200918504

855234

文時黏貼條碼

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：97122566

※申請日期：97年06月17日　　※IPC分類：C07D 213/81 (2006.01)

一、發明名稱：

(中) 菸鹼醯胺衍生物及其製造方法

(英) Nicotinamide-derivatives and process for their production

二、申請人：(共 1 人)

1.姓　名：（中）拜耳農業科學股份有限公司
（英）BAYER CROPSCIENCE AG
代表人：（中）1.魯道夫　偉伯2.諾伯特　史溫克
（英）1.WEIBERT, RUDOLF　2.SCHWENK, NORBERT
地　址：（中）德國蒙海姆
（英）D-40789 Monheim, Germany
國籍：（中英）德國　GERMANY

三、發明人：(共 5 人)

1.姓　名：（中）沙吉　佩森諾克
（英）PAZENOK, SERGIY
國　籍：（中）烏克蘭
（英）UKRAINE

2.姓　名：（中）伍　史戴哲
（英）STELZER, UWE
國　籍：（中）德國
（英）GERMANY

3.姓　名：（中）哈瑞　布萊斯奇克
（英）BLASCHKE, HARRY
國　籍：（中）德國
（英）GERMANY

4.姓　名：（中）安德　尼夫
（英）NEEFF, ARND
國　籍：（中）德國

（英）GERMANY

5.姓　名：（中）魯伯特斯　莫德
（英）MULDER, LUBBERTUS
國　籍：（中）荷蘭
（英）NETHERLANDS

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.歐洲　　；2007/06/19；07011966.4 ☑有主張優先權

（英）GERMANY

5.姓　名：（中）魯伯特斯　莫德
（英）MULDER, LUBBERTUS
國　籍：（中）荷蘭
（英）NETHERLANDS

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.歐洲　　；2007/06/19；07011966.4 ☑有主張優先權

九、發明說明

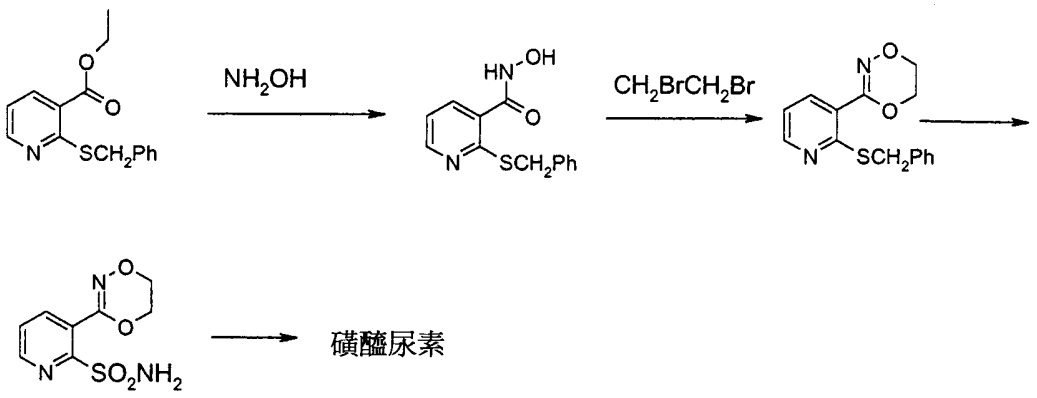
【發明所屬之技術領域】

本發明是有關特定菸鹼醯胺化合物及其製造方法。

【先前技術】

菸鹼醯胺衍生物是製造農業化學活性物質所需的重要合成成分，尤其是用於製造二氧氮呻衍生物（Dioxazinderivat）（例如二氧氮呻－吡啶基－磺醯尿素）。

例如美國專利 US 5,476,936 也有揭示此種二氧氮呻－吡啶基－磺醯尿素。根據以下的反應方程式，這一類化合物的合成是先將菸鹼酸酯與羥胺反應，然後再與二溴乙烷反應：

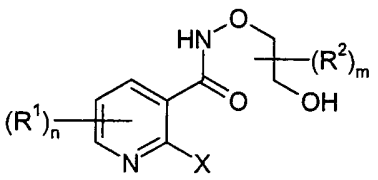


由於單離的產率只有 21%，加上需使用具有高毒性且會污染環境的二溴乙烷，因此這種在菸鹼醯胺化合物中形成一個二氧氮呻環（也就是在經取代吡啶中形成二氧氮呻環）的方法並不具有吸引力，而且成本很高。

因此需要找出另外一種形成二氧氮呻環的方法，這種方法不但需具備低成本及低污染的優點，而且所要菸鹼醯

胺化合物的產率及純度都要很高。

專利申請人（Bayer CropScience AG）在同一時間提出的歐洲專利申請案 EP 07011965.6（名稱：二氧氮呻衍生物的製造方法）揭示一種以較低成本製造菸鹼醯胺化合物（也就是在經取代吡啶中有一個二氧氮呻環）的路徑。這種製備路徑是從一種具有通式（1）的菸鹼醯胺衍生物出發：



(1)

這個路徑不但能夠以很高的產率製造出高純度的菸鹼醯胺化合物，而且不必使用會造成環境污染的物質（例如二溴乙烷）。

但是爲了按照這個路徑在菸鹼醯胺化合物內形成二氧氮呻環，必須使用具有通式（1）的初始化合物。問題是到目前爲止尚未找到製備這種具有通式（1）之化合物的有效路徑。

【發明內容】

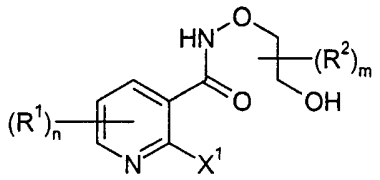
本發明的目的是製造具有通式（1）的菸鹼醯胺衍生物，而且這種菸鹼醯胺衍生物可以被轉換成相應的菸鹼醯胺化合物。

此外，本發明還要提出一種製造具有通式（1）的菸鹼醯胺衍生物的方法，而且所製造出的菸鹼醯胺衍生物可

以被轉換成相應的菸鹼醯胺化合物（也就是在經取代的吡啶中有一個二氧氮咁環）。本發明提出的方法應具有產率高、以及能夠以低成本製造出高純度目標化合物的優點。

【實施方式】

採用具有通式（1）之化合物即可達到上述目的：



(1)

