

發明專利說明書

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※ 申請案號： 96110968

C07C 271/10

※ 申請日期： 96.7.29

※IPC 分類： C07C 271/34

一、發明名稱：(中文/英文)

C07C 271/06

具有含鹵素胺甲酸酯基及醯基之乙二胺衍生物之製造方法、
及此等之製造中間體 / PROCESS FOR PRODUCING
ETHYLENEDIAMINE DERIVATIVES HAVING
HALOGENATED-CARBAMATE GROUP AND ACYL GROUP,
AND INTERMEDIATES THEREOF

二、申請人：(共 1 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

三井化學股份有限公司 / MITSUI CHEMICALS, INC.

代表人：(中文/英文) 藤吉 建二 / FUJIYOSHI, KENJI

住居所或營業所地址：(中文/英文)

〒105-7117 日本國東京都港區東新橋一丁目 5 番 2 號

5-2, Higashi-Shimbashi 1-chome, Minato-ku, Tokyo 105-7117

Japan

國 籍：(中文/英文) 日本 / JAPAN

三、發明人：(共 2 人)

1. 姓 名：(中文/英文) 梅谷 豪毅 / UMETANI, HIDEKI

國 籍：(中文/英文) 日本 JP

2. 姓 名：(中文/英文) 河野 敏之 / KOHNO, TOSHIYUKI

國 籍：(中文/英文) 日本 JP

四、聲明事項：

☐ 主張專利法第二十二條第二項 ☐ 第一款或 ☐ 第二款規定之事實，其事實發生日期為： 年 月 日。

☒ 申請前已向下列國家（地區）申請專利：

【格式請依：受理國家（地區）、申請日、申請案號 順序註記】

☒ 有主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1. 受理國家(地區)：日本 JP

申請日期：2006 年 3 月 29 日

申請案號：特願 2006-090705

☐ 無主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

☐ 主張專利法第二十九條第一項國內優先權：

【格式請依：申請日、申請案號 順序註記】

☐ 主張專利法第三十條生物材料：

☐ 須寄存生物材料者：

國內生物材料 【格式請依：寄存機構、日期、號碼 順序註記】

國外生物材料 【格式請依：寄存國家、機構、日期、號碼 順序註記】

☐ 不須寄存生物材料者：

所屬技術領域中具有通常知識者易於獲得時，不須寄存。

九、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於與具有含鹵素胺甲酸酯基及醯基之乙二胺衍生物之製造方法，並係關於與此等之製造中間體。

【先前技術】

如專利文獻 1 所示，具有含鹵素胺甲酸酯基及醯基之乙二胺衍生物已知作為作殺菌劑為有用的。製造此種化合物群時，以良好產率調製其具有胺甲酸酯基之乙二胺衍生物之製造中間體極為重要。

關於具有胺甲酸酯基之乙二胺衍生物之先前製造技術，可舉例如(I)將含胺甲酸酯基之胺基醇使用鄰苯二甲醯亞胺、三苯基膦、及二乙基偶氮二羧酸酯轉換成鄰苯二甲醯亞胺加成物後以肼(hydrazine)進行去保護之方法(非專利文獻 1)；(II)將含胺甲酸酯基之胺基腈於氮飽和之乙醇溶劑中及雷氏鎳觸媒存在下進行觸媒加氫反應之方法(非專利文獻 2)等。

專利文獻 1:WO2005042474

非專利文獻 1:Tetrahedron Asymmetry, Vol.11, pp.1907-1910, 2000.

非專利文獻 2:Synthetic Communications, Vol. 24, No.12, pp.1767-1772, 1994.

【發明內容】

發明欲解決之課題

非專利文獻 1 所記載上述(I)之方法，由於產生多數且大量反應副產物或使用安全性有問題之二乙基偶氮二羧酸酯及肼，故難言適合工業用處理。

另一方面，非專利文獻 2 所記載上述(II)之方法，其產率良好，工業製造方法方面為優異的。但，經案本發明人等探討得知，如將上述(II)之方法應用於如 2,2,2 - 三氟乙氧羰基胺基腈衍生物等

具有被鹵素取代胺甲酸酯基之胺基腈時，無法進行目標還原反應，而會得到胺甲酸酯基轉換為脲基之化合物。

亦即，由於被鹵素取代之胺甲酸酯基較一般烴類胺甲酸酯基富反應性，故得知極難應用先前技術。另又獲知，此顯著之反應性不僅在腈之還原反應，同時亦在調製具有被鹵素取代胺甲酸酯基之化合物群時亦成為共通之問題。因此，效率良好之製造方法需連同製造中間體一起研發。

本發明之課題在於以良好效率製造具有含鹵素胺甲酸酯基及醯基之乙二胺衍生物之新課題，並且目的在於以工業化生產乙二胺衍生物之有利方法。

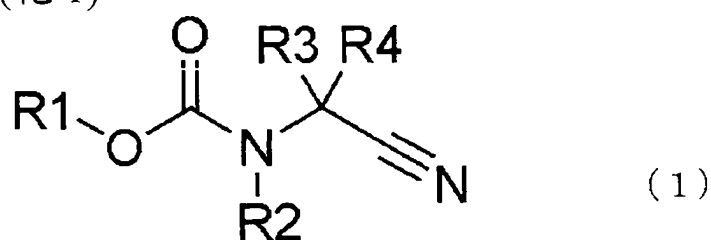
解決課題之方法

本發明者等經悉心探討結果，發現將具有被鹵素取代胺甲酸酯基之胺基腈於酸存在下進行觸媒加氫反應後再進行醯基化，為上述課題之有效解決方法。另外亦發現將胺基醯胺於水存在下進行含鹵素胺甲酸酯化，再與 Vilsmeier 試劑等去氧劑進行反應，即可以良好產率調製得原料胺基腈，乃完成本發明。

亦即，本發明如下：

[1] 一種製造以一般式(4)表示之化合物的方法，係將一般式(1)表示之化合物

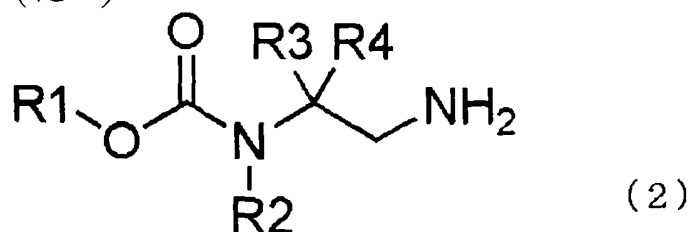
(化 1)



(式中，R1 為至少被 1 個鹵素原子取代之碳原子數 1~6 之烷基、或至少被 1 個鹵素原子取代之碳原子數 3~6 之環烷基；R2 為氫原子、碳原子數 1~6 之烷基、碳原子數 3~6 之環烷基、可被取代之芳基、或可被取代之雜芳基；R3 與 R4 分別獨立，為氫原子、可被取代之碳原子數 1~6 之烷基、可被取代之碳原子數 3~6 之環烷基、可被取代之芳基、可被取代之芳烷基、可被取代之雜芳

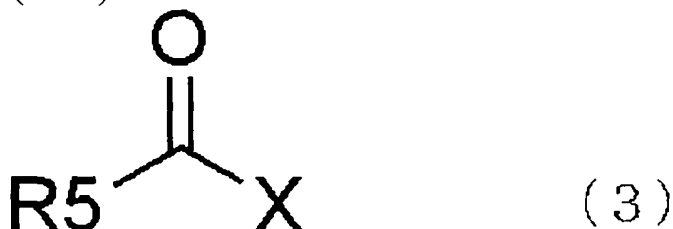
基、或可被取代之雜芳烷基，且 R3 與 R4 可鍵結形成碳原子數 3～6 之環結構、或 R3 與 R4 之任一方可與 R2 鍵結形成總原子數 5～6(碳原子數 4～5、氮原子數 1)之環結構)，接著於酸存在下進行觸媒加氫反應，轉換成一般式(2)表示之化合物後

(化 2)



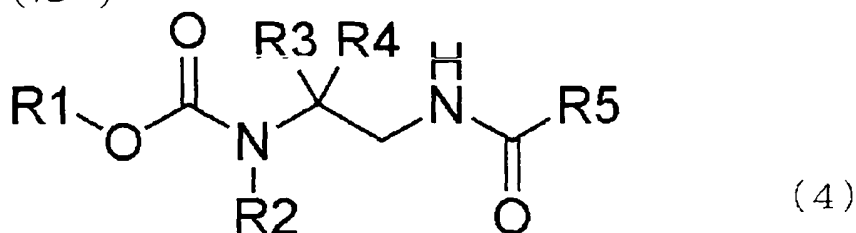
(式中，R1、R2、R3 及 R4 如同前述定義。)，與一般式(3)表示之化合物

(化 3)



(式中，R5 為可被取代之碳原子數 1～6 之烷基、可被取代之碳原子數 3～6 之環烷基、可被取代之芳基、可被取代之芳烷基、可被取代之雜芳基、或可被取代之雜芳烷基；X 為脫去基。)進行反應，以製造一般式(4)表示之化合物。

(化 4)

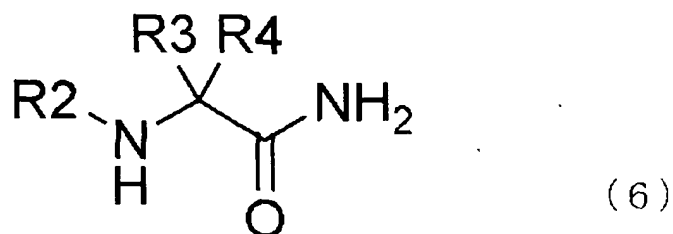


(式中，R1、R2、R3、R4 及 R5 如同前述定義。)

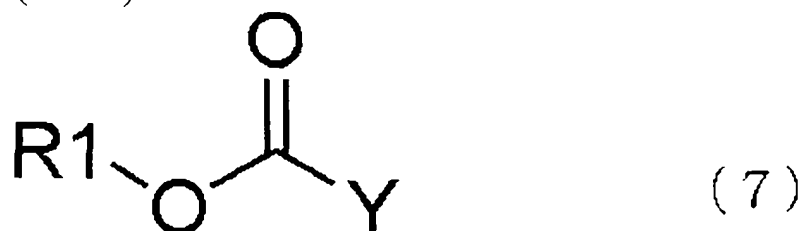
[2] 於上述[1]所記載之製造方法，其中，將一般式(5)表示之化合物與去氧劑進行反應以製造一般式(1)表示之化合物。

(化 5)

—



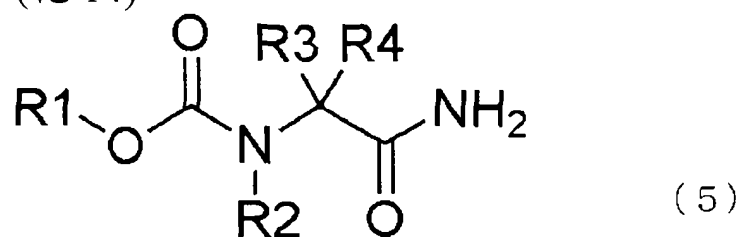
(式中，R2、R3 及 R4 如同[3]記載。)與一般式(7)表示之化合物
(化 13)



(式中，R1 及 Y 如同[3]記載。)

於水存在下轉換成一般式(5)表示之化合物之製造方法。

(化 14)



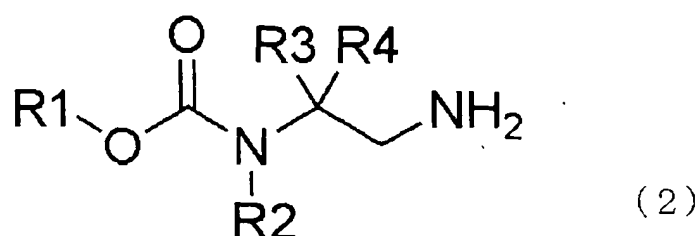
(式中，R1、R2、R3 及 R4 如同[3]記載。)

[17] 於上述[16]所記載之製造方法，其式中之 R1 為至少被 1 個鹵素原子取代之碳原子數 1~6 之烷基；R2 為氫原子或碳原子數 1~6 之烷基；R3 與 R4 分別獨立，為氫原子、可被取代之碳原子數 1~6 之烷基、可被取代之芳基或可被取代之芳烷基，且 R3 與 R4 之任一方可與 R2 鍵結形成總原子數 5~6(碳原子數 4~5、氮原子數 1)之環結構。

[18] 於上述[17]所記載之製造方法，其式中之 R1 為至少被 1 個氟原子取代之碳原子數 1~6 之烷基。

[19] 一種下述一般式(2)表示之化合物：

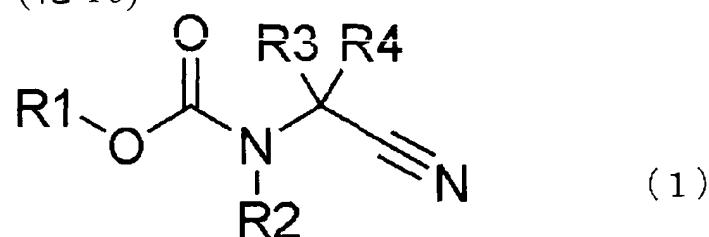
(化 15)



(式中，R1 為至少被 1 個氟原子取代之碳原子數 1~6 之烷基、或至少被 1 個氟原子取代之碳原子數 3~6 之環烷基；R2 為氫原子、碳原子數 1~6 之烷基、碳原子數 3~6 之環烷基、可被取代之芳基、或可被取代之雜芳基；R3 與 R4 分別獨立，為氫原子、可被取代之碳原子數 1~6 之烷基、可被取代之碳原子數 3~6 之環烷基、可被取代之芳基、可被取代之芳烷基、可被取代之雜芳基、或可被取代之雜芳烷基，且 R3 與 R4 可鍵結形成碳原子數 3~6 之環結構、或 R3 與 R4 之任一方與 R2 鍵結形成總原子數 5~6(碳原子數 4~5、氮原子數 1)之環結構。)

[20] 於上述[19]所記載之化合物，其式中之 R1 為至少被 1 個氟原子取代之碳原子數 1~6 之烷基；R2 為氫原子、碳原子數 1~6 之烷基；R3 與 R4 分別獨立，為氫原子、可被取代之碳原子數 1~6 之烷基、可被取代之芳基、可被取代之芳烷基，且 R3 與 R4 之任一方與 R2 鍵結形成總原子數 5~6(碳原子數 4~5、氮原子數 1)之環結構。

[21] 一種下述一般式(1)表示之化合物：
(化 16)



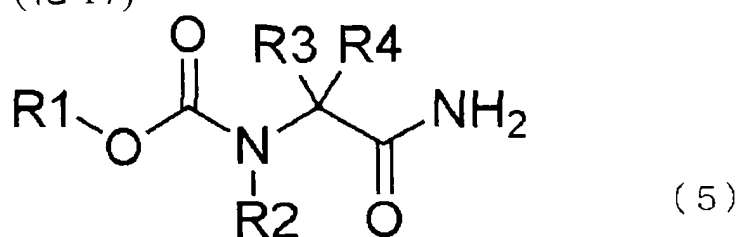
(式中，R1 為至少被 1 個氟原子取代之碳原子數 1~6 之烷基、或至少被 1 個氟原子取代之碳原子數 3~6 之環烷基；R2 為氫原子、碳原子數 1~6 之烷基、碳原子數 3~6 之環烷基、可被取代之芳基、或可被取代之雜芳基；R3 與 R4 分別獨立，為氫原子、可被取代之碳原子數 1~6 之烷基、可被取代之碳原子數 3~6 之環烷

基、可被取代之芳基、可被取代之芳烷基、可被取代之雜芳基、或可被取代之雜芳烷基，且 R3 與 R4 可鍵結形成碳原子數 3~6 之環結構、或 R3 與 R4 之任一方可與 R2 鍵結形成總原子數 5~6(碳原子數 4~5、氮原子數 1)之環結構。)

[22] 於上述[21]所記載之化合物，其式中之 R1 為至少被 1 個氟原子取代之碳原子數 1~6 之烷基；R2 為氫原子、碳原子數 1~6 之烷基；R3 與 R4 分別獨立，為氫原子、可被取代之碳原子數 1~6 之烷基、可被取代之芳基、可被取代之芳烷基，且 R3 與 R4 之任一方可與 R2 鍵結形成總原子數 5~6(碳原子數 4~5、氮原子數 1)之環結構。

[23] 一種下述一般式(5)表示之化合物：

(化 17)



(式中，R1 為至少被 1 個氟原子取代之碳原子數 1~6 之烷基、或至少被 1 個氟原子取代之碳原子數 3~6 之環烷基；R2 為氫原子、碳原子數 1~6 之烷基、碳原子數 3~6 之環烷基、可被取代之芳基、或可被取代之雜芳基；R3 與 R4 分別獨立，為氫原子、可被取代之碳原子數 1~6 之烷基、可被取代之碳原子數 3~6 之環烷基、可被取代之芳基、可被取代之芳烷基、可被取代之雜芳基、或可被取代之雜芳烷基，且 R3 與 R4 可鍵結形成碳原子數 3~6 之環結構、或 R3 與 R4 之任一方可與 R2 鍵結形成總原子數 5~6(碳原子數 4~5、氮原子數 1)之環結構。)

[24] 於上述[23]所記載之化合物，其式中之 R1 為至少被 1 個氟原子取代之碳原子數 1~6 之烷基；R2 為氫原子、碳原子數 1~6 之烷基；R3 與 R4 分別獨立，為氫原子、可被取代之碳原子數 1~6 之烷基、可被取代之芳基、可被取代之芳烷基，且 R3 與 R4 之任一方可與 R2 鍵結形成總原子數 5~6(碳原子數 4~5、氮原子

數 1)之環結構。

發明效果

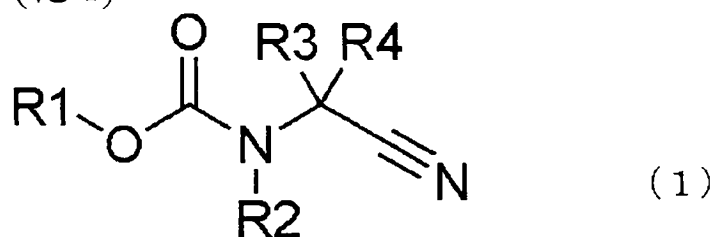
依據本發明，能夠提供有關具有含鹵素胺甲酸酯基及鹽基之乙二胺衍生物之新穎製造方法，及能夠提供新穎之製造中間體。另外，本發明之觸媒加氫反應具有為能夠再生觸媒之反應、減少產業廢棄物、迴避安全上成問題之試藥、及以良好產率生產等優點。因此，本發明之環境適合性、經濟性、安全性、及生產性優異，有用於作為工業性製造方法。

