



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：200920740

(43)公開日：中華民國98(2009)年5月16日

(21)申請案號：097135545

(22)申請日：中華民國97(2008)年9月17日

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

(30)優先權主張：2007/09/18

歐洲專利局

07116638.3

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

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

(72)代理人：林秋琴；何愛文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：6 項 圖式數：0 共 44 頁

(54)名稱

製備4-胺基丁-2-烯酸內酯之方法(一)

PROCESS FOR PREPARING 4-AMINO BUT-2-ENOLIDES

(57)摘要

本發明關於一種用以製備4-胺基丁-2-烯酸內酯之方法，亦關於依據本發明之方法中所經歷或是所使用的對應中間體和起始化合物。



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號： 200920740

(43)公開日： 中華民國98(2009)年 5 月 16 日

(21)申請案號：097135545

(22)申請日： 中華民國97(2008)年9月17日

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

(30)優先權主張： 2007/09/18

歐洲專利局

07116638.3

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

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

(72)代理人： 林秋琴；何愛文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數： 6 項 圖式數： 0 共 44 頁

(54)名稱

製備 4-胺基丁-2-烯酸內酯之方法 (一)

PROCESS FOR PREPARING 4-AMINO BUT-2-ENOLIDES

(57)摘要

本發明關於一種用以製備4-胺基丁-2-烯酸內酯之方法，亦關於依據本發明之方法中所經歷或是所使用的對應中間體和起始化合物。

六、發明說明：

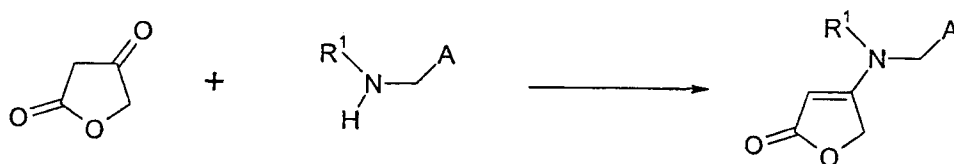
【發明所屬之技術領域】

本發明係關於一種用以製備 4-胺基丁-2-烯酸內酯之方法，亦關於依據本發明之方法中所經歷或是所使用的對應中間體和起始化合物。本發明另提供數種用以製備該等對應中間體和起始化合物的方法。

【先前技術】

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

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

流程 1：

此一方法的特定缺點在於需要無水特窗酸作為一種起始化合物，而無水特窗酸的製備不容易且耗費甚巨。

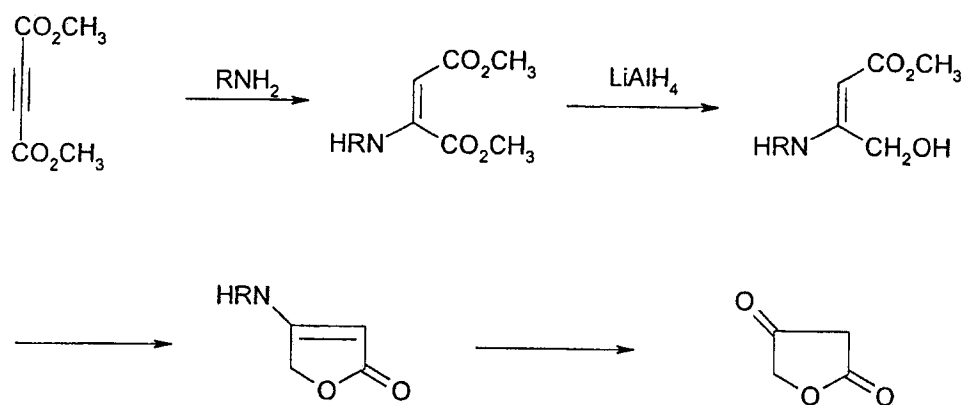
例如，特窗酸通常經由一溴化作用和後續氫化作用而從乙醯乙酸乙酯製得(參見 Synthetic Communication, 11(5), 第 385 至 390 頁(1981))。從乙醯乙酸乙酯製成特窗酸的總產率低於 40%，使得該方法從產業角度而言較不具吸引力。

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

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

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

流程 2：



此種方法的缺點在於 30% 之低總產率以及必須使用諸如四氫化鋁鋁(LiAlH_4)等高成本反應物作為試劑。

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

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

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

另一種方法是從丙二酸酯和氯乙醯氯製備出特窗酸，其載述於 J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1 (1972), No.

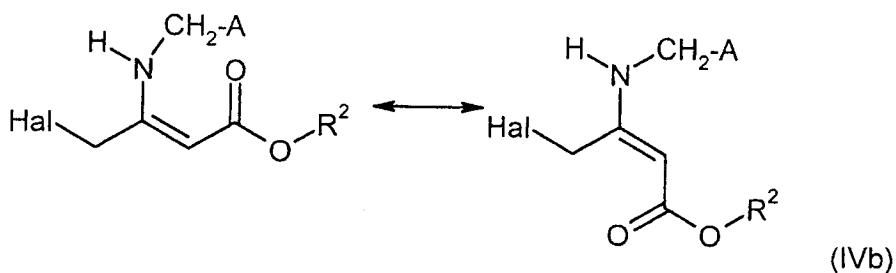
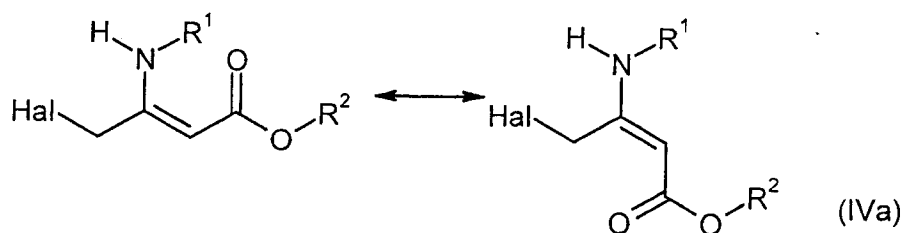
9/10，第 1225 至 1231 頁。此種方法以 43%之產率生成所欲之標的化合物。

前述國際專利申請案 WO 2007/115644 敘述藉由令 4-[[[(6-氯吡啶-3-基)甲基]胺基]呋喃-2(5H)-酮與 3-溴-1,1-二氯丙-1-烯進行反應，而製備出諸如 4-[[[(6-氯吡啶-3-基)甲基](3,3-二氯丙-2-烯-1-基)胺基]呋喃-2(5H)-酮等 4-胺基丁-2-烯酸內酯的方法(參見製備例，方法 2，實例(3))。PCT/EP 2007/002386 亦敘述藉由令 4-[(2-氟乙基)胺基]呋喃-2(5H)-酮與 2-氯-5-氯甲基吡啶進行反應，而製備出諸如 4-[[[(6-氯吡啶-3-基)甲基](3,3-二氯丙-2-烯-1-基)胺基]呋喃-2(5H)-酮等 4-胺基丁-2-烯酸內酯的方法(參見製備例，方法 3，實例(4))。該等反應較佳為在具有鋰或鈉之氫化物下進行。這些材料通常成本高昂，同時基於安全理由而不易操作。相對而言，依據本發明之方法係使用 NaOH 等從安全性之角度而言較為容易操作的價廉鹼類。

本發明之一個目的在於提供一種新穎且具經濟可行性的方法，以製備 4-胺基丁-2-烯酸內酯化合物以及供此種方法使用之起始化合物。

【發明內容】

因此，本發明提供一種用以製備具有通式(IVa)或(IVb)之化合物的方法



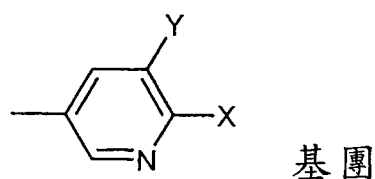
其中

A 為吡啶-2-基或吡啶-4-基，或為任擇地被氟、氯、溴、甲基、三氟甲基或三氟甲氧基所 6-取代的吡啶-3-基，或為任擇地被氯或甲基所 6-取代的嘧啶-3-基，或為嘧啶-3-基，或為 2-氯嘧啶-5-基，抑或為任擇地被氯或甲基所 2-取代的 1,3-噁唑-5-基，或是

A 為一任擇地被氟、氯、溴、氰基、硝基、C₁-C₄-烷基(任擇地被氟及/或氯所取代)、C₁-C₃-烷基硫基(任擇地被氟及/或氯所取代)或 C₁-C₃-烷基磺基(任擇地被氟及/或氯所取代)所取代的嘧啶基、吡嗪基、噻吩基、呋唑基、異呋唑基、1,2,4-呋二唑基、異噻唑基、1,2,4-三唑基或 1,2,5-噁二唑基基團，

或是

A 為一個



其中

X 為鹵素、烷基或鹵烷基，

Y 為鹵素、烷基、鹵烷基、鹵烷氧基、疊氮基或氰基，

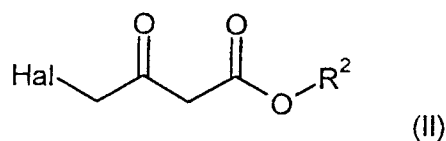
R¹ 為烷基、鹵烷基、烯基、鹵烯基、炔基、環烷基、環
5 烷基烷基、鹵環烷基、烷氧基、烷氧基烷基、鹵環烷
基烷基或芳烷基，

