

申請日期	86.11.28
案 號	86117892
類 別	C07D 273/04 307/27

Int. Cl.



A4
C4

498071

(以上各欄由本局填註)

發 明 專 利 說 明 書

一、發明 名稱	中 文	製備3-(1-羥基苯基-1-烷氧亞胺甲基)二噁嗪類之方法
	英 文	Process for preparing 3-(1-hydroxyphenyl-1-alkoximinomethyl)dioxazines
二、發明 人	姓 名	1. 賈柏納 Bernd Gallenkamp 2. 羅若沙 Lothar Rohe 3. 蓋修伯 Herbert Gayer 4. 季彼得 Peter Gerdes
	國 籍	1.、2.、4.為德國籍，3.為奧地利籍 1. 德國伍伯城柏伊街十三號 Paul-Ehrlich-Str.13, 42113 Wuppertal, Germany
	住、居所	2. 德國伍伯城太麻可路七十五號 Damaschkeweg 75, 42113 Wuppertal, Germany 3. 德國姆安城山達街六十六號 Sandstr.66, 40789 Monheim, Germany 4. 德國安建城瓦得街七十五號 Waldstr.75, 52080 Aachen, Germany
三、申請人	姓 名 (名稱)	德商拜耳廠股份有限公司 Bayer Aktiengesellschaft
	國 籍	德國籍
	住、居所 (事務所)	德國利佛可生城拜耳工業區D 51368 D 51368 Leverkusen, Bayerwerk, Federal Republic of Germany
	代 表 人 姓 名	白羅夫(Dr. Rolf Braun) 羅勞斯(Dr. Klaus Reuter)

(由本局填寫)

承辦人代碼：
大 類：
I P C 分類：

A6
B6

本案已向：

德 國 (地 區) 申請專利，申請日期： 案號： , ☒有 ☐無主張優先權
(1)西元1996年12月 9日 196 51 039.2
(2)西元1997年 2月19日 197 06 396.9

有關微生物已寄存於： , 寄存日期： , 寄存號碼：

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

裝

訂

線

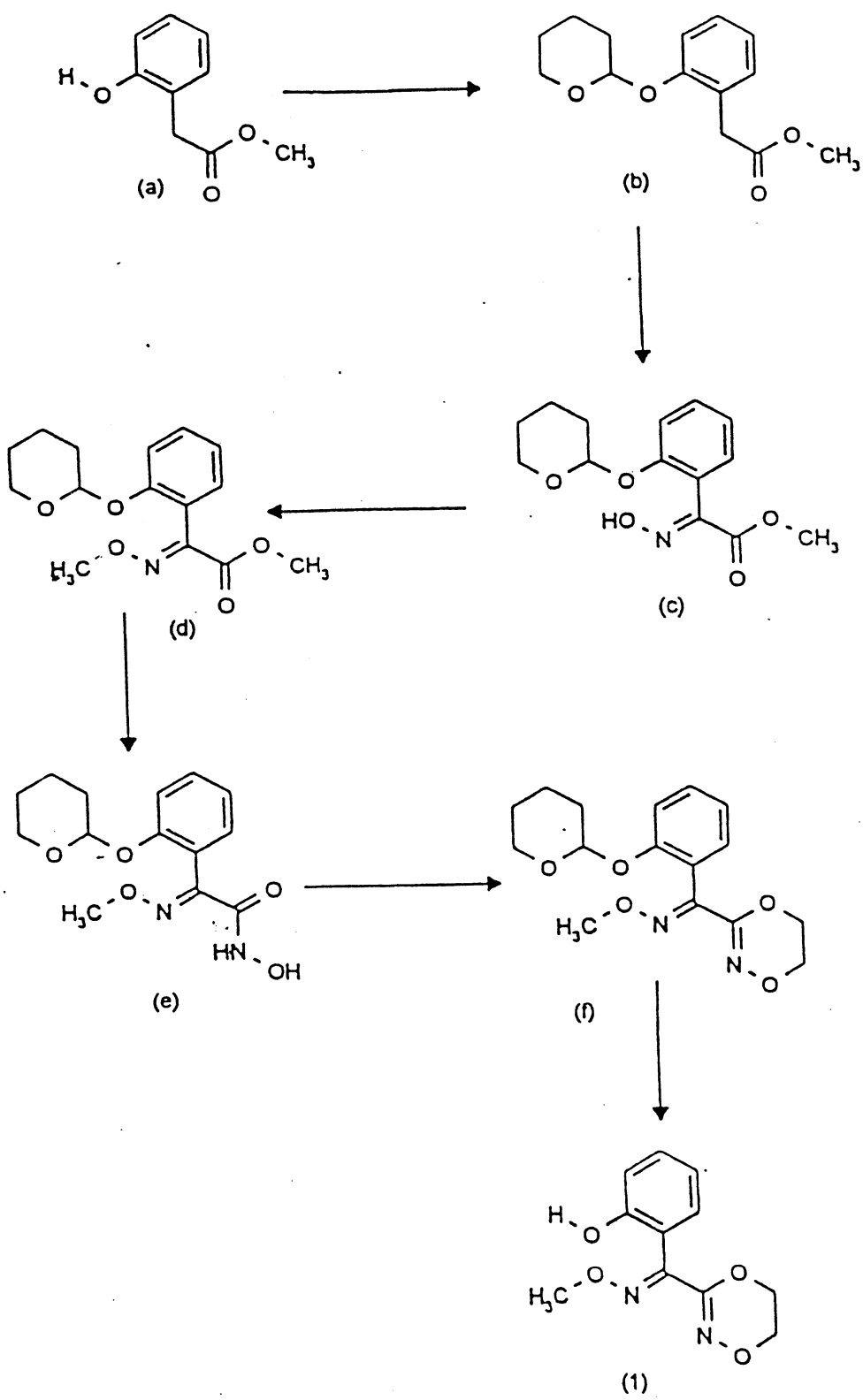
經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明(1)

本發明涉及製備3-(1-羥基苯基-1-烷氧亞胺甲基)二噁吡的新方法，該類化合物被認為是製備具有抗真菌性質化合物的中間體(WO 95-04728)。此外，本發明涉及新的3-(1-羥基苯基-1-烷氧亞胺甲基)二噁吡，涉及用於其製備的新的中間體及涉及製備該新的中間體的許多方法。

已公開從相應的羥基苯乙酸酯開始，可以製備某些3-(1-羥基苯基-1-烷氧亞胺甲基)二噁吡(參見：WO 95-04727)。因而，例如通過使羥基苯乙酸甲酯(a)與二氫吡喃反應，用亞硝酸第三丁酯使所生成的二氫吡喃醚(b)轉化為2-[2-(四氫吡喃-2-基氧)-苯基]-2-羥亞胺基乙酸甲酯(c)，用碘甲烷使該化合物烷基化，產生2-[2-(四氫吡喃-2-基氧)-苯基]-2-甲氧亞胺-乙酸甲酯(d)，用羥胺與其反應，產生2-[2-(四氫吡喃-2-基氧)-苯基]-2-甲氧亞胺-N-羥基乙醯胺(e)，用二溴乙烷使後者環化，產生3-{1-[2-(四氫吡喃-2-基氧)-苯基]-1-甲氧亞胺-甲基}-5,6-二氫-1,4,2-二噁吡(f)及最後用酸催化除去所述四氫吡喃基，可以製備(5,6-二氫[1,4,2]二噁吡-3-基)-(2-羥基苯基)-甲酮-0-甲肟(1)。該合成可以用下列圖解說明：

五、發明說明 (2)



(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

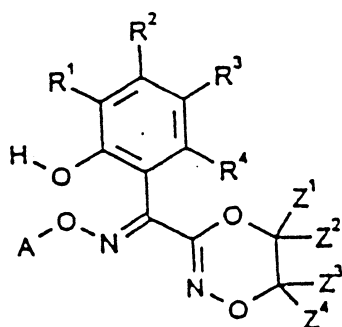
訂

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明(3)

該方法的主要缺點是必需進行的步驟太多及偶而收率偏低，它對成本率來說具有決定性的不利的影響。

已發現，當(過程a)式(II)0-羥乙基-0'-烷基-苯並呋喃二酮二肼重排時，如合適，在稀釋劑存在下，及如合適，在鹼或酸存在下，得到新的和已知的具通式(I)的3-(1-羥基苯基-1-烷氧亞胺甲基)二噁吩，如果合適，在稀釋劑存在下，及如合適，在酸的存在下，得到的以立體異構體的混合物形式存在的產物，如果合適，被異構化產生目的物E異構體，所述通式(I)和式(II)如下：



(I).