【實施方式】

以下詳細說明本發明。

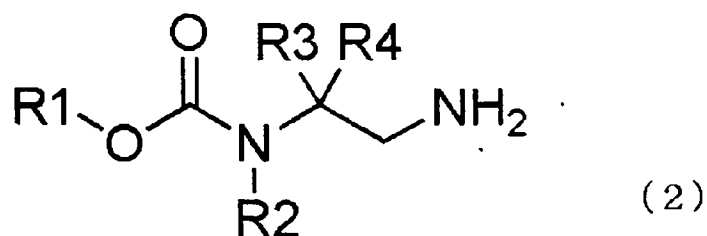
本發明係關於將下述一般式(1)表示之化合物於酸存在下進行觸媒加氫反應，轉換成下述一般式(2)表示之化合物後，與一般式(3)表示之化合物進行反應，以製造一般式(4)表示之化合物之製造方法。

(化 1)



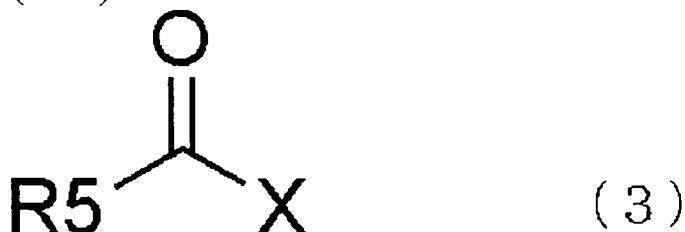
(式中，R1 為至少被 1 個鹵素原子取代之碳原子數 1~6 之烷基、或至少被 1 個鹵素原子取代之碳原子數 3~6 之環烷基；R2 為氫原子、碳原子數 1~6 之烷基、碳原子數 3~6 之環烷基、可被取代之芳基、或可被取代之雜芳基；R3 與 R4 分別獨立，為氫原子、可被取代之碳原子數 1~6 之烷基、可被取代之碳原子數 3~6 之環烷基、可被取代之芳基、可被取代之芳烷基、可被取代之雜芳基、或可被取代之雜芳烷基，且 R3 與 R4 可鍵結形成碳原子數 3~6 之環結構、或 R3 與 R4 之任一方與 R2 鍵結形成總原子數 5~6(碳原子數 4~5、氮原子數 1)之環結構。)

(化 2)



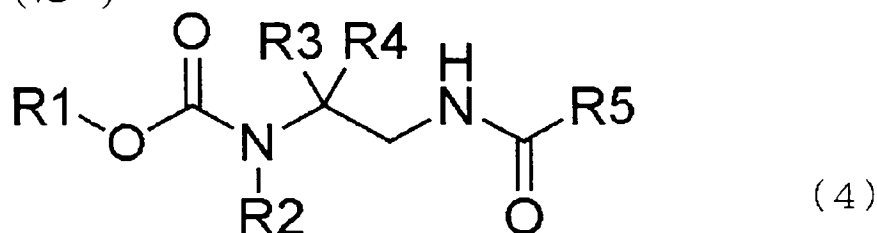
(式中，R1、R2、R3 及 R4 如同前述定義。)

(化 3)



(式中，R5 為可被取代之碳原子數 1~6 之烷基、可被取代之碳原子數 3~6 之環烷基、可被取代之芳基、可被取代之芳烷基、可被取代之雜芳基、或可被取代之雜芳烷基；X 為脫去基。)

(化 4)



(式中，R1、R2、R3、R4 及 R5 如同前述定義。)

於一般式(1)表示之化合物，R1 為至少被 1 個鹵素原子取代之碳原子數 1~6 之烷基、或至少被 1 個鹵素原子取代之碳原子數 3~6 之環烷基。

一般式(1)中，R1 之鹵素原子為氟原子、氯原子、溴原子、碘原子等。

一般式(1)中，R1 之碳原子數 1~6 之烷基為甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基等直鏈狀烷基，或異丙基、異丁基、第二丁基、1-甲丁基、2-甲丁基、3-甲丁基、1,1-二甲丙基、2,2-二甲丙基、1,2-二甲丙基、1-甲戊基、2-甲戊基、3-甲戊基、4-甲戊基、1,1-二甲丁基、1,2-二甲丁基、1,3-二甲丁基、2,2-二甲丁基、2,3-二甲丁基、3,3-二甲丁基等支鏈狀烷基。此等烷基至少具有 1 個鹵素原子即可。如被 2 個以上取代時，以相同或 2

種以上鹵素原子取代亦可，並無特別限制。

一般式(1)中，R1 之碳原子數 3~6 之環烷基為環丙基、環丁基、環戊基、環己基等。

於一般式(1)表示之化合物，R2 為氫原子、碳原子數 1~6 之烷基、碳原子數 3~6 之環烷基、可被取代之芳基、或可被取代之雜芳基。

一般式(1)中，R2 之碳原子數 1~6 之烷基，與一般式(1)中 R1 所記載者相同定義。

一般式(1)中，R2 之碳原子數 3~6 之環烷基，與一般式(1)中 R1 所記載者相同定義。

一般式(1)中，R2 之可被取代之芳基或可被取代之雜芳基中之取代基，可例示如甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、異丁基、第二丁基等烷基；環丙基、環丁基、環戊基、環己基等環烷基；三氟甲基、二氟甲基、溴二氟甲基、三氟乙基等鹵素取代烷基；甲氧基、乙氧基、丙氧基、異丙氧基、丁氧基、異丁氧基、第二丁氧基等烷氧基；三氟甲氧基、二氟甲氧基、三氟乙氧基等鹵素取代烷氧基；甲氧羰基、乙氧羰基、丙氧羰基、異丙氧羰基、丁氧羰基、異丁氧羰基、第二丁氧羰基等烷氧羰基；苯氧羰基等芳氧羰基；甲磺醯基、乙磺醯基、丙磺醯基、丁磺醯基等烷磺醯基；三氟甲磺醯基、二氟甲磺醯基、三氟乙磺醯基等鹵素取代烷磺醯基；甲羰基、乙羰基、丙羰基、異丙羰基等烷羰基；環丙羰基、環丁羰基、環戊羰基、環己羰基等環烷羰基；苯甲醯基等芳羰基；甲羰氧基、乙羰氧基、丙羰氧基、異丙羰氧基等烷羰氧基；環丙羰氧基、環丁羰氧基、環戊羰氧基、環己羰氧基等環烷羰氧基；苯甲醯氧基等芳羰氧基等。芳基或雜芳基上之取代基數並無限制。又，如芳基或雜芳基被取代 2 處以上時，可由相同或 2 種以上取代基構成，並無限制。

一般式(1)中，R2 之芳基為苯基、萘基、蒽(anthranyl)基、菲(phenanthryl)基等。

一般式(1)中，R2 之雜芳基可舉如吡啶基、嘧啶基、吡唑基、吡嗪基、噻吩基、咪唑基、吡咯基、喹啉基、喹噁啉基、苯并咪唑基等含氮雜環基；四氫呋喃基、呋喃基、哌喃基、二噁烷基(dioxanyl)、2,3 - 二氫苯并[1,4]二噁基(dioxinyl)、苯并呋喃基等含氧雜環基；噁唑基、異噁唑基、苯并噁唑基、苯并異噁唑基等含 2 種以上雜原子之雜環基。

於一般式(1)表示之化合物，R3 與 R4 分別獨立，為氫原子、可被取代之碳原子數 1~6 之烷基、可被取代之碳原子數 3~6 之環烷基、可被取代之芳基、可被取代之芳烷基、可被取代之雜芳基、或可被取代之雜芳烷基。又，R3 與 R4 可鍵結形成碳原子數 3~6 之環結構、或 R3 與 R4 之任一方可與 R2 鍵結形成總原子數 5~6(碳原子數 4~5、氮原子數 1)之環結構。

一般式(1)中，R3 與 R4 之可被取代之碳原子數 1~6 之烷基、可被取代之碳原子數 3~6 之環烷基、可被取代之芳基、可被取代之芳烷基、可被取代之雜芳基或可被取代之雜芳烷基之取代基，可例示如甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、異丁基、第二丁基等烷基；環丙基、環丁基、環戊基、環己基等環烷基；三氟甲基、二氟甲基、溴二氟甲基、三氟乙基等鹵素取代烷基；甲氧基、乙氧基、丙氧基、異丙氧基、丁氧基、異丁氧基、第二丁氧基等烷氧基；環丙氧基、環丁氧基、環戊氧基、環己氧基等環烷氧基；三氟甲氧基、二氟甲氧基、三氟乙氧基等鹵素取代烷氧基；甲氧羰基、乙氧羰基、丙氧羰基、異丙氧羰基、丁氧羰基、異丁氧羰基、第二丁氧羰基等烷氧羰基；環丙氧羰基、環丁氧羰基、環戊氧羰基、環己氧羰基等環烷氧羰基；苯氧羰基等芳氧羰基；甲磺醯基、乙磺醯基、丙磺醯基、丁磺醯基等烷磺醯基；三氟甲磺醯基、二氟甲磺醯基、三氟乙磺醯基等鹵素取代烷磺醯基；甲羰基、乙羰基、丙羰基、異丙羰基等烷羰基；環丙羰基、環丁羰基、環戊羰基、環己羰基等環烷羰基；苯甲醯基等芳羰基；甲羰氧基、乙羰氧基、丙羰氧基、異丙羰氧基等烷羰氧基；環丙羰氧基、環

丁羰氧基、環戊羰氧基、環己羰氧基等環烷羰氧基；苯羰氧基等芳羰氧基；氟、氯、溴、碘等鹵素原子等。對於烷基、環烷基、芳烷基、雜芳烷基、芳基或雜芳基有 2 處以上取代基時，可由相同或 2 種以上取代基構成，並無限制。但不含 R3 或 R4 為三氟甲基者，且亦不含被觸媒加氫化之鹵素原子取代芳香族類，如氯苯基、溴苯基等鹵化苯基，或氯吡啶基等鹵化雜芳基。

一般式(1)中，R3 或 R4 之碳原子數 1~6 之烷基，與一般式(1)中 R1 所記載者相同定義。

一般式(1)中，R3 或 R4 之碳原子數 3~6 之環烷基，與一般式(1)中 R1 所記載者相同定義。

一般式(1)中，R3 或 R4 之芳基，與一般式(1)中 R2 所記載者相同定義。

關於一般式(1)中，R3 或 R4 之芳烷基，其芳基部位與一般式(1)中 R2 所記載之芳基相同定義，而其烷基部位為碳原子數 1~4 之烷基。

一般式(1)中，R3 或 R4 之雜芳基可舉如吡啶基、嘧啶基、吡唑基、吡嗪基、噻吩基、咪唑基、吡咯基、喹啉基、喹啶基、苯并咪唑基等含氮雜環基；四氫呋喃基、呋喃基、哌喃基、二噁烷基(dioxanyl)、2,3-二氫苯并[1,4]二噁基(dioxinyl)、苯并呋喃基等含氧雜環基；噁唑基、異噁唑基、苯并噁唑基、苯并異噁唑基等含 2 種以上雜原子之雜環基。

一般式(1)中，R3 或 R4 之雜芳烷基，其雜芳基部位與一般式(1)中 R2 所記載之雜芳基相同定義，而其烷基部位為碳原子數 1~4 之烷基。

一般式(1)表示之化合物如具有不對稱點(碳原子)時，可使用旋光性物或外消旋物。

一般式(1)表示之化合物於酸存在下進行觸媒加氫反應，可轉換成一般式(2)表示之化合物。

依此，能夠抑制副產物之生成，以高產率製造一般式(2)表示

之化合物。

一般式(2)表示之化合物中，R1、R2、R3 及 R4 與一般式(1)中所記載者相同定義。

使用之酸只要不分解一般式(1)或一般式(2)表示之化合物則無限制，如可使用有機酸或無機酸。

有機酸可例示甲酸、乙酸、甲磺酸等，無機酸可例示鹽酸、硫酸、磷酸等。

酸之使用量只要設定為目標反應能夠進行則無限制，但通常為 1 當量以上、20 當量以下。

關於觸媒加氫化法可例示以鈹、鉑、銨、鈦等金屬類進行之方法。此等金屬可以金屬氧化物、金屬氯化物形態使用。

進行觸媒加氫化法時之金屬類使用量只要反應能夠進行並無特別限制，但由經濟性觀點以對一般式(1)之重量為相同以下較好。

使用金屬之形態可使用以活性碳、SiO₂、Al₂O₃、BaSO₄、TiO₂、ZrO₂、MgO、ThO₂、矽藻土等載持之金屬。雖不管其形態，但由經濟性觀點以使用可再利用之載體較好。

進行觸媒加氫化法時使用之溶劑只要反應能夠進行並無特別限制。具體例可舉例如甲醇、乙醇、異丙醇等醇類溶劑，苯、甲苯、二甲苯等芳香族系溶劑，己烷、庚烷等烴類溶劑，二甲基甲醯胺、二甲基乙醯胺、1-甲基-2-吡咯酮等醯胺類溶劑，二乙醚、二異丙醚、1,2-二甲氧基乙烷、四氫呋喃、二噁烷等醚類溶劑，乙酸乙酯、乙酸丁酯、乙酸異丙酯等酯類溶劑，水等。此等溶劑可單獨使用或 2 種以上以任意比例混合使用。

溶劑之使用量並無特別限定，通常對一般式(1)之重量為 3～40 倍重量較好。

反應形態無特別限定，但將一般式(1)或以上述溶劑稀釋之一般式(1)，在氫源存在下滴加於含金屬與酸之溶劑中較好。

關於反應溫度，只要設定為化合物不分解則無特別限定，通常為 -10℃ 以上、150℃ 以下或溶劑之沸點以下。

關於反應壓力無特別限定，於常壓下或加壓下均可。

使用於觸媒加氫化之氫源只要反應能夠進行並無特別限制，除氫氣以外可採用使用環己烯、甲酸及甲酸鹽等之內部氫氣發生法。

以內部氫氣發生法進行反應時所使用之環己烯、甲酸及甲酸鹽當量，只要設定成發生 2 當量以上之氫氣量則無特別限定，但由經濟性觀點以 2 當量以上、10 當量以下較好。

關於以上述反應製得之一般式(2)表示之化合物，其於其次製程之使用形態無特別限定。對於含一般式(2)表示之化合物之反應溶液進行溶劑餾除、分離等一般後處理操作後不單離精製而使用於其次製程，或以鹽酸、硫酸、磷酸等無機酸或以草酸、富馬酸、馬來酸、甲酸、乙酸、甲磺酸等有機酸製成鹽之形態後使用於其次製程均可。

一般式(2)表示之化合物亦包含以無機酸或有機酸形成之鹽。無機酸如鹽酸、硫酸、磷酸等，有機酸如草酸、富馬酸、馬來酸、甲酸、乙酸、甲磺酸等。

將一般式(2)表示之化合物與一般式(3)表示之化合物進行反應，可轉換成一般式(4)表示之化合物。

於一般式(3)表示之化合物，R5 為可被取代之碳原子數 1~6 之烷基、可被取代之碳原子數 3~6 之環烷基、可被取代之芳基、可被取代之芳烷基、可被取代之雜芳基、或可被取代之雜芳烷基。

R5 中，可被取代之碳原子數 1~6 之烷基、可被取代之碳原子數 3~6 之環烷基、可被取代之芳烷基、可被取代之雜芳基、可被取代之芳基、或可被取代之雜芳烷基之取代基，可例示如甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、異丁基、第二丁基等烷基；環丙基、環丁基、環戊基、環己基等環烷基；三氟甲基、二氟甲基、溴二氟甲基、三氟乙基等鹵素取代烷基；甲氧基、乙氧基、丙氧基、異丙氧基、丁氧基、異丁氧基、第二丁氧基等烷氧基；環丙氧基、環丁氧基、環戊氧基、環己氧基等環烷氧基；三氟甲氧基、二氟

甲氧基、三氟乙氧基等鹵素取代烷氧基；甲氧羰基、乙氧羰基、丙氧羰基、異丙氧羰基、丁氧羰基、異丁氧羰基、第二丁氧羰基等烷氧羰基；環丙氧羰基、環丁氧羰基、環戊氧羰基、環己氧羰基等環烷氧羰基；苯氧羰基等芳氧羰基；甲硫基、乙硫基、丙硫基、丁硫基等烷硫基；三氟甲硫基、二氟甲硫基、三氟乙硫基等鹵素取代烷硫基；甲亞磺醯基、乙亞磺醯基、丙亞磺醯基、丁亞磺醯基等烷亞磺醯基；三氟甲亞磺醯基、二氟甲亞磺醯基、三氟乙亞磺醯基等鹵素取代烷亞磺醯基；甲磺醯基、乙磺醯基、丙磺醯基、丁磺醯基等烷磺醯基；三氟甲磺醯基、二氟甲磺醯基、三氟乙磺醯基等鹵素取代烷磺醯基；甲羰基、乙羰基、丙羰基、異丙羰基等烷羰基；環丙羰基、環丁羰基、環戊羰基、環己羰基等環烷羰基；苯甲醯基等芳羰基；甲羰氧基、乙羰氧基、丙羰氧基、異丙羰氧基等烷羰氧基；環丙羰氧基、環丁羰氧基、環戊羰氧基、環己羰氧基等環烷羰氧基；苯羰氧基等芳羰氧基；氟、氯、溴、碘等鹵素原子等。芳基或雜芳基上之取代基數並無限定。又，芳基或雜芳基上有 2 處以上取代基時，可由相同或 2 種以上取代基構成，並無限制。

一般式(3)中，R5 之碳原子數 1~6 之烷基，與一般式(1)中 R1 所記載者相同定義。

一般式(3)中，R5 之碳原子數 3~6 之環烷基，與一般式(1)中 R1 所記載者相同定義。

一般式(3)中，R5 之芳基，與一般式(1)中 R2 所記載者相同定義。

一般式(3)中，R5 之芳烷基，其芳基部位與一般式(1)中 R2 所記載之芳基相同定義，而其烷基部位為碳原子數 1~4 之烷基。

一般式(3)中，R5 之雜芳基可舉如吡啶基、嘧啶基、吡唑基、吡嗪基、噻吩基、咪唑基、吡啶基、噻吩基、咪唑基、吡嗪基、喹啉基、喹啉基、苯并咪唑基等含氮雜環基；四氫噻吩基、噻吩基、噻喃基(thiopyranyl)、苯并噻吩基等含硫雜環基；四氫呋喃基、呋喃基、哌喃基、二噁

烷基、2,3 - 二氫苯并[1,4]二𫓇咁基、苯并呋喃基等含氧雜環基；𫓇唑基、異𫓇唑基、噻唑基、異噻唑基、苯并𫓇唑基、苯并異𫓇唑基、苯并噻唑基、苯并異噻唑基等含 2 種以上雜原子之雜環基。

一般式(3)中，R5 之雜芳烷基，其雜芳基部位與一般式(3)中 R5 所記載之雜芳基相同定義，而其烷基部位為碳原子數 1~4 之烷基。

於一般式(3)表示之化合物，X 為脫去基。

關於一般式(3)中以 X 表示之脫去基，可舉如氟、氯、溴、碘等鹵素原子；甲氧基、乙氧基等烷氧基；苯氧基、4 - 硝苯基等芳氧基；乙醯氧基、苯甲醯氧基等醯氧基；甲氧羰氧基、乙氧羰氧基、異丁氧羰氧基等烷氧羰氧基；苯羰氧基等芳羰氧基；甲硫基等烷硫基；2,5 - 二氧吡咯啉氧基，苯并三唑氧基及咪唑基等。