R² 為 C₁-C₁₂-烷基、C₅-C₈-芳基或芳烷基，較佳為 C₁-C₆-
烷基，更佳為甲基或乙基，以及

Hal 為氯、溴或碘，

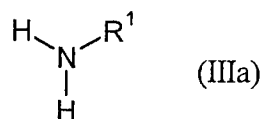
該方法之特徵在於：

令具有通式(II)之 4-鹵乙醯乙酸酯



其中 R² 和 Hal 各如前所界定者，

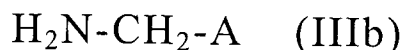
(a) 與一具有下式(IIIa)之胺進行反應，以得到式(IVa)化
15 合物，



其中 R¹ 係如前所界定者，

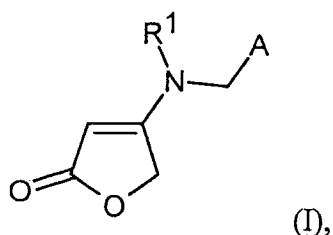
或是

(b) 與一具有下式(IIIb)之胺進行反應，以得到式(IVb)化
20 合物，



其中 A 係如前所界定者。

本發明更提供一種用以製備具有通式(I)之 4-胺基丁-2-烯酸內酯的方法

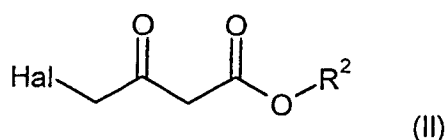


其中

5 A 和 R^1 各如前所界定者，

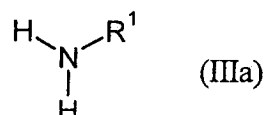
該方法之特徵在於：

令具有通式(II)之 4-鹵乙醯乙酸酯

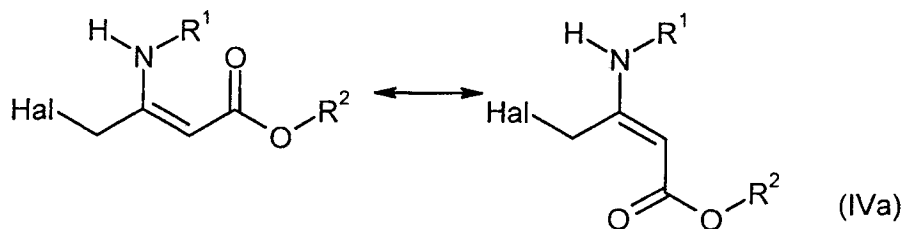


其中 R^2 和 Hal 各如前所界定者，

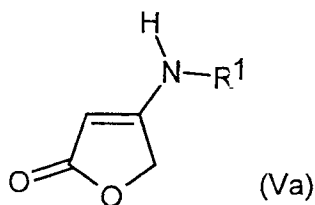
10 (a) 與一具有下式(IIIa)之胺進行反應，



其中 R^1 係如前所界定者，以得到一具有下式(IVa)之化合物



15 隨後令式(IVa)化合物在一溶劑的存在之下進行熱環化反應，以得到一具有下式(Va)之化合物

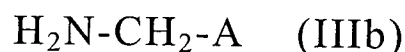


以及在此最終步驟中令式(Va)化合物與一具有下式(VIa)之化合物進行反應，以得到式(I)化合物

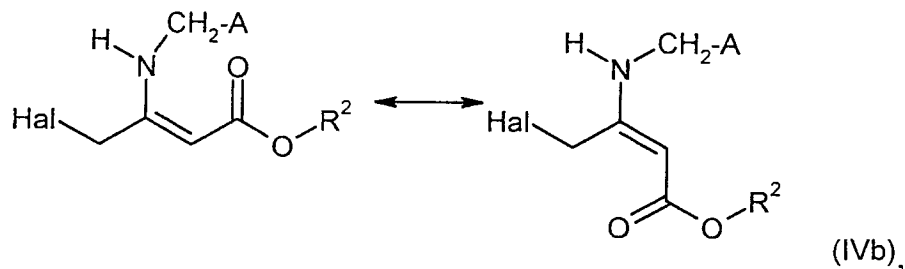


5 其中 A 係如前所界定者，且 E 為一離去基；
或是

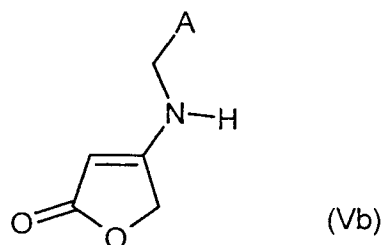
(b) 與一具有下式(IIIb)之胺進行反應，



其中 A 係如前所界定者，以得到一具有下式(IVb)之化合物



隨後令式(IVb)化合物在一溶劑的存在之下進行熱環化反應，以得到一具有下式(Vb)之化合物



15 以及在此最終步驟中令式(Vb)化合物與一具有下式(VIb)之化合物進行反應，以得到式(I)化合物

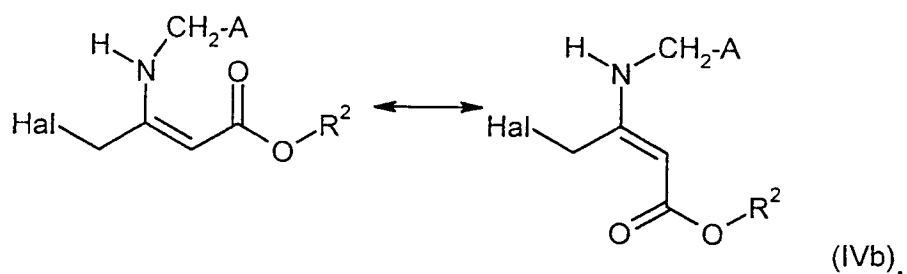
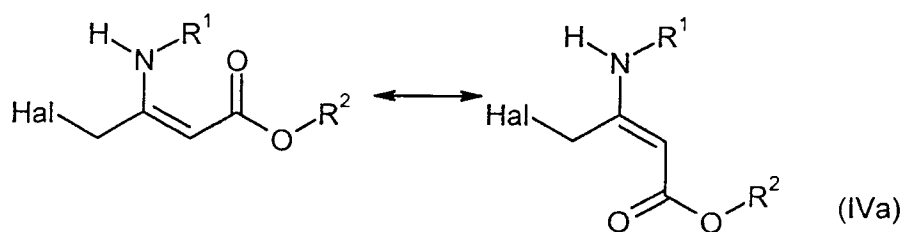
R^1-E (VIb)

其中 R^1 係如前所界定者，且 E 為一離去基。

可行的離去基 E 為氯、溴或碘等鹵素，或是甲磺酸鹽、甲苯磺酸鹽或 SO_2Me 等經活化之羥基化合物。

令人意外地，在本發明之條件下可以極佳產率製備出高純度之式(I) 4-胺基丁-2-烯酸內酯，致使依據本發明之方法克服了先前所述之缺點。相較於經由 4-氯乙醯乙酸酯與胺進行反應來製造的習知方法(Heterocycles, Vol. 27, No. 8, 1988, 1907-1923)，依據本發明之方法的產率加倍。相較於 WO 2007115644 中所述用以製備 4-胺基丁-2-烯酸內酯的方法(參見前述內容)，依據本發明之方法的產率亦顯著增加。

本發明更提供具有下式(IVa)或(IVb)之化合物



其中

Hal 為氯，以及

R^1 、A 和 R^2 各如前所界定者。

依據本發明方法所製得的產物係總括性地以式(I)來界定。前述式(I)中所示基團的較佳、特佳和極佳取代基及範圍係闡述於後。

A 較佳為 6-氟吡啶-3-基、6-氯吡啶-3-基、6-溴吡啶-3-基、6-甲基吡啶-3-基、6-三氟甲基吡啶-3-基、6-三氟甲氧基吡啶-3-基、6-氯-1,4-噻吡啶-3-基、6-甲基-1,4-噻吡啶-3-基、2-氯-1,3-噻唑-5-基或 2-甲基-1,3-噻唑-5-基、2-氯嘧啶-5-基、2-三氟甲基嘧啶-5-基、5,6-二氟吡啶-3-基、5-氯-6-氟吡啶-3-基、5-溴-6-氟吡啶-3-基、5-碘-6-氟吡啶-3-基、5-氯-6-氯吡啶-3-基、5,6-二氯吡啶-3-基、5-溴-6-氯吡啶-3-基、5-碘-6-氯吡啶-3-基、5-氯-6-溴吡啶-3-基、5-氯-6-溴吡啶-3-基、5,6-二溴吡啶-3-基、5-氟-6-碘吡啶-3-基、5-氯-6-碘吡啶-3-基、5-溴-6-碘吡啶-3-基、5-甲基-6-氟吡啶-3-基、5-甲基-6-氯吡啶-3-基、5-甲基-6-溴吡啶-3-基、5-甲基-6-碘吡啶-3-基、5-二氟甲基-6-氟吡啶-3-基、5-二氟甲基-6-氯吡啶-3-基、5-二氟甲基-6-溴吡啶-3-基或 5-二氟甲基-6-碘吡啶-3-基。

R¹ 較佳為任擇地被氟所取代之 C₁-C₅-烷基、C₂-C₅-烯基、C₃-C₅-環烷基、C₃-C₅-環烷基烷基或烷氧基烷基。

A 更佳為 6-氟吡啶-3-基、6-氯吡啶-3-基、6-溴吡啶-3-基、6-氯-1,4-噻吡啶-3-基、2-氯-1,3-噻唑-5-基、2-氯嘧啶-5-基、5-氯-6-氯吡啶-3-基、5,6-二氯吡啶-3-基、5-溴-6-氯吡啶-3-基、5-氯-6-溴吡啶-3-基、5-氯-6-溴