其中，

A 代表烷基，

R¹、R²、R³和R⁴為相同或不同，且各自獨立代表氫、

鹵素、氰基、硝基、在所有情況下可選鹵代的烷基、

烷氧基、烷硫基、烷基亞磺基或烷基磺基和

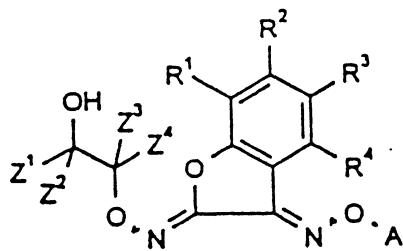
Z¹、Z²、Z³和Z⁴為相同或不同，且各自獨立代表氫、

烷基、鹵代烷基或羥基烷基，或

Z¹和Z²或Z¹和Z³或Z³和Z⁴與它們所連接的各個碳原

子結合形成環狀脂族環，

五、發明說明(4)



(II).

其中，

A、R¹、R²、R³、R⁴、Z¹、Z²、Z³和Z⁴各具上述定義。

在所述定義中，所述飽和或不飽和的碳氫鍵，例如烷基，包括與其結合的雜原子例如烷氧基或烷硫基，在所有情況下為直鍵或支鏈。

根據本發明可製備的化合物及其前體，如合適可以以各種可能的異構體形式的混合物存在，所述異構體尤其為立體異構體，例如像E和Z異構體，及如合適也包括互變異構體。所述E和Z異構體和這些異構體的任何混合物及可能的互變異構體形式均在本申請的範圍內。

根據本發明的過程(a)方法優選用於製備式(I)化合物，其中

A代表甲基、乙基、正或異丙基和

R¹、R²、R³和R⁴為相同或不同，且各自獨立代表氫、鹵素、氰基、硝基或代表在所有情況下具有1~6個碳原子的烷基、烷氧基、烷硫基、烷基亞磺基或烷基磺基，其中每個基團可選被1~5個鹵原子取代，和Z¹、Z²、Z³和Z⁴為相同或不同，且各自獨立代表氫、

五、發明說明(5)

在所有情況下具有1~4個碳原子的烷基或羥烷基或具有1~4個碳原子和1-5個相同或不同的鹵原子的鹵代烷基，或

Z^1 和 Z^2 或 Z^1 和 Z^3 或 Z^3 和 Z^4 與它們所連接的各個碳原子結合形成環狀脂族環的5個、6個或7個碳原子的環。

特別優選用於製備式(I)化合物，其中A代表甲基或乙基和 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 為相同或不同，且各自獨立代表氫、氟、氯、溴、氰基、硝基、甲基、乙基、正或異-丙基、正-、異-、第二-或第三-丁基、甲氧基、乙氧基、正-或異-丙氧基、甲硫基、乙硫基、甲亞磺醯基、乙亞磺醯基、甲磺醯基或乙磺醯基、三氟甲基、三氟乙基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、二氟-氯甲氧基、三氟乙氧基、二氟甲硫基、二氟氯甲硫基、三氟甲硫基、三氟甲亞磺醯基或三氟甲磺醯基， Z^1 、 Z^2 、 Z^3 和 Z^4 為相同或不同，且各自獨立代表氫、甲基、乙基、正或異丙基、正、異、第二或第三丁基、羥甲基、三氟甲基或三氟乙基，或

Z^1 和 Z^2 或 Z^1 和 Z^3 或 Z^3 和 Z^4 與它們所連接的各個碳原子結合形成環狀脂族環的5個、6個或7個碳原子的環。

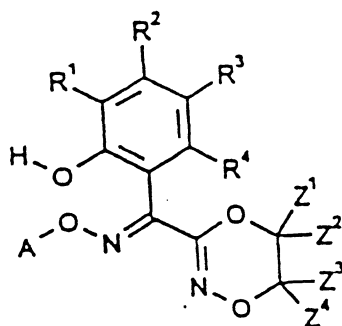
本發明也涉及式(I-a)新的3-(1-羥基苯基-1-烷氧亞胺甲基)二噁吡

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明(6)



(I-a).

其中，

A、R¹、R²、R³、R⁴、Z¹、Z²、Z³和Z⁴各具上述定義，但是其中至少所述取代基R¹、R²、R³、R⁴、Z¹、Z²、Z³和Z⁴中的一個不同於氫。

上述總的定義或優選取代基的定義既適用於式(I)化合物，也適用於相應的所有製備情況下需要的原料或中間體。

這些取代基的定義相互可任意結合，即包括在優選化合物的給定範圍之間的結合。

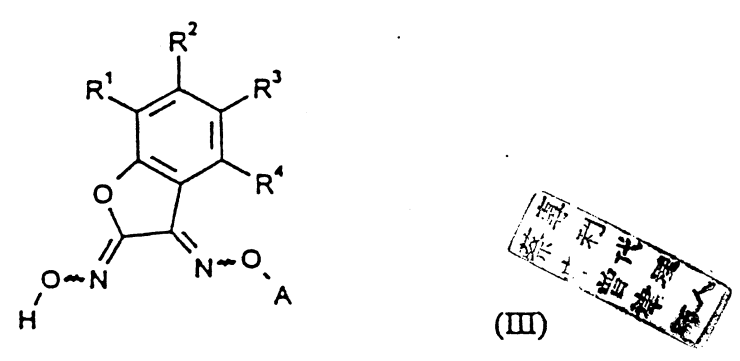
式(II)提供作為完成根據本發明過程(a)的原料所需要的0-經乙基-0'-烷基-苯並呋喃二酮二肟的總定義。在該式(II)中，A、R¹、R²、R³、R⁴、Z¹、Z²、Z³和Z⁴各自優選或尤其具有結合描述根據本發明製備的式(I)化合物已經提到的，作為A、R¹、R²、R³、R⁴、Z¹、Z²、Z³和Z⁴優選或特別優選的那些定義。

所述式(II)原料從未公開過，作為新化合物，它們也構成本申請的主要部分。

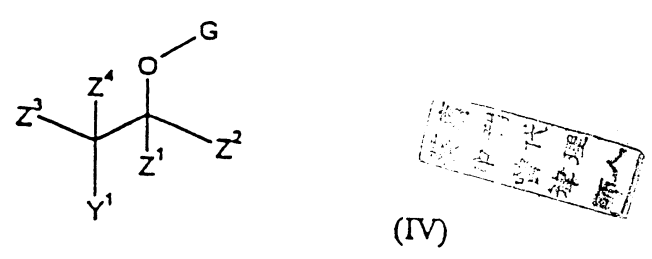
當過程(b)式(III)0-烷基-苯並呋喃二酮二肟與式(IV)乙

五、發明說明(7)

烷衍生物反應，如合適在稀釋劑存在下及如合適在鹼存在下，得到式(Ⅱ)0-羥乙基-0'-烷基-苯並呋喃二酮二肟，所述式(Ⅲ)、式(Ⅳ)如下：



其中，
A、R¹、R²、R³和R⁴各自如同上述定義，



其中，
Y¹ 代表鹵素、烷磺醯氧基、芳磺醯氧基或烷醯氧基和
G 代表氫，或
Y¹ 和G 被單鍵連結，其中
Y¹ 代表氧和
G 代表 CC(=O)O，或
Y¹ 和G 一起代表單鍵和
Z¹、Z²、Z³和Z⁴各自如同上述定義。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

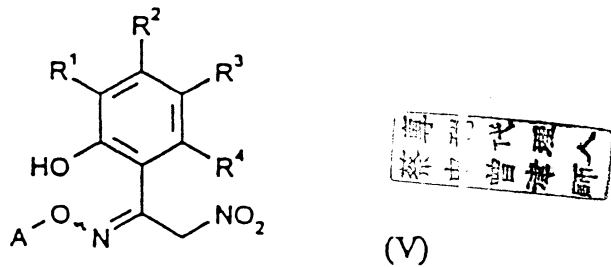
經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明 (8)

式(Ⅲ)提供作為完成根據本發明過程(b)的原料所需的0-烷基-苯並呋喃二酮二肼的總的定義。在該式(Ⅲ)中，R¹、R²、R³和R⁴各自優選或尤其具有結合描述根據本發明製備的式(I)化合物已經提到的作為R¹、R²、R³和R⁴的優選或特別優選的那些定義。