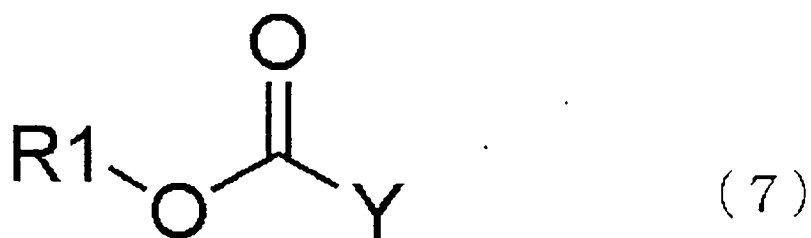
於一般式(4)表示之化合物，R1、R2、R3、R4 與一般式(1)中所記載者相同定義，R5 與一般式(3)中所記載者相同定義。

一般式(3)表示之化合物之使用量只要與一般式(2)表示之化合物相同當量以上則無特別限定，但由經濟性觀點以 1 當量以上、3 當量以下較好。

如一般式(2)表示之化合物形成酸與鹽時，或一般式(2)表示之化合物與一般式(3)表示之化合物進行反應時發生酸時可使用鹼。

所使用鹼可舉例如氫氧化鈉、氫氧化鉀、碳酸氫鈉、碳酸氫鉀、碳酸鈉、碳酸鉀等無機鹼；吡啶、三甲吡啶、甲基吡啶、4 - 二甲胺基吡啶、二甲吡啶、三乙胺、二異丙胺、二異丙基乙胺、三丁胺、1,8 - 二氮雜雙環[5,4,0] - 十一 - 7 - 烯(diazabicycloundecene)、1,4 - 二氮雜雙環[2,2,0]辛烷、咪唑等有機鹼。此等鹼可單獨使用或可 2 種以上以任意比例混合使用。

至於鹼之使用量，如一般式(2)表示之化合物形成酸與鹽時，則可使用對其酸之 1 當量以上；又於反應中發生酸時，則可使用對發生酸之 1 當量以上。由經濟性觀點，使用上限以 10 當量以下較好。

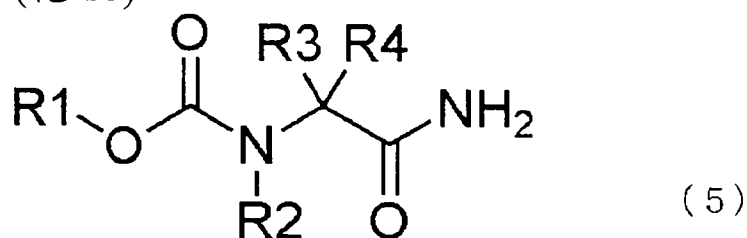


(式中， R1 如同一般式(1)記載之定義， Y 為氟、氯、溴、碘等鹵素原子。)

進行反應而調製之一般式(1)表示之化合物。

此外，一般式(5)表示之化合物

(化 10)



與去氧劑進行反應可調製一般式(1)表示之化合物。

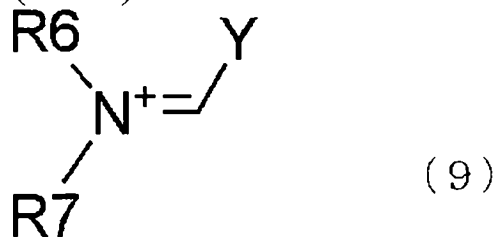
以下說明一般式(5)表示之化合物與去氧劑之反應。

以一般式(5)表示之化合物中， R1、R2、R3 及 R4 與一般式(1)記載者為相同意義。

去氧劑為亞硫醯氯、草醯氯、光氣、氧氯化磷)、三氯化磷、五氯化磷、亞硫醯溴、三溴化磷、氯化甲磺醯、甲苯磺醯氯等鹵化劑；N,N'-二環己基羰二醯亞胺、N,N'-二異丙基羰二醯亞胺、1-乙基-3-(3-二甲基胺基丙基)羰二醯亞胺鹽酸鹽等羰二醯亞胺衍生物；乙酸酐、三氟乙酸酐等無水物；Vilsmeier 試劑等。

Vilsmeier 試劑為由二甲基甲醯胺等甲醯胺衍生物與鹵化劑調製之一般式(9)表示之化合物。

(化 20)



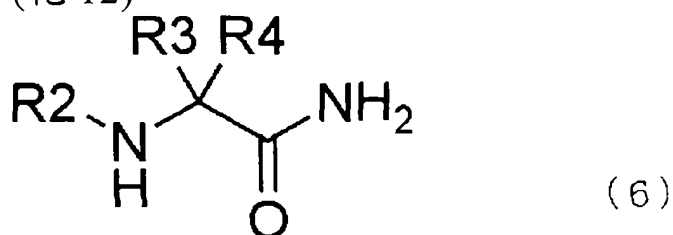
(式中， R6 與 R7 分別獨立，為碳原子數 1~3 之烷基， Y 為鹵素原子。)

由一般式(5)表示之化合物轉換為一般式(1)表示之化合物時之反應溫度，只要反應能夠進行則無特別限定，通常為 -10°C 以上、 150°C 以下或溶劑之沸點以下。

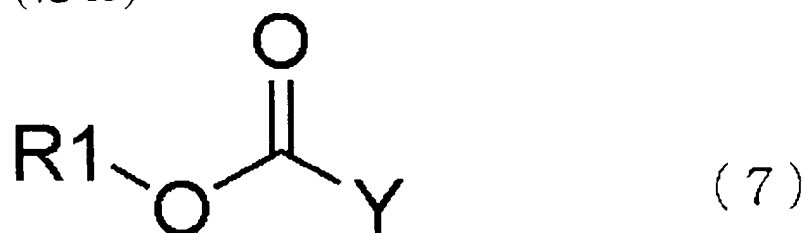
以如此簡便之方法，能夠以高產率製得一般式(1)表示之化合物。因此，有用於一般式(1)表示之化合物之工業性製造方法。

於本發明，上述一般式(5)表示之化合物能夠由下述一般式(6)表示之化合物與下述一般式(7)表示之化合物於水存在下進行反應而製得。

(化 12)



(化 13)



以下說明一般式(5)表示之化合物之調製方法。

一般式(6)中， R^2 、 R^3 及 R^4 如同一般式(1)記載之定義。

一般式(6)表示之化合物亦包含以無機酸或有機酸形成之鹽。無機酸如鹽酸、硫酸、磷酸等，有機酸如草酸、富馬酸、馬來酸、甲酸、乙酸、甲磺酸等。

一般式(6)可利用市售品，此時以游離體或形成鹽者即可。

一般式(7)中， R^1 如同一般式(1)記載之定義， Y 為氟、氯、溴、碘等鹵素原子。

一般式(5)表示之化合物之調製方法，為藉由將一般式(6)表示之化合物與一般式(7)表示之化合物於水存在下進行反應而能以良好產率製得。於水存在下進行反應乃為本發明之特色，依此顯著改善一般式(5)表示之化合物之產率。

異丙醚、1,2-二甲氧基乙烷、四氫呋喃、二噁烷等醚類溶劑，乙腈、丙腈等腈類溶劑等。

溶劑之使用量並無特別限定，通常對一般式(6)表示之化合物以 3~40 倍重量較好。

至於反應溫度，只要設定為化合物不會分解則無特別限定，通常為 -30°C 以上、 150°C 以下或溶劑之沸點以下。

以如上述方法，能夠以高效率製得一般式(4)表示之化合物，即具有含鹵素胺甲酸酯基及醯基之乙二胺衍生物。

實施例

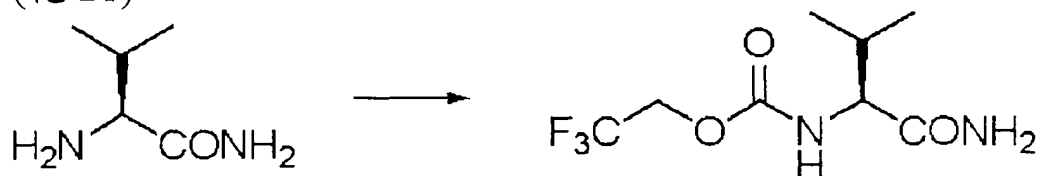
以下用實施例更詳細說明本發明，但本發明不受此等之限定。

又，以下使用下列縮寫字：THF(Tetrahydrofuran、四氫呋喃)；IPE(Diisopropylether、二異丙醚)；DMF(Dimethylformamide、二甲基甲醯胺)；IPA(Isopropylalcohol、異丙醇)。

[實施例 1]

合成 N-(2,2,2-三氟乙氧羰基)-L-纈胺基醯胺(以下簡稱化合物(I))

(化 21)



● HCl

加水 325ml 於纈胺基醯胺鹽酸鹽 25.0g 後以 8 重量%氫氧化鈉水溶液調整反應溶液之 pH 為 8。其次，在室溫及保持 $\text{pH}8 \pm 0.5$ 下，將含 2,2,2-三氟乙氧基羰基氯 31.94g 之二噁烷 35ml 及 8 重量%氫氧化鈉水溶液同時滴加於上述反應溶液中。滴加完成後攪拌 2 小時，濾取析出物後在減壓下進行乾燥。所得白色固體化合物即為標題化合物。

產量 37.80g(產率 95%)。

^1H NMR(DMSO- d_6) δ 0.84(3H,d,J=6.83Hz), 0.86(3H,d,J=6.83Hz), 1.98(1H,m), 3.78(1H,dd,J=6.83,8.78Hz),

4.64(2H,m), 7.05(1H,brs), 7.37(1H,brs), 7.61(1H,d,J=8.78Hz).

[比較例 1]

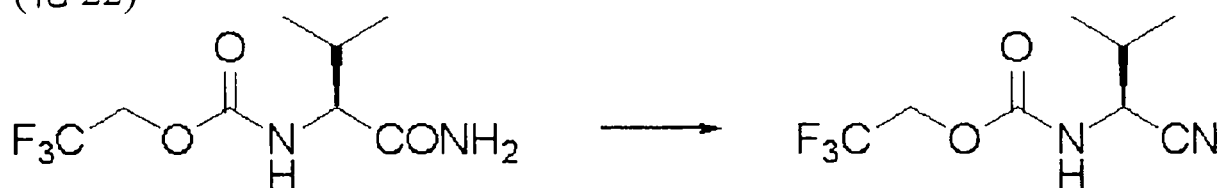
無水狀態下合成 N-(2,2,2-三氟乙氧羰基)-L-纈胺基醯胺

將吡啶 5.25ml 加入含纈胺基醯胺鹽酸鹽 3.0g 之 THF30ml 中後，滴加含 2,2,2-三氟乙氧基羰醯氯 3.83g 之 THF5ml。在室溫下攪拌 3 小時後加入水及乙酸乙酯於此反應溶液進行分液。其有機液層以 1N 鹽酸、飽和碳酸氫鈉水溶液及飽和食鹽水洗滌後，用硫酸鈉乾燥。濾除硫酸鈉後加入 IPE 並攪拌。所得白色析出物為化合物(I)，產率 47% (產量 2.25g)。如以三乙胺代替吡啶進行相同反應時，產率為 30%。與此等反應結果比較，用水溶劑進行反應之實施例 1，其反應產率顯著有改善。

[實施例 2]

合成 N-(2,2,2-三氟乙氧羰基)-L-纈胺基腈 (以下簡稱化合物(II))

(化 22)



將化合物(I)35.0g 及 DMF35ml 加入甲苯 350ml 中後，在室溫攪拌下小心滴加含草醯氯 22.01g 之甲苯 35ml。在同溫下攪拌 2 小時後加入水 350ml 進行分液。其分離之有機液層以水 350ml 洗滌後在減壓下餾除溶劑。其次，進行蒸餾，分取 0.3mmHg、116~122℃之餾出液。所得無色透明油狀物為化合物(II)。

產量 29.89g(產率 92%)。

^1H NMR(CDCl_3) δ 1.10(3H,d,J=6.83Hz), 1.12(3H,d,J=6.83Hz), 2.09(1H,sept,J=6.83Hz), 4.4-4.6(3H,m), 5.31(1H, brd).

[實施例 3]

以預先調製 Vilsmeier 試劑之方法合成化合物(II)

在室溫下，將含草醯氯 433 μl 之甲苯 5ml 溶液滴加於含 DMF 1ml 之甲苯 5ml 中。攪拌 30 分鐘後加入化合物(I)1.0g 並進行反應

3 小時。其有機液層用水洗滌後以矽膠管柱層析法精製，得化合物(II)。

產量 0.92g(產率 > 99%)。

[實施例 4]

以乙酸乙酯當作溶劑合成化合物(II)

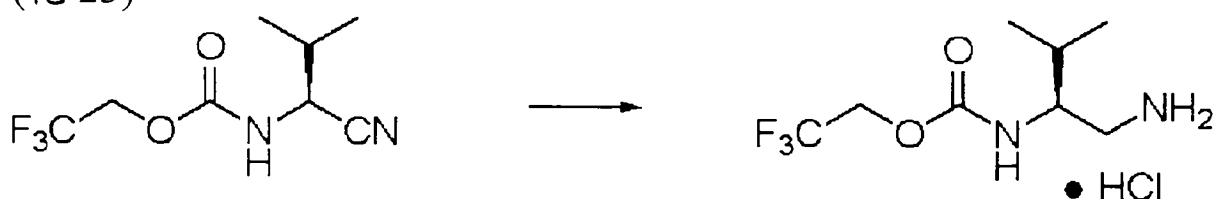
除將化合物(I)使用量改為 5.0g 規模，並以乙酸乙酯代替甲苯及精製方法由蒸餾精製變更為管柱層析法以外，其餘與實施例 2 相同方法進行合成結果製得化合物(II)。

產量 4.45g(產率 96%)。

[實施例 5]

合成(2S)-3-甲基-N²-(2,2,2-三氟乙氧羰基)-丁-1,2-二胺鹽酸鹽(以下簡稱化合物(III))

(化 23)



將乙酸 26.8g、5%鈀碳(含水量 49.5%; N.E.Chem 公司製)2.0g、甲酸銨 14.1g 依序加入 IPA 180ml 中並充分攪拌。此反應溶液在室溫下滴加含化合物(II)10.0g 之 IPA 10ml 後在同溫下攪拌 2.5 小時。濾除觸媒後在減壓下餾除溶劑，加水及乙酸乙酯於其殘渣。其次，加碳酸鉀使水層之 pH 為約 10 後進行分液。加硫酸鈉於分離之有機液層進行乾燥並過濾後，再加 4N 氯化氫-乙酸乙酯溶液。在減壓下進行濃縮即析出白色固體，濾取即得標題化合物。

產量 10.5g(產率 89%)。

¹H NMR(DMSO - d₆) δ 0.83(3H,d,J=6.83Hz),
0.85(3H,d,J=6.83Hz), 1.77(1H,sept,J=6.83Hz),
2.74(1H,dd,J=9.76,13.17Hz), 2.93(1H,dd,J=3.42,13.17Hz),
3.54(1H,m), 4.55(1H,m), 4.73(1H,m),
7.67(1H,d,J=9.27Hz),8.02(3H,brs).

[實施例 6]

化合物(III)之合成(之 2)

於高壓鍋中，將含化合物(II)3.30g、乙酸 9.0g、5%鈀碳(含水量 49.5%；N.E.Chem 公司製)0.6g 之 IPA 50ml 以氫氣調整壓力為 2.1MPa 後，在室溫下進行反應。反應 5 小時後去除觸媒，在減壓下進行濃縮。此時以高速液體層析法定量化合物(III)之游離體時，其反應產率為 95%。加水及乙酸乙酯於其殘渣，其次，以 8 重量 % 氫氧化鈉水溶液調整水層之 pH 為 10.7 後進行分液。其有機液層以硫酸鈉進行乾燥並過濾後，再加 4N 氯化氫 - 乙酸乙酯溶液 10ml。在減壓下進行濃縮即析出白色固體，濾取即得標題化合物。

產量 3.60g(產率 92%)。

[實施例 7]

化合物(III)之合成(之 3)

將 IPA 改為甲醇及觸媒量增加為 5 倍，與實施例 6 相同方法進行反應。以反應產率 93% 製得化合物(III)之游離體。

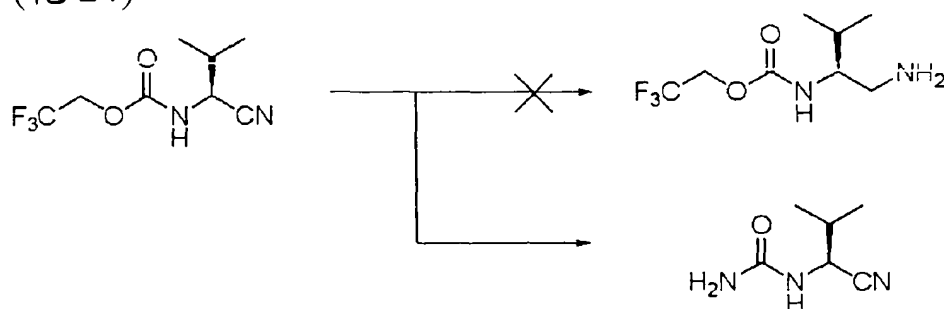
[實施例 8]

化合物(III)之合成(之 4)

將甲醇改為乙醇，與實施例 7 相同方法進行反應。以反應產率 91% 製得化合物(III)之游離體。

[參考例 1]

(化 24)



參照非專利文獻 2，進行化合物(II)之還原。於高壓鍋中，將含化合物(II)0.6g 及雷氏鎳(Raney nickel，和光純藥製)觸媒 0.6g 之飽和氨乙醇 30ml 以氫氣調整壓力為 0.35MPa 後，在室溫下進行反應。反應 5 小時後過濾觸媒，在減壓下進行濃縮，去除溶劑。加入 IPE 並濾取析出物時，所得化合物非為目標化合物(III)之游離

體，而為 N - (胺羰基) - L - 纈胺基脒(以下稱為雜質(I))。故獲知以習知方法不能製得目標化合物。

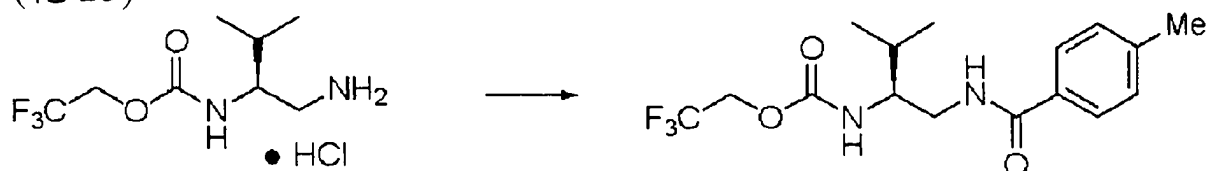
雜質(I)之產量 0.16g(產率 42%)。

^1H NMR(DMSO - d_6) δ 0.95(3H,d,J=6.83Hz), 0.98(3H,d,J=6.83Hz), 1.94(1H,m), 4.43(1H,m), 5.78(2H,s), 6.75(1H,brs).