吡啶-3-基、5,6-二溴吡啶-3-基、5-甲基-6-氯吡啶-3-基、5-氯-6-碘吡啶-3-基或5-二氟甲基-6-氯吡啶-3-基基團。

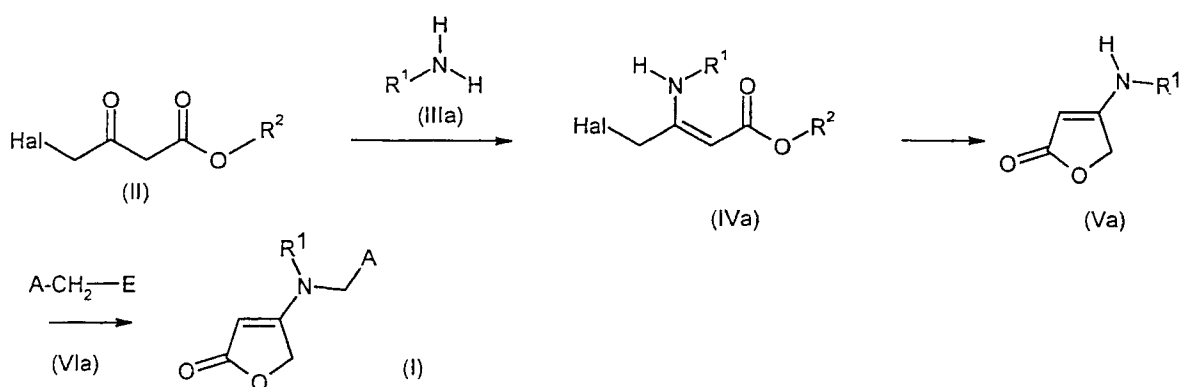
R^1 更佳為甲基、乙基、丙基、乙烯基、烯丙基、炔丙基、環丙基、烷氧基烷基、2-氟乙基、2,2-二氟乙基或2-氟環丙基。

A 最佳為6-氟吡啶-3-基、6-氯吡啶-3-基、6-溴吡啶-3-基、2-氯-1,3-噻唑-5-基、5-氟-6-氯吡啶-3-基、5-氟-6-溴吡啶-3-基或5,6-二氯吡啶-3-基基團。

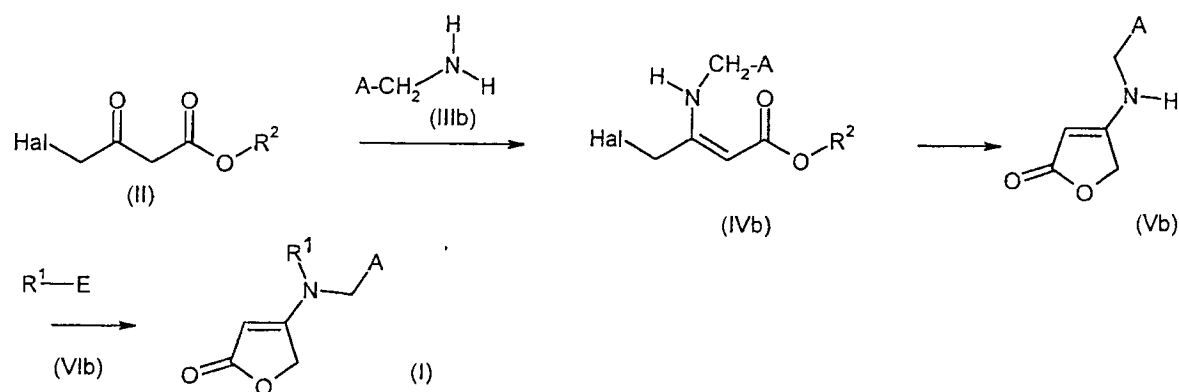
R^1 最佳為甲基、乙基、正丙基、正丙-2-烯基、正丙-2-炔基、環丙基、甲氧基乙基、2-氟乙基或2,2-二氟乙基。

依據本發明之方法可藉由下列流程3a及3b來表示：

流程 3a



流程 3b



就本發明而言，「烷基」係界定為直鏈或分支之 C_{1-12} 烷基，例如甲基、乙基、正-或異丙基、正-、異-、二級-或三級-丁基、正戊基、正己基、正庚基、正辛基、正壬基、正癸基、正十一基、正十二基及其他烷基；較佳者為 C_{1-6} 烷基，且尤以 C_{1-4} 烷基為佳。

「烯基」係界定為具有至少一個雙鍵的直鏈或分支之 C_{2-12} 烯基，例如乙烯基、烯丙基、1-丙烯基、異丙烯基、1-丁烯基、2-丁烯基、3-丁烯基、1,3-丁二烯基、1-戊烯基、2-戊烯基、3-戊烯基、4-戊烯基、1,3-戊二烯基、1-己烯基、2-己烯基、3-己烯基、4-己烯基、5-己烯基、1,4-己二烯基及其他烯基；較佳者為 C_{2-6} 烯基，且尤以 C_{2-4} 烯基為佳。

「炔基」係界定為具有至少一個三鍵且任擇地另外具有一或多個雙鍵的 C_{3-12} 炔基，例如乙炔基、1-丙炔基、炔丙基；較佳者為 C_{3-6} 炔基，且尤以 C_{3-4} 炔基為佳。

在「烷氧基」、「烷氧基烷基」、「鹵烷基」、「環烷基烷基」、「鹵環烷基烷基」、「芳烷基」基團和類似基團中之各個烷基構成部分係如同前述針對「烷基」所界定者。此亦

同樣地適用於含有一烯基或炔基構成部分的基團。

「環烷基」係界定為 C_{3-8} 烷基，例如環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、環辛基及類似基團；較佳者為 C_{3-6} 環烷基。

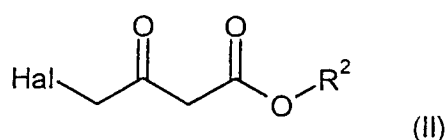
5 「芳基」係界定為一具有 6 至 14 個碳原子的芳族基團；較佳者為苯基。

「芳烷基」係界定為例如苄基、苯基乙基或 α -甲基苄基；較佳者為苄基。

「鹵素」係界定為氟、氯、溴或碘；較佳者為氟或氯。

10 在「鹵烷基」、「鹵烯基」、「鹵炔基」、「鹵環烷基」、「鹵環烷基烷基」基團和類似基團中之各個鹵素構成部分係如同前述針對「鹵素」所界定者。

本發明所使用之 4-鹵乙醯乙酸酯為具有通式(II)的化合物：



15 其中 R^2 為 C_1 - C_{12} -烷基、 C_5 - C_8 -芳基或烷芳基，較佳為 C_1 - C_6 烷基，更佳為甲基或乙基，以及 Hal 為 Cl、Br 或 I，較佳為 Cl 或 Br，更佳為 Cl。

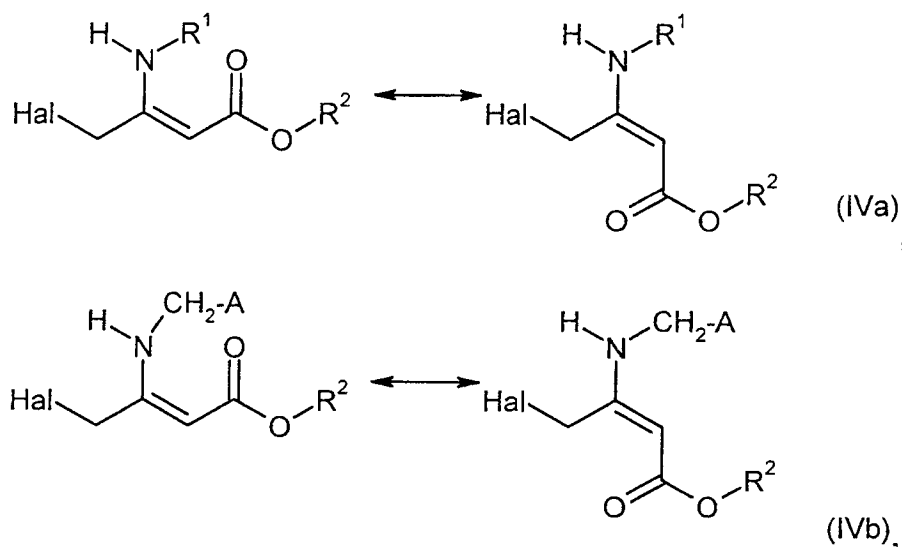
20 該 4-鹵乙醯乙酸酯化合物係在商業上可購得或是可藉由文獻所載方法而容易地製得 (Organic Syntheses (1973), 53, 1882；美國專利第 4,468,356 號)。