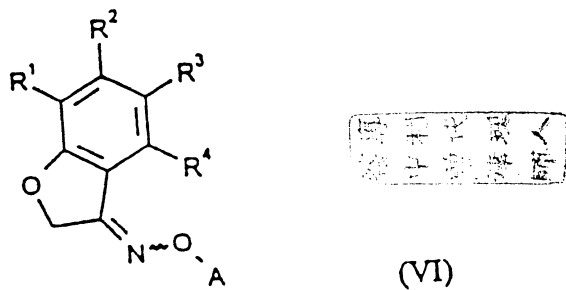
所述式(Ⅲ)原料從未公開過，作為新化合物它們也構成本申請的主要部分。

當(過程c)式(V)ω-硝基-2-羥基苯乙酮肼，如合適在稀釋劑的存在下與鹼反應或當(過程d)式(VI)0-烷基-苯並呋喃酮肼，如合適在稀釋劑存在下及如合適在酸或鹼的存在下與亞硝酸鹼金屬鹽或亞硝酸烷基酯反應，得到式(Ⅲ)0-烷基-苯並呋喃二酮二肼，所述式(V)、(VI)如下：



其中，

A、R¹、R²、R³和R⁴各自如同上述定義，



(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明(9)

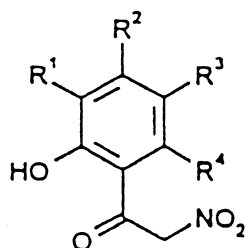
其中，

A、R¹、R²、R³和R⁴各自如同上述定義。

式(V)提供作為完成根據本發明的過程(c)原料所需的ω-硝基-2-羥基苯乙酮肟的總的定義。在該式(V)中，A、R¹、R²、R³和R⁴各自優選或尤其具有結合描述根據本發明製備的式(I)化合物已經提到的作為A、R¹、R²、R³和R⁴的優選或特別優選的那些定義。

式(V)原料從未公開過，作為新化合物，它們也構成本申請的主要部分。

當(過程e)式(VII)ω-硝基-2-羥基苯乙酮，如合適在稀釋劑的存在下及如合適，在酸受體的存在下與式(VIII)烷氧胺或其酸加成複合物反應得到式(V)ω-硝基-2-羥基苯乙酮肟，所述式(VII)、(VIII)如下：



(VII)

其中

R¹、R²、R³和R⁴如同上述定義，



其中，

A 如上述定義。

所述式(VII)提供作為完成根據本發明的過程(e)的原料所

五、發明說明 (10)

需的 ω -硝基-2-羥基苯乙酮的總的定義。在該式(VII)中，A、R¹、R²、R³和R⁴各自優選或尤其具有結合描述根據本發明製備的式(I)化合物已經提到的作為A、R¹、R²、R³和R⁴的優選或特別優選的那些定義。

式(VII)原料為公知的並可以用公知的方法獲得(Proc.-Indian Acad. Sci. Sect. A, 83, 1976, 238, 239, 242; J. Chem. Res. Miniprint, 1978, 865, 877; J. Amer. Chem. Soc., 67 <1945> 99, 101; Synthesis, 5, 1982, 397-399)。

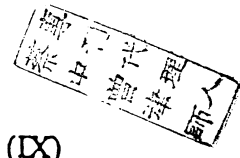
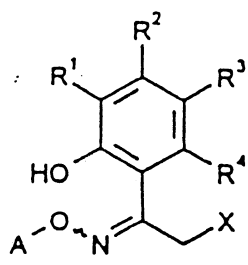
式(VI)提供作為完成根據本發明的過程(d)的原料所需的0-烷基-苯並呋喃酮肟的總的定義。在該式(VI)中，A、R¹、R²、R³和R⁴各自優選或尤其具有結合描述根據本發明製備的式(I)化合物已經提出的作為A、R¹、R²、R³和R⁴的優選或特別優選的那些定義。

所述式(VI)原料從未公開過，及作為新的化合物，它們也構成本申請的主要部分。

當(過程f)式(IX) ω -鹵代-2-羥基苯乙酮肟，如合適在稀釋劑存在下與鹼反應，或當(過程g)式(X)苯並呋喃酮，如合適在稀釋劑存在下及如合適在酸性受體的存在下與式(VIII)烷氧基胺或其酸加成複合物反應，或當(過程h)式(XI)苯並呋喃酮，如合適在稀釋劑存在下及如合適在鹼存在下與式(XII)烷基化劑反應，得到式(VI)0-烷基-苯並呋喃二酮二肟，所述式(IX)、式(X)、式(XI)和式(XII)如下：

A7
B7

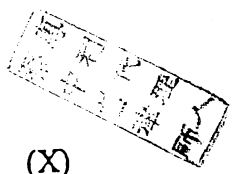
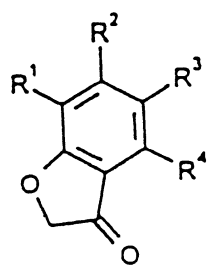
五、發明說明 (11)



(IX)

其中，

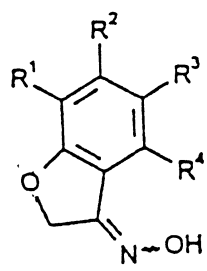
A、R¹、R²、R³ 和 R⁴ 各自如上述定義，和
X 代表鹵素



(X)

其中，

R¹、R²、R³ 和 R⁴ 各自如上述定義，



(XI)

其中

R¹、R²、R³ 和 R⁴ 各自如上述定義，

A - Y (XII)

其中，

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明 (12)

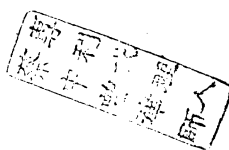
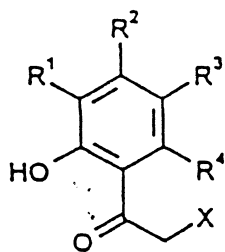
A 如上述定義和

Y 代表鹵素、烷基磺醯氧基、烷氧基磺醯氧基或芳基磺醯氧基。

式(IX)提供作為完成根據本發明的過程(f)的原料所需的 ω -鹵代-2-羥基苯乙酮肟的總的定義。在該式(IX)中，A、R¹、R²、R³和R⁴各自優選或尤其具有結合描述根據本發明製備的式(I)化合物已經提出的作為A、R¹、R²、R³和R⁴的優選或特別優選的那些定義。X 代表鹵素，優選氯或溴。

式(IX)原料從未公開過，及作為新化合物，它們也構成本申請的主要部分。

當(過程i)式(XIII) ω -鹵代-2-羥基苯乙酮，如合適在稀釋劑存在下，及如合適在酸性受體存在下與式(VIII)烷氧基胺或其酸加成複合物反應，得到式(IX) ω -鹵代-2-羥基苯乙酮肟，



(XIII)

其中，

R¹、R²、R³、R⁴和X 各具有上述定義。

式(XIII)提供作為完成根據本發明過程(i)的原料所需的 ω -鹵代-2-羥基苯乙酮的總的定義。在該式(XIII)中，

五、發明說明 (13)

R¹、R²、R³和R⁴各自優選或尤其具有結合描述根據本發明製備的式(I)化合物已經提到的作為R¹、R²、R³和R⁴的優選或特別優選的那些定義。X代表鹵素，優選氯或溴。

式(XIII)ω-鹵代-2-羥基苯乙酮為公知的，可以用已知方法製備[J. Org. Chem. (1990), 55(14), 4371-7和Synthesis (1988), (7), 545-6]。

式(X)提供作為完成根據本發明的過程(g)的原料所需的苯並呋喃酮的總的定義。在該式(X)中，R¹、R²、R³和R⁴各自優選或尤其具有結合描述根據本發明製備的式(I)化合物已經提到的作為R¹、R²、R³和R⁴的優選或特別優選的那些定義。

式(X)苯並呋喃酮為公知的並可以用已知的方法製備(Friedlaender; Neudoerfer, Chem. Ber. 30 <1897>, 1081)。

式(XI)提供完成根據本發明的過程(h)的原料所需的苯並呋喃酮的總的定義。在該式(XI)中，R¹、R²、R³和R⁴各自優選或尤其具有結合描述根據本發明製備的式(I)化合物已經提到的作為R¹、R²、R³和R⁴的優選或特別優選的那些定義。

式(XI)苯並呋喃酮為公知的並可以用已知方法製備(例如參見Stoermer, Bartsch, Chem. Ber., 33 <1990>, 3180)。

式(XII)提供作為完成根據本發明的過程(h)的原料所另

五、發明說明 (14)

外需要的烷基化劑的總的定義。在該式(XII)中，A 優選尤其具有結合描述根據本發明製備的式(I)化合物已經提到的作為A 的優選或特別優選的那些定義。Y 代表鹵素，優選氯、溴或碘，烷基磺醯氧基，優選甲磺醯氧基，烷氧磺醯氧基，優選甲氧磺醯氧基，或芳基磺醯氧基，優選4-甲苯磺醯氧基。