[實施例 9]

合成(2S) - 3 - 甲基 - N^1 - 甲苯甲醯基 - N^2 - (2,2,2 - 三氟乙氧羰基) - 丁 - 1,2 - 二胺(以下簡稱化合物(IV))(之 1)

(化 25)



將乙酸乙酯 20ml 及化合物(III)2.0g 加入含碳酸氫鈉 1.91g 之水 25ml 中後，在攪拌下滴加甲苯甲醯氯(toluoyl chloride)1.40g。在室溫下攪拌 2.5 小時後進行分液。其有機液層加硫酸鈉進行乾燥並過濾後在減壓下進行濃縮。再加 IPE 30ml 充分洗滌後濾取析出物。所得白色固體為標題化合物。

產量 2.33g(產率 89%)。

[實施例 10]

化合物(IV)之合成(之 2)

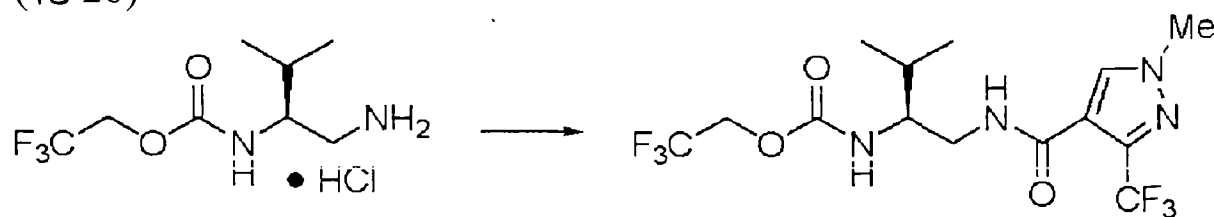
將化合物(III)2.0g 加入乙酸乙酯 20ml 及水 30ml 之混合溶液中後，以 8 重量%氫氧化鈉水溶液調整 pH 為 8。其次，在保持 pH7.5 ~ 8.5 下，滴加含甲苯甲醯氯 1.40g 之乙酸乙酯溶液及 8 重量%氫氧化鈉水溶液。待反應完成後進行分液，其有機液層加硫酸鈉進行乾燥。濾除硫酸鈉後在減壓下進行濃縮，再加 IPE 濾取析出物。所得白色固體為標題化合物。

產量 2.19g(產率 84%)。

[實施例 11]

合成(2S) - 3 - 甲基 - N^1 - (1 - 甲基 - 3 - 三氟甲基 - 1H - 吡唑 -

4-羰基)-N²-(2,2,2-三氟乙氧羰基)-丁-1,2-二胺
(化 26)



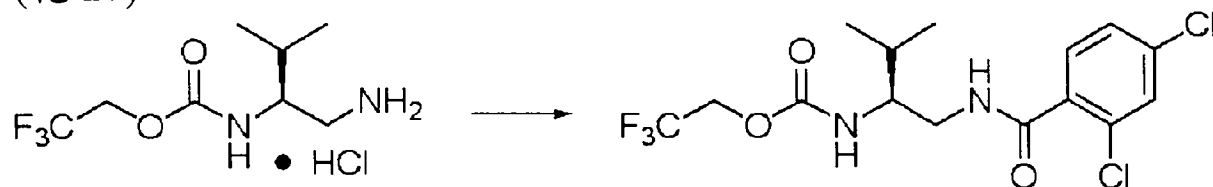
除將化合物(III)之使用量改為 1.0g 規模，並以 1-甲基-3-三氟甲基-1H-吡唑-4-羧醯氯代替甲苯甲醯氯外，其餘與實施例 9 相同方法進行反應。

白色固體。產量 1.24g(產率 92%)。

¹H NMR(CDCl₃) δ 0.98(3H,d,J=6.83Hz), 1.00(3H,d,J=6.83Hz), 1.85(1H,m), 3.53(2H,m), 3.66(1H,m), 3.95(3H,s), 4.42(2H,m), 5.13(1H,brd), 6.30(1H,brs), 7.86(1H,s).

[實施例 12]

合成(2S)-3-甲基-N¹-(2,4-二氯苯甲醯基)-N²-(2,2,2-三氟乙氧羰基)-丁-1,2-二胺
(化 27)



除將化合物(III)使用量改為 0.5g 規模，並以 2,4-二氯苯甲醯氯代替甲苯甲醯氯外，其餘與實施例 9 相同方法進行反應。

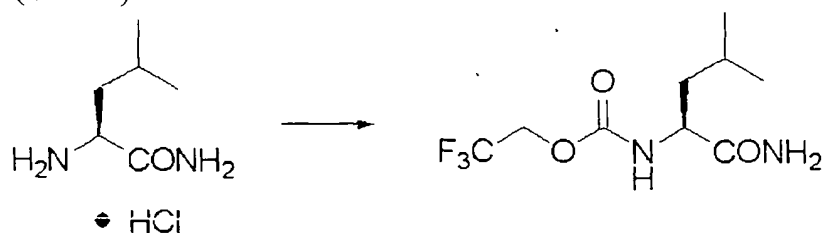
白色固體。產量 0.64g(產率 96%)。

¹H NMR(CDCl₃) δ 0.99(3H,d,J=6.83Hz), 1.01(3H,d,J=6.83Hz), 1.88(1H,m), 3.53(1H,m), 3.65(1H,m), 3.68(1H,m), 4.43(2H,m), 5.16(1H, d,J=8.78Hz), 6.50(1H,brs), 7.30(1H, dd,J=1.95,8.29Hz), 7.41(1H, d,J=1.95Hz), 7.55(1H, d,J=8.23Hz).

[實施例 13]

合成 N-(2,2,2-三氟乙氧羰基)-L-白胺基醯胺(以下簡稱化合物(V))

(化 28)



將纈胺基醯胺鹽酸鹽改為白胺基醯胺鹽酸鹽，並以 5.0g 規模進行與實施例 1 相同之反應。

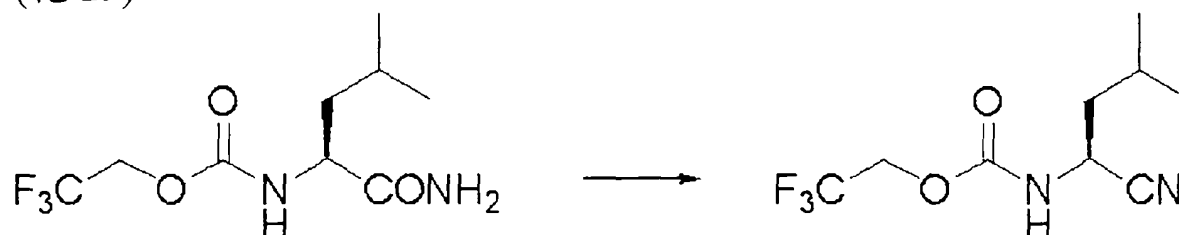
白色固體。產量 7.0g(產率 91%)。

^1H NMR(DMSO - d_6) δ 0.85(3H,d,J=6.34Hz),
0.87(3H,d,J=6.83Hz), 1.47(2H,m), 1.59(1H,m), 3.96(1H,m),
4.69(2H,m), 6.98(1H,s), 7.36(1H,s), 7.74(1H, d,J=8.29Hz).

[實施例 14]

合成 N - (2,2,2 - 三氟乙氧羰基) - L - 白胺基腈 (以下簡稱化合物 (VI))

(化 29)



將化合物(I)改為化合物(V)，並以 5.0g 規模進行與實施例 2 相同之反應。此時之精製，將蒸餾改為管柱層析法進行。

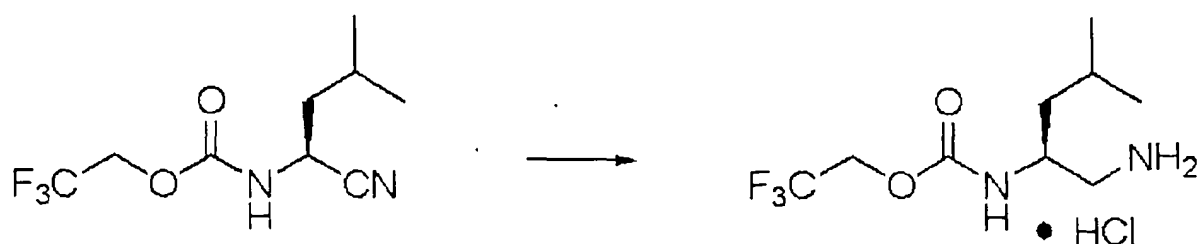
黃色油狀物。產量 4.41g(產率 95%)。

^1H NMR(CDCl_3) δ 0.99(6H,d,J=6.34Hz), 1.7-1.9(3H,m),
4.47(1H,m), 4.53(1H,m), 4.62(1H,m), 5.31(1H,brd).

[實施例 15]

合成(2S) - 3 - 甲基 - N^2 - (2,2,2 - 三氟乙氧羰基) - 戊 - 1,2 - 二胺鹽酸鹽(以下簡稱化合物(VII))

(化 30)



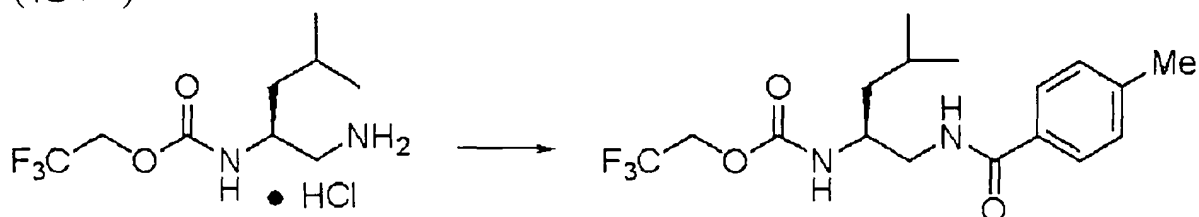
將化合物(II)改為化合物(VI)，並以 2.5g 規模進行與實施例 5 相同之反應。

白色固體。產量 2.32g(產率 79%)。

^1H NMR(DMSO - d_6) δ 0.86(3H,d,J=6.34Hz), 0.88(3H,d,J=6.34Hz), 1.27(1H,m), 1.36(1H,m), 1.56(1H,m), 2.73(1H, dd,J=8.78,12.69Hz), 2.82(1H, dd,J=4.39,12.69Hz), 3.76(1H,m), 4.57(1H,m), 4.69(1H,m), 7.67(1H, d,J=8.78Hz), 8.06(3H,brs).

[實施例 16]

合成(2S)-4-甲基-N¹-甲苯甲醯基-N²-(2,2,2-三氟乙氧羰基)-戊-1,2-二胺
(化 31)



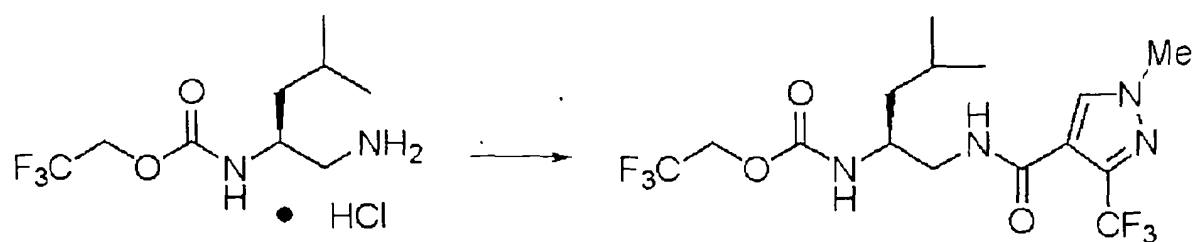
將化合物(III)改為化合物(VII)，並以 0.5g 規模進行與實施例 9 相同之反應。

白色固體。產量 0.56g(產率 87%)。

^1H NMR(CDCl₃) δ 0.94(3H,d,J=6.34Hz), 0.95(3H,d,J=6.34Hz), 1.38(1H,m), 1.43(1H,m), 1.70(1H,m), 2.39(3H,s), 3.49(1H,m), 3.53(1H,m), 3.92(1H,m), 4.41(2H,m), 5.19(1H, d,J=8.78Hz), 6.71(1H,brs), 7.22(2H, d,J=7.81Hz), 7.65(2H, d,J=7.81Hz).

[實施例 17]

合成(2S)-4-甲基-N¹-(1-甲基-3-三氟甲基-1H-吡唑-4-羰基)-N²-(2,2,2-三氟乙氧羰基)-戊-1,2-二胺
(化 32)



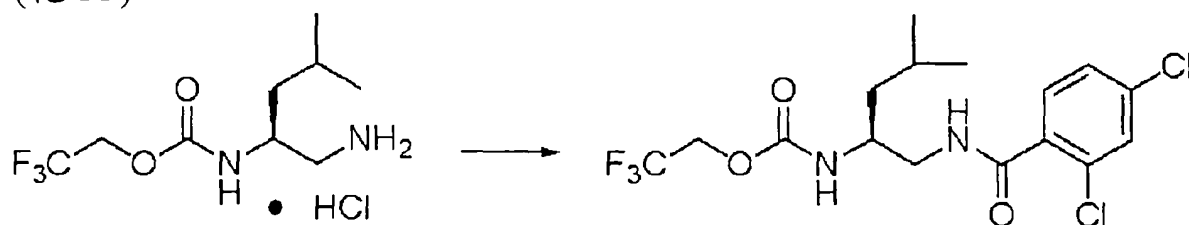
將化合物(III)改為化合物(VII)，甲苯甲醯氯改為 1-甲基-3-三氟甲基-1H-吡唑-4-羧醯氯，並以 0.3g 規模進行與實施例 9 相同之反應。

白色固體。產量 0.36g(產率 80%)。

^1H NMR(CDCl_3) δ 0.93(3H,d,J=6.34Hz), 0.95(3H,d,J=6.34Hz), 1.38(2H,m), 1.68(1H,m), 3.45(1H,m), 3.54(1H,m), 3.89(1H,m), 3.96(3H,s), 4.43(2H,m), 5.05(1H, d,J=8.78Hz), 6.34(1H,brs), 7.87(1H,s).

[實施例 18]

合成(2S)-4-甲基-N¹-(2,4-二氯苯甲醯基)-N²-(2,2,2-三氟乙氧羰基)-戊-1,2-二胺
(化 33)



將化合物(III)改為化合物(VII)，甲苯甲醯氯改為 2,4-二氯苯甲醯氯，並以 0.2g 規模進行與實施例 9 相同之反應。

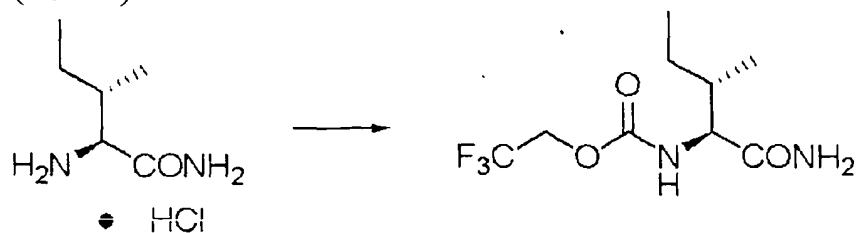
白色固體。產量 0.29g(產率 97%)。

^1H NMR(CDCl_3) δ 0.94(3H,d,J=5.37Hz), 0.96(3H,d,J=6.34Hz), 1.42(2H,m), 1.71(1H,m), 3.54(2H,m), 3.93(1H,m), 4.42(2H,m), 5.08(1H, d,J=8.30Hz), 6.57(1H,brs), 7.30(1H, dd,J=1.95,8.29Hz), 7.41(1H, d,J=1.95Hz), 7.56(1H, d,J=8.29Hz).

[實施例 19]

合成 N-(2,2,2-三氟乙氧羰基)-L-異白胺基醯胺(以下簡稱化合物(VIII))

(化 34)



將纈胺基醯胺鹽酸鹽改為異白胺基醯胺鹽酸鹽，並以 5.0g 規模進行與實施例 1 相同之反應。

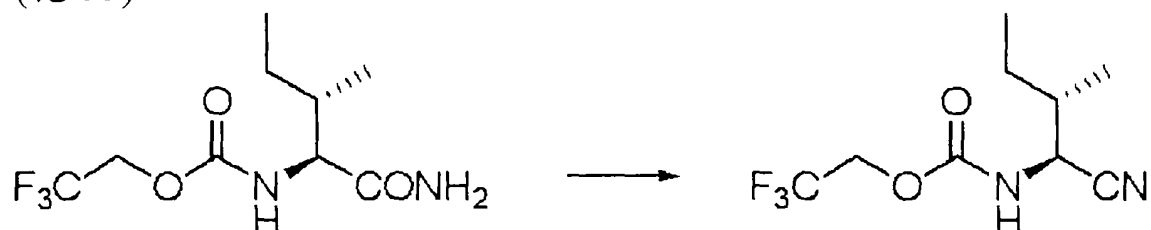
白色固體。產量 7.31g(產率 95%)。

^1H NMR(DMSO - d_6) δ 0.82(6H,m), 1.13(1H,m), 1.41(1H,m), 1.71(1H,m), 3.81(1H,t, $J=8.29\text{Hz}$), 4.64(2H,q, $J=9.27\text{Hz}$), 7.05(1H,s), 7.39(1H,s), 7.65(1H,d, $J=8.29\text{Hz}$).

[實施例 20]

合成 N - (2,2,2 - 三氟乙氧羰基) - L - 異白胺基腈 (以下簡稱化合物(IX))

(化 35)



將化合物(I)改為化合物(VIII)，並以 5.0g 規模進行與實施例 2 相同之反應。此時之精製，將蒸餾改為管柱層析法進行。

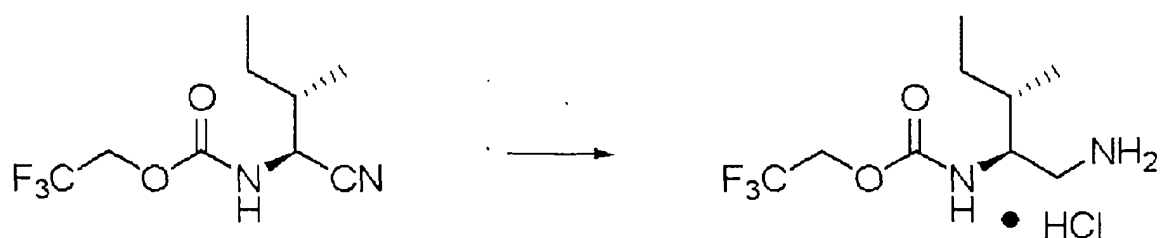
無色油狀物。產量 4.53g(產率 97%)。

^1H NMR(CDCl_3) δ 0.98(3H,t, $J=7.32\text{Hz}$), 1.10(3H,d, $J=6.83\text{Hz}$), 1.34(1H,m), 1.59(1H,m), 1.83(1H,m), 4.48(1H,m), 4.53(1H,m), 4.59(1H,m), 5.35(1H,brd).