，

其中各取代基代表的意義如下：

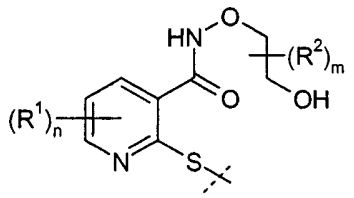
X^1：氟、氯、溴、碘、SCN、或 S-R^3，其中：

R^3：氫；

選擇性經取代的 C_1-C_6-烷基；

選擇性經取代的 C_3-C_6-環烷基；

-$(CH_2)_r$-C_6H_5，其中 r=0 至 6 中的整數，烷基殘基-$(CH_2)_r$-可選擇性經取代；或是



（亦即通式（1）的二聚物結構）；

R^1：鹵素；氰基；氰硫基；或是各選擇性經鹵素取代的烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、烷基亞磺醯基、烷基磺醯基、烷基胺基、烷基羰基、烷

氧基羰基、烷基胺基羰基、芳基、雜芳基、環烷基及雜環基，其中在前面提及的基團中，烷基和伸烷基各可以具有 1 至 6 個 C 原子，烯基及炔基各可以具有 2 至 6 個 C 原子，環烷基各可以具有 3 至 6 個 C 原子，芳基各可以具有 6 個或 10 個 C 原子；

n： 0 至 2 的整數；

R^2： 各彼此獨立爲選擇性經一或多個相同或不同的取代基所取代的 C_1-C_6-烷基、C_2-C_6-烯基、C_2-C_6-炔基、C_3-C_6-環烷基，其中取代基係可彼此相互獨立地選自：鹵素、氰基、硝基、C_1-C_4-烷氧基、C_1-C_4-鹵烷氧基、C_1-C_4-烷硫基、C_1-C_4-烷基亞磺醯基、C_1-C_4-烷基磺醯基、（C_1-C_6-烷氧基）羰基、（C_1-C_6-烷基）羰基、或 C_3-C_6-三烷基矽烷基；且

m： 0 至 4 的整數。

根據本發明的第一種較佳的實施態樣，具有通式（1）之菸鹼衍生物的各取代基代表的意義如下：

X^1： 氯、S-R^3，其中：

R^3： 選擇性經取代的 C_1-C_6-烷基；

選擇性經取代的 C_3-C_6-環烷基；

-$(CH_2)_r$-C_6H_5，其中 r=1 至 4，烷基殘基-$(CH_2)_r$-可選擇性經取代；

R^1： 鹵素；氰基；氰硫基；或是各選擇性經鹵素取代

的烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、烷基亞磺醯基、烷基磺醯基、烷基胺基、烷基羰基、烷氧基羰基、烷基胺基羰基、芳基、雜芳基、環烷基及雜環基，其中在前面提及的基團中，烷基和伸烷基各可以具有 1 至 6 個 C 原子，烯基及炔基各可以具有 2 至 6 個 C 原子，環烷基各可以具有 3 至 6 個 C 原子，芳基各可以具有 6 個或 10 個 C 原子；

n： 0 或 1；

R^2： 各彼此獨立爲選擇性經一或多個相同或不同的取代基所取代的 C_1-C_4-烷基或 C_3-C_6-環烷基，其中取代基係可彼此相互獨立地選自：鹵素、氰基、硝基、羥基、C_1-C_4-烷氧基、C_1-C_4-鹵烷氧基、C_1-C_4-烷硫基、C_1-C_4-烷基亞磺醯基、及 C_1-C_4-烷基磺醯基；且

m： 0 至 2 的整數。

根據本發明的第二種較佳的實施態樣，具有通式（1）之菸鹼衍生物的各取代基代表的意義如下：

X^1： 氯、S-R^3，其中：

R^3： 選擇性經取代的 C_1-C_6-烷基；

選擇性經取代的 C_3-C_6-環烷基；

-$(CH_2)_r$-C_6H_5，其中 r=1 或 2，烷基殘基-$(CH_2)_m$-可選擇性經取代；

R^1： 鹵素；氰基；氰硫基；或是各選擇性經鹵素取代

的烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、烷基亞磺醯基、烷基磺醯基、烷基胺基、烷基羰基、烷氧基羰基、烷基胺基羰基、芳基、雜芳基、環烷基及雜環基，其中在前面提及的基團中，烷基和伸烷基各可以具有 1 至 6 個 C 原子，烯基及炔基各可以具有 2 至 6 個 C 原子，環烷基各可以具有 3 至 6 個 C 原子，芳基各可以具有 6 個或 10 個 C 原子；

n： 0 或 1；

R^2： 選擇性經一或多個相同或不同的取代基所取代的 C_1-C_4-烷基，其中取代基可以彼此相互獨立地選自：鹵素、氰基、硝基、C_1-C_4-烷氧基、C_1-C_4-鹵烷氧基；且

m： 0 或 1。

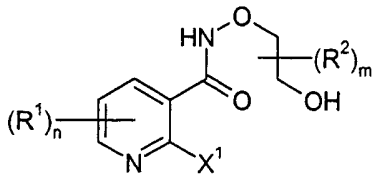
根據本發明的第三種較佳的實施態樣，具有通式（1）之菸鹼衍生物的各取代基代表的意義如下：

X^1： $S\text{-}CH_2\text{-}C_6H_5$；

n： 0；且

m： 0。

爲達到前面提及的目的，本發明還提出一種製造具有通式（1）的菸鹼醯胺衍生物的方法：



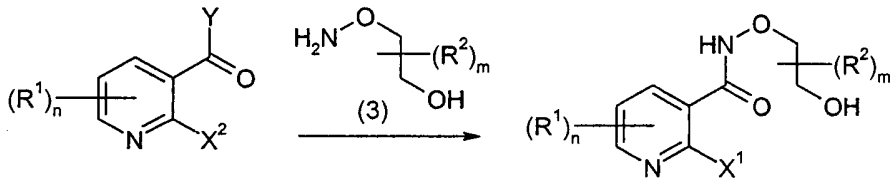
(1)