該 4-鹵乙醯乙酸酯可在一溶劑的存在下抑或是在塊體的形式下與具有式(IIIa)或(IIIb)的胺進行反應，而得到

具有式(IVa)或(IVb)的化合物。較佳為在一溶劑內進行該反應。舉例而言，適用的溶劑係選自於由下列所構成之群組中：脂族和芳族烴，例如正己烷、苯、甲苯和二甲苯，其可被氟和氯原子所取代，例如二氯甲烷(methylene chloride)、二氯甲烷(dichloromethane)、三氯甲烷、四氯化碳、氟苯、氯苯或二氯苯；醚類，例如乙醚、苯醚、甲基三級丁基醚、異丙乙醚、二噁烷、二甲氧乙烷或 THF；腈類，例如甲腈、丁腈或苯腈；以及醇類，例如乙醇或異丙醇。較佳的溶劑為甲苯或是由甲苯與乙醇所構成之混合物。

式(IIIa)或(IIIb)的胺係在商業上可購得或是可藉由文獻所載方法而容易地製得（例如 2-氟乙胺：美國專利第 4030994 號(1977)；3-氟-正丙胺：美國專利第 6252087 B1 號；3,3-二氟烯丙胺氫氯酸鹽：WO 2001/007414 A1；3,3-二氯烯丙胺：DE 2747814；2-氯-2-氟環丙胺、2,2-二氯環丙胺：K. R. Gassen, B. Baasner, J. Fluorine Chem. 49, 127-139, 1990；式(IIIa)或(IIIb)化合物，其中 R¹ 為烷基、一級胺：參見諸如 Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie [Methods of Organic Chemistry], vol. XI/1, 4th ed. 1957, Georg Thieme Verlag Stuttgart, p. 648；M. L. Moore in “The Leuckart Reaction” in: Organic Reaction, vol. 5, 2nd ed. 1952, New York, John Wiley & Sons, Inc. London)。

式(IVa)或(IVb)化合物係呈 E/Z 混合物的形式。



為使式(II)化合物與式(IIIa)或(IIIb)的胺進行反應，可任擇地添加一種路易士酸做為催化劑。該催化劑的實例為乙酸、對-甲苯磺酸和三氟乙酸。較佳為使用乙酸。

式(III)的胺亦可以鹽之形式來使用。此舉可免除路易士酸的添加或是降低其添加量。

式(II)化合物與式(IIIa)或(IIIb)之胺的反應可在減壓、常壓或高壓下以及於 -20°C 至 200°C 之溫度下進行；較佳為令該反應在常壓以及 -20°C 至 60°C 之溫度下進行，更佳為在 10°C 至 40°C ，且尤以在 10°C 至 30°C 之溫度下進行為佳。因此，本發明亦提供一種用以製備式(IVa)或(IVb)化合物或是用以製備式(I)化合物的方法，其中式(II)化合物係在 -20°C 至 60°C 下與式(IIIa)之胺或(IIIb)之胺進行反應。反應時間介於0.5至10小時之間；較長的反應時間不會具有不良效果。溶劑可藉由蒸餾或在減壓下於 20°C 至 35°C 之溫度下進行處理而除去。

式(IVa)或(IVb)化合物環化成為式(Va)或(Vb)化合物

的反應可在一惰性溶劑內進行。舉例而言，適用的溶劑係選自於由下列所構成之群組中：脂族和芳族烴，例如正己烷、苯、甲苯和二甲苯，其可被氟和氯原子所取代，例如二氯甲烷、二氯甲烷、三氯甲烷、四氯化碳、氟苯、氯苯或二氯苯；醚類，例如苯醚、甲基三級丁基醚、異丙乙醚、二噁烷、二甲氧乙烷或 THF；腈類，例如甲腈、丁腈或苯腈。較佳者為甲苯。

式(IVa)或(IVb)化合物環化成為式(Va)或(Vb)化合物的反應可在減壓、常壓或高壓下以及於-20°C至200°C且較佳為於40°C至150°C之溫度下進行。因此，本發明亦提供一種用以製備式(I)化合物的方法，其中在40°C至150°C下，式(IVa)化合物被熱環化成為式(Va)化合物，以及式(IVb)化合物被熱環化成為式(Vb)化合物。反應時間介於1小時至10小時之間；較長的反應時間不會具有不良效果。式(Va)或(Vb)化合物係藉由結晶或藉由移除溶劑來單離。

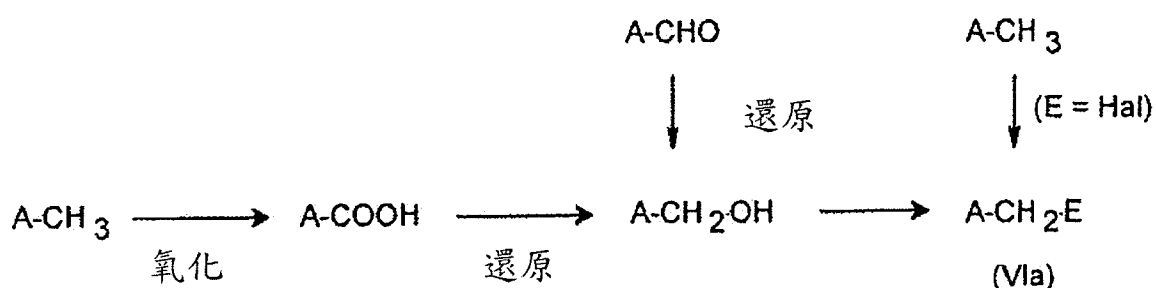
式(I)之4-胺基丁-2-烯酸內酯係藉由令式(Va)化合物與式(VIa)化合物進行反應或是藉由令式(Vb)化合物與式(VIb)化合物進行反應來製備。

某些式(VIa)化合物在商業上可購得，而某些則為習知且可藉由習知方法來獲得(例如2-氯-5-氯甲基-1,3-噻唑：DE 3 631 538 (1988)，EP 446 913 (1991)，EP 780 384 (1997)，EP 775 700 (1997)，EP 794 180 (1997)，WO 9 710 226 (1997)；6-氯-3-氯甲基吡啶：DE 3 630 046 A1 (1988)，EP 373 464 A2 (1990)，EP 373 464 A2 (1990)，EP 393 453

A2 (1990), EP 569 947 A1 (1993); 6-氯-3-溴甲基吡啶: I. Cabanal-Duvillard et al., Heterocycl. Commun. 5, 257-262 (1999); 6-溴-3-氯甲基吡啶、6-溴-3-羥基甲基吡啶: 美國專利第 5 420 270 A (1995); 6-氯-3-氯甲基吡啶: J. A. Pesti et al., J. Org. Chem. 65, 7718-7722 (2000); 6-甲基-3-氯甲基吡啶: EP 302389 A2, E. v der Eycken et al., J. Chem. Soc., Perkin Trans 2 5, 928-937 (2002); 6-三氯甲基-3-氯甲基吡啶: WO 2004/082616 A2; 2-氯-5-氯甲基吡啶: JP 05239034 A2)。

用以製備式(VIa)化合物的一般方法被重新繪製於流程 4 如下:

流程 4



E = Hal, 諸如氯、溴、碘; 甲磺酸、甲苯磺酸或 SO_2Me

A = 如前所界定

例如, 雜環羧酸(A-COOH)可藉由文獻所載方法來轉換成為對應的雜環羥甲基化合物(A-CH₂-OH), 再藉由文獻所載方法來轉換成為經活化的雜環羥甲基化合物

(A-CH₂-E, E = 甲 苯 磺 酸、甲 磺 酸)或 雜 環 鹵 甲 基 化 合 物 (A-CH₂-E, E = Hal)。後者亦可利用文獻所揭露之適當鹵化劑而從含有甲基的對應雜環化合物(A-CH₃)製得。

某些式(VIb)化合物可在商業上購得(例如氯化二氟甲烷、1-溴-2-氟乙烷、2-溴-1,1-二氟乙烷、2-溴-1-氯-1-氟乙烷、1-溴-3-氟丙烷、3-溴-1,1-二氟丙-1-烯)，或是藉由文獻所載方法製得(例如 3-溴-1,1-二氟丙-1-烯：WO 8800183 A1 (1988)；通式(VIb)化合物，其中 E 為鹵素，例如氯、溴和碘：Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie, vol. V/3, Georg Thieme Verlag Stuttgart, p. 503 and vol. V/4 p. 13, 517；E¹ 為甲磺酸：Crossland, R. K., Servis, K. L. J. Org. Chem. (1970), 35, 3195；E 為甲 苯 磺 酸：Roos, A. T. et al., Org. Synth., Coll. Vol. I, (1941), 145；Marvel, C. S., Sekera, V. C. Org. Synth., Coll. Vol. III, (1955), 366。

合適的離去基 E 為在一般反應條件下具有適當離核性的基團。舉例而言，諸如氯、溴或碘等鹵素或是甲磺酸、甲 苯 磺 酸 或 SO₂Me 被列舉為合適的離去基。較佳者為氯、溴或甲磺酸。

該反應較佳為在鹼的存在下進行。合適的鹼為常用於此類反應的有機和無機鹼。舉例而言，較佳為運用選自於下列所構成的群組中之鹼：鹼金族金屬或鹼土族金屬的氫化物、氫氧化物、醯胺、烷氧化物、乙酸鹽、氟化物、磷酸鹽、碳酸鹽和碳酸氫鹽。特佳者為胺化鈉、氫化鈉、二異丙胺鋰、甲氧化鈉、三級丁氧化鉀、氫氧化鈉、氫氧化