式(XII)烷基化劑為公知的合成用化學品。

式(VIII)提供作為完成根據本發明的過程e)、g)和i)的原料所另外需要的烷氧基胺的總的定義。在該式(VIII)中，A 優選或特別具有結合描述根據本發明製備的式(I)化合物已經提到的作為A 的優選或特別優選那些定義。式(VIII)的烷氧基胺的優選酸加成複合物為其鹽酸鹽、硫酸鹽和硫酸氫鹽。

式(VIII)烷氧基胺和其酸加成複合物為已知的用於合成的化學品。

式(IV)提供作為完成根據本發明的過程(b)的原料所另外需要的乙烷衍生物的總的定義。在該式(IV)中，Z¹、Z²、Z³和Z⁴各自優選或尤其具有結合描述根據本發明製備的式(I)化合物所已經提到的作為Z¹、Z²、Z³和Z⁴的優選或特別優選的那些定義。Y¹代表鹵素，優選氯、溴或碘，烷基磺醯氧基，優選甲磺醯氧基，芳磺醯氧基，優選4-甲苯磺醯氧基，或烷磺醯氧基，優選乙磺醯氧基。G 代表氫或通過單鍵連接到Y¹上，其中Y¹代表氧及G 代表碳基，或G 和Y¹一起代表單鍵。

五、發明說明 (15)

式(IV)乙烷衍生物為已知的用於合成的化學品。

如果根據本發明的過程(a)在酸存在下進行，則合適的稀釋劑均為惰性有機溶劑。這些溶劑優選包括脂族、脂環族或芳族烴例如像石油醚、己烷、庚烷、環己烷、甲基環己烷、苯、甲苯、二甲苯或萘烷；鹵代烴例如像氯苯、二氯苯、二氯甲烷、氯仿、四氯化碳、二氯乙烷或三氯乙烷；醚例如乙醚、二異丙醚、二氧六環、1,2-二甲基乙烷、1,2-二乙氧基乙烷或苯甲醚；酯例如乙酸甲酯或乙酸乙酯，或酮例如環丁酮及上述稀釋劑的任何混合物。特別優選的稀釋劑為醚例如乙醚、1,2-二乙氧基乙烷或苯甲醚；芳烴例如像苯、甲苯或二甲苯。

如果根據本發明的過程a)在鹼的存在下進行，合適的稀釋劑為水和所有有機溶劑。這些溶劑優選包括：脂族、脂環族或芳烴例如像石油醚、己烷、庚烷、環己烷、甲基環己烷、苯、甲苯、二甲苯或萘烷；鹵代烴例如像氯苯、二氯苯、二氯甲烷、氯仿、四氯化碳、二氯乙烷或三氯乙烷；醚例如乙醚、二異丙醚、甲基第三丁醚、甲基第三戊醚、二氧六環、四氫呋喃、1,2-二甲氧基乙烷、1,2-二氧基乙烷或苯甲醚；腈或例如乙腈、丙腈、正或異丁腈或苄腈；鹽胺例如N,N-二甲基甲鹽胺、N,N-二甲基乙鹽胺、N-甲基-N-甲鹽苯胺、N-甲基吡咯烷酮或六甲基磷酸三鹽胺；酯例如乙酸甲酯或乙酸乙酯；亞酮例如二甲亞酮；酮例如環丁酮；醇例如甲醇、乙醇、正或異丙醇、正、異、第二或第三丁醇、乙二醇、丙-1,2-二醇、乙氧基乙醇、甲氧

五、發明說明(16)

基乙醇、二甘醇一甲醚、二甘醇一乙醚和它們與水的混合物。優選的稀釋劑為水，醇例如甲醇、乙醇、正或異丙醇、正、異、第二或第三丁醇、乙二醇、丙-1,2-二醇、乙氧基乙醇、甲氧基乙醇、二甘醇一甲醚、二甘醇一乙醚；及它們與水的混合物。既然是這樣，特別優選的稀釋劑是水或醇例如甲醇、乙醇、正或異丙醇、正、異、第二或第三丁醇、乙二醇、丙-1,2-二醇、乙氧基乙醇、甲氧基乙醇、二甘醇一甲醚、二甘醇一乙醚和它們與水的混合物。

用於完成根據本發明的過程b)的合適的稀釋劑為水和所有有機溶劑。這些溶劑優選包括：脂族、脂環族或芳烴例如像石油醚、己烷、庚烷、環己烷、甲基環己烷、苯、甲苯、二甲苯或萘烷；鹵代烴例如像氯苯、二氯苯、二氯甲烷、氯仿、四氯化碳、二氯乙烷或三氯乙烷；醚例如乙醚、二異丙醚、甲基第三丁醚、甲基第三戊醚、二氧六環、四氫呋喃、1,2-二甲氧基乙烷、1,2-二乙氧基乙烷或苯甲醚；腈例如乙腈、丙腈、正或異丁腈或苄腈；鹽胺例如N,N-二甲基甲鹽胺、N,N-二甲基乙鹽胺、N-甲基-N-甲鹽苯胺、N-甲基吡咯烷酮或六甲基磷酸三鹽胺；酯例如乙酸甲酯或乙酸乙酯；亞砜例如二甲亞砜；砜例如環丁砜；醇例如甲醇、乙醇、正或異丙醇、正、異、第二或第三丁醇、乙二醇、丙-1,2-二醇、乙氧基乙醇、甲氧基乙醇、二甘醇一甲醚、二甘醇一乙醚和它們與水的混合物。優選的稀釋劑為水，醇例如甲醇、乙醇、正或異丙醇、正、異、第二或第三丁醇、乙二醇、丙-1,2-二醇、乙氧基乙醇、甲

五、發明說明 (17)

氧基乙醇、二甘醇一甲醚、二甘醇一乙醚；及它們與水的混合物。特別優選的稀釋劑是水或醇例如甲醇、乙醇、正或異丙醇、正、異、第二或第三丁醇、乙二醇、丙-1,2-二醇、乙氧基乙醇、甲氧基乙醇、二甘醇一甲醚、二甘醇一乙醚和它們與水的混合物。

用於完成根據本發明的過程c)的合適的稀釋劑為水和所有有機溶劑。這些溶劑優選包括：脂族、脂環族或芳烴例如像石油醚、己烷、庚烷、環己烷、甲基環己烷、苯、甲苯、二甲苯或萘烷；鹵代烴例如像氯苯、二氯苯、二氯甲烷、氯仿、四氯化碳、二氯乙烷或三氯乙烷；醚例如乙醚、二異丙醚、甲基第三丁醚、甲基第三戊醚、二氧六環、四氫呋喃、1,2-二甲氧基乙烷、1,2-二氧基乙烷或苯甲醚；酮例如丙酮、丁酮、甲基異丁酮或環己酮；腈例如乙腈、丙腈、正或異丁腈或苄腈；鹽胺例如N,N-二甲基甲鹽胺、N,N-二甲基乙鹽胺、N-甲基-N-甲鹽苯胺、N-甲基吡咯烷酮或六甲基磷酸三鹽胺；酯例如乙酸甲酯或乙酸乙酯；亞酐例如二甲亞酐；酐例如環丁酐；醇例如甲醇、乙醇、正或異丙醇、正、異、第二或第三丁醇、乙二醇、丙-1,2-二醇、乙氧基乙醇、甲氧基乙醇、二甘醇一甲醚、二甘醇一乙醚和它們與水的混合物。優選的稀釋劑為水，醇例如甲醇、乙醇、正或異丙醇、正、異、第二或第三丁醇、乙二醇、丙-1,2-二醇、乙氧基乙醇、甲氧基乙醇、二甘醇一甲醚、二甘醇一乙醚；或腈例如乙腈、丙腈、正或異丁腈或苄腈，及它們與水的混合物。

五、發明說明 (18)

用於完成根據本發明的過程d)的合適的稀釋劑為水和所有惰性有機溶劑。這些溶劑優選包括：脂族、脂環族或芳烴例如像石油醚、己烷、庚烷、環己烷、甲基環己烷、苯、甲苯、二甲苯或萘烷；鹵代烴例如像氯苯、二氯苯、二氯甲烷、氯仿、四氯化碳、二氯乙烷或三氯乙烷；醚例如乙醚、二異丙醚、甲基第三丁醚、甲基第三戊醚、二氧六環、四氫呋喃、1,2-二甲氧基乙烷、1,2-二氧基乙烷或苯甲醚；腈例如乙腈、丙腈、正或異丁腈或苄腈；鹽胺例如N,N-二甲基甲鹽胺、N,N-二甲基乙鹽胺、N-甲基-N-甲鹽苯胺、N-甲基吡咯烷酮或六甲基磷酸三鹽胺；有機酸例如乙酸；酯例如乙酸甲酯、乙酸乙酯或乙酸丁酯；亞酐例如二甲亞酐；酐例如環丁酐；醇例如甲醇、乙醇、正或異丙醇、正、異、第二或第三丁醇、乙二醇、丙-1,2-二醇、乙氧基乙醇、甲氧基乙醇、二甘醇一甲醚、二甘醇一乙醚和它們與水或純水的混合物。