其中各取代物及指數代表的意義如下：

第一種實施態樣

根據第一種實施態樣，本發明之方法的特徵爲：將具有通式（2）的菸鹼醯氯或菸鹼酸酯與具有通式（3）的胺基二醇反應，以製造出具有通式（1）的菸鹼醯胺衍生物。

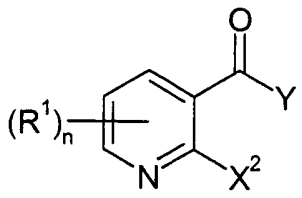
本發明提出的菸鹼醯氯或菸鹼酸酯與胺基二醇的反應可以用以下的反應方程式表示：



(2) (1)

以下將對具有通式（2）及（3）的反應物作進一步的說明。

在本發明中被視爲反應物的具有通式（2）的菸鹼醯氯或菸鹼酸酯：



(2)

其中：

Y：氯或選擇性經取代的-O（C_1-C_6-烷基）；

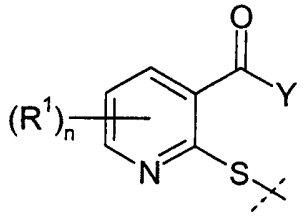
X^2：氟、氯、溴、碘、SCN、或 S-$R^{3'}$，其中：

$R^{3'}$：氫；

選擇性經取代的 C_1-C_6-烷基；

選擇性經取代的 C_3-C_6-環烷基；

-$(CH_2)_r$-C_6H_5，其中 r=0 至 6，其中烷基殘基-$(CH_2)_r$-可選擇性經取代；或是



其中 Y 是氯或選擇性經取代的-O（C_1-C_6-烷基）（亦即通式（2）的二聚物結構）；

R^1：鹵素；氰基；氰硫基；或是各選擇性經鹵素取代的烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、烷基亞磺醯基、烷基磺醯基、烷基胺基、烷基羰基、烷氧基羰基、烷基胺基羰基、芳基、雜芳基、環烷基及雜環基，其中前面提及的基團中，烷基和伸烷基各可以具有 1 至 6 個 C 原子，烯基及炔基各可以具有 2 至 6 個 C 原子，環烷基各可以具有 3 至 6 個 C 原子，芳基各可以具有 6 個或 10 個 C 原子；且

n：0 至 2 的整數。

也可以使用前面提及之具有通式（2）的菸鹼醯氯或菸鹼酸酯的鹽類。

在菸鹼醯氯與菸鹼酸酯中，以菸鹼醯氯爲較佳，原因在於其反應性較高。

較佳者是以具有通式（2）之化合物及其鹽類作爲菸

鹼醯氯，其中：

Y：氯；

X^2：氯或 $S-R^{3'}$，其中：

$R^{3'}$：選擇性經取代的 C_1-C_6-烷基；

選擇性經取代的 C_3-C_6-環烷基；

$-(CH_2)_r-C_6H_5$，其中 r=1 至 4，烷基殘基

$-(CH_2)_r-$可選擇性經取代：

R^1：鹵素；氰基；氰硫基；或是各選擇性經鹵素取代的烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、烷基亞磺醯基、烷基磺醯基、烷基胺基、烷基羰基、烷氧基羰基、烷基胺基羰基、芳基、雜芳基、環烷基及雜環基，其中在前面提及的基團中，烷基和伸烷基各可以具有 1 至 6 個 C 原子，烯基及炔基各可以具有 2 至 6 個 C 原子，環烷基各可以具有 3 至 6 個 C 原子，芳基各可以具有 6 個或 10 個 C 原子；且

n：0 或 1。

較佳者是以式（2）之化合物作爲具有通式（2）的菸鹼醯氯，其中：

Y：氯；

X^2：氯或 $S-CH_2-C_6H_5$；且

n：0。

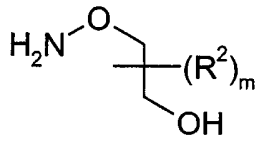
可藉由將菸鹼羧酸與適當的氯化劑（例如三氯氧化磷、草醯氯、亞硫醯氯、光氣、三氯化磷、五氯化磷）反應

以獲得具有通式（2）的菸鹼醯氯。

可藉由將菸鹼羧酸加以酯化（例如與甲醇反應），以獲得具有通式（2）的菸鹼酸酯。

可以按照美國專利 US 5,476,936 所教示的內容在相應的菸鹼羧酸內在吡啶氮原子的鄰位進行硫官能基化。

在第一種實施態樣作爲反應物的具有通式（3）的胺基二醇爲：



(3)

其中：

R^2：各彼此獨立爲選擇性經一或多個相同或不同的取代基所取代的 C_1-C_6-烷基、C_2-C_6-烯基、C_2-C_6-炔基、C_3-C_6-環烷基，其中取代基係彼此相互獨立的選自：鹵素、氰基、硝基、C_1-C_4-烷氧基、C_1-C_4-鹵烷氧基、C_1-C_4-烷硫基、C_1-C_4-烷基亞磺醯基、C_1-C_4-烷基磺醯基、（C_1-C_6-烷氧基）羰基、（C_1-C_6-烷基）羰基、C_3-C_6-三烷基矽烷基；且

m：0 至 3 的整數。

作爲通式（3）胺基二醇的較佳化合物爲通式（3）中 R^2 與 m 具有以下定義者：

R^2：各彼此獨立爲選擇性經一或多個相同或不同的取代基所取代的 C_1-C_4-烷基、C_3-C_6-環烷基，其中

取代基係彼此相互獨立的選自鹵素、氰基、硝基、羥基、C_1-C_4-烷氧基、C_1-C_4-鹵烷氧基、C_1-C_4-烷硫基、C_1-C_4-烷基亞磺醯基、及 C_1-C_4-烷基磺醯基；且

m： 0至2的整數。

作爲通式（3）胺基二醇的更佳化合物爲通式（3）中

R^2：爲選擇性經一或多個相同或不同的取代基所取代的 C_1-C_4-烷基，其中取代基可以彼此相互獨立的選自：鹵素、氰基、硝基、C_1-C_4-烷氧基、C_1-C_4-鹵烷氧基；且