鉀、乙酸钠、磷酸钠、磷酸钾、氟化钾、氟化铯、碳酸钠、碳酸钾、碳酸氢钾、碳酸氢钠和碳酸铯。絕佳者為氫氧化鈉和氫氧化鉀。因此，本發明亦提供一種用以製備式(I)化合物的方法，其中在氫氧化鈉和氫氧化鉀的存在下，令式(Va)化合物與式(VIa)化合物進行反應而得到式(I)化合物，以及令式(Vb)化合物與式(VIb)化合物進行反應而得到式(I)化合物。三級胺亦為較佳者，例如三甲胺、三乙胺、三丁胺、N,N-二甲苯胺、N,N-二甲苄胺、吡啶、諸如 2-甲基-5-乙基吡啶等烷基吡啶、N-甲基哌啶、N-甲基吡咯酮、N,N-二甲基胺基吡啶、二吡二環辛烷(DABCO)、二吡二環壬烯(DBN)和二吡二環十一烯(DBU)。

所使用的鹼相對於式(Va)或(Vb)特窗酸鹽胺的莫耳數比為例如 0.5-10，較佳為 0.9-6，更佳為 1.0-2。原則上可使用更為大量的鹼，但其無法獲致一較佳具體例且基於成本因素有不利之處。

所使用的式(VIa)或(VIb)烷基化劑相對於式(Va)或(Vb)特窗酸鹽胺的莫耳數比為例如 0.5-3，較佳為 0.9-2，更佳為 1.0-1.5。原則上可使用更為大量的烷基化劑，但其無法獲致一較佳具體例且基於成本因素有不利之處。

如若適合，在式(Va)或(Vb)特窗酸鹽胺與式(VIa)或(VIb)烷基化劑所進行的反應中，可使用一諸如四級銨或鎘化合物的相轉移催化劑。

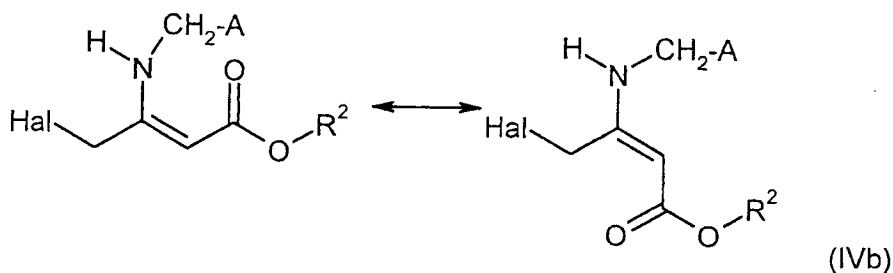
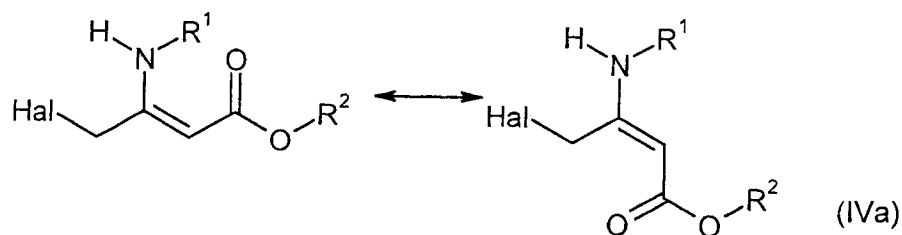
式(Va)或(Vb)特窗酸鹽胺可在塊體的形式下抑或是在一溶劑的存在下與式(VIa)或(VIb)烷基化劑進行反應；較

佳為令該反應在一溶劑內進行，而該溶劑係選自於在一般反應條件下呈惰性的習用溶劑。較佳者為脂族、環脂族或芳族烴，例如石油醚、己烷、庚烷、環己烷、甲基環己烷、苯、甲苯、二甲苯或十氫萘；鹵化烴，例如氯苯、二氯苯、二氯甲烷、氯仿、四氯化碳、二氯乙烷或三氯乙烷；醚類，例如乙醚、異丙醚、甲基三級丁基醚(MTBE)、甲基三級戊基醚、二噁烷、四氫呋喃、甲基-THF、1,2-二甲氧乙烷、1,2-二乙氧乙烷或苯甲醚；腈類，例如乙腈、丙腈、正-或異丁腈或苯腈；醯胺，例如 N,N-二甲基甲醯胺(DMF)、N,N-二甲基乙醯胺、N-甲基甲醯苯胺、N-甲基吡咯酮(NMP)；或是此等之混合物。

式(Va)或(Vb)季酮酸醯胺與式(VIa)或(VIb)烷基化劑的反應可在減壓、常壓或高壓下以及於 0°C 至 150°C 之溫度下進行；較佳為令該反應在常壓下以及於 10°C 至 90°C 之溫度下進行。反應時間介於 1 小時至 30 小時之間；較長的反應時間不會具有不良效果。

式(I)之 4-胺基丁-2-烯酸內酯的最終純化係藉由習用純化法來進行。較佳為藉由結晶來進行純化。

本發明另提供具有式(IVa)及(IVb)的化合物，其中 Hal 為 Cl。



依據本發明之用以製備式(I)之 4-胺基丁-2-烯酸內酯的方法以及供此製備用之起始材料係敘述於後續實例中，以進一步闡釋前載敘述內容。然而，這些實例不應從限制性的角度來加以解讀。

【實施方式】

製備例

實例 1

將 20.8 ml 的乙酸加入一由 300 克之 4-氯乙醯乙酸乙酯配於 519 ml 甲苯和 200 ml 乙醇內所構成的溶液中。在 10°C-30°C 下，逐滴添加一由 188.7 克甲胺配於乙醇內所構成的 33% 甲胺溶液，並施以冷卻。隨後，在室溫下將該混合物攪拌 8 小時，並在減壓下以及低達 35°C 之溫度下移除溶劑。得到 328 克的 4-氯-3-(甲基胺基)丁-2-烯甲酸乙酯，純度為 91% (此相當於 92% 之產率)。

^1H NMR (CDCl_3 , 298 K) δ : 1.25 t (3H), 3.01 d (3H), 4.00 s (1H), 4.10 q (2H), 4.67 s+ 4.96 s (1H) E/Z, 8.22 s (1H, NH)

5 實例 2

將 2 ml 的乙酸加入一由 30 克之 4-氯乙醯乙酸乙酯配於 90 ml 甲苯和 30 ml 乙醇內所構成的溶液中。在 10°C-30°C 下，逐滴添加 8.9 克之乙胺，並施以冷卻。隨後，在室溫下將該混合物攪拌 6 小時，並在減壓下以及低達 35°C 之溫度下移除溶劑。得到 33.7 克的 4-氯-3-(乙基胺基)丁-2-烯甲酸乙酯，純度為 88% (此相當於 98% 之產率)。

^1H NMR ($\text{DMSO } d_6$, 298 K) δ : 1.16 m (6H), 2.81 q + 2.96 q (2H) E/Z, 3.32 q (2H), 4.32 s (2H), 4.43 s + 4.70 s (1H) E/Z 8.3-9.3 broad (1H, NH)

15 實例 3

將 7 ml 的乙酸加入一由 100 克之 4-氯乙醯乙酸乙酯配於 300 ml 甲苯和 100 ml 乙醇內所構成的溶液中。在 10°C-30°C 下，逐滴添加 37.3 克之正丙胺，並施以冷卻。隨後，在室溫下將該混合物攪拌 9 小時，並在減壓下以及低達 35°C 之溫度下移除溶劑。得到 140.6 克的 4-氯-3-(正丙基胺基)丁-2-烯甲酸乙酯，純度為 76% (此相當於 88% 之產率)。

^1H NMR ($\text{DMSO } d_6$, 298 K) δ : 0.92 t (3H), 1.16 t (3H),

1.56 m (2H), 3.26 q (2H), 4.00 m (2H), 4.31 s (2H), 4.44 s +
4.72 s (1H) E/Z, 7.7-8.8 broad (1H, NH)

實例 4

5 將 7 ml 的乙酸加入一由 100 克之 4-氯乙醯乙酸乙酯
配於 300 ml 甲苯和 100 ml 乙醇內所構成的溶液中。在
10°C-30°C 下，逐滴添加 38.3 克之異丙胺，並施以冷卻。
隨後，在室溫下將該混合物攪拌 5 小時，並在減壓下以及
10 低達 35°C 之溫度下移除溶劑。得到 141.8 克的 4-氯-3-(異
丙基胺基)丁-2-烯甲酸乙酯，純度為 70% (此相當於 82%
之產率)。

^1H NMR (DMSO d_6 , 298 K) δ : 1.16 t (3H), 1.21 d (6H),
3.26 q (2H), 4.00 m (1H), 4.34 s (2H), 4.44 s + 4.69 s (1H)
E/Z, 7.7-9.0 broad (1H, NH)

實例 5

15 將 6.7 ml 的乙酸加入一由 100 克之 4-氯乙醯乙酸乙
酯配於 300 ml 甲苯和 100 ml 乙醇內所構成的溶液中。在
10°C-30°C 下，逐滴添加 48.3 克之正丁胺，並施以冷卻。
20 隨後，在室溫下將該混合物攪拌 8 小時，並在減壓下以及
低達 35°C 之溫度下移除溶劑。得到 136.6 克的 4-氯-3-(正
丁基胺基)丁-2-烯甲酸乙酯，純度為 89% (此相當於 94%
之產率)。

^1H NMR (DMSO d_6 , 298 K) δ : 0.92 t (3H), 1.16 t (3H),

1.35 m (2H), 1.52 m (2H), 3.29 q (2H), 4.01 m (2H), 4.44 s + 4.72 s (1H) E/Z, 7.7-8.5 broad (1H, NH)