[實施例 21]

合成(2S, 3S) - 3 - 甲基 - N^2 - (2,2,2 - 三氟乙氧羰基) - 戊 - 1,2 - 二胺鹽酸鹽(以下簡稱化合物(X))

(化 36)



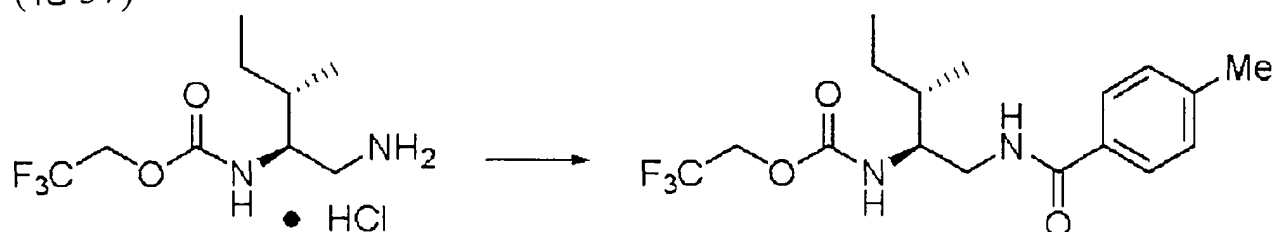
將化合物(II)改為化合物(IX)，並以 2.5g 規模進行與實施例 5 相同之反應。

淡桃色固體。產量 2.56g(產率 92%)。

^1H NMR(DMSO - d_6) δ 0.84(6H,m), 1.11(1H,m), 1.36(1H,m), 1.53(1H,m), 2.75(1H, dd, $J=10.25, 12.69\text{Hz}$), 2.92(1H, dd, $J=2.93, 12.69\text{Hz}$), 3.60(1H,m), 4.55(1H,m), 4.72(1H,m), 7.73(1H,d, $J=8.78\text{Hz}$), 8.10(3H,brs).

[實施例 22]

合成(2S, 3S) - 3 - 甲基 - N^1 - 甲苯甲醯基 - N^2 - (2,2,2 - 三氟乙氧羰基) - 戊 - 1,2 - 二胺
(化 37)

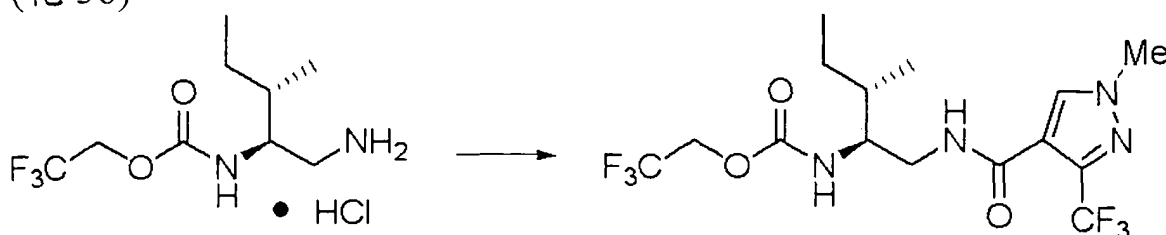


將化合物(III)改為化合物(X)，並以 0.5g 規模進行與實施例 9 相同之反應。

白色固體。產量 0.56g(產率 87%)。

[實施例 23]

合成(2S, 3S) - 3 - 甲基 - N^1 - (1 - 甲基 - 3 - 三氟甲基 - 1H - 吡唑 - 4 - 羰基) - N^2 - (2,2,2 - 三氟乙氧羰基) - 戊 - 1,2 - 二胺
(化 38)



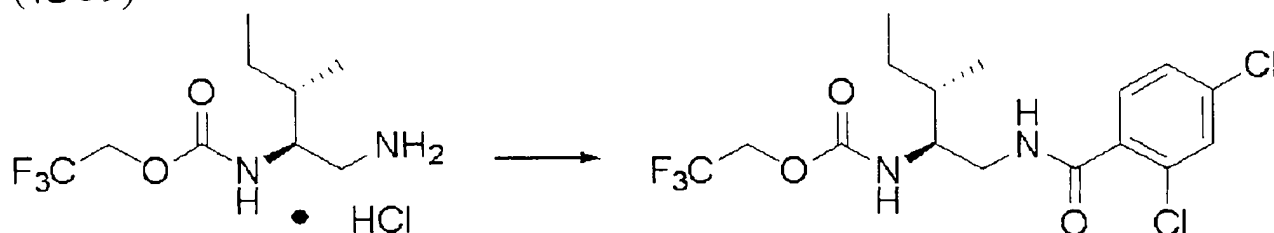
將化合物(III)改為化合物(X)，甲苯甲醯氯改為 1 - 甲基 - 3 - 三氟甲基 - 1H - 吡唑 - 4 - 羧醯氯，並以 0.3g 規模進行與實施例 9 相同之反應。

白色固體。產量 0.45g(產率 >99%)。

^1H NMR(CDCl_3) δ 0.94(3H,t,J=7.32Hz), 0.97(3H,d,J=6.83Hz), 1.19(1H,m), 1.5-1.6(2H,m), 3.53(2H,m), 3.72(1H,m), 3.95(3H,s), 4.43(2H,m), 5.16(1H,brd), 6.30(1H,brs), 7.85(1H,s).

[實施例 24]

合成(2S, 3S) - 3 - 甲基 - N^1 - (2,4 - 二氯苯甲醯基) - N^2 - (2,2,2 - 三氟乙氧羰基) - 戊 - 1,2 - 二胺
(化 39)



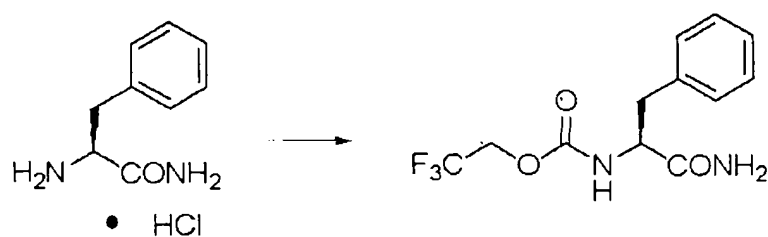
將化合物(III)改為化合物(X)，甲苯甲醯氯改為 2,4 - 二氯苯甲醯氯，並以 0.2g 規模進行與實施例 9 相同之反應。

白色固體。產量 0.27g(產率 90%)。

^1H NMR(CDCl_3) δ 0.95(3H,t,J=7.32Hz), 0.99(3H,d,J=6.83Hz), 1.22(1H,m), 1.55(1H,m), 1.67(1H,m), 3.52(1H,m), 3.64(1H,m), 3.76(1H,m), 4.42(2H,m), 5.21(1H,d, J=8.78Hz), 6.50(1H,brs), 7.29(1H, dd,J=1.95,8.29Hz), 7.41(1H, d,J=1.95Hz), 7.54(1H, d,J=8.29Hz).

[實施例 25]

合成 N - (2,2,2 - 三氟乙氧羰基) - L - 苯丙胺基醯胺(以下簡稱化合物(XI))
(化 40)



將纈胺基醯胺鹽酸鹽改為苯丙胺基醯胺鹽酸鹽，並以 5.0g 規模進行與實施例 1 相同之反應。

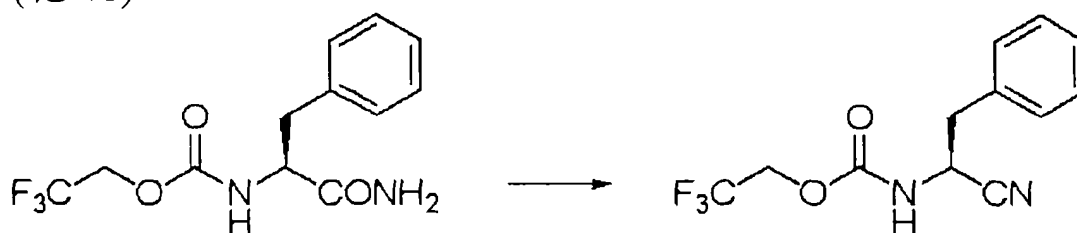
白色固體。產量 6.67g (產率 93%)。

^1H NMR(DMSO - d_6) δ 2.75(1H,m), 2.99(1H,m), 4.15(1H,m), 4.57(2H,m), 7.09(1H,brs), 7.20(1H,m), 7.24(1H,m), 7.27(3H,m), 7.51(1H,brs), 7.85(1H, d, $J=8.19\text{Hz}$).

[實施例 26]

合成 N-(2,2,2-三氟乙氧羰基)-L-苯丙胺基腈 (以下簡稱化合物(XII))

(化 41)



將化合物(I)改為化合物(XI)，並以 5.0g 規模進行與實施例 2 相同之反應。此時之精製，將蒸餾改為管柱層析法進行。

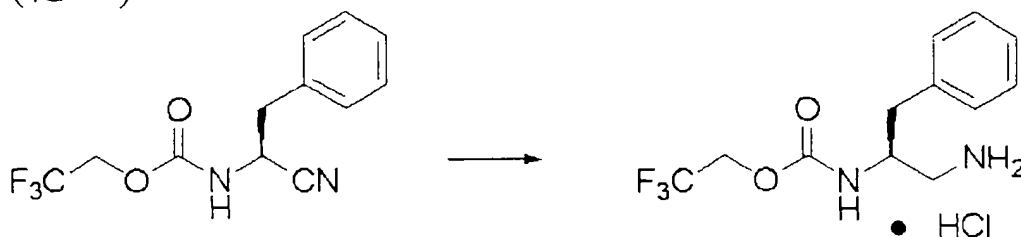
白色固體。產量 3.97g (產率 85%)。

^1H NMR(CDCl_3) δ 3.13(2H,m), 4.49(2H,m), 4.86(1H,m), 5.29(1H,brd), 7.28(2H,m), 7.37(3H,m).

[實施例 27]

合成(2S)- N^2 -(2,2,2-三氟乙氧羰基)-3-苯基-丙-1,2-二胺鹽酸鹽(以下簡稱化合物(XIII))

(化 42)



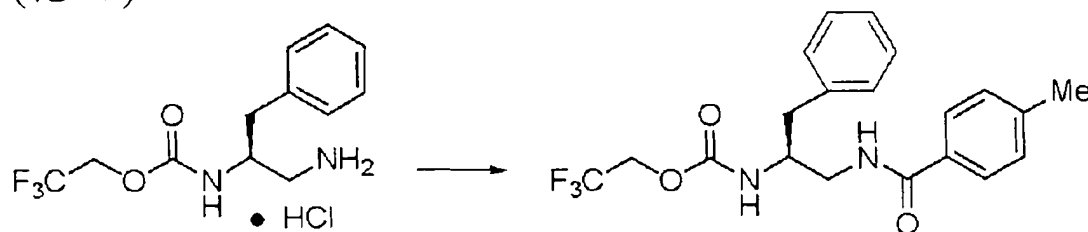
將化合物(II)改為化合物(XII)，並以 2.0g 規模進行與實施例 5 相同之反應。

白色固體。產量 2.04g(產率 88%)。

^1H NMR(DMSO - d_6) δ 2.72(1H,m), 2.85(3H,m), 3.91(1H,m), 4.56(2H,m), 7.21(3H,m), 7.30(2H,m), 7.80(1H, d, $J=8.78\text{Hz}$), 8.09(3H,brs).

[實施例 28]

合成(2S) - N^1 - 甲苯甲醯基 - N^2 - (2,2,2 - 三氟乙氧羰基) - 3 - 苯基 - 丙 - 1,2 - 二胺
(化 43)



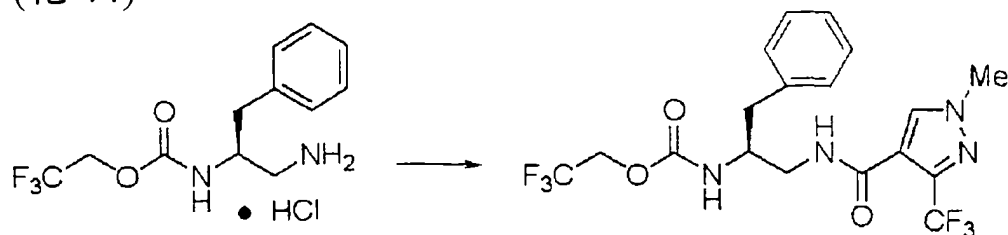
將化合物(III)改為化合物(XIII)，並以 0.3g 規模進行與實施例 9 相同之反應。

白色固體。產量 0.35g(產率 93%)。

^1H NMR(CDCl_3) δ 2.39(3H,s), 2.83(1H, dd, $J=7.81, 14.15\text{Hz}$), 3.00(1H, dd, $J=6.83, 14.15\text{Hz}$), 3.53(1H,m), 3.59(1H,m), 4.11(1H,m), 4.40(2H,m), 5.63(1H, d, $J=7.81\text{ Hz}$), 6.52(1H,brs), 7.24(5H,m), 7.33(2H,m), 7.62(2H, d, $J=7.81\text{ Hz}$).

[實施例 29]

合成(2S) - N^1 - (1 - 甲基 - 3 - 三氟甲基 - 1H - 吡唑 - 4 - 羰基) - N^2 - (2,2,2 - 三氟乙氧羰基) - 3 - 苯基 - 丙 - 1,2 - 二胺
(化 44)



將化合物(III)改為化合物(XIII)，甲苯甲醯氯改為 1 - 甲基 -

3-三氟甲基-1H-吡唑-4-羧醯氯，並以 0.2g 規模進行與實施例 9 相同之反應。

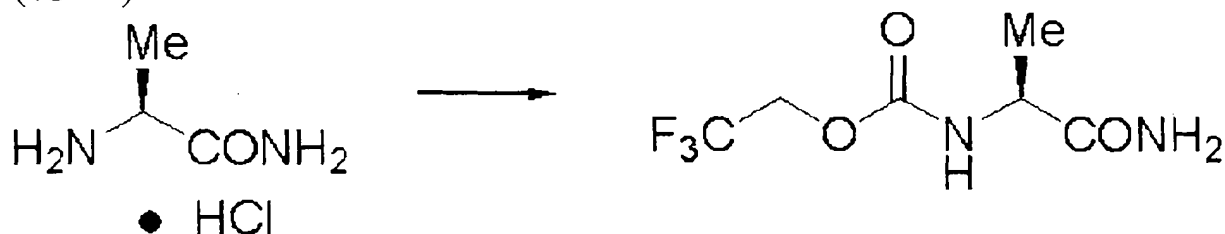
白色固體。產量 0.28g(產率 97%)。

^1H NMR(CDCl_3) δ 2.81(1H, dd, $J=7.81, 14.15\text{Hz}$), 2.97(1H, dd, $J=6.83, 14.15\text{Hz}$), 3.52(2H, m), 3.96(3H, s), 4.03(1H, m), 4.41(2H, m), 5.50(1H, d, $J=7.81\text{Hz}$), 6.30(1H, brs), 7.20(2H, m), 7.24(1H, m), 7.33(2H, m), 7.88(1H, s).

[實施例 30]

合成 N-(2,2,2-三氟乙氧羰基)-L-丙胺基醯胺(以下簡稱化合物(XIV))

(化 45)



將丙胺基醯胺鹽酸鹽 15.0g 加入於含碳酸氫鈉 25.29g 之水 250ml 及乙酸乙酯 300ml 中並攪拌至均勻。在室溫下，以 30 分鐘時間滴加含 2,2,2-三氟乙氧基羧醯氯 23.48g 之乙酸乙酯溶液於此反應溶液。在相同溫度下攪拌 2 小時後進行分液。其有機液層以硫酸鈉乾燥並過濾後在減壓下餾除溶劑。其殘渣加己烷後攪拌。隨後濾取析出物即得標題化合物。

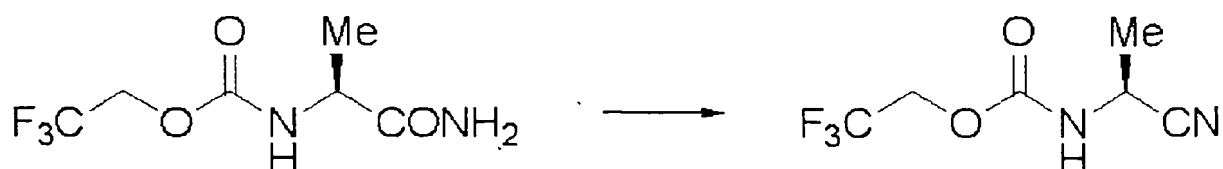
白色固體。產量 24.61g(產率 95%)。

^1H NMR($\text{DMSO}-d_6$) δ 1.21(3H, d, $J=7.32\text{Hz}$), 3.96(1H, m), 4.62(2H, m), 6.98(1H, brs), 7.33(1H, brs), 7.76(1H, d, $J=7.81\text{Hz}$).

[實施例 31]

合成 N-(2,2,2-三氟乙氧羰基)-L-丙胺基脒(以下簡稱化合物(XV))

(化 46)



將化合物(I)改為化合物(XIV)，並以 31.0g 規模進行與實施例 2 相同之反應。此時之精製，將蒸餾改為管柱層析法進行。

白色固體。產量 25.83g(產率 91%)。

^1H NMR(CDCl_3) δ 1.61(3H,d,J=7.32Hz), 4.47(1H,m), 4.53(1H,m), 4.67(1H,m), 5.38(1H,brd).

[實施例 32]

合成(2S)- N^2 -(2,2,2-三氟乙氧羰基)-丙-1,2-二胺鹽酸鹽(以下簡稱化合物(XVI))

(化 47)



將化合物(II)改為化合物(XV)，並以 2.0g 規模進行與實施例 5 相同之反應。

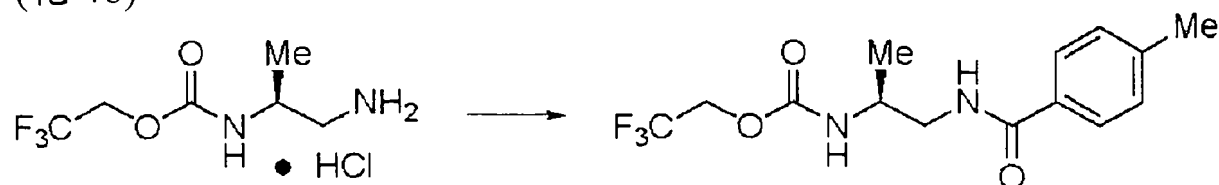
白色固體。產量 2.05g(產率 85%)。

^1H NMR($\text{DMSO}-d_6$) δ 1.12(3H,t,J=6.83Hz), 2.81(2H,m), 3.79(1H,m), 4.60(1H,m), 4.67(1H,m), 7.76(1H, d,J=8.29Hz), 8.12(3H,brs).