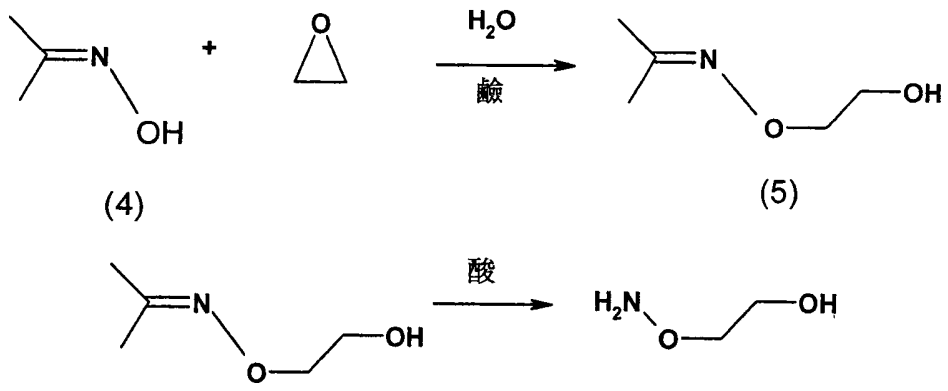
m 爲0或1者。

作爲通式（3）之胺基二醇的特佳化合物爲通式（3）中

m 爲0者。

如歐洲專利 EP 0 655 437 所述，可以在有 DBU 存在的情況下，使丙酮肟（Acetonoxim）與碳酸乙二酯反應，然後加鹽酸分解，就可以製備出這種在本發明第一種實施態樣中作爲反應物的胺基二醇。

此外，也可以在有鹼存在的情況下，使具有通式（4）的酮肟（Ketonoxim）與水溶液中的環氧乙烷反應，以製備出所需的胺基二醇（參見美國專利 US 4,687,849）。



以上兩種情況都是在最後一個反應步驟經由與酸（通常是鹽酸 HCl）反應釋出胺基二醇，因此會有酸性的鹽酸鹽水溶液存在。根據本發明之第一種實施態樣的反應方式，可以將胺基二醇加到一種相應的酸性水溶液中。但是將水去除後（例如經由與甲苯共沸），也可以分離出固態的胺基二醇鹽酸鹽，然後再將固態的胺基二醇鹽酸鹽應用在本發明之實施態樣的反應中。

具有通式（2）的苯鹼醯氯或苯鹼酸酯與具有通式（3）的胺基二醇之間的反應可以在各種不同的溶劑中進行，因此對於溶劑的選擇並無特別的限制。適當的溶劑包括水、二氯乙烷、二氯甲烷、二甲氧乙烷、二乙二醇二甲醚、乙腈、丁腈、THF、二噁烷、乙酸甲酯、醋酸丁酯、二甲基乙醯胺、甲苯、氯苯。

根據本發明的一種有利的改良方式，第一種實施態樣的反應是在一種由水及有機溶劑構成的二相系統中進行，而且原則上是以上一段中提及的有機溶劑與水構成所需的二相系統。一種特佳的方式是使反應在由乙酸乙酯/水、

甲苯/水、氯苯/水、或二氯乙烷/水構成的二相溶劑系統中進行。本發明所依據的一個基本知識是，第一種實施態樣中菸鹼醯氯與胺基二醇之間的反應確實是可以在有水存在的情況下進行，這個事實是令人訝異的，因爲這個反應是以醯氯作爲反應物，而按照一般的認知醯氯在含水系統中並不具有水解穩定性。

如果使用二相系統，則該系統還可以含有至少一種相轉移催化劑。

有各種不同類別的化合物可以作爲相轉移催化劑，例如四價的銨化合物及鏻化合物。本發明所稱的相轉移催化劑包括溴化四丁銨、氫氧化四丁銨、硫酸氫四丁銨、TEBA、氯化三辛甲銨（例如 Aldrich Chemical Company, Inc., Milwaukee, WI 生產的 Aliquat® 336）、十二烷基硫酸酯鈉鹽（例如十二烷基硫酸鈉）、硫酸氫四丁銨、溴化十六烷基三丁鏻、溴化十六烷基三甲基銨。除了以上提及的相轉移催化劑，也可以使用其他的相轉移催化劑。在本發明中可使用的相轉移催化劑還包括冠醚，例如 15-冠-5、18-冠-6、及苯並-18-冠-6。

此外，如果有機溶劑可以與水混合，則這個反應也可以在由水及溶劑混合成的均勻溶液中進行。

本發明之第一種實施態樣的反應宜在室溫下進行。但是也可以在高於室溫的溫度下進行，例如 50℃，或是在低於室溫的溫度下進行，例如 0℃。

在本發明之第一種實施態樣中，具有通式（3）的胺

基二醇宜呈水溶液，尤其是酸性水溶液來施用。通式（3）胺基二醇在水溶液中所佔的重量比例（重量百分比）可以在很大的範圍內變化，例如宜在15%至50%之間、較佳爲10%至40%之間、特佳爲在12%至35%之間。但是無論如何都要避免胺基二醇所佔的重量比例超過上述範圍，因爲該胺基二醇在溫度約100℃的情況下會發生強烈的分解反應，而且對衝擊非常敏感。

由於通式（1）莽鹼醯胺的結構式中在醯胺官能基上有自由氮原子，且具有自由羥基，因此原則上在反應系統中可能會有與通式（2）的化合物發生進一步反應的問題。本發明的一個令人訝異的發現是，只要將反應中的pH值控制在較佳爲6至9之間、更佳爲6至8.5之間、特佳爲6至8之間，就可以有效的抑制這種副反應的發生。若本發明第一種實施態樣的反應是在此pH範圍內進行，則基本上可避免進一步醯基化發生。例如可藉加入鹼（例如LiOH、NaOH、$NaHCO_3$、Na_2CO_3、KOH、K_2CO_3）將pH值控制在所需的範圍，而且可以在加入醯氯之前先加入鹼。