實例 6

5 將 6.7 ml 的乙酸加入一由 100 克之 4-氯乙醯乙酸乙酯配於 300 ml 甲苯和 100 ml 乙醇內所構成的溶液中。在 10°C-30°C 下，逐滴添加 47.4 克之異丁胺，並施以冷卻。隨後，在室溫下將該混合物攪拌 8 小時，並在減壓下以及低達 35°C 之溫度下移除溶劑。得到 140.8 克的 4-氯-3-(異
10 丁基胺基)丁-2-烯甲酸乙酯，純度為 79% (此相當於 86% 之產率)。

^1H NMR (DMSO d_6 , 298 K) δ : 0.91 t (3H), 0.93 t (3H), 1.17 t (3H), 1.78 m (1H), 3.12 t (2H), 4.02 q (2H), 4.31 s (2H), 4.44 s + 4.69 s (1H) E/Z, 8.0-8.5 broad (1H, NH)

實例 7

將 6.7 ml 的乙酸加入一由 100 克之 4-氯乙醯乙酸乙酯配於 300 ml 甲苯和 100 ml 乙醇內所構成的溶液中。在 10°C-30°C 下，逐滴添加 46.5 克之 2-甲氧基乙胺，並施以冷卻。隨後，在室溫下將該混合物攪拌 8 小時，並在減壓下以及低達 35°C 之溫度下移除溶劑。得到 140.8 克的 4-
20 氯-3-(2-甲氧基乙基胺基)丁-2-烯甲酸乙酯，純度為 88% (此相當於 95%之產率)。

^1H NMR (DMSO d_6 , 298 K) δ : 1.16 t (3H), 3.27 d (2H),

3.37 s (3H), 3.46 d (2H), 3.99 m (2H), 4.32 s (2H), 4.49 s + 4.72 s (1H) E/Z, 7.7-8.5 broad (1H, NH)

實例 8

5 將 6.7 ml 的乙酸加入一由 100 克之 4-氯乙醯乙酸乙酯配於 300 ml 甲苯和 100 ml 乙醇內所構成的溶液中。在 10°C-30°C 下，逐滴添加 65.7 克之苺胺，並施以冷卻。隨後，在室溫下將該混合物攪拌 8 小時，並在減壓下以及低達 35°C 之溫度下移除溶劑。得到 157.8 克的 4-氯-3-(苺基胺基)丁-2-烯甲酸乙酯，純度為 50% (此相當於 52%之產率)。

¹H NMR (DMSO d₆, 298 K) δ: 1.11 t (3H), 3.95 q (2H), 4.24 d (2H), 4.34 s (2H), 4.44 s + 4.72 s (1H) E/Z, 7.20-7.40 m (5H), 8.3-8.8 broad (1H, NH)

實例 9

20 將 0.15 ml 的乙酸加入一由 2.1 克之 4-氯乙醯乙酸乙酯配於 12 ml 甲苯內所構成的溶液中。在 10°C-30°C 下，逐滴添加被溶解於 4 ml 乙醇內的 2 克 2-氯-5-(胺基甲基)吡啶，並施以冷卻。隨後，在室溫下將該混合物攪拌 8 小時，並在減壓下以及低達 35°C 之溫度下移除溶劑。得到 4.2 克的 4-氯-3-([6-氯吡啶-3-基]甲基)胺基)丁-2-烯甲酸乙酯，純度為 86% (此相當於 98%之產率)。

¹H NMR (CDCl₃, 298 K) δ: 1.26 t (3H), 3.98 s (2H),

4.13 q (2H), 4.56 d (2H), 4.79 s + 4.99 s (1H) E/Z, 7.35 d (1H), 7.64 d (1H), 8.35 d (1H), 8.5-8.7 broad (1H, NH)

實例 10

5 將 13.3 ml 的乙酸加入一由 197.2 克之 4-氯乙醯乙酸乙酯配於 1080 ml 甲苯內所構成的溶液中。在 10°C-30°C 下，逐滴添加被溶解於 360 ml 乙醇內的 100 克 2,2-二氟乙胺，並施以冷卻。隨後，在室溫下將該混合物攪拌 8 小時，並在減壓下以及低達 35°C 之溫度下移除溶劑。得到 278 10 克的 4-氯-3-(2,2-二氟乙基胺基)丁-2-烯甲酸乙酯，純度為 93% (此相當於 98%之產率)。

^1H NMR (DMSO d_6 , 298 K) δ : 1.17 t (3H), 3.73 m (2H), 4.04 q (2H), 4.36 s (2H), 4.84 s (1H), 6.03 t + 6.16 t + 6.31 t (1H, CHF_2), 8.2-8.4 t (broad) (1H, NH)

實例 11

20 將 328.8 克之 4-氯-3-(甲基胺基)丁-2-烯甲酸乙酯(實例 1)懸浮於 519 克之甲苯內，並將該懸浮液迴流加熱 4 小時。隨後，令該懸浮液冷卻至 20°C，將固體予以濾除，並利用 150 ml 甲苯及 150 ml 乙醇洗滌之。得到 142 克之 4-(甲基胺基)呋喃-2(5H)-酮，純度為 95% (此相當於 71%之產率)。

^1H NMR (DMSO d_6 , 298 K) δ : 2.71 d (3H), 4.50 s (1H), 4.60 s (2H), 7.2-7.7 broad (1H, NH)

實例 12

將 37.5 克之 4-氯-3-(乙基胺基)丁-2-烯甲酸乙酯(實例 2)懸浮於 86.5 克之甲苯內，並予以迴流加熱 2 小時。隨後，令該混合物冷卻至 20°C，並在減壓下移除溶劑。得到 25.5 克之 4-(乙基胺基)呋喃-2(5H)-酮，純度為 74% (此相當於 75%之產率)。

^1H NMR (DMSO d_6 , 298 K) δ : 1.12 t (3H), 3.07 m (2H), 4.51 s (1H), 4.60 s (2H), 7.4-7.7 broad (1H, NH)

實例 13

將 140 克之 4-氯-3-(正丙基胺基)丁-2-烯甲酸乙酯(實例 3)溶解於 216 克之甲苯內，並將該溶液迴流加熱 2 小時。隨後，令該混合物冷卻至 20°C，並在減壓下移除溶劑。得到 100.3 克之 4-(正丙基胺基)呋喃-2(5H)-酮，純度為 86% (此相當於 89%之產率)。

^1H NMR (DMSO d_6 , 298 K) δ : 0.89 t (3H), 1.51 m (2H), 3.00 q (2H), 4.52 s (1H), 4.60 s (1H), 7.4-7.6 broad (1H, NH)

實例 14

將 50 克之 4-氯-3-(正丁基胺基)丁-2-烯甲酸乙酯(實例 5)溶解於 86 克之甲苯內，並將該溶液迴流加熱 2 小時。隨後，令該混合物冷卻至 20°C，並在減壓下移除溶劑。得到 40.7 克之 4-(正丁基胺基)呋喃-2(5H)-酮，純度為 86%

(此相當於 99%之產率)。

^1H NMR (DMSO d_6 , 298 K) δ : 0.89 t (3H), 1.33 m (2H), 1.50 m (2H), 3.01 q (2H), 4.51 s (1H), 4.59 s (2H), 7.4-7.7 broad (1H, NH)

5

實例 15

將 140 克之 4-氯-3-(異丁基胺基)丁-2-烯甲酸乙酯(實例 6)溶解於 216 克之甲苯內，並將該溶液迴流加熱 2 小時。隨後，令該混合物冷卻至 20°C，並在減壓下移除溶劑。得到 104 克之 4-(異丁基胺基)呋喃-2(5H)-酮，純度為 87% (此相當於 92%之產率)。

10

^1H NMR (DMSO d_6 , 298 K) δ : 0.89 d (6H), 1.79 m (1H), 2.84 t (2H), 4.52 s (1H), 4.61 s (2H), 7.4-7.7 broad (1H, NH)

15

實例 16

將 157 克之 4-氯-3-(苄基胺基)丁-2-烯甲酸乙酯(實例 8)溶解於 259 克之甲苯內，並將該溶液迴流加熱 4 小時。隨後，令該混合物冷卻至 20°C，將固體予以濾除，並利用 100 ml 甲苯洗滌之。得到 109 克之 4-(苄基胺基)呋喃-2(5H)-酮，純度為 92% (此相當於 86%之產率)。

20

^1H NMR (DMSO d_6 , 298 K) δ : 4.27 d (2H), 4.58 s (1H), 4.67 s (2H), 7.26-7.45 m (5H), 7.9-8.2 broad (1H, NH)

實例 17

將 18.8 克之 4-氯-3-([6-氯吡啶-3-基]甲基)胺基)丁-2-烯甲酸乙酯(實例 9)溶解於 86 克之甲苯內，並將該溶液迴流加熱 9 小時。隨後，令該混合物冷卻至 20°C，並在減壓下移除溶劑。得到 16.1 克之 4-([6-氯吡啶-3-基]甲基)胺基)呋喃-2(5H)-酮，純度為 96% (此相當於 87%之產率)。

^1H NMR (CDCl_3 , 298 K) δ : 4.33 d (2H), 4.66 s (1H), 4.72 s (2H), 6.5-6.7 broad (1H, NH), 7.32 d (1H), 7.63 d (1H), 8.34 d (1H)