用於完成根據本發明的過程e)、g)和i)的合適的稀釋劑為所有惰性有機溶劑。這些溶劑優選包括：芳烴例如像苯、甲苯、二甲苯；鹵代烴例如像氯苯、二氯苯、二氯甲烷、氯仿、四氯化碳、二氯乙烷或三氯乙烷；醚例如乙醚、二異丙醚、甲基第三丁醚、甲基第三戊醚、二氧六環、四氫呋喃、1,2-二甲氧基乙烷、1,2-二氧基乙烷或苯甲醚；鹽胺例如N,N-二甲基甲鹽胺、N,N-二甲基乙鹽胺、N-甲基-N-甲鹽苯胺、N-甲基吡咯烷酮或六甲基磷酸三鹽胺；有機酸例如乙酸；酯例如乙酸甲酯或乙酸乙酯；亞酐例如二

五、發明說明 (19)

甲亞颯；颯例如環丁颯；醇例如甲醇、乙醇、正或異丙醇、正、異、第二或第三丁醇、乙二醇、丙-1,2-二醇、乙氧基乙醇、甲氧基乙醇、二甘醇一甲醚、二甘醇一乙醚和它們與水或純水的混合物。特別優選的稀釋劑為鹽胺例如N,N-二甲基甲鹽胺、N,N-二甲基乙鹽胺、N-甲基-N-甲鹽苯胺、N-甲基吡咯烷酮或六甲基磷酸三鹽胺；醇例如甲醇、乙醇、正或異丙醇、正、異、第二或第三丁醇、乙二醇、丙-1,2-二醇、乙氧基乙醇、甲氧基乙醇、二甘醇一甲醚、二甘醇一乙醚和它們與水或純水的混合物。此外，也特別優選兩相混合物例如像水／甲苯。

用於完成根據本發明的過程f)的合適的稀釋劑為所有惰性有機溶劑。這些溶劑優選包括：脂族、脂環族或芳烴例如像石油醚、己烷、庚烷、環己烷、甲基環己烷、苯、甲苯、二甲苯或萘烷；鹵代烴例如像氯苯、二氯苯、二氯甲烷、氯仿、四氯化碳、二氯乙烷或三氯乙烷；醚例如乙醚、二異丙醚、甲基第三丁醚、甲基第三戊醚、二氧六環、四氫呋喃、1,2-二甲氧基乙烷、1,2-二氧基乙烷或苯甲醚；酮例如丙酮、丁酮、甲基異丁酮或環己酮；腈例如乙腈、丙腈、正或異丁腈或苄腈；鹽胺例如N,N-二甲基甲鹽胺、N,N-二甲基乙鹽胺、N-甲基-N-甲鹽苯胺、N-甲基吡咯烷酮或六甲基磷酸三鹽胺；酯例如乙酸甲酯或乙酸乙酯；亞颯例如二甲亞颯；颯例如環丁颯；醇例如甲醇、乙醇、正或異丙醇、正、異、第二或第三丁醇、乙二醇、丙-1,2-二醇、乙氧基乙醇、甲氧基乙醇、二甘醇一甲醚、二甘

五、發明說明(20)

醇-乙醚和它們與水或純水的混合物及兩相混合物例如像水/甲苯。特別優選的稀釋劑為脂族、脂環族或芳烴例如像石油醚、己烷、庚烷、環己烷、甲基環己烷、苯、甲苯、二甲苯或萘烷；鹵代烴例如像氯苯、二氯苯、二氯甲烷、氯仿、四氯化碳、二氯乙烷或三氯乙烷；醚例如乙醚、二異丙醚、甲基第三丁醚、甲基第三戊醚、二氧六環、四氫呋喃、1,2-二甲氧基乙烷、1,2-二乙氧基乙烷或苯甲醚；及兩相混合物例如像水/甲苯。

用於完成根據本發明製備的式(I)化合物的異構化的合適的稀釋劑為所有的情性有機溶劑。這些溶劑優選包括脂族、脂環族或芳烴例如像石油醚、己烷、庚烷、環己烷、甲基環己烷、苯、甲苯、二甲苯或萘烷；鹵代烴例如像氯苯、二氯苯、二氯甲烷、氯仿、四氯化碳、二氯乙烷或三氯乙烷；醚例如乙醚、二異丙醚、二氧六環、四氫呋喃、1,2-二甲氧基乙烷、1,2-二乙氧基乙烷或苯甲醚；酯例如乙酸甲酯或乙酸乙酯；亞砒例如二甲亞砒；或砒例如環丁砒。

如果合適，根據本發明製備的式(I)化合物的異構化在酸的存在下進行。合適的酸為所有的無機和有機質子酸及Lewis酸。這些酸包括：例如鹽酸、氫溴酸、硫酸、磷酸、甲酸、乙酸、三氟乙酸、甲磺酸、三氟甲磺酸、甲苯磺酸、三氟化硼（也可以為醚合物）、三溴化硼。

如合適，根據本發明的過程a)在酸或鹼的存在下進行。合適的酸為所有無機和有機質子酸和Lewis酸，也包括所有的聚合酸。這些酸包括例如鹽酸、氫溴酸、硫酸、甲酸

五、發明說明 (21)

、乙酸、三氟乙酸、甲磺酸、三氟甲磺酸、甲苯磺酸、三氯化硼（也可以為醚合物）、三溴化硼、三氯化鋁、氯化鋅、三氯化鐵(Ⅲ)、五氯化銻、酸性離子交換劑、酸性氧化鋁和酸性矽膠。優選鹽酸或氫溴酸。合適的鹼為所有常用的無機或有機鹼。這些鹼優選包括鹼土金屬或鹼金屬的氫化物、氫氧化物、氮化物、醇鹽、乙酸鹽。碳酸鹽或碳酸氫鹽例如像氫化鈉、氮化鈉、甲醇鈉、乙醇鈉、第三丁醇鉀、氫氧化鈉、氫氧化鉀、氫氧化銨、乙酸鈉、乙酸鉀、乙酸鈣、乙酸銨、碳酸鈉、碳酸鉀、碳酸氫鉀、碳酸氫鈉或碳酸銨及第三胺例如三甲胺、三乙胺、三丁胺、N,N-二甲基苯胺、N,N-二甲基-苄胺、吡啶、N-甲基吡啶、N-甲基嗎啉、N,N-二甲基-胺基吡啶、二氮雜雙環辛烷(DABCO)、二氮雜雙環壬烯(DBN)或二氮雜雙環十一碳烯(DBU)。特別優選的鹼是甲醇鈉、乙醇鈉、第三丁醇鉀、氫氧化鈉、氫氧化鉀、氫氧化銨及第三胺例如三甲胺、三乙胺、三丁胺、N,N-二甲基苯胺、N,N-二甲基苄胺、吡啶、N-甲基-吡啶、N-甲基嗎啉、N,N-二甲胺基吡啶、二氮雜雙環辛烷(DABCO)、二氮雜雙環壬烯(DBN)或二氮雜雙環十一碳烯(DBU)。

如合適，根據本發明的過程b)在合適的酸受體的存在下進行。合適的酸受體為所有常用的無機或有機鹼。

這些鹼優選包括鹼土金屬或鹼金屬的氫化物、氫氧化物、氮化物、醇鹽、乙酸鹽、碳酸鹽或碳酸氫鹽例如像氫化鈉、氮化鈉、甲醇鈉、乙醇鈉、第三丁醇鉀、氫氧化鈉、

五、發明說明 (22)