此外，一種特別有利的方式是，先將胺基二醇鹽酸鹽及NaOH溶解在水中、溶劑中、或是水與溶劑的混合液中，然後再緩慢的（例如一滴一滴的）加入莽鹼醯氯或莽鹼酸酯。

待反應結束後，將所獲得的反應產物中的沉澱物過濾出來、清洗、然後置於真空中使其乾燥。

也可以經由另外一種實施態樣（第二種實施態樣）製造出所需的具有通式（1）的菸鹼醯胺衍生物。

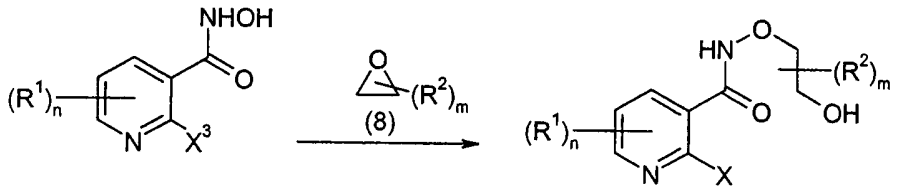
第二種實施態樣

根據第二種實施態樣，本發明之方法的特徵爲：使通式（7）之具有異羥肟酸官能基（Hydroxamsäurefunktion）的吡啶衍生物與通式（8）的環氧乙烷反應。

本發明發現，在使異羥肟酸之 OH 基乙氧化的情況下，使通式（7）之具有異羥肟酸官能基的吡啶衍生物與通式（8）的環氧乙烷反應，可以製造出具有通式（1）的菸鹼醯胺衍生物。

環氧乙烷可以被一至四個取代基所取代，以下所列出的反應式僅顯示二取代的情況。

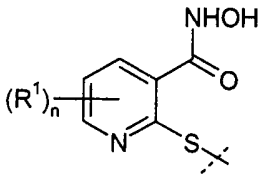
本發明之第二種實施態樣的製造方法可以用下圖表示：



(7) (1)

通式（7）之異羥肟酸與通式（8）之環氧乙烷的取代基 R^1、R^2、以及指數 m 及 n 可參見前面關於第一種實施態樣之通式（1）的化合物的說明。此外，X^3 代表氟、氯、溴、碘、SCN、或 $S\text{-}R^{3''}$，其中 $R^{3''}$代表氫；選擇性經取代的 $C_1\text{-}C_6$-烷基；選擇性經取代的 $C_3\text{-}C_6$-環烷基；$-(CH_2)_r\text{-}C_6H_5$，r=0 至 6，其中烷基殘基 $-(CH_2)_m$-可選擇性

經取代、或是：

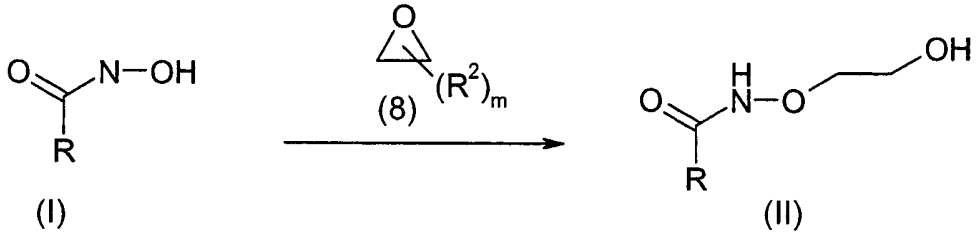


（亦即通式（7）的二聚物結構，其中 R^1 可如以上所定義者）。

具有通式（7）的異羥肟酸的合成請參見美國專利 US 5,476,936。

使具有異羥肟酸官能基之吡啶衍生物與環氧乙烷反應，以製造出所要通式（1）的菸鹼醯胺衍生物，這對於熟習該項技術者而言是令人訝異的，因爲原則上環氧乙烷也會與通式（1）菸鹼醯胺衍生物的自由羥官能基發生進一步反應，也就是會與本發明所希望得到的反應產物發生進一步的反應。但只要使用本發明第二種實施態樣的反應方式，則此種進一步反應之副產物的形成就不會發生。

此外，現有技術通常並未探討異羥肟酸官能基與環氧乙烷的反應。因此本發明還提出一種製造具有通式（II）的化合物的方法，這種方法是使具有通式（I）的化合物與具有通式（8）的環氧乙烷反應：



其中 R 可爲任意的芳族、環狀、雜芳族、雜環狀、或脂族之有機基，較佳爲芳基或雜芳，更佳爲吡啶。

本發明第二種實施態樣的反應宜在溶劑中進行，此種溶劑是選自水及可與水混合的溶劑（例如丙酮、甲醇、乙醇、乙腈）。也可以使用上述有機溶劑與水的溶劑混合物。

本發明第二種實施態樣的反應以在 pH 值爲 7.5 至 12.5 的範圍內進行爲佳，在 8 至 12 範圍內特佳，尤其是 9 至 10 的範圍內。在這個 pH 值範圍內進行本發明反應的優點是可以有效避免發生進一步的乙氧化。加入鹼即可將 pH 值控制在需要的範圍內。

因此異羥肟酸與環氧乙烷的反應以在有鹼存在的情況下進行爲佳。不論是有機鹼或無機鹼均可使用。較佳無機鹼的例子包括 LiOH、NaOH、KOH、$Ca(OH)_2$、$Ba(OH)_2$、Li_2CO_3、K_2CO_3、Na_2CO_3、$NaHCO_3$，較佳有機鹼的例子包括胺（例如三乙胺，二乙基異丙胺）、Bu_4NOH、哌啶、嗎啉、烷基吡啶。其中又以無機鹼特佳，尤其是 LiOH、NaOH、以及 KOH。

反應進行的方式通常是將異羥肟酸加到到適當的溶劑或水中，以形成重量百分比濃度較佳爲 15%至 40%的懸浮液或溶液。在一段時間將環氧乙烷加到異羥肟酸的溶液或懸浮液中。溫度宜在 15℃至 35℃之間。環氧乙烷對具有異羥肟酸官能基的吡啶衍生物的莫耳當量宜在 1.2 至 4 之間。在將環氧乙烷全部加入（可持續 1 至 2 小時）之後，可將反應溶液攪拌一段時間（例如攪拌 4 至 12 小時）。

收拾處理（Aufarbeitung）的方式是將反應混合物的

pH 值宜調整到 4 至 7 之間，較佳爲 4.5 至 6.5 之間，尤其是 5 至 6 之間，並將沉澱物過濾出來。

宜藉由加入酸將 pH 值調整到前面提及的範圍。有機酸及無機酸均可用來調整 pH 值。較佳者爲使用諸如 HCl、HBr、HF、H_2SO_4、H_3PO_4 之無機酸，或諸如 CF_3COOH、CH_3COOH、對甲苯磺酸之有機酸，其中又以無機酸特佳，尤其是 HCl 及 H_2SO_4。