[實施例 33]

合成(2S)- N^1 -甲苯甲醯基- N^2 -(2,2,2-三氟乙氧羰基)-丙-1,2-二胺

(化 48)



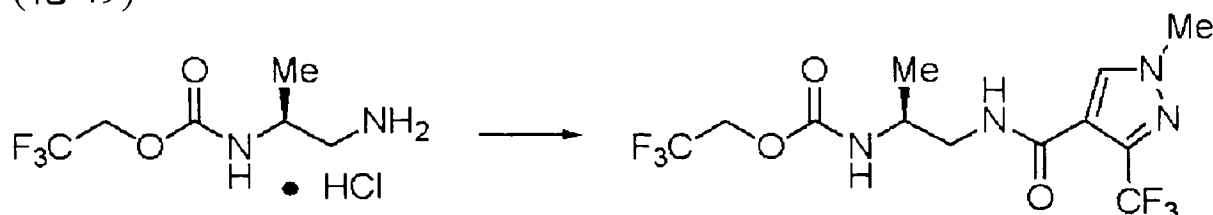
將化合物(III)改為化合物(XVI)，並以 0.5g 規模進行與實施例 9 相同之反應。

白色固體。產量 0.56g(產率 84%)。

^1H NMR(CDCl_3) δ 1.26(3H,d,J=6.83Hz), 2.39(3H,s), 3.53(2H,m), 3.95(1H,m), 4.41(2H,m), 5.50(1H, brd,J=7.32 Hz), 6.74(1H,brs), 7.22(2H, d,J=7.81 Hz), 7.66(2H, d,J=7.81 Hz).

[實施例 34]

合成(2S)-N¹-(1-甲基-3-三氟甲基-1H-吡唑-4-羰基)-N²-(2,2,2-三氟乙氧羰基)-丙-1,2-二胺
(化 49)



將化合物(III)改為化合物(XVI)，甲苯甲醯氯改為 1-甲基-3-三氟甲基-1H-吡唑-4-羰醯氯，並以 0.3g 規模進行與實施例 9 相同之反應。

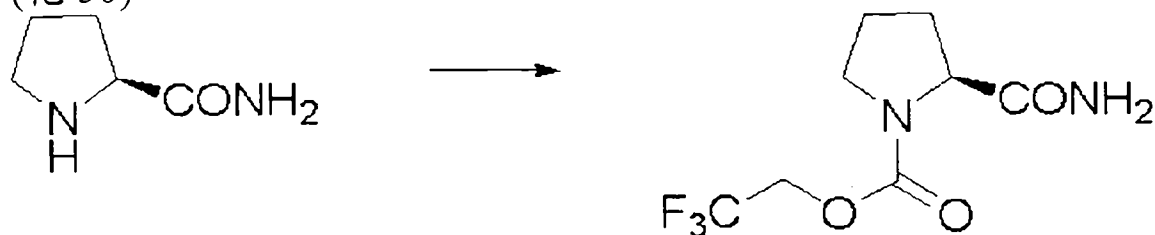
橙色固體。產量 0.38g(產率 79%)。

^1H NMR(CDCl_3) δ 1.24(3H,d,J=6.83Hz), 3.50(2H,m), 3.93(1H,m), 3.96(3H,s), 4.42(2H,m), 5.34(1H, d,J=7.32 Hz), 6.39(1H,brs), 7.89(1H,s).

[實施例 35]

合成 N-(2,2,2-三氟乙氧羰基)-L-脯胺基醯胺(以下簡稱化合物(XV-2))

(化 50)



在室溫下，將含 2,2,2-三氟乙氧基羰醯氯 8.54g 之二噁烷 7ml 滴加於含脯胺基醯胺 5.0g 之水 65ml 中。待此反應溶液之 pH 為 8 時開始同時滴加 8 重量%氫氧化鈉水溶液，以保持反應溶液之 pH 為 8 ± 0.5 。滴加完成後攪拌 2 小時，加乙酸乙酯進行分液。其有機液層以硫酸鈉乾燥並過濾後在減壓下餾除溶劑。所得固體即為標

題化合物。

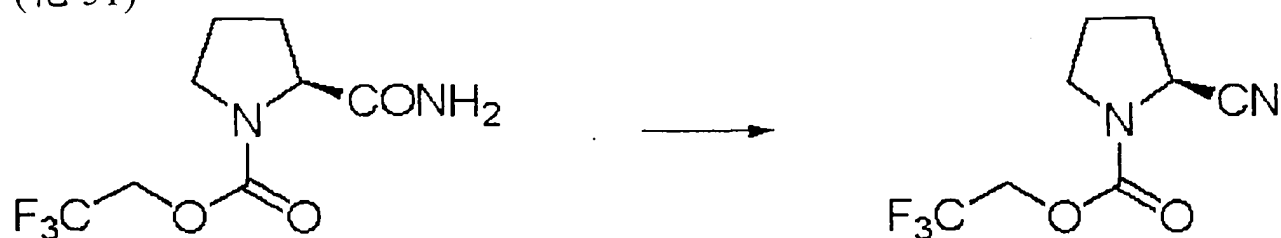
白色固體。產量 8.48g(產率 81%)。

^1H NMR(DMSO - d_6) δ 1.82(3H,m), 2.16(1H,m), 3.38(1H,m), 3.46(1H,m), 4.13(1H,m), 4.6-4.7(2H,m), 6.99(1H,s), 7.41(1H,s).

[實施例 36]

合成 N - (2,2,2 - 三氟乙氧羰基) - L - 脯胺基腈 (以下簡稱化合物 (XVI - 2))

(化 51)



將化合物(I)改為化合物(XV - 2)，並以 5.0g 規模進行與實施例 2 相同之反應。此時之精製，將蒸餾改為管柱層析法進行。

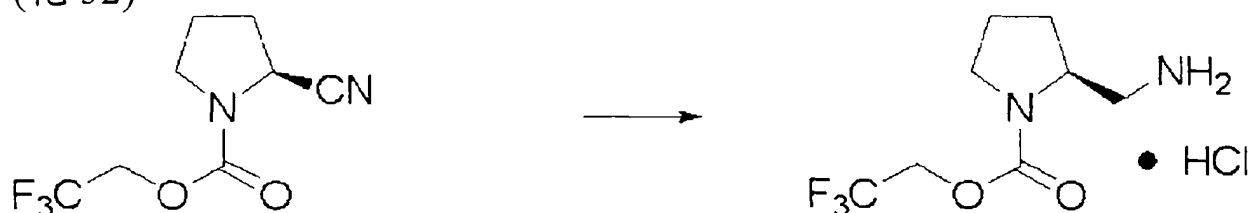
黃色透明油狀物。產量 4.13g(產率 89%)。

^1H NMR(CDCl_3) δ 2.1-2.3(4H,m), 3.46(1H,m), 3.63(1H,m), 4.49(1H,m), 4.61(2H,m).

[實施例 37]

合成(2S) - N - (2,2,2 - 三氟乙氧羰基) - 2 - (胺甲基) - 吡咯啶鹽酸鹽(以下簡稱化合物(XVII))

(化 52)



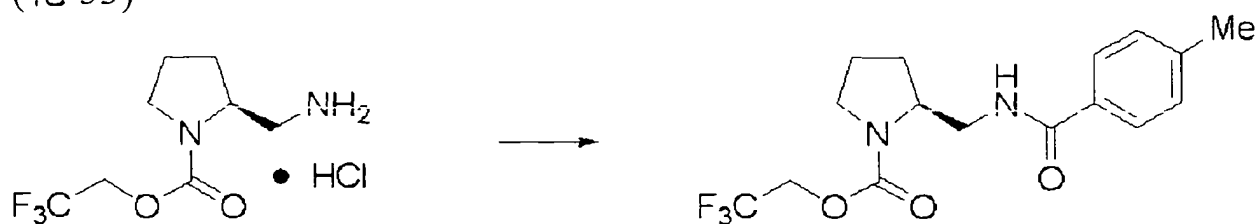
將化合物(II)改為化合物(XVI - 2)，並以 2.0g 規模進行與實施例 5 相同之反應。

白色固體。產量 1.67g(產率 71%)。

^1H NMR(DMSO - d_6) δ 1.8-2.0(4H,m), 2.86(1H,m), 2.96(1H,m), 3.38(2H,m), 4.03(1H,m), 4.69(2H,m), 8.19(3H,brs).

[實施例 38]

合成(2S)-N-(2,2,2-三氟乙氧羰基)-2-(N-甲苯甲醯基-胺甲基)-吡咯啉
(化 53)



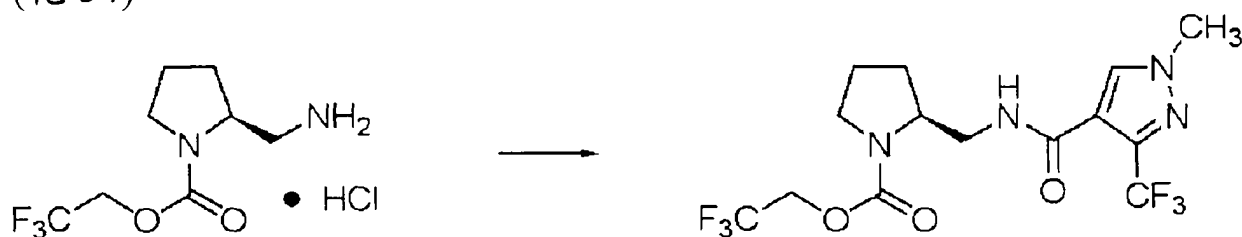
將化合物(III)改為化合物(XVII)，並以 0.5g 規模進行與實施例 9 相同之反應。

白色固體。產量 0.50g(產率 80%)。

^1H NMR(CDCl_3) δ 1.8-2.2(4H,m), 2.39(3H,s), 3.4-3.5(3H,m), 3.68(1H,m), 4.19(1H,m), 4.52(2H,m), 7.23(2H, d, $J=8.29$ Hz), 7.72(2H, d, $J=8.29$ Hz), 7.79(1H,brs).

[實施例 39]

合成(2S)-N-(2,2,2-三氟乙氧羰基)-2{ N-(1-甲基-3-三
氟甲基-1H-吡唑-4-羰基)-胺甲基}-吡咯啉
(化 54)



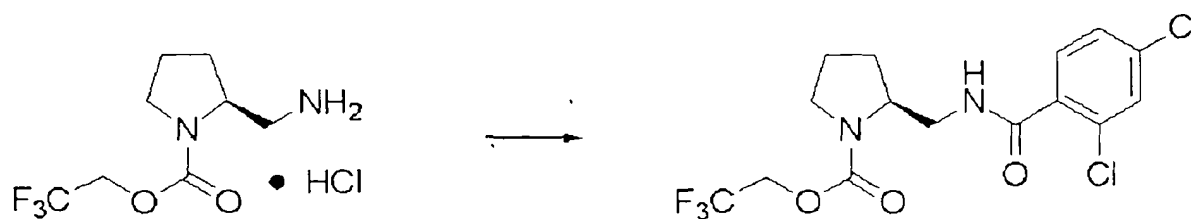
將化合物(III)改為化合物(XVII)，甲苯甲醯氯改為 1-甲基-3-三氟甲基-1H-吡唑-4-羰基，並以 0.3g 規模進行與實施例 9 相同之反應。

無色透明油。產量 0.46g(產率 > 0.99%)。

^1H NMR(CDCl_3) δ 1.8-2.2(4H,m), 3.4-3.7(4H,m), 3.96(3H,s), 4.10(1H,m), 4.49(2H,m), 7.11(1H,brs), 7.80(1H,s).

[實施例 40]

合成(2S)-N-(2,2,2-三氟乙氧羰基)-2{N-(2,4-二氯苯甲醯基)-胺甲基}-吡咯啉
(化 55)



將化合物(III)改為化合物(XVII)，甲苯甲醯氯改為 2,4 - 二氯
 苯甲醯氯，並以 0.3g 規模進行與實施例 9 相同之反應。

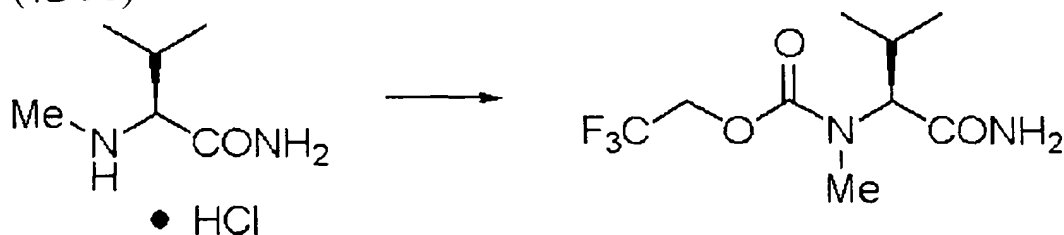
白色固體。產量 0.37g(產率 81%)。

^1H NMR(CDCl_3) δ 1.7-2.2(4H,m), 3.4-3.8(4H,m), 4.13(1H,m),
 4.48(2H,m), 7.29(1H, dd, $J=1.95, 8.30\text{Hz}$), 7.34(1H, brd), 7.42(1H,
 d, $J=1.95\text{Hz}$), 7.53(1H, d, $J=8.30\text{Hz}$).

[實施例 41]

合成 N - 甲基 - N - (2,2,2 - 三氟乙氧羰基) - L - 纈胺基醯胺(以下
 簡稱化合物(XVIII))

(化 56)



在室溫下，以 20 分鐘將含 2,2,2 - 三氟乙氧基羰醯氯 3.51g 之
 二噁烷 6ml 滴加於含 N - 甲基 - L - 纈胺基醯胺 3.0g 及碳酸氫鈉
 4.54g 之水 60ml 中。攪拌 2 小時後，加入乙酸乙酯進行分液。其
 有機液層以硫酸鈉乾燥並過濾後在減壓下餾除溶劑。所得化合物
 即為標題化合物。

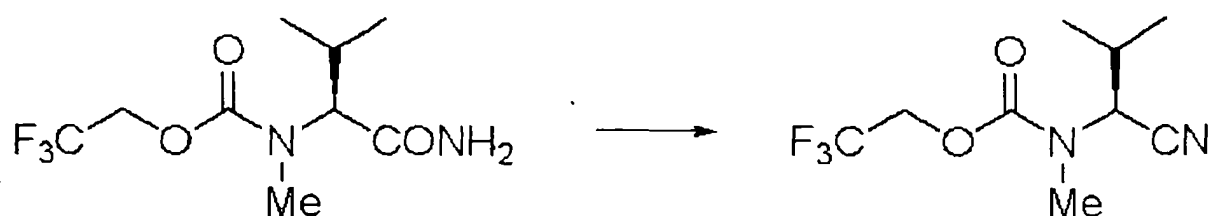
無色油狀物。產量 4.61g(產率 > 99%)。

^1H NMR(CDCl_3) δ 0.89(3H,d), 0.99(3H,d), 2.28(1H,m),
 2.94(3H,s,major), 2.95(3H,s,minor), 4.09(1H,d), 4.51(2H,m),
 5.60(1H,brs), 6.04(1H,brs).

[實施例 42]

合成 N - 甲基 - N - (2,2,2 - 三氟乙氧羰基) - L - 纈胺基脒 (以下
 簡稱化合物(XIX))

(化 57)



將化合物(I)改為化合物(XVIII)，並以 4.27g 規模進行與實施例 2 相同之反應。此時之精製，將蒸餾改為管柱層析法進行。

無色油狀物。產量 3.36g(產率 85%)。

^1H NMR(CDCl_3) δ 0.94(3H,d,J=6.34Hz), 1.18(3H,d,J=6.34Hz), 2.13(1H,m), 3.01(3H,s), 4.4-4.6(2H,m), 4.80(1H, d,J=10.73Hz).

[實施例 43]

合成(2S)-3-甲基-N²-甲基-N²-(2,2,2-三氟乙氧羰基)-丁-1,2-二胺鹽酸鹽(以下簡稱化合物(XX))

(化 58)



將化合物(II)改為化合物(XIX)，並以 2.40g 規模進行與實施例 5 相同之反應。

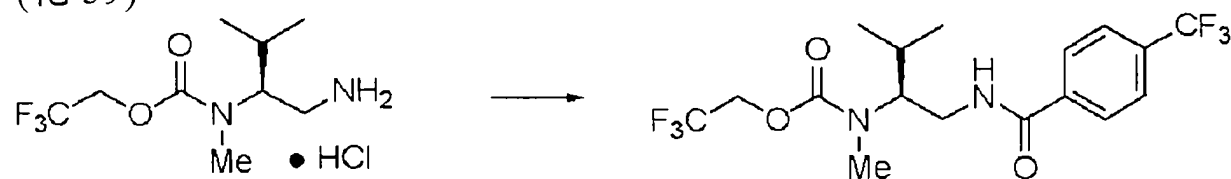
白色固體。產量 2.49g(產率 89%)。

^1H NMR($\text{DMSO}-d_6$) δ 0.77(3H,d,J=6.34Hz), 0.93(3H,d,J=6.34Hz), 1.83(1H,m), 2.76(3H,s), 3.00(2H,m), 3.77(1H,m), 4.60(1H,m), 4.77(1H,m), 7.99(3H,brs).

[實施例 44]

合成(2S)-3-甲基-N²-甲基-N¹-{4-(三氟甲基)苯甲醯基}-N²-(2,2,2-三氟乙氧羰基)-丁-1,2-二胺

(化 59)



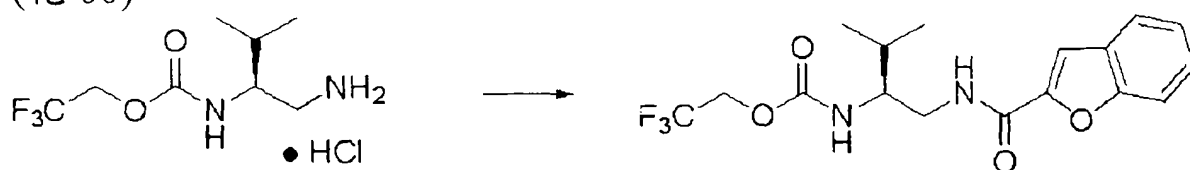
將化合物(III)改為化合物(XX)，甲苯甲醯氯改為 4-(三氟甲基)苯甲醯氯，並以 0.3g 規模進行與實施例 9 相同之反應。

白色固體。產量 0.43g(產率 96%)。

^1H NMR(CDCl_3) δ 0.93(3H,m), 1.07(3H,m), 1.95(1H,m), 2.85(3H,s,major), 2.86(3H,s,minor), 3.55(1H,m), 3.78-3.89(2H,m), 4.45(1H,m), 4.53(1H,m), 6.15(1H,brs,J=minor), 6.55(1H,brs, major), 7.78(2H,m), 7.81(2H,m).