氫氧化鉀、氫氧化銨、乙酸鈉、乙酸鉀、乙酸鈣、乙酸銨、碳酸鈉、碳酸鉀、碳酸氫鉀、碳酸氫鈉或碳酸銨及第三胺例如三甲胺、三乙胺、三丁胺、N,N-二甲基苯胺、N,N-二甲基-苄胺、吡啶、N-甲基吡啶、N-甲基嗎啉、N,N-二甲基-胺基吡啶、二氮雜雙環辛烷(DABCO)、二氮雜雙環壬烯(DBN)或二氮雜雙環十一碳烯(DBU)。特別優選的鹼是甲醇鈉、乙醇鈉、第三丁醇鉀、氫氧化鈉、氫氧化鉀、氫氧化銨及第三胺例如三甲胺、三乙胺、三丁胺、N,N-二甲基苯胺、N,N-二甲基苄胺、吡啶、N-甲基-吡啶、N-甲基嗎啉、N,N-二甲胺基吡啶、二氮雜雙環辛烷(DABCO)、二氮雜雙環壬烯(DBN)或二氮雜雙環十一碳烯(DBU)。

如合適，根據本發明的過程c)在合適的酸受體的存在下進行。合適的酸受體為所有常用的無機或有機鹼。

這些鹼優選包括鹼土金屬或鹼金屬的氫化物、氫氧化物、氮化物、醇鹽、乙酸鹽、碳酸鹽或碳酸氫鹽例如像氫化鈉、氫化鉀、甲醇鈉、乙醇鈉、第三丁醇鉀、氫氧化鈉、氫氧化鉀、氫氧化銨、乙酸鈉、乙酸鉀、乙酸鈣、乙酸銨、碳酸鈉、碳酸鉀、碳酸氫鉀、碳酸氫鈉或碳酸銨及第三胺例如三甲胺、三乙胺、三丁胺、N,N-二甲基苯胺、N,N-二甲基-苄胺、吡啶、N-甲基吡啶、N-甲基嗎啉、N,N-二甲基-胺基吡啶、二氮雜雙環辛烷(DABCO)、二氮雜雙環壬烯(DBN)或二氮雜雙環十一碳烯(DBU)。特別優選的鹼是鹼土金屬或鹼金屬的氫氧化物、醇鹽、碳酸鹽或碳酸氫鹽例如像氫氧化鈉、氫氧化鉀、氫氧化銨、碳酸鈉、碳酸鉀、

五、發明說明(23)

碳酸氫鉀、碳酸氫鈉或碳酸銨及第三胺例如三甲胺、三乙胺、三丁胺、N,N-二甲基苯胺、N,N-二甲基苄胺、吡啶、N-甲基吡啶、N-甲基嗎啉、N,N-二甲胺基吡啶、二氮雜雙環辛烷(DABCO)、二氮雜雙環壬烯(DBN)或二氮雜雙環十一碳烯(DBU)。

如合適根據本發明的過程d)在酸或鹼存在下進行。合適的酸為所有無機和有機質子酸。這些酸包括：例如鹽酸、硫酸、磷酸、甲酸、乙酸、三氟乙酸、甲磺酸、三氟甲磺酸或甲苯磺酸。合適的鹼為所有常用的無機或有機鹼。這些鹼優選包括鹼土金屬或鹼金屬的氫化物、氫氧化物或醇鹽例如像氫化鈉、甲醇鈉、乙醇鈉、第三丁醇鉀、氫氧化鈉或氫氧化鉀。

如合適，根據本發明的過程e)、g)和i)在合適的酸受體存在下進行。合適的酸受體為所有常用的無機或有機鹼。這些鹼優選包括鹼土金屬或鹼金屬的氫氧化物、醇鹽、乙酸鹽、碳酸鹽或碳酸氫鹽例如像甲醇鈉、乙醇鈉、第三丁醇鉀、氫氧化鈉、氫氧化鉀、氫氧化銨、乙酸鈉、乙酸鉀、乙酸鈣、乙酸銨、碳酸鈉、碳酸鉀、碳酸氫鉀、碳酸氫鈉或碳酸銨及第三胺例如三甲胺、三乙胺、三丁胺、N,N-二甲基苯胺、N,N-二甲基苄胺、吡啶、N-甲基吡啶、N-甲基嗎啉、N,N-二甲胺基吡啶、二氮雜雙環辛烷(DABCO)、二氮雜雙環壬烯(DBN)或二氮雜雙環十一碳烯(DBU)。

在根據本發明的過程a)和b)的實施當中，其反應溫度可以在較寬的範圍內變化。所述反應一般在 -20°C ~ 100°C 下

五、發明說明 (24)

進行，優選 $0^{\circ}\text{C} \sim 80^{\circ}\text{C}$ 。

在根據本發明的過程c)的實施當中，其反應溫度可以在較寬的範圍內變化。所述反應一般在 $0^{\circ}\text{C} \sim 150^{\circ}\text{C}$ 下進行，優選 $20^{\circ}\text{C} \sim 100^{\circ}\text{C}$ 。

在根據本發明的過程e)、g)和i)的實施例當中，其反應溫度可以在較寬的範圍內變化。所述反應一般在 $0^{\circ}\text{C} \sim 150^{\circ}\text{C}$ 下進行，優選 $0^{\circ}\text{C} \sim 80^{\circ}\text{C}$ 。

在根據本發明的過程d)的實施當中，其反應溫度可以在較寬的範圍內變化。所述反應一般在 $-20^{\circ}\text{C} \sim 150^{\circ}\text{C}$ 下進行，優選 $0^{\circ}\text{C} \sim 100^{\circ}\text{C}$ 。

在根據本發明的過程f)的實施當中，其反應溫度可以在較寬的範圍內變化。所述反應一般在 $0^{\circ}\text{C} \sim 200^{\circ}\text{C}$ 下進行，優選 $20^{\circ}\text{C} \sim 150^{\circ}\text{C}$ 。

在根據本發明用於製備式(I)化合物的過程a)的實施當中，每莫耳式(II)0-羥乙基-0'-烷基-苯並呋喃二酮二肟，一般用1-15莫耳，優選2-6莫耳的鹼。

在根據本發明用於製備式(II)化合物的過程b)的實施當中，每莫耳式(III)0-烷基-苯並呋喃二酮二肟，一般使用1-15莫耳，優選3-6莫耳的式(IV)乙烷衍生物。

在根據本發明用於製備式(III)化合物的過程c)的實施當中，每莫耳式(V) ω -硝基-2-羥基苯乙酮肟，一般使用1-15莫耳，優選2-8莫耳的鹼。

在根據本發明用於製備式(III)化合物的過程d)的實施中，每莫耳式(VI)的0-烷基-苯並呋喃酮肟，一般用1-5莫耳

五、發明說明 (25)

，優選1-3莫耳的鹼金屬亞硝酸鹽或亞硝酸烷基酯。

在根據本發明用於分別製備式(V)、(VI)和(IX)化合物的過程e)、g)和i)的實施當中，每莫耳式(VII)ω-硝基-2-羥基苯乙酮、式(X)苯並呋喃酮和式(XIII)ω-鹵代-2-羥基苯乙酮一般分別使用1-15莫耳，優選1-8莫耳的式(VIII)烷氧胺或其酸加成複合物。

在根據本發明用於製備式(VI)化合物的過程f)的實施當中，每莫耳的式(IX)ω-鹵代-2-羥基苯乙酮肟，一般使用1-15莫耳，優選1-5莫耳的鹼。

根據本發明的過程a)-i)一般在大氣壓下進行。然而，也可能在升壓或減壓下，一般在0.1巴-10巴間進行。

在優選的派生方法(A)中，如過程e)中所述，通過使式(VII)ω-硝基-2-羥基苯乙酮與式(VIII)烷氧胺或其酸加成複合物反應，如合適在緩衝液體系中，例如像乙酸鈉/乙酸中，使其轉變成式(V)ω-硝基-2-羥基苯乙酮肟。使化合物(V)與鹼例如碳酸氫鈉水溶液反應，產生式(III)0-烷基-苯並呋喃二酮二肟在鹼溶液例如鹼金屬氫氧化物水溶液中與式(IV)乙烷衍生物反應產生式(II)0-羥乙基-0'-烷基-苯並呋喃二酮二肟，優選式(II)化合物不經處理，進一步在鹼液中反應，產生目的物3-(1-羥基苯基-1-烷氧亞胺甲基)二嘒咩。如合適，例如通過在有機溶劑例如乙酸乙酯中用酸例如鹽酸處理，使其異構化成為目的物E異構體。

在另一個優選的派生過程(B)中，如過程i)中所述，通

五、發明說明 (26)