最後的步驟是將沉澱物過濾出來、以適當的溶劑清洗、然後再乾燥。

根據本發明，在以上兩種實施態樣中，被取代的基可以被單取代或多取代，而且在多取代的情況下，取代基可相同或不同。

本發明的化合物可以是不同異構物的混合形式，尤其是立體異構物，例如 E 異構物、Z 異構物、同式（syn）異構物與逆式（anti）異構物、光學異構物、以及互變異構物。因此本發明主張之專利保護範圍包括 E 異構物、Z 異構物、光學異構物、上述異構物的任意混合形式、以及各種可能的互變異構物。

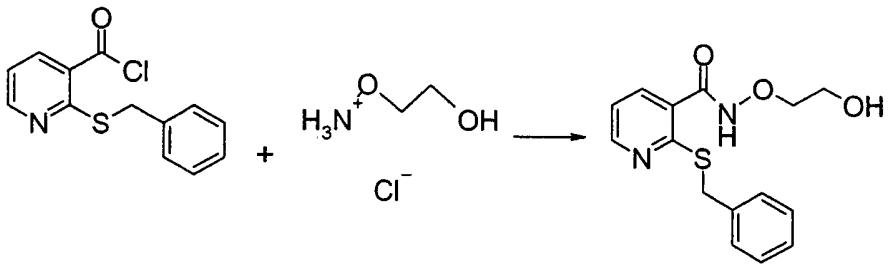
此外，本發明的另外一個優點是第一種實施態樣及第二種實施態樣所獲得的反應產物不需經過純化/單離即可被用於下一步驟的反應。當然也可以用結晶、層析等方法將反應產物純化。

以下配合實施例對本發明的內容作進一步的說明，但是本發明之範圍絕非僅限於以下之實施例。

第一種實施態樣

實施例 1

2-（苄硫基）-N-（2-羥基乙氧基）菸鹼醯胺



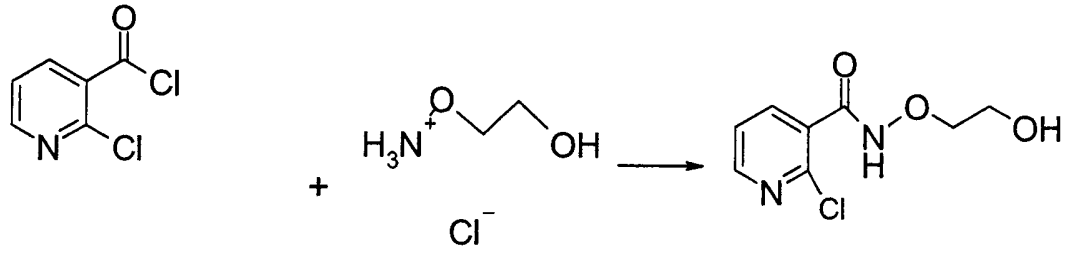
將 140g 胺基二醇鹽酸鹽置於水中配製成濃度約 18%的溶液，並加入濃度爲 20%的 NaOH 溶液將混合溶液的 pH 值調整到 6.8 至 6.9 之間。將 100ml 醋酸酯加到混合物中，然後將 107g 的 2-[（苯硫基）甲基]菸鹼醯氯緩慢的加到醋酸乙酯中。反應期間利用濃度爲 20%的 NaOH 溶液將 pH 值控制在 7。將白色沉澱物吸除、用水清洗、然後放在真空乾燥箱中以 50℃的溫度烘乾。

產率：114.2g（相當於理論值的 91%），熔點（Smp）141℃至 142℃。

1 H NMR（DMSO d_6）3.6（m, 2H），3.8（m, 2H），4.4（s, 2H），7.2-7.4（m, 6H），7.8（dd, 1H），8.5（dd, 1H）。

實施例 2

2-氯-N-（2-羥基乙氧基）菸鹼醯胺



操作方式和實施例 1 相同，但是使用 2-氯菸鹼醯氯作爲反應物。

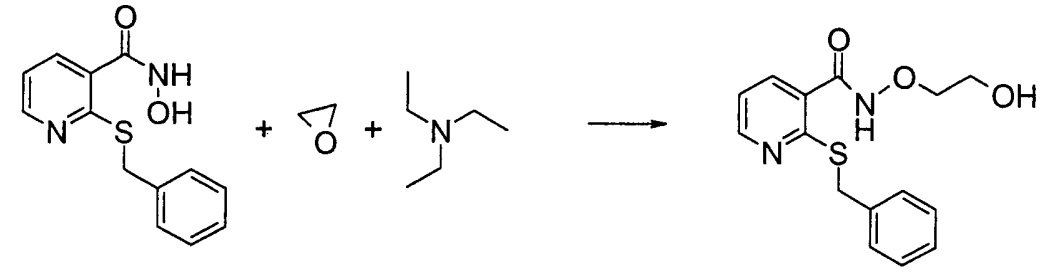
產率：85%，呈油狀物。

1 H NMR（DMSO d_6）3.6（m, 2H），3.8（m, 2H），7.5（m, 1H），7.9（m, 1H），8.5（m, 1H）。

第二種實施態樣

實施例 3

2-（苄硫基）-N-（2-羥基乙氧基）菸鹼醯胺

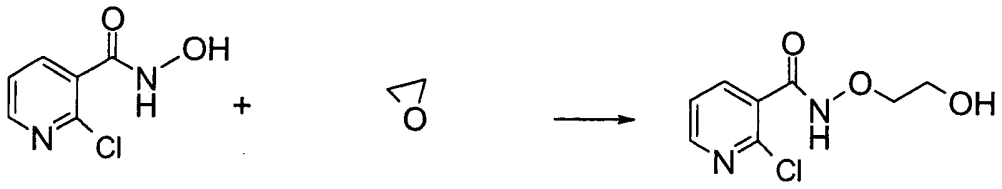


將 26g 異羥肟酸及 22g 三乙胺置於 400ml 的水中，並在 2 小時內將 25g 環氧乙烷加入，然後在室溫下將混合物攪拌 8 小時。在 20℃下利用醋酸將反應溶液的 pH 值調整到 5 至 6 之間，並將白色沉澱物過濾出來，然後清洗並乾燥。