實例 18

將 280 克之 4-氯-3-(2,2-二氟乙基胺基)丁-2-烯甲酸乙酯(實例 10)溶解於 709 克之甲苯內，並將該溶液迴流加熱 4 小時。隨後，令該混合物冷卻至 20°C，將固體予以濾除，並利用 100 ml 甲苯洗滌之。得到 183 克之 4-(二氟乙基胺基)呋喃-2(5H)-酮，純度為 97% (此相當於 96%之產率)。

^1H NMR ($\text{DMSO } d_6$, 298 K) δ : 3.44-3.59 m (2H), 4.65 s (1H), 4.77 s (2H), 6.60 t + 6.14 t + 6.28 t (1H, CHF_2), 7.4-7.9 broad (1H, NH)

實例 19

在室溫下，先將 30 克之 4-(甲基胺基)呋喃-2(5H)-酮(實例 11)饋入 450 ml 之二甲氧乙烷中。隨後，添加 12.6 克之氫氧化鈉，並於 40°C 下，計量添加 225 克之 2-氯-5-(氯

甲基)吡啶配於二甲氧乙烷內所構成的 20% 溶液。在 50°C 下，將該混合物再攪拌 6 小時。在減壓下實質移除溶劑，並將殘留物摻混於 300 ml 之水中。將固體予以濾除，利用 150 ml 之水加以洗滌，並在減壓下乾燥之。得到 58.7 克之 4-([6-氯吡啶-3-基]甲基)(甲基)胺基)呋喃-2(5H)-酮，純度為 94% (此相當於 87% 之產率)。

^1H NMR (DMSO d_6 , 298 K) δ : 2.88 s (3H), 4.47 s (2H), 4.74 s (1H), 4.89 s (2H), 7.52 d (1H), 7.78 d (1H), 8.37 s (1H)

實例 20

在室溫下，先將 6.3 克之 4-(苄基胺基)呋喃-2(5H)-酮 (實例 16) 饋入 75 ml 之二甲氧乙烷中。隨後，添加 1.1 克之氫氧化鈉，並於 40°C 下，計量添加 25.5 克之 2-氯-5-(氯甲基)吡啶配於二甲氧乙烷內所構成的 20% 溶液。在 50°C 下，將該混合物再攪拌 6 小時。在減壓下實質移除溶劑，並將殘留物摻混於 50 ml 之水和 50 ml 之二氯甲烷中。將有機相予以移離，並利用 50 ml 之二氯甲烷再次萃取水相。利用硫酸鈉來乾燥經併合的二氯甲烷相，並在減壓下移除溶劑。得到 8 克之 4-{苄基[(6-氯吡啶-3-基)甲基]胺基}呋喃-2(5H)-酮 (此相當於 85% 之產率)。

^1H NMR (乙腈- d_3) δ : 4.40 (s, 4H), 4.71 (s, 1H) 4.87 (s, 2H) 7.23 (d, $J=7.37$ Hz, 2H) 7.28-7.33 (m, 1H), 7.33-7.38 (m, 3H) 7.61 (dd, $J=8.25, 2.64$ Hz, 1H) 8.20 (d, $J=2.20$ Hz,

1H)

實例 21

在室溫下，先將 6.3 克之 4-(苄基氨基)呋喃-2(5H)-酮
(實例 16)饋入 75 ml 之二甲氧乙烷中。隨後，添加 1.3 克
之氫氧化鈉，並於 40°C 下，計量添加 34.4 克之 2-氯-5-(氯
甲基)-1,3-噻唑配於二甲氧乙烷內所構成的 15%溶液。在
50°C 下，將該混合物再攪拌 6 小時。在減壓下實質移除溶
劑，並將殘留物摻混於 50 ml 之水和 50 ml 之二氯甲烷中。
將有機相予以移離，並利用 50 ml 之二氯甲烷再次萃取水
相。利用硫酸鈉來乾燥經併合的二氯甲烷相，並在減壓下
移除溶劑。得到 6.9 克之 4-{苄基[(2-氯-1,3-噻唑-5-基)甲
基]氨基}呋喃-2(5H)-酮 (此相當於 71%之產率)。

實例 22

在室溫下，先將 6.3 克之 4-(苄基氨基)呋喃-2(5H)-酮
(實例 16)饋入 75 ml 之二甲氧乙烷中。隨後，添加 1.1 克
之氫氧化鈉，並於 40°C 下，計量添加 4 克之苯甲醯氯。在
50°C 下，將該混合物再攪拌 7 小時。在減壓下實質移除溶
劑，並將殘留物摻混於 50 ml 之水和 50 ml 之二氯甲烷中。
將有機相予以移離，並利用 50 ml 之二氯甲烷再次萃取水
相。利用硫酸鈉來乾燥經併合的二氯甲烷相，並在減壓下
移除溶劑。得到 5.6 克之 4-(二苄基氨基)呋喃-2(5H)-酮 (此
相當於 68%之產率)。

【圖式簡單說明】

無

【主要元件符號說明】

5

無

發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※申請案號：97135545

※申請日：97.9.17

※IPC 分類：

C07D 307/58

2006.02

一、發明名稱：(中文/英文)

製備 4-胺基丁-2-烯酸內酯之方法(一)

PROCESS FOR PREPARING 4-AMINO BUT-2-ENOLIDES

二、中文發明摘要：

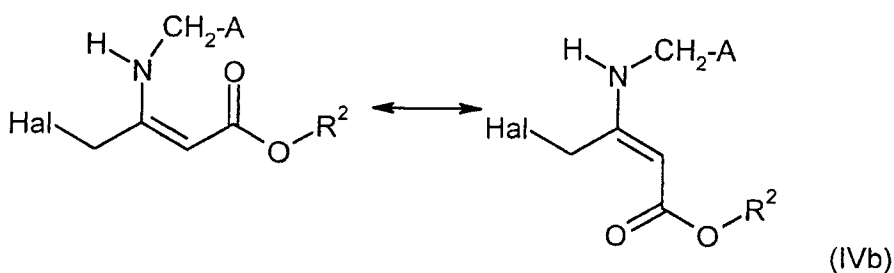
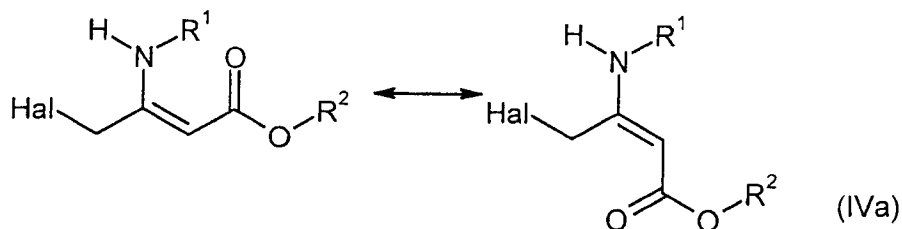
本發明關於一種用以製備 4-胺基丁-2-烯酸內酯之方法，亦關於依據本發明之方法中所經歷或是所使用的對應中間體和起始化合物。

三、英文發明摘要：

The present invention relates to a process for preparing 4-aminobut-2-enolides and also corresponding intermediates and starting compounds which are passed through or used in the process according to the invention.

七、申請專利範圍：

1. 一種用以製備式(IVa)或(IVb)之化合物的方法，



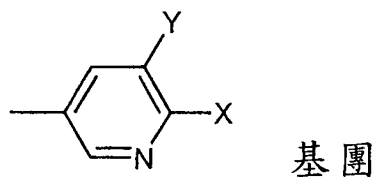
其中

A 為吡啶-2-基或吡啶-4-基，或為任擇地被氟、氯、溴、甲基、三氟甲基或三氟甲氧基所 6-取代的吡啶-3-基，或為任擇地被氯或甲基所 6-取代的嘧啶-3-基，或為嘧啶-3-基，或為 2-氯嘧啶-5-基，抑或為任擇地被氯或甲基所 2-取代的 1,3-噻唑-5-基，或是

A 為一任擇地被氟、氯、溴、氰基、硝基、C₁-C₄-烷基(任擇地被氟及/或氯所取代)、C₁-C₃-烷基硫基(任擇地被氟及/或氯所取代)或 C₁-C₃-烷基磺基(任擇地被氟及/或氯所取代)所取代的嘧啶基、吡唑基、噻吩基、呋唑基、異呋唑基、1,2,4-呋二唑基、異噻唑基、1,2,4-三唑基或 1,2,5-噻二唑基基團，

或是

A 為一個



其中

X 為鹵素、烷基或鹵烷基，

Y 為鹵素、烷基、鹵烷基、鹵烷氧基、疊氮基或氰基，

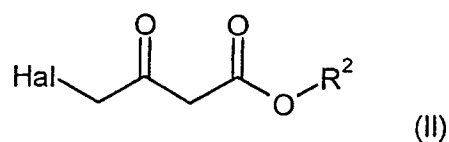
5 R^1 為烷基、鹵烷基、烯基、鹵烯基、炔基、環烷基、
環烷基烷基、鹵環烷基、烷氧基、烷氧基烷基、鹵
環烷基烷基或芳烷基，