過使式(XIII) ω -鹵代-2-羥基苯乙酮與式(VIII)烷氧胺或其酸加成複合物反應，如合適在緩衝液體系例如像醋酸鈉／醋酸中，轉變成為式(IX) ω -鹵代-2-羥基苯乙酮肟。通過用鹼處理，例如用碳酸氫鈉，在水／甲基第三丁基醚體系中處理，使式(IX)化合物環合產生式(VI)0-烷基-苯並呋喃酮肟。在用酸性或鹼性溶液中的鹼金屬亞硝酸鹽或硝酸烷基酯處理的過程中，式(VI)0-烷基-苯並呋喃酮肟生成式(III)0-烷基-苯並呋喃二酮二肟。在鹼性溶液，例如含水鹼金屬氫氧化物溶液中，使式(III)0-烷基-苯並呋喃二酮二肟與式(IV)乙烷衍生物反應，產生式(II)0-羥乙基-0'-烷基-苯並呋喃二酮二肟，優選不經處理，使其進一步在鹼溶液中反應產生目的物3-(1-羥基苯基-1-烷氧亞胺甲基)二噁吡。如合適，例如用酸如鹽酸在有機溶劑例如乙酸乙酯中處理使其異構化成希望的E異構體。

在第三個優選的派生過程(C)中，如過程g)中所述，通過使式(X)苯並呋喃酮與式(VIII)烷氧胺或其酸加成複合物反應，如合適在緩衝液體系例如像醋酸鈉／醋酸中，使其轉變成為式(VI)0-烷基苯並呋喃酮肟。在用酸性或鹼性溶液中的亞硝酸鹼金屬鹽或亞硝酸烷基酯處理的過程中，式(VI)0-烷基苯並呋喃酮肟生成式(III)0-烷基-苯並呋喃二酮二肟。使式(III)0-烷基-苯並呋喃二酮二肟在鹼性溶液例如鹼金屬氫氧化物水溶液中與式(IV)乙烷衍生物反應，產生式(II)0-羥乙基-0'-烷基-苯並呋喃二酮二肟，優選不經處理，使其進一步在鹼性溶液中反應，產生目的物

五、發明說明 (27)

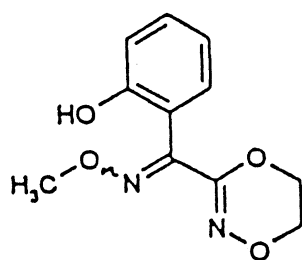
3-(1-羥基苯基-1-烷氧亞胺甲基)二噁吡。如合適，例如用酸如鹽酸在有機溶劑如乙酸乙酯中處理，使其異構化成為希望的E異構體。

令人感到驚奇的是根據本發明的方法，尤其結合使用時，可以以高收率產生高純度的產品。特別令人感到驚奇的是，甚至有水存在下，在室溫下，用鹼處理，通式(V)化合物容易地脫水環合，產生高收率的式(III)化合物並可以經簡單過濾，以高純度分離。根據已知文獻，在所述條件下，只期待式(V)化合物的脫質子作用。此外，特別令人感到驚奇的是，可以在鹼性條件下，使式(III)化合物與環氧化物反應，無疑產生式(II)化合物，同樣，如合適，甚至不經處理，立即環合成目的物3-(1-羥基苯基-1-烷氧亞胺甲基)二噁吡。例如，Chem. Ber. 1902, 1640中介紹用酸及鹼處理使苯並呋喃二酮單肟分解產生水楊酸衍生物或羥苯基乙醛酸衍生物。因而，同樣可能期待在一定反應條件下，式(III)化合物分解。式(VI)化合物的穩定的亞硝化作用(過程d)也是令人驚奇的，因為以前從未介紹過位於肟 α 位的甲基或亞甲基的亞硝化(與位於酮基 α 位的甲基或亞甲基相對照)。

根據本發明的方法具有一些優點。從而，它們使得能夠以高收率和高純度大量製備3-(1-羥基苯基-1-烷氧亞胺甲基)二噁吡。另一個優點是作為原料的式(IV)乙烷衍生物、式(VII) ω -硝基-2-羥基苯乙酮、式(X)苯並呋喃酮和式(XIII) ω -鹵代-2-羥基苯乙酮可以以低成分容易地大量

五、發明說明 (28)

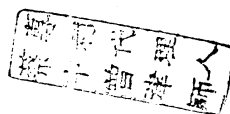
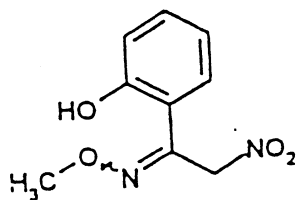
獲得。

製備實施例實施例 1派生方法(A)

(I-1)

步驟 1

化合物(V-1)



過程 e)

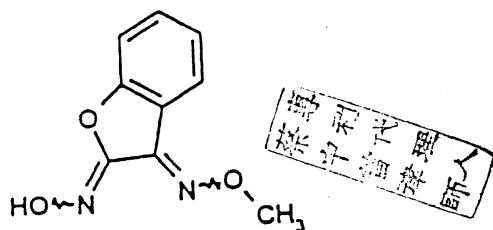
於20℃，將73.5克(0.88莫耳)的鹽酸甲氧胺加入80.0克(0.44莫耳)的0-羥基-ω-硝基苯乙酮在500毫升甲醇的溶液中，並於45-50℃，攪拌該混合物8-12小時。使該溶液冷卻到20℃，傾入1L的冰-水中並攪拌1小時。濾出結晶產物，用500毫升水每次少量洗並於40℃在真空乾燥箱內乾燥。得到72克(理論值的74.6%)的以立體異構體混合物形式的1-(2-羥基苯基)-2-硝基-乙酮0-甲基肼。

HPLC: logP=1.87(12.3%), 2.27(83.5%)

五、發明說明 (29)

步驟 2

化合物 (III - 1)

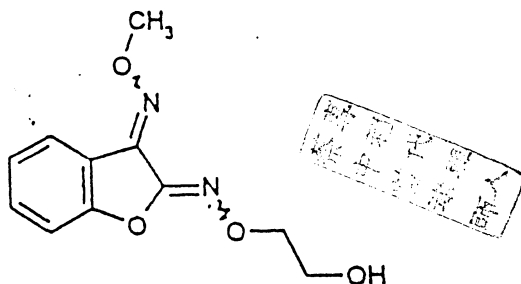


過程 c)

將71.8克的1-(2-羥基苯基)-2-硝基-乙酮O-甲基肼加入121克(0.342莫耳)的碳酸氫鈉在700毫升水的溶液中。在30分鐘內，將該混合物加熱到90-95℃，其間，未溶解的原料熔化及反應，產物結晶出來。使其混合物冷卻到20℃並濾出產物，用500毫升水每次少量洗，空氣中乾燥。得到57.4克(理論值的91.3%)的以兩種立體異構體的混合物形式的苯並呋喃-2,3-二酮3-(O-甲基-肼)2-肼。HPLC: logP=1.56 (28.4%), 1.72 (71.6%)

步驟 3

化合物 (II - 1)



過程 b)

於20℃，用85分鐘，將264.3克(6.0莫耳)的環氧乙烷通

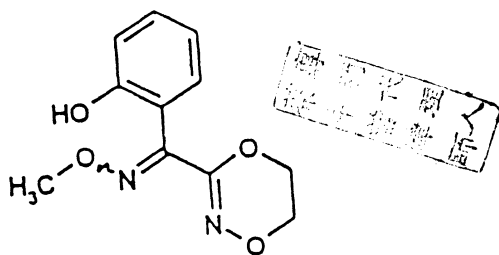
五、發明說明 (30)

入192.2克(1.0莫耳)的苯並呋喃-2,3-二酮3-(0-甲基-肱)2-肱在2L水的溶液中。使該溶液冷卻到5°C並加入70克(1.06莫耳)的氫氧化鈉片，其間溫度升到10°C。在不進行進一步冷卻下，再攪拌該混合物165分鐘並抽濾所形成的沉澱物，用500毫升冰水每次少量洗，於40°C在真空乾燥箱內乾燥。得到143.0克(理論值61%)，以兩種立體異構體的混合物形式的苯並呋喃-2,3-二酮2-[0-(2-羥乙基)-肱]3-(0-甲基肱)。

HPLC: $\log P=1.65$ (0.5%), 1.79 (99.5%)

步驟 4

化合物(I-1)



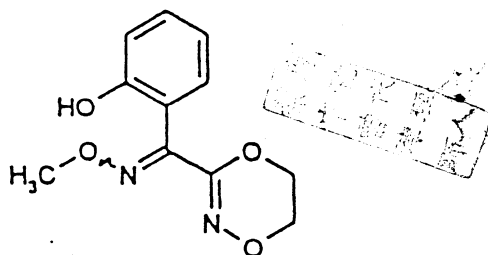
過程 a)