產率：30g（相當於理論值的 84%），純度 95%，熔點（Smp）140℃至 143℃。

實施例 4

2-氯-N-（2-羥基乙氧基）菸鹼醯胺



操作方式和實施例 3 相同，但是使用 2-吡啶-3-異羥肟酸作爲反應物。

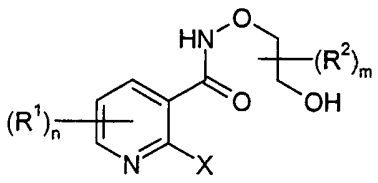
產率：85%，呈油狀物。

1 H NMR（DMSO d_6）3.6（m, 2H），3.8（m, 2H），7.5（m, 1H），7.9（m, 1H），8.5（m, H）。

五、中文發明摘要

發明之名稱：菸鹼醯胺衍生物及其製造方法

本發明揭示一種具有通式（1）的菸鹼醯胺化合物及其製造方法。



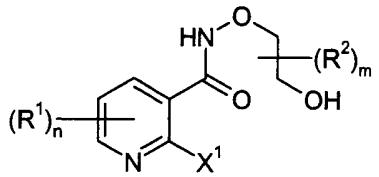
(1)

六、英文發明摘要

發明之名稱：Nicotinamide-derivatives and process for their production

十、申請專利範圍

1.一種通式（1）的化合物，



(1)

，

其中各取代基代表的意義如下：

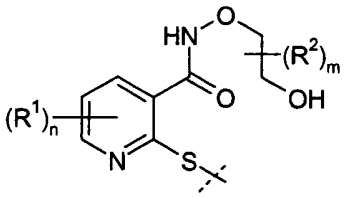
X^1：氟、氯、溴、碘、SCN、或 $S-R^3$，其中：

R^3：氫；

選擇性經取代的 C_1-C_6-烷基；

選擇性經取代的 C_3-C_6-環烷基；

$-(CH_2)_r-C_6H_5$，其中 r=0 至 6，烷基殘基 $-(CH_2)_r-$ 可選擇性經取代、或是：



R^1：鹵素；氰基；氰硫基；或是各選擇性經鹵素取代的烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、烷基亞磺醯基、烷基磺醯基、烷基胺基、烷基羰基、烷氧基羰基、烷基胺基羰基、芳基、雜芳基、環烷基及雜環基，其中在前面提及的基團中，烷基和伸烷基各可以具有 1 至 6 個 C 原子，烯基及炔基各可以具有 2 至 6 個 C 原子，環烷基各可以具有 3 至 6 個 C 原子，芳基各可以具有 6 個或

10 個 C 原子；

n： 0 至 2 的整數；

R^2：各彼此獨立爲選擇性經一或多個相同或不同的取代基所取代的 C_1-C_6-烷基、C_2-C_6-烯基、C_2-C_6-炔基、C_3-C_6-環烷基，其中取代基係可彼此相互獨立的選自鹵素、氰基、硝基、C_1-C_4-烷氧基、C_1-C_4-鹵烷氧基、C_1-C_4-烷硫基、C_1-C_4-烷基亞磺醯基、C_1-C_4-烷基磺醯基、（C_1-C_6-烷氧基）羰基、（C_1-C_6-烷基）羰基或 C_3-C_6-三烷基矽烷基；且

m： 0 至 4 的整數。

2.如申請專利範圍第 1 項之通式（1）的化合物，其中各取代基的意義如下：

X^1：氯、S-R^3，其中：

R^3：選擇性經取代的 C_1-C_6-烷基；

選擇性經取代的 C_3-C_6-環烷基；

-$(CH_2)_r$-C_6H_5，其中 r=1 至 4，烷基殘基-$(CH_2)_r$-可選擇性經取代；

R^1：鹵素；氰基；氰硫基；或是各選擇性經鹵素取代的烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、烷基亞磺醯基、烷基磺醯基、烷基胺基、烷基羰基、烷氧基羰基、烷基胺基羰基、芳基、雜芳基、環烷基及雜環基，其中在前面提及的基團中，烷基和伸烷基各可以具有 1 至 6 個 C 原子，烯基及炔

基各可以具有 2 至 6 個 C 原子，環烷基各可以具有 3 至 6 個 C 原子，芳基各可以具有 6 個或 10 個 C 原子；

n： 0 或 1；

R^2： 各彼此獨立爲選擇性經一或多個相同或不同的取代基所取代的 C_1-C_4-烷基或 C_3-C_6-環烷基，其中取代基係可彼此相互獨立地選自：鹵素、氰基、硝基、羥基、C_1-C_4-烷氧基、C_1-C_4-鹵烷氧基、C_1-C_4-烷硫基、C_1-C_4-烷基亞磺醯基、及 C_1-C_4-烷基磺醯基；且

m： 0 至 2 的整數。

3.如申請專利範圍第 1 項之通式（1）的化合物，其中各取代基的意義如下：

X^1： 氧、S-R^3，其中：

R^3： 選擇性經取代的 C_1-C_6-烷基；

選擇性經取代的 C_3-C_6-環烷基；

-$(CH_2)_r$-C_6H_5，其中 r=1 或 2，烷基殘基-$(CH_2)_r$-可選擇性經取代；

R^1： 鹵素；氰基；氰硫基；或是各選擇性經鹵素取代的烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、烷基亞磺醯基、烷基磺醯基、烷基胺基、烷基羰基、烷氧基羰基、烷基胺基羰基、芳基、雜芳基、環烷基及雜環基，其中在前面提及的基團中，烷基和伸烷基各可以具有 1 至 6 個 C 原子，烯基及炔

基各可以具有 2 至 6 個 C 原子，環烷基各可以具有 3 至 6 個 C 原子，芳基各可以具有 6 個或 10 個 C 原子；

n： 0 或 1；

R^2：選擇性經一或多個相同或不同的取代基所取代的 C_1-C_4-烷基，其中取代基係可彼此相互獨立的選自：鹵素、氰基、硝基、C_1-C_4-烷氧基、C_1-C_4-鹵烷氧基；且

m： 0 或 1。

4.如申請專利範圍第 1 項之通式（1）的化合物，其中各取代基的意義如下：

X^1：S-CH_2-C_6H_5；

n：0；且

m：0。

5.一種用於製造申請專利範圍第 1 項之通式（1）之化合物的方法，其特徵爲：使通式（2）的菸鹼醯氯或菸鹼酸酯與通式（3）的胺基二醇反應，其中取代基 Y 代表氯或選擇性經取代的-O（C_1-C_6-烷基），取代基 R^1、R^2、X^1、以及指數 m 及 n 的意義係如申請專利範圍第 1 項至第 4 項中任一項裡的定義，X^2 代表氟、氯、溴、碘、SCN、或 S-$R^{3'}$，其中：

