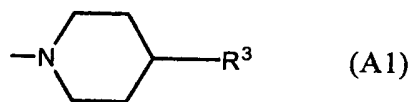
十、申請專利範圍

1. 一種通式 (2) 所示之環氧基化合物或其鹽：



其中， R^1 係表示氫或低碳烷基；

R^2 係表示通式 (A1) 所示之哌啶基：



(其中， R^3 係表示：

(A1a) 具有作為位於苯基上之取代基的經鹵素取代
低碳烷氧基的苯氧基，

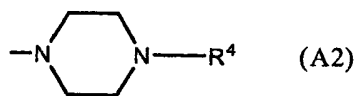
(A1b) 具有作為位於苯基上之取代基的經鹵素取代
低碳烷基的經苯氧基取代低碳烷基，

(A1c) 具有作為位於苯基上之取代基的鹵素的經苯
基取代低碳烷氧基低碳烷基，

(A1d) 具有作為位於苯基上之取代基的經鹵素取代
低碳烷氧基的經苯基取代低碳烷基，

(A1e) 具有苯基及低碳烷基之胺基，該苯基具有作
為位於苯基上之取代基的經鹵素取代低碳烷氧基，或

(A1f) 具有作為位於苯基上之取代基的經鹵素取代
低碳烷氧基的經苯基取代低碳烷氧基)，或通式 (A2) 所
示之哌啶基：



(其中 R^4 係表示：

(A2a) 具有作為位於苯基上之取代基的經鹵素取代低碳烷氧基之經苯基取代低碳烯基，或

(A2b) 經鹵素取代之苯基)；且

n 係表示 1 至 6 之整數。

2. 一種環氧基化合物或其鹽，其係選自下列者所組成之群組：

1) (R) -1-[4-(2,3-環氧基-2-甲基丙氧基)苯基]-4-(4-三氟甲氧基苯氧基)哌啶；

2) (R) -1-[4-(2,3-環氧基丙氧基)苯基]-4-(4-三氟甲氧基苯氧基)哌啶；

3) (R) -1-[4-(2,3-環氧基-2-甲基丙氧基)苯基]-4-(4-三氟甲基苯氧基甲基)哌啶；

4) (R) -1-[4-(2,3-環氧基丙氧基)苯基]-4-(4-三氟甲基苯氧基甲基)哌啶；

5) (R) -1-[4-(2,3-環氧基-2-甲基丙氧基)苯基]-4-[3-(4-三氟甲氧基苯基)-2-丙烯基]哌啶；

6) (R) -1-[4-(2,3-環氧基丙氧基)苯基]-4-[3-(4-三氟甲氧基苯基)-2-丙烯基]哌啶；

7) (R) -4-(4-氯苄基氧基甲基)-1-[4-(2,3-環氧基-2-甲基丙氧基)苯基]哌啶；

8) (R) -4-(4-氯苄基氧基甲基)-1-[4-(2,3-環氧

基丙氧基) 苄基]哌啶；

9) (R) -1-[4-(2,3-環氧基-2-甲基丙氧基) 苄基]-4-(4-三氟甲氧基苄基) 哌啶；

10) (R) -1-[4-(2,3-環氧基丙氧基) 苄基]-4-(4-三氟甲氧基苄基) 哌啶；

11) (R) -1-[4-(2,3-環氧基-2-甲基丙氧基) 苄基]-4-[N-甲基-N-(4-三氟甲氧基苄基)]胺基哌啶；

12) (R) -4-[N-甲基-N-(4-三氟甲氧基苄基)]胺基-1-[4-(2,3-環氧基丙氧基) 苄基]哌啶；

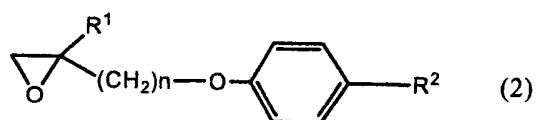
13) (R) -1-(4-氯苄基)-4-[4-(2,3-環氧基-2-甲基丙氧基) 苄基]哌啶；

14) (R) -1-(4-氯苄基)-4-[4-(2,3-環氧基丙氧基) 苄基]哌啶；

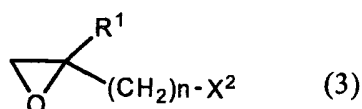
15) (R) -1-[4-(2,3-環氧基-2-甲基丙氧基) 苄基]-4-(4-三氟甲氧基苄基氧基) 哌啶；及