[實施例 45]

合成(2S)-3-甲基-N¹-{4-(三氟甲基)苯甲醯基}-N²-(苯并呋喃-2-羰基)-丁-1,2-二胺
(化 60)



將 N,N'- 羰二咪唑 0.33g 加入含苯并呋喃-2-碳酸 0.28g 之 THF 5ml 中並攪拌 1 小時以調製 N-(苯并呋喃-2-羰基)-咪唑。對此依序加入咪唑 0.23g 及化合物(III)0.3g 進行反應 3 小時。此反應溶液加乙酸乙酯及水進行分液後，其有機液層依序以 1N 鹽酸、飽和碳酸氫鈉水溶液及飽和食鹽水進行分液。所得有機液層以硫酸鈉乾燥並過濾後在減壓下餾除溶劑。其殘渣加入 IPE 後濾取白色析出物。所得化合物即為標題化合物。

白色固體。產量 0.35g(產率 84%)。

產業利用性

本發明能夠提供關於具有含鹵素胺甲酸酯基及醯基之乙二胺衍生物之工業性生產之有利方法，故產業上之利用價值高。

【圖式簡單說明】

無

【主要元件符號說明】

無

五、中文發明摘要：

將具有被鹵素取代胺甲酸酯基之胺基腈於酸存在下進行觸媒加氫反應後再進行醯基化，可得具有含鹵素胺甲酸酯基及醯基之乙二胺衍生物。另外，將胺基醯胺於水存在下進行含鹵素胺甲酸酯化，再與像 Vilsmeier 試劑之去氧劑進行反應，即可以良好產率調製得原料胺基腈。

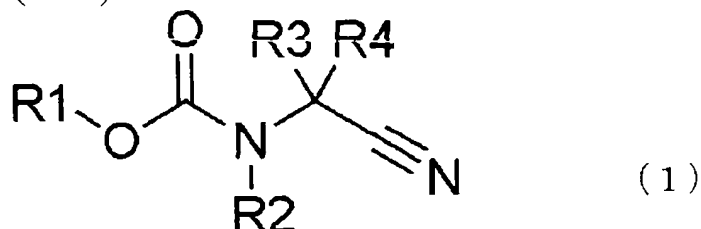
六、英文發明摘要：

The catalytic hydrogenation of aminonitrile having a halogen-substituted carbamate is carried out in the presence of acid and followed by an acylation treatment, and ethylenediamine derivative can be obtained having a halogen-containing carbamate group and an acyl group. In addition, halogen containing carbamation of aminoamide is carried out in the presence of water, followed by being reacted with a deoxydizing agent such as Vilsmeier reagent, and an aminonitrile material can be given in a good yield.

十、申請專利範圍：

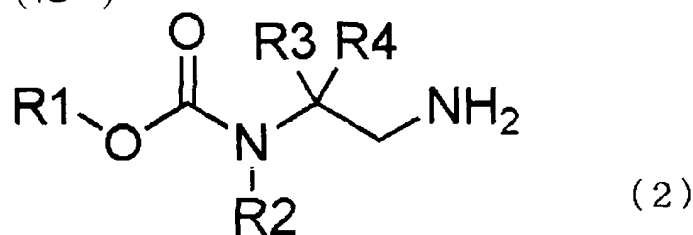
1. 一種化合物之製造方法，用以製造以一般式(4)表示之化合物，係將一般式(1)表示之化合物

(化 1)



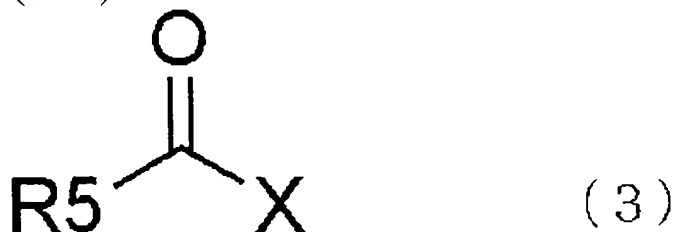
(式中，R1 為至少被 1 個鹵素原子取代之碳原子數 1~6 之烷基、或至少被 1 個鹵素原子取代之碳原子數 3~6 之環烷基；R2 為氫原子、碳原子數 1~6 之烷基、碳原子數 3~6 之環烷基、可被取代之芳基、或可被取代之雜芳基；R3 與 R4 分別獨立，為氫原子、可被取代之碳原子數 1~6 之烷基、可被取代之碳原子數 3~6 之環烷基、可被取代之芳基、可被取代之芳烷基、可被取代之雜芳基、或可被取代之雜芳烷基，且 R3 與 R4 可鍵結形成碳原子數 3~6 之環結構、或 R3 與 R4 之任一方與 R2 鍵結形成總原子數 5~6(碳原子數 4~5、氮原子數 1)之環結構)於酸存在下進行觸媒加氫反應，轉換成一般式(2)表示之化合物

(化 2)



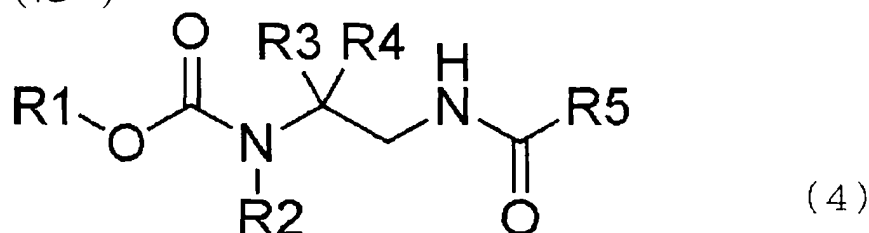
(式中，R1、R2、R3 及 R4 如同前述定義)，接著，與一般式(3)表示之化合物

(化 3)



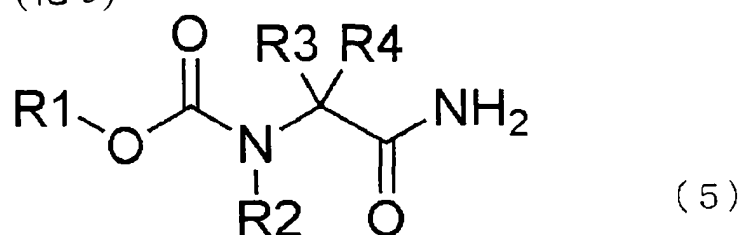
(式中，R5 為可被取代之碳原子數 1~6 之烷基、可被取代之碳原子數 3~6 之環烷基、可被取代之芳基、可被取代之芳烷基、可被取代之雜芳基、或可被取代之雜芳烷基；X 為脫去基)進行反應，以製造一般式(4)表示之化合物

(化 4)



(式中，R1、R2、R3、R4 及 R5 如同前述定義)。

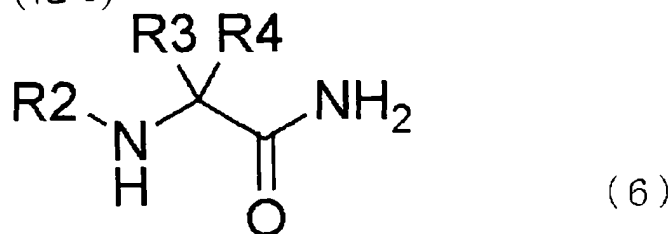
2. 如申請專利範圍第 1 項之化合物之製造方法，其中，將一般式(5)表示之化合物與去氧劑進行反應，得到一般式(1)表示之化合物
(化 5)



(式中，R1、R2、R3 及 R4 如同前述定義)。

3. 如申請專利範圍第 2 項之化合物之製造方法，其中，將一般式(6)表示之化合物

(化 6)



(式中，R2、R3 及 R4 如同前述定義)，與一般式(7)表示之化合物
(化 7)

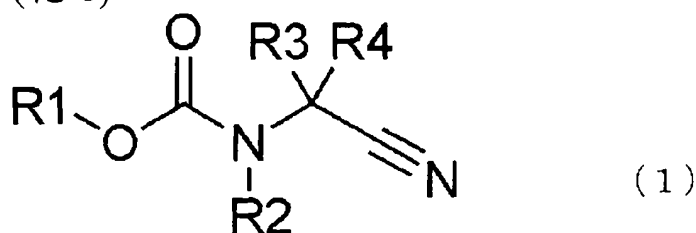
7. 如申請專利範圍第 4 項之化合物之製造方法，其中，式中之 R1 為至少被 1 個氟原子取代之碳原子數 1~6 之烷基。

8. 如申請專利範圍第 5 項之化合物之製造方法，其中，式中之 R1 為至少被 1 個氟原子取代之碳原子數 1~6 之烷基。

9. 如申請專利範圍第 6 項之化合物之製造方法，其中，式中之 R1 為至少被 1 個氟原子取代之碳原子數 1~6 之烷基。

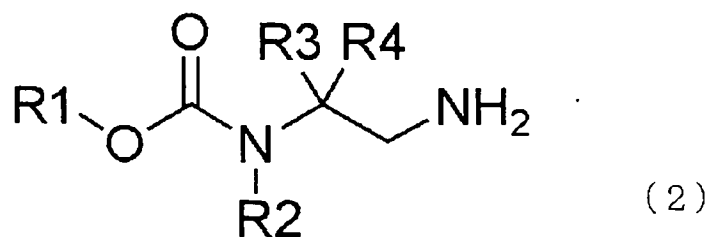
10. 一種化合物之製造方法，用以製造一般式(2)表示之化合物，係將一般式(1)表示之化合物

(化 8)



(式中，R1 為至少被 1 個鹵素原子取代之碳原子數 1~6 之烷基、或至少被 1 個鹵素原子取代之碳原子數 3~6 之環烷基；R2 為氫原子、碳原子數 1~6 之烷基、碳原子數 3~6 之環烷基、可被取代之芳基、或可被取代之雜芳基；R3 與 R4 分別獨立，為氫原子、可被取代之碳原子數 1~6 之烷基、可被取代之碳原子數 3~6 之環烷基、可被取代之芳基、可被取代之芳烷基、可被取代之雜芳基、或可被取代之雜芳烷基，且 R3 與 R4 可鍵結形成碳原子數 3~6 之環結構、或 R3 與 R4 之任一方可與 R2 鍵結形成總原子數 5~6(碳原子數 4~5、氮原子數 1)之環結構)，於酸存在下進行觸媒加氫反應，轉換成一般式(2)表示之化合物

(化 9)

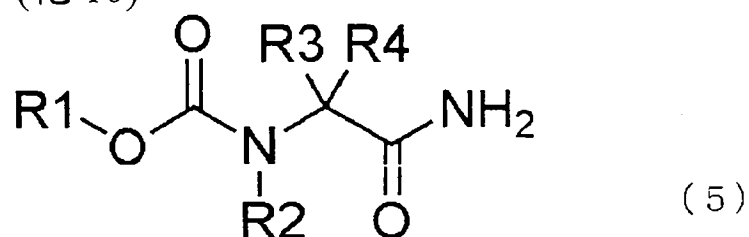


(式中，R1、R2、R3 及 R4 如同前述定義)。

11. 如申請專利範圍第 10 項之化合物之製造方法，其中，式中之 R1 為至少被 1 個鹵素原子取代之碳原子數 1~6 之烷基；R2 為氫原子或碳原子數 1~6 之烷基；R3 與 R4 分別獨立，為氫原子、可被取代之碳原子數 1~6 之烷基、可被取代之芳基或可被取代之芳烷基，且 R3 與 R4 之任一方可與 R2 鍵結形成總原子數 5~6(碳原子數 4~5、氮原子數 1)之環結構。

12. 如申請專利範圍第 11 項之化合物之製造方法，其中，式中之 R1 為至少被 1 個氟原子取代之碳原子數 1~6 之烷基。

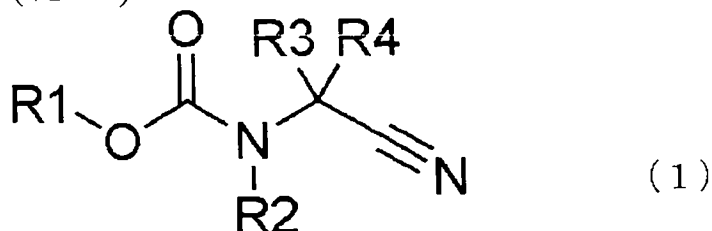
13. 一種化合物之製造方法，用以製造一般式(1)表示之化合物，係將一般式(5)表示之化合物
(化 10)



(式中，R1 為至少被 1 個鹵素原子取代之碳原子數 1~6 之烷基、或至少被 1 個鹵素原子取代之碳原子數 3~6 之環烷基；R2 為氫原子、碳原子數 1~6 之烷基、碳原子數 3~6 之環烷基、可被取代之芳基、或可被取代之雜芳基；R3 與 R4 分別獨立，為氫原子、可被取代之碳原子數 1~6 之烷基、可被取代之碳原子數 3~6 之環烷基、可被取代之芳基、可被取代之芳烷基、可被取代之雜芳基、或可被取代之雜芳烷基，且 R3 與 R4 可鍵結形成碳原子數 3

~6 之環結構、或 R3 與 R4 之任一方可與 R2 鍵結形成總原子數 5~6(碳原子數 4~5、氮原子數 1)之環結構)與去氧劑進行反應，轉換成一般式(1)表示之化合物

(化 11)



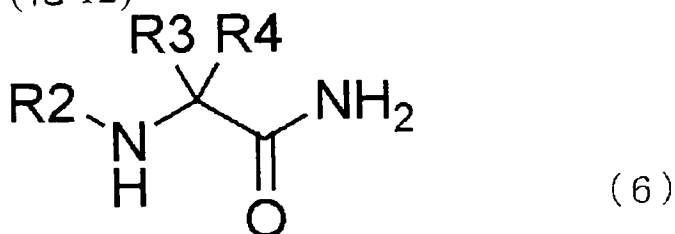
(式中，R1、R2、R3 及 R4 如同前述定義)。

14. 如申請專利範圍第 13 項之化合物之製造方法，其中，式中之 R1 為至少被 1 個鹵素原子取代之碳原子數 1~6 之烷基；R2 為氫原子或碳原子數 1~6 之烷基；R3 與 R4 分別獨立，為氫原子、可被取代之碳原子數 1~6 之烷基、可被取代之芳基或可被取代之芳烷基，且 R3 與 R4 之任一方可與 R2 鍵結形成總原子數 5~6(碳原子數 4~5、氮原子數 1)之環結構。

15. 如申請專利範圍第 14 項之化合物之製造方法，其中，式中之 R1 為至少被 1 個氟原子取代之碳原子數 1~6 之烷基。

16. 一種化合物之製造方法，用以製造一般式(5)表示之化合物，係將一般式(6)表示之化合物

(化 12)

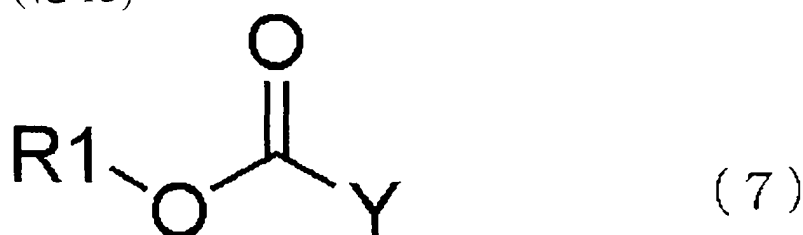


(式中，R2 為氫原子、碳原子數 1~6 之烷基、碳原子數 3~6 之環烷基、可被取代之芳基、或可被取代之雜芳基；R3 與 R4 分別獨立，為氫原子、可被取代之碳原子數 1~6 之烷基、可被取代之碳

原子數 3~6 之環烷基、可被取代之芳基、可被取代之芳烷基、可被取代之雜芳基、或可被取代之雜芳烷基，且 R3 與 R4 可鍵結形成碳原子數 3~6 之環結構、或 R3 與 R4 之任一方可與 R2 鍵結形成總原子數 5~6(碳原子數 4~5、氮原子數 1)之環結構)

與一般式(7)表示之化合物

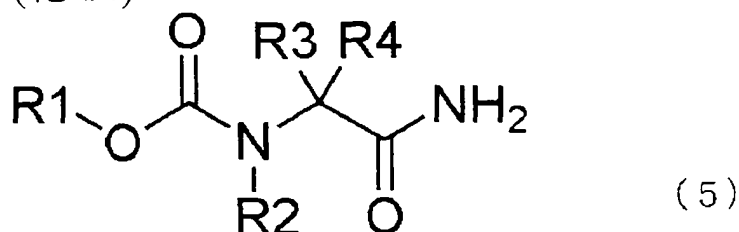
(化 13)



(式中，R1 為至少被 1 個鹵素原子取代之碳原子數 1~6 之烷基、或至少被 1 個鹵素原子取代之碳原子數 3~6 之環烷基；Y 為鹵素原子)

於水存在下反應，轉換成一般式(5)表示之化合物

(化 14)



(式中，R1、R2、R3 及 R4 如同前述定義)。

17. 如申請專利範圍第 16 項之化合物之製造方法，其中，式中之 R1 為至少被 1 個鹵素原子取代之碳原子數 1~6 之烷基；R2 為氫原子或碳原子數 1~6 之烷基；R3 與 R4 分別獨立，為氫原子、可被取代之碳原子數 1~6 之烷基、可被取代之芳基或可被取代之芳烷基，且 R3 與 R4 之任一方可與 R2 鍵結形成總原子數 5~6(碳原子數 4~5、氮原子數 1)之環結構。

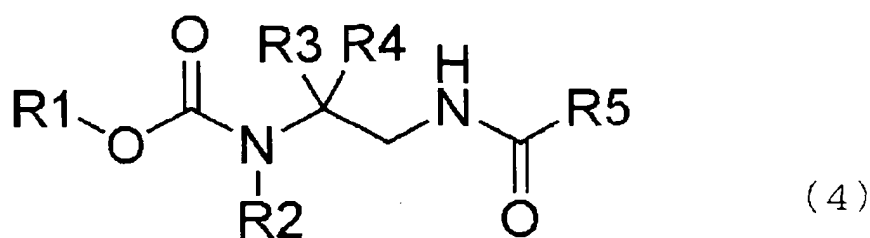
18. 如申請專利範圍第 17 項之化合物之製造方法，其中，式中之 R1 為至少被 1 個氟原子取代之碳原子數 1~6 之烷基。

七、指定代表圖：

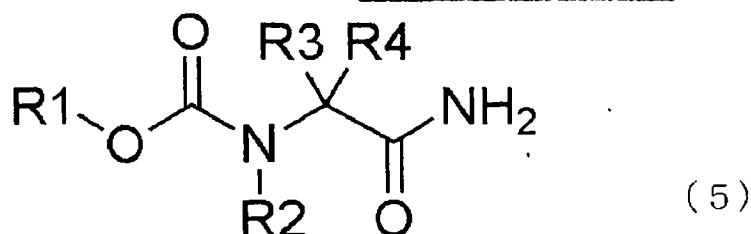
(一)本案指定代表圖為：無。

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：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：
(化 4)



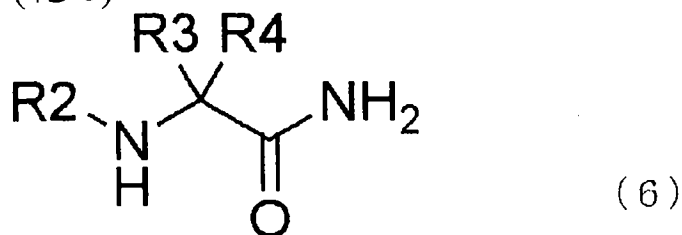
(式中，R1 為至少被 1 個鹵素原子取代之碳原子數 1~6 之烷基、或至少被 1 個鹵素原子取代之碳原子數 3~6 之環烷基；R2 為氫原子、碳原子數 1~6 之烷基、碳原子數 3~6 之環烷基、可被取代之芳基、或可被取代之雜芳基；R3 與 R4 分別獨立，為氫原子、可被取代之碳原子數 1~6 之烷基、可被取代之碳原子數 3~6 之環烷基、可被取代之芳基、可被取代之芳烷基、可被取代之雜芳基、或可被取代之雜芳烷基，且 R3 與 R4 可鍵結形成碳原子數 3~6 之環結構、或 R3 與 R4 之任一方可與 R2 鍵結形成總原子數 5~6(碳原子數 4~5、氮原子數 1)之環結構，R5 為可被取代之碳原子數 1~6 之烷基、可被取代之碳原子數 3~6 之環烷基、可被取代之芳基、可被取代之芳烷基、可被取代之雜芳基、或可被取代之雜芳烷基)