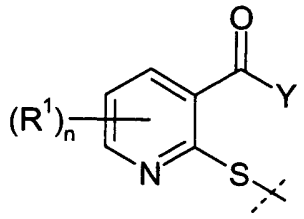
$R^{3'}$：氫；

選擇性經取代的 C_1-C_6-烷基；

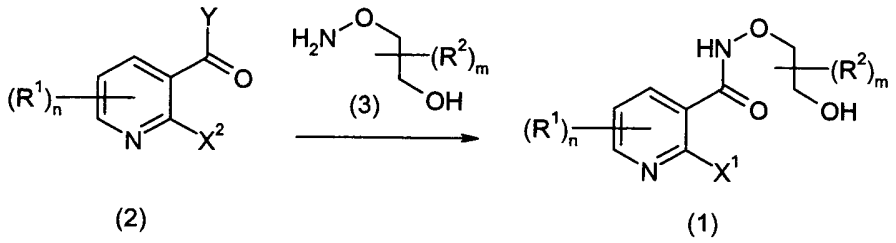
選擇性經取代的 C_3-C_6-環烷基；

$-(CH_2)_r-C_6H_5$，r=0 至 6，烷基殘基 $-(CH_2)_r-$ 可選擇性經取代；

或是：



其中 Y 代表氯或選擇性經取代的 -O（C_1-C_6-烷基），R^1 及 n 的意義係如申請專利範圍第 1 項至第 4 項中任一項裡的定義：



。

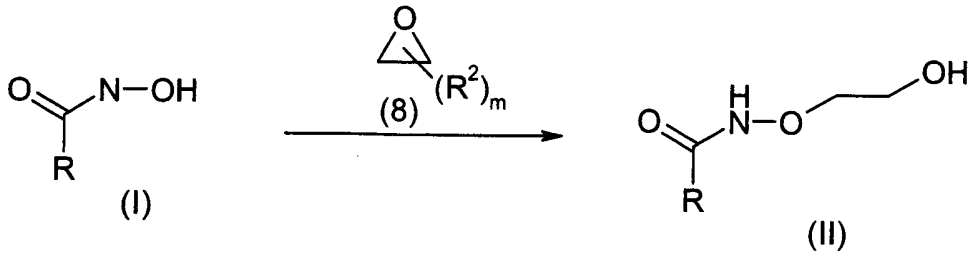
6.如申請專利範圍第 5 項的方法，其中該反應是在由乙酸乙酯/水、甲苯/水、氯苯/水、或二氯乙烷/水構成的二相系統作爲溶劑系統之中進行。

7.如申請專利範圍第 6 項的方法，其中該二相系統另外含有至少一種相轉移催化劑。

8.如申請專利範圍第 5 項的方法，其中通式（3）的胺基二醇係呈水溶液（較佳爲酸性水溶液）使用。

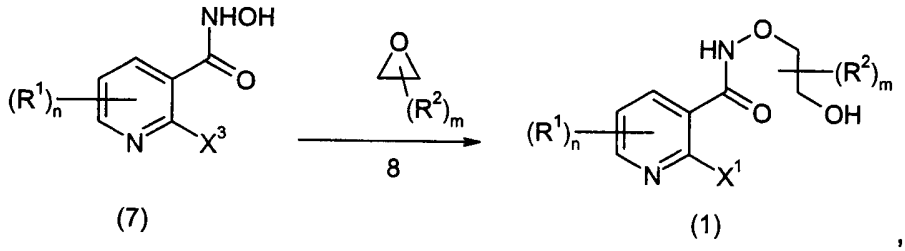
9.如申請專利範圍第 8 項的方法，其中通式（3）的胺基二醇係呈水溶液（較佳爲鹽酸鹽溶液）使用。

10.一種用於製造通式（II）之化合物的方法，其特徵爲：



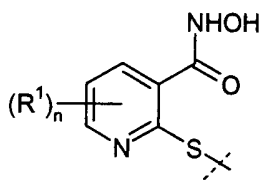
使通式（I）中的異羥肟酸基與通式（8）的環氧乙烷反應，其中R係爲任意的芳族、環狀、雜芳族、雜環狀、或脂族之有機基，R^2及m的意義係如申請專利圍第1項至第4項中任一項裡的定義。

11.如申請專利範圍第10項的製造通式（1）之菸鹼醯胺的方法，其中在使環氧乙烷開環情況下，使通式（7）的異羥肟酸衍生物與通式（8）環氧乙烷反應，



，

其中取代基R^1、R^2、X^1、以及指數n和m的意義係如申請專利圍第1項至第4項中任一項裡的定義，X^3代表氟、氯、溴、碘、SCN、或$S\text{-}R^{3''}$，其中$R^{3''}$代表氫；選擇性經取代的$C_1\text{-}C_6$-烷基；選擇性經取代的$C_3\text{-}C_6$-環烷基；$-(CH_2)_r\text{-}C_6H_5$，r=0至6，烷基殘基$-(CH_2)_m$-可選擇性經取代；或是以下所示基團：



其中R^1及指數n的意義和前述的定義相同。

12.如申請專利範圍第 11 項的方法，其中該反應是在 pH 值 8 至 13 的範圍內進行。

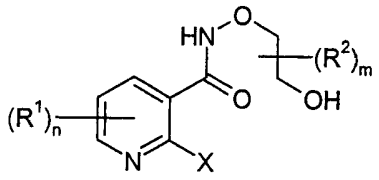
13.如申請專利範圍第 11 項的方法，其中反應是在一種溶劑中進行，該溶劑係選自水及可與水混合的溶劑，尤其是丙酮、甲醇、乙醇、N,N-二甲基甲醯胺、乙腈。

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：



(1)