16) (R) -1-(4-(環氧乙烷基甲氧基) 苄基)-4-(4-三氟甲氧基) 苄基氧基) 哌啶。

3. 一種製造通式(2)所示之環氧基化合物或其鹽的方法：



其中 R^1 、 R^2 及 n 係如下述者，其係藉由使通式(3)所示之化合物或其鹽：

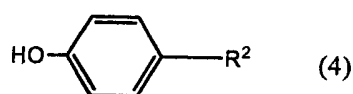


其中 R^1 係表示氫或低碳烷基；

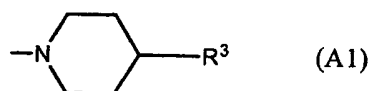
n 係表示 1 至 6 之整數；且

X^2 係表示鹵素或造成類似鹵素之取代反應的基團；

與通式 (4) 所示之化合物或其鹽進行反應：



其中 R^2 係表示通式 (A1) 所示之哌啶基：



(其中， R^3 係表示：

(A1a) 具有作為位於苯基上之取代基的經鹵素取代
低碳烷氧基的苯氧基，

(A1b) 具有作為位於苯基上之取代基的經鹵素取代
低碳烷基的經苯氧基取代低碳烷基，

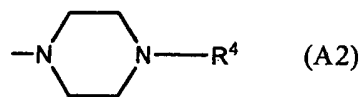
(A1c) 具有作為位於苯基上之取代基的鹵素的經苯
基取代低碳烷氧基低碳烷基，

(A1d) 具有作為位於苯基上之取代基的經鹵素取代
低碳烷氧基的經苯基取代低碳烷基，

(A1e) 具有苯基及低碳烷基之胺基，該苯基具有作
為位於苯基上之取代基的經鹵素取代低碳烷氧基，或

(A1f) 具有作為位於苯基上之取代基的經鹵素取代

低碳烷氧基的經苯基取代低碳烷氧基)，或通式 (A2) 所示之哌啶基：

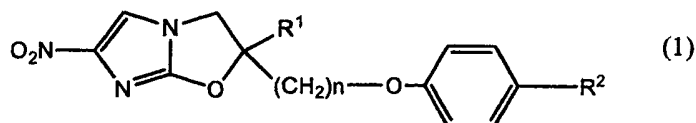


(其中 R^4 係表示：

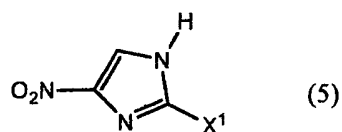
(A2a) 具有作為位於苯基上之取代基的經鹵素取代低碳烷氧基之經苯基取代低碳烯基，或

(A2b) 經鹵素取代之苯基)。

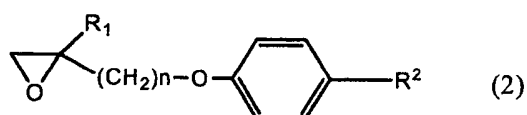
4. 一種製造通式 (1) 所示之噁唑化合物或其鹽之方法：



其中 R^1 、 R^2 及 n 係如下述者，其係藉由使通式 (5) 所示之化合物或其鹽：

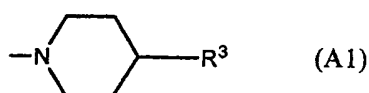


其中 X^1 係表示鹵原子；與通式 (2) 所示之環氧基化合物或其鹽進行反應：



其中 R^1 係表示氫或低碳烷基；

R^2 係表示通式 (A1) 所示之哌啶基：



(其中， R^3 係表示：

(A1a) 具有作為位於苯基上之取代基的經鹵素取代低碳烷氧基的苯氧基，

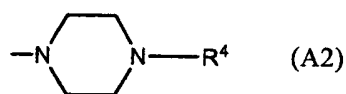
(A1b) 具有作為位於苯基上之取代基的經鹵素取代低碳烷基的經苯氧基取代低碳烷基，

(A1c) 具有作為位於苯基上之取代基的鹵素的經苯基取代低碳烷氧基低碳烷基，

(A1d) 具有作為位於苯基上之取代基的經鹵素取代低碳烷氧基的經苯基取代低碳烷基，

(A1e) 具有苯基及低碳烷基之胺基，該苯基具有作為位於苯基上之取代基的經鹵素取代低碳烷氧基，或

(A1f) 具有作為位於苯基上之取代基的經鹵素取代低碳烷氧基的經苯基取代低碳烷氧基)，或通式 (A2) 所示之哌啶基：



(其中 R^4 係表示：

(A2a) 具有作為位於苯基上之取代基的經鹵素取代低碳烷氧基之經苯基取代低碳烯基，或

(A2b) 經鹵素取代之苯基)；且

n 係表示 1 至 6 之整數。

七、指定代表圖：

(一)、本案指定代表圖為：無

(二)、本代表圖之元件代表符號簡單說明：無

八、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