(式中，R1、R2、R3 及 R4 如同前述定義。)

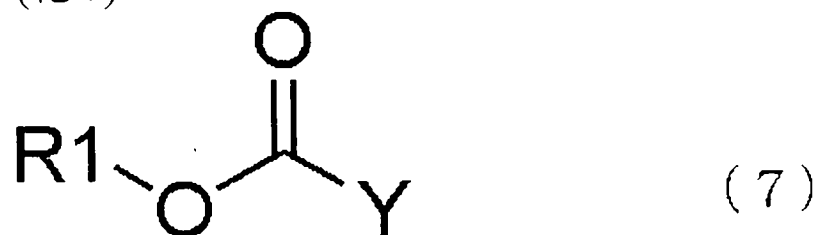
[3] 於上述[2]所記載之製造方法，其中，將一般式(6)表示之化合物

(化 6)



(式中，R2、R3 及 R4 如同前述定義。)與一般式(7)表示之化合物

(化 7)



(式中，R1 如同前述定義，Y 為鹵素原子。)於水存在下進行反應以製造一般式(5)表示之化合物。

[4] 於上述[1]所記載之製造方法，其式中之 R1 為至少被 1 個鹵素原子取代之碳原子數 1~6 之烷基；R2 為氫原子或碳原子數 1~6 之烷基；R3 與 R4 分別獨立，為氫原子、可被取代之碳原子數 1~6 之烷基、可被取代之芳基或可被取代之芳烷基，且 R3 與 R4 之任一方可與 R2 鍵結形成總原子數 5~6(碳原子數 4~5、氮原子數 1)之環結構，R5 為可被取代之芳基或可被取代之雜芳基。

[5] 於上述[2]所記載之製造方法，其式中之 R1 為至少被 1 個鹵素原子取代之碳原子數 1~6 之烷基；R2 為氫原子或碳原子數 1~6 之烷基；R3 與 R4 分別獨立，為氫原子、可被取代之碳原子數 1~6 之烷基、可被取代之芳基或可被取代之芳烷基，且 R3 與 R4 之任一方可與 R2 鍵結形成總原子數 5~6(碳原子數 4~5、氮原子

數 1) 之環結構，R5 為可被取代之芳基或可被取代之雜芳基。

[6] 於上述[3]所記載之製造方法，其式中之 R1 為至少被 1 個鹵素原子取代之碳原子數 1~6 之烷基；R2 為氫原子或碳原子數 1~6 之烷基；R3 與 R4 分別獨立，為氫原子、可被取代之碳原子數 1~6 之烷基、可被取代之芳基或可被取代之芳烷基，且 R3 與 R4 之任一方可與 R2 鍵結形成總原子數 5~6(碳原子數 4~5、氮原子數 1) 之環結構，R5 為可被取代之芳基或可被取代之雜芳基。

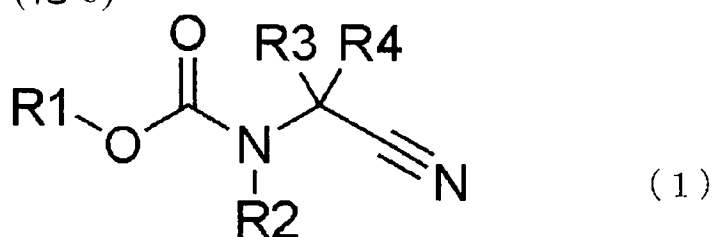
[7] 於上述[4]所記載之製造方法，其式中之 R1 為至少被 1 個氟原子取代之碳原子數 1~6 之烷基。

[8] 於上述[5]所記載之製造方法，其式中之 R1 為至少被 1 個氟原子取代之碳原子數 1~6 之烷基。

[9] 於上述[6]所記載之製造方法，其式中之 R1 為至少被 1 個氟原子取代之碳原子數 1~6 之烷基。

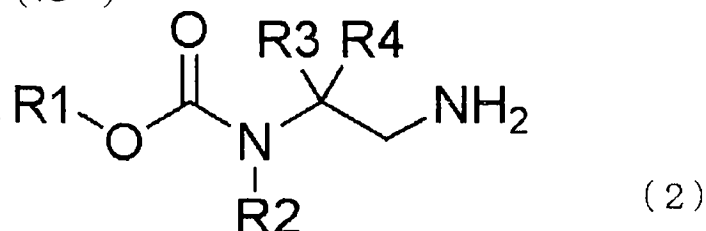
[10] 將一般式(1)表示之化合物

(化 8)



(式中，R1、R2、R3 及 R4 如同[1]記載。)於酸存在下進行觸媒加氫反應，轉換成一般式(2)表示之化合物之製造方法。

(化 9)



(式中，R1、R2、R3 及 R4 如同[1]記載。)

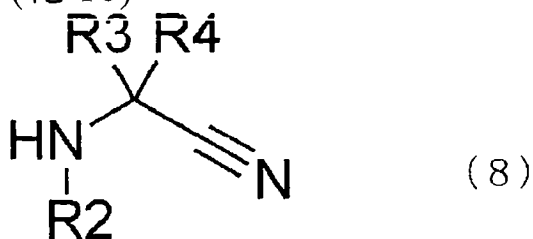
[11] 於上述[10]所記載之製造方法，其式中之 R1 為至少被 1 個鹵素原子取代之碳原子數 1~6 之烷基；R2 為氫原子或碳原子數 1~6 之烷基；R3 與 R4 分別獨立，為氫原子、可被取代之碳原子數

於一般式(2)表示之化合物與一般式(3)表示之化合物進行反應時使用之溶劑只要能夠生成一般式(4)表示之化合物則無特別限制。具體例可舉例如二氯甲烷、氯仿等鹵素類溶劑，苯、甲苯、二甲苯等芳香族類溶劑，己烷、庚烷等烴類溶劑，二甲基甲醯胺、二甲基乙醯胺、1-甲基-2-吡咯酮等醯胺類溶劑，1,3-二甲基-2-咪唑啉酮、1,3-二甲基-3,4,5,6-四氫-2(1H)-嘓啉酮等脲類溶劑，乙酸乙酯、乙酸丁酯、乙酸異丙酯等酯類溶劑，二乙醚、二異丙醚、1,2-二甲氧基乙烷、四氫呋喃、二噁烷等醚類溶劑，乙腈、丙腈等腈類溶劑，異丙醇、第三丁醇等醇類溶劑，水等。此等溶劑可單獨使用或可2種以上以任意比例混合使用。

● 溶劑之使用量並無特別限定，通常對一般式(2)表示化合物為3倍重量以上、40倍重量以下。

關於一般式(2)表示之化合物與一般式(3)表示之化合物進行反應時之反應溫度，只要設定為化合物不分解則無特別限定，通常為 -10°C 以上、 150°C 以下或溶劑之沸點以下。

一般式(1)表示之化合物之獲得方法並無特別限制，可購入市售品，或可利用參考日本專利特開 2002-34593 號公報、及 Tetrahedron:Asymmetry, Vol.12, pp.219-228, 2001、Journal of American Chemical Society, Vol.124, No.34, pp.10012-10014, 2002 等所例示之史特烈卡(Strecker)反應而製得之一般式(8)表示之化合物(化 18)



(式中，R2、R3及R4如同一般式(1)記載之定義。)

與一般式(7)表示之化合物

(化 19)

一般式(9)表示之化合物亦包含來自鹵化劑之鹽。

一般式(9)中，R6 及 R7 之碳原子數 1~3 之烷基為甲基、乙基、丙基等。

一般式(9)中，Y 之鹵素原子為氟、氯、溴、碘等。

去氧劑之使用形態無特別限制，將去氧劑加入基質之方法或將基質加入去氧劑之方法均可。

去氧劑為 Vilsmeier 試劑時之使用形態亦無特別限制。可採用在溶劑中調製 Vilsmeier 試劑後再加入一般式(5)表示之化合物之方法，或將鹵化劑加入含有一般式(5)表示之化合物與甲醯胺衍生物之溶劑中之方法。

去氧劑之使用量並無特別限定，只要對一般式(5)表示之化合物為 1 當量以上，但通常為 1 當量以上、10 當量以下。

去氧劑為 Vilsmeier 試劑時之使用量亦無特別限定，只要鹵化劑對一般式(5)表示之化合物為 1 當量以上，且甲醯胺衍生物為觸媒量以上。通常，鹵化劑為 1 當量以上、10 當量以下，甲醯胺衍生物對一般式(5)表示之化合物為 0.1 當量以上、10 當量以下。又，甲醯胺衍生物亦可當作溶劑使用。

由一般式(5)表示之化合物轉換為一般式(1)表示之化合物時所使用溶劑只要為非質子性溶劑則無特別限定。具體例如二氯甲烷、氯仿等鹵素類溶劑，苯、甲苯、二甲苯等芳香族類溶劑，己烷、庚烷等烴類溶劑，二甲基甲醯胺、二甲基乙醯胺、1-甲基-2-吡咯酮等醯胺類溶劑，二乙醚、二異丙醚、1,2-二甲氧基乙烷、四氫呋喃、二噁烷等醚類溶劑，乙腈、丙腈等腈類溶劑，1,3-二甲基-2-咪唑啉酮、1,3-二甲基-3,4,5,6-四氫-2(1H)-嘧啶酮等脲類溶劑，乙酸乙酯、乙酸丁酯、乙酸異丙酯等酯類溶劑等。此等溶劑可單獨使用或可 2 種以上以任意比例混合使用。

於本發明所使用去氧劑中，以應用 Vilsmeier 試劑較好。

溶劑之使用量並無特別限定，通常對一般式(5)表示之化合物以 3~40 倍重量較好。

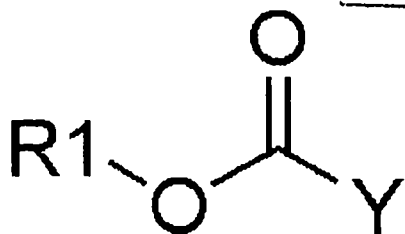
一般式(7)表示之化合物之使用量只要對一般式(6)表示之化合物為 1 當量以上則無特別限定，但由經濟性觀點以 1 當量以上、5 當量以下較好。

於一般式(6)表示之化合物與一般式(7)表示之化合物進行反應時可使用鹼。所使用鹼可舉例如氫氧化鈉、氫氧化鉀、碳酸氫鈉、碳酸氫鉀、碳酸鈉、碳酸鉀等無機鹼；吡啶、三甲吡啶、甲基吡啶、4-二甲胺基吡啶、二甲吡啶、三乙胺、二異丙胺、二異丙基乙胺、三丁胺、1,8-二氮雜雙環[5,4,0]-十一-7-烯(diazabicycloundecene)、1,4-二氮雜雙環[2,2,0]辛烷等有機鹼。此等鹼可單獨使用或可 2 種以上以任意比例混合使用。

至於鹼之使用量，如對一般式(6)表示之化合物為 1 當量以上，或一般式(6)表示之化合物為鹽時有 2 當量以上，則無特別限定。由經濟性觀點，使用上限以 10 當量以下較好。

於一般式(6)表示之化合物與一般式(7)表示之化合物進行反應時所使用之溶劑為水或含水溶劑。亦可以任意比例混合 2 種以上含水之溶劑。與水混合之溶劑之具體例如二氯甲烷、氯仿等鹵素類溶劑，苯、甲苯、二甲苯等芳香族類溶劑，己烷、庚烷等烴類溶劑，二甲基甲醯胺、二甲基乙醯胺、1-甲基-2-吡咯酮等醯胺類溶劑，1,3-二甲基-2-咪唑啉酮、1,3-二甲基-3,4,5,6-四氫-2(1H)-嘓啉酮等脲類溶劑，乙酸乙酯、乙酸丁酯、乙酸異丙酯等酯類溶劑，二乙醚、二異丙醚、1,2-二甲氧基乙烷、四氫呋喃、二噁烷等醚類溶劑，乙腈、丙腈等腈類溶劑等。

一般式(7)表示之化合物亦可用溶劑稀釋後滴加。此時所使用之溶劑只要不與一般式(7)表示之化合物反應則無限定。稀釋溶劑之具體例如二氯甲烷、氯仿等鹵素類溶劑，苯、甲苯、二甲苯等芳香族類溶劑，己烷、庚烷等烴類溶劑，二甲基甲醯胺、二甲基乙醯胺、1-甲基-2-吡咯酮等醯胺類溶劑，1,3-二甲基-2-咪唑啉酮、1,3-二甲基-3,4,5,6-四氫-2(1H)-嘓啉酮等脲類溶劑，乙酸乙酯、乙酸丁酯、乙酸異丙酯等酯類溶劑，二乙醚、二



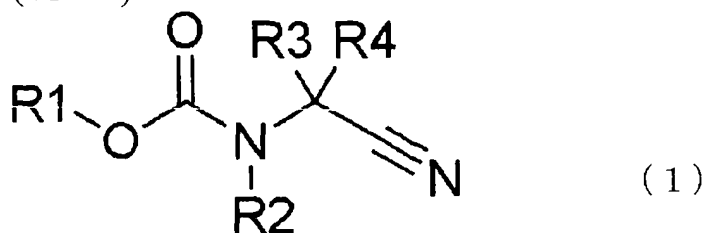
(式中，R1 如同前述定義，Y 為鹵素原子)於水存在下進行反應，以得到一般式(5)表示之化合物。

4. 如申請專利範圍第 1 項之化合物之製造方法，其中，式中之 R1 為至少被 1 個鹵素原子取代之碳原子數 1~6 之烷基；R2 為氫原子或碳原子數 1~6 之烷基；R3 與 R4 分別獨立，為氫原子、可被取代之碳原子數 1~6 之烷基、可被取代之芳基或可被取代之芳烷基，且 R3 與 R4 之任一方可與 R2 鍵結形成總原子數 5~6(碳原子數 4~5、氮原子數 1)之環結構，R5 為可被取代之芳基或可被取代之雜芳基。

5. 如申請專利範圍第 2 項之化合物之製造方法，其中，式中之 R1 為至少被 1 個鹵素原子取代之碳原子數 1~6 之烷基；R2 為氫原子或碳原子數 1~6 之烷基；R3 與 R4 分別獨立，為氫原子、可被取代之碳原子數 1~6 之烷基、可被取代之芳基或可被取代之芳烷基，且 R3 與 R4 之任一方可與 R2 鍵結形成總原子數 5~6(碳原子數 4~5、氮原子數 1)之環結構，R5 為可被取代之芳基或可被取代之雜芳基。

6. 如申請專利範圍第 3 項之化合物之製造方法，其中，式中之 R1 為至少被 1 個鹵素原子取代之碳原子數 1~6 之烷基；R2 為氫原子或碳原子數 1~6 之烷基；R3 與 R4 分別獨立，為氫原子、可被取代之碳原子數 1~6 之烷基、可被取代之芳基或可被取代之芳烷基，且 R3 與 R4 之任一方可與 R2 鍵結形成總原子數 5~6(碳原子數 4~5、氮原子數 1)之環結構，R5 為可被取代之芳基或可被取代之雜芳基。

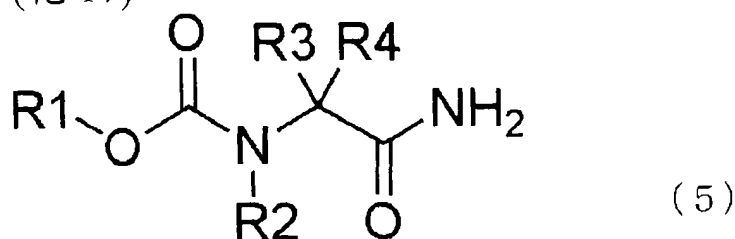
19. 一種化合物，以一般式(1)表示
(化 16)



(式中，R1 為至少被 1 個氟原子取代之碳原子數 1~6 之烷基、或至少被 1 個氟原子取代之碳原子數 3~6 之環烷基；R2 為氫原子、碳原子數 1~6 之烷基、碳原子數 3~6 之環烷基、可被取代之芳基、或可被取代之雜芳基；R3 與 R4 分別獨立，為氫原子、可被取代之碳原子數 1~6 之烷基、可被取代之碳原子數 3~6 之環烷基、可被取代之芳基、可被取代之芳烷基、可被取代之雜芳基、或可被取代之雜芳烷基，且 R3 與 R4 可鍵結形成碳原子數 3~6 之環結構，或 R3 與 R4 之任一方可與 R2 鍵結形成總原子數 5~6(碳原子數 4~5、氮原子數 1)之環結構)。

20. 如申請專利範圍第 19 項之化合物，以一般式(1)表示，其中，式中之 R1 為至少被 1 個氟原子取代之碳原子數 1~6 之烷基；R2 為氫原子或碳原子數 1~6 之烷基；R3 與 R4 分別獨立，為氫原子、可被取代之碳原子數 1~6 之烷基、可被取代之芳基或可被取代之芳烷基，且 R3 與 R4 之任一方可與 R2 鍵結形成總原子數 5~6(碳原子數 4~5、氮原子數 1)之環結構。

21. 一種化合物，以一般式(5)表示
(化 17)



(式中，R1 為至少被 1 個氟原子取代之碳原子數 1~6 之烷基、或至少被 1 個氟原子取代之碳原子數 3~6 之環烷基；R2 為氫原子、碳原子數 1~6 之烷基、碳原子數 3~6 之環烷基、可被取代之芳基、或可被取代之雜芳基；R3 與 R4 分別獨立，為氫原子、可被取代之碳原子數 1~6 之烷基、可被取代之碳原子數 3~6 之環烷基、可被取代之芳基、可被取代之芳烷基、可被取代之雜芳基、或可被取代之雜芳烷基，且 R3 與 R4 可鍵結形成碳原子數 3~6 之環結構、或 R3 與 R4 之任一方可與 R2 鍵結形成總原子數 5~6(碳原子數 4~5、氮原子數 1)之環結構)。

22. 如申請專利範圍第 21 項之化合物，以一般式(5)表示，其中，式中之 R1 為至少被 1 個氟原子取代之碳原子數 1~6 之烷基；R2 為氫原子或碳原子數 1~6 之烷基；R3 與 R4 分別獨立，為氫原子、可被取代之碳原子數 1~6 之烷基、可被取代之芳基或可被取代之芳烷基，且 R3 與 R4 之任一方可與 R2 鍵結形成總原子數 5~6(碳原子數 4~5、氮原子數 1)之環結構。

十一、圖式：