R^2 為 C_1 - C_{12} -烷基、 C_5 - C_8 -芳基或芳烷基，較佳為 C_1 - C_6
烷基，更佳為甲基或乙基，以及

10 Hal 為 Cl、Br 或 I，較佳為 Cl 或 Br，更佳為 Cl，

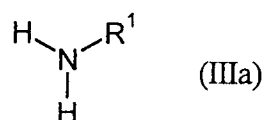
該方法之特徵在於：

令具有通式(II)之 4-鹵乙醯乙酸酯



其中 R^2 和 Hal 各如前所界定者，

15 (a) 與一具有下式(IIIa)之胺進行反應，以得到式(IVa)化
合物，

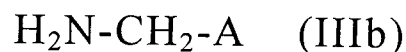


其中 R^1 係如前所界定者，

或是

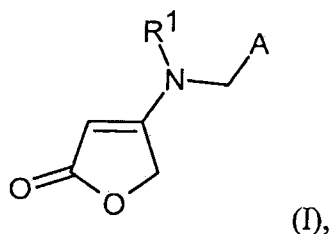
20 (b) 與一具有下式(IIIb)之胺進行反應，以得到式(IVb)化

合物，



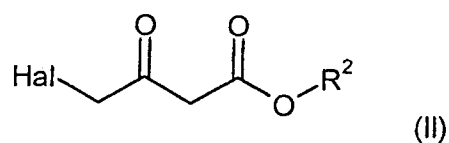
其中 A 係如前所界定者。

2. 一種用以製備式(I)之 4-胺基丁-2-烯酸內酯的方法，



其中 A 和 R¹ 各如申請專利範圍第 1 項中所界定者，
該方法之特徵在於：

令具有通式(II)之 4-鹵乙醯乙酸酯

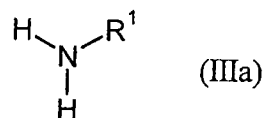


其中

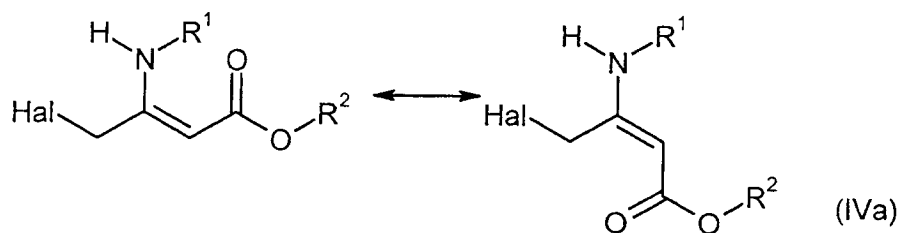
R² 為 C₁-C₁₂-烷基、C₅-C₈-芳基或芳烷基，較佳為 C₁-C₆
烷基，更佳為甲基或乙基，以及

Hal 為 Cl、Br 或 I，較佳為 Cl 或 Br，更佳為 Cl，

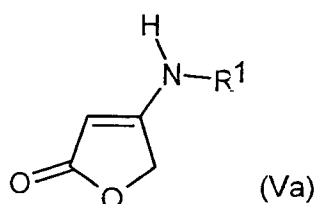
(a) 與一具有下式(IIIa)之胺進行反應，



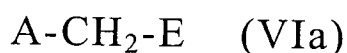
其中 R¹ 係如前所界定者，以得到具有一具有下式(IVa)
之化合物



隨後令該式(IVa)化合物在一溶劑的存在之下進行熱環化反應，以得到一具有下式(Va)之化合物

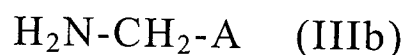


5 以及在最終步驟中令該式(Va)化合物與一具有下式(VIa)之化合物進行反應，以得到式(I)化合物

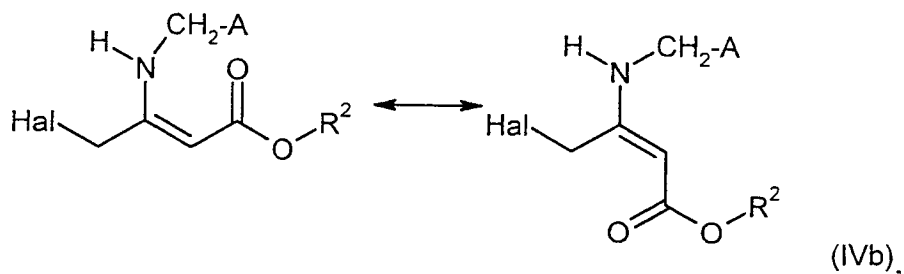


其中 A 係如前所界定者，且 E 為一離去基；
或是

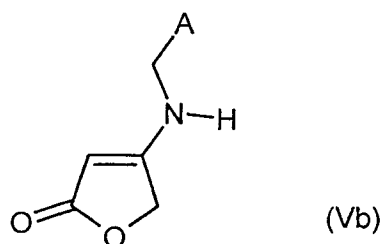
10 (b) 與一具有下式(IIIb)之胺進行反應，



其中 A 係如前所界定者，以得到一具有下式(IVb)之化合物



15 隨後令該式(IVb)化合物在一溶劑的存在之下進行熱環化反應，以得到一具有下式(Vb)之化合物

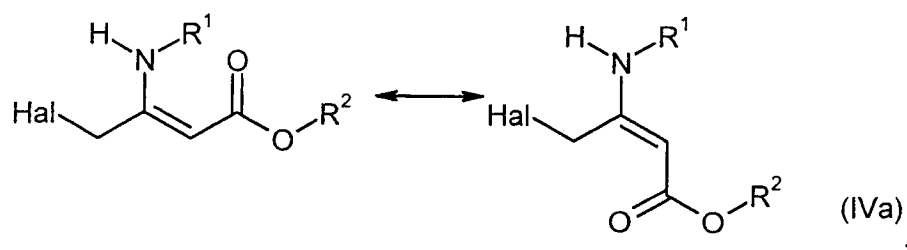


以及在此最終步驟中令該式(Vb)化合物與一具有下式(VIb)之化合物進行反應，以得到式(I)化合物



其中 R^1 係如前所界定者，且 E 為一離去基。

3. 如申請專利範圍第 1 或 2 項之方法，其特徵在於，該式(II)化合物係在 -20°C 至 60°C 下與式(IIIa)之胺或式(IIIb)之胺進行反應。
4. 如申請專利範圍第 2 或 3 項之方法，其特徵在於，在 40°C 至 150°C 下，該式(IVa)化合物被熱環化成為式(Va)化合物，以及式(IVb)化合物被熱環化成為式(Vb)化合物。
5. 一種式(IVa)之化合物



其中

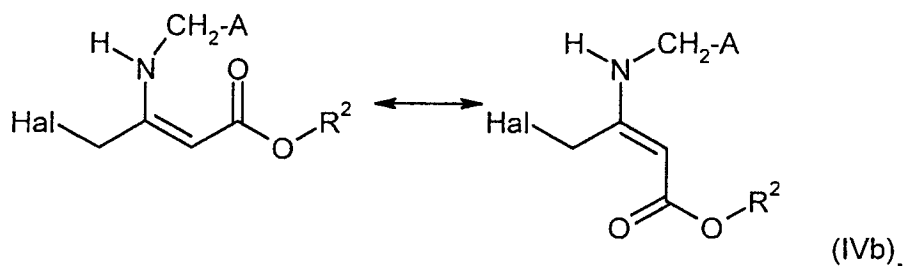
Hal 為氯，

R^1 為 $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ -烷基、鹵烷基、烯基、鹵烯基、炔基、環烷基、環烷基烷基、鹵環烷基、烷氧基或鹵環烷基烷基，以及

R^2 為 $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ -烷基、 $\text{C}_5\text{-C}_8$ -芳基或芳烷基，較佳為 $\text{C}_1\text{-C}_6$

烷基，更佳為甲基或乙基。

6. 一種具有下式(IVb)之化合物



其中

Hal 為氯，

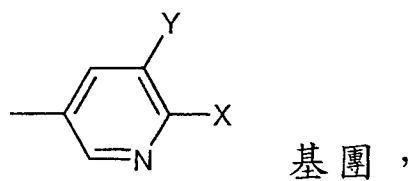
R^2 為 C_1 - C_{12} -烷基、 C_5 - C_8 -芳基或芳烷基，較佳為 C_1 - C_6 烷基，更佳為甲基或乙基，

A 為吡啶-2-基或吡啶-4-基，或為任擇地被氟、氯、溴、甲基、三氟甲基或三氟甲氧基所 6-取代的吡啶-3-基，或為任擇地被氯或甲基所 6-取代的嘓啉-3-基，或為嘓啉-3-基，或為 2-氯嘓啉-5-基，抑或為任擇地被氯或甲基所 2-取代的 1,3-噻唑-5-基，或是

A 為一任擇地被氟、氯、溴、氰基、硝基、 C_1 - C_4 -烷基(任擇地被氟及/或氯所取代)、 C_1 - C_3 -烷基硫基(任擇地被氟及/或氯所取代)或 C_1 - C_3 -烷基磺基(任擇地被氟及/或氯所取代)所取代的嘓啉基、吡啶基、噻吩基、呋喃基、異呋喃基、1,2,4-呋二唑基、異噻唑基、1,2,4-三唑基或 1,2,5-噻二唑基基團，

或是

A 為一個



基團，

其中

X 為鹵素、烷基或鹵烷基，

Y 為鹵素、烷基、鹵烷基、鹵烷氧基、疊氮基或氰基。

四、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：第（ 無 ）圖。

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

無

五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

無