將25.6克(0.1084莫耳)的苯並呋喃-2,3-二酮2-[0-(2-羥乙基)-肱]3-(0-甲基-肱)和14.2克(0.216莫耳)氫氧化鉀片在250毫升水中的溶液於60°C，攪拌195分鐘。將該溶液冷卻到10°C並用冰醋酸酸化到pH 5-6。抽濾出結晶狀產物，用200毫升水每次少量洗並於45°C在真空乾燥箱內乾燥。得到17.7克(理論值的67.7%)的E-(5,6-二氫-[1,4,2]二噁吡-3-基)-(2-羥苯基)-甲酮0-甲基肱。

五、發明說明 (31)

HPLC : $\log P=1.22$ 實施例 2

化合物(I-1)



過程a)和b)的一步(one-pot)派生方法

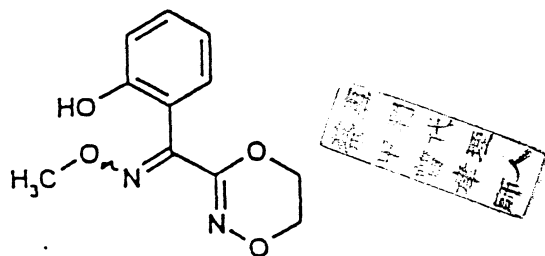
於20℃，將19.8克(0.3莫耳)氫氧化鉀片加入38.4克(0.2莫耳)苯並呋喃-2,3-二酮3-(0-甲基-肟)2-肟在400毫升水的懸浮液中，並攪拌該混合物30分鐘，其間形成溶液。於20℃，用75分鐘通入17.6克(0.4莫耳)環氧乙烷，並於20℃，攪拌該混合物過夜，其間形成沉澱。然後，於60℃，攪拌該混合物11小時，其間沉澱再溶解。將該溶液冷卻並用冰醋酸酸化到pH 5-6。抽濾出結晶狀產物，用300毫升水每次少量洗並於45℃在真空乾燥箱內乾燥。得到19.6克(理論值的39.3%)的(5,6-二氫-[1,4,2]二噁吡-3-基)-(2-羥苯基)-甲酮0-甲基-肟。

HPLC : $\log P=1.24$ (E 異構體94.2%) ; 2.05 (Z 異構體0.6%)

實施例 3

化合物(I-1)

五、發明說明 (32)

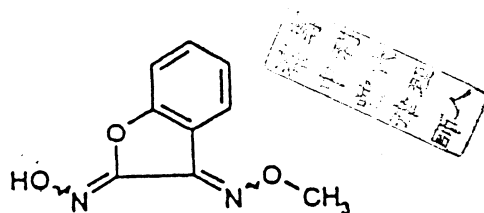


異構化

用60分鐘，將112克氯化氫通入806克(4.19莫耳)的(5,6-二氫-[1,4,2]二噁吡-3-基)-(2-羥苯基)-甲酮0-甲基-肼(33.3%的Z異構體，66.6%的E異構體)的溶液中，其間其溶液由20℃加熱到27℃。於20℃再攪拌該混合物18小時，其後減壓濃縮。將其殘餘物於40℃在真空乾燥箱內乾燥。得到806克(理論值的100%)E異構體含量為94.8%(HPLC)的(5,6-二氫-[1,4,2]二噁吡-3-基)-(2-羥苯基)-甲酮0-甲基-肼。

實施例 4

化合物(Ⅲ-1)



過程 d)

將3.92克(0.035莫耳)第三丁醇鉀溶於40毫升第三丁醇中。將5.7克(0.035莫耳)的苯並呋喃-3-酮0-甲基-肼和7.2克(0.07莫耳)亞硝酸第三丁酯在10毫升第三丁醇中的

五、發明說明 (33)

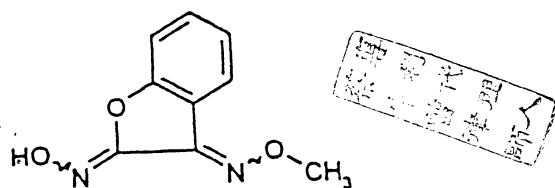
溶液加入上述溶液中。不冷卻，攪拌該混合物2 小時，然後與20毫升2N的鹽酸水溶液混合。濾出結晶狀產物，反覆用水洗並在乾燥器中乾燥。得到3.19克(理論值的47.1%)的以包含86.33%異構體A和12.98%異構體B(HPLC)的兩種立體異構體的混合物形式的苯並呋喃-2,3-二酮-3-(0-甲基-脞) 2-脞。

^1H NMR譜(DMSO- d_6 /TMS): δ =4.10 (3H, 異構體B); 4.11 (3H, 異構體A); 7.21/7.24/7.26 (1H); 7.31/7.34 (1H); 7.51/7.53/7.56 (1H); 7.63/7.65 (1H, 異構體A); 7.21/7.24/7.26 (1H); 7.31/7.34 (1H); 7.51/7.53/7.56 (1H); 7.63/7.65 (1H, 異構體B); 8.02/8.05 (1H, 異構體A); 11.36 (1H, 異構體A); 11.75 (1H, 異構體B) ppm。

當用乙酸丁酯代替第三丁醇時，得到同樣的結果。

實施例 5

化合物(Ⅲ-1)



過程d)

於 -10°C ，將2 克(0.019莫耳)的亞硝酸第三丁酯滴加入30毫升用乾燥氯化氫飽和的乙酸乙酯中，在此溫度下，攪拌上述混合物15分鐘。然後，於 -10°C ，加入溶解在5 毫

五、發明說明 (34)

升乙酸乙酯中的1.6克(0.0098莫耳)的苯並呋喃-3-酮0-甲基肼，使其溫度升到0℃並在該溫度下攪拌所述混合物30分鐘。濾出結晶狀產物，產生1.08克包含54.7% (理論值的56%) 的異構體B和42.9%的異構體A (根據HPLC分析) 的兩種立體異構體的混合物形式的結晶狀苯並呋喃-2,3-二酮3-(0-甲基-肼) 2-肼。

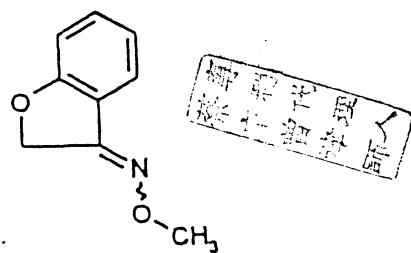
^1H NMR譜(CDCl_3 /TMS): δ =4.10 (3H, 異構體B); 4.11 (3H, 異構體A); 7.21-7.26 (H); 7.31-7.35 (1H); 7.5-7.65 (2H, 異構體B+1H, 異構體A); 8.02-8.05 (1H, 8.02-8.05 (1H, 異構體A); 11.36 (1H, 異構體A); 11.75 (1H, 異構體B) ppm。

以類似方式得到(III-2)5-甲基苯並呋喃-2,3-二酮3-(0-甲基-肼) 2-肼。

^1H NMR譜(CDCl_3 /TMS): δ =2.24 (3H, 異構體B); 2.25 (3H, 異構體A) ppm。

實施例 6

化合物(VI-1)



過程 f)

將74克(0.303莫耳)的2-溴-1-(2-羥基-苯基)-乙酮0-

五、發明說明 (35)

甲基-肼溶於350毫升第三丁基甲基醚中，並與40克(0.377莫耳)碳酸鈉在400毫升水中的溶液在回流下加熱，並劇烈攪拌5天。分出有機相並用硫酸鈉乾燥及在減壓下蒸除溶劑，得到45.5克(理論值的82.8%，根據HPLC分析Z異構體為90%)的粗品苯並呋喃-3-酮0-甲基-肼。

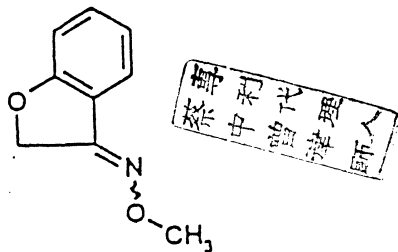
^1H NMR譜(DMSO- d_6 /TMS): δ = 3.93 (3H); 5.16 (2H); 7.0-7.07 (2H); 7.39-7.45 (1H); 7.54-7.57 (1H) ppm。

以類似方式得到(VI-2) 5-甲基苯並呋喃-3-酮0-甲基-肼。

GC/MS: $M^+ = 177$; HPLC: $\log P = 2.88$

實施例 7

化合物(VI-1)



過程g)

將6.7克(0.05莫耳)的苯並呋喃-3-酮與4.2克(0.05莫耳)的鹽酸0-甲脛胺與在50毫升甲醇中的4.1克(0.05莫耳)的乙酸鈉在回流下加熱3小時。減壓下蒸除溶劑並將該反應混合物倒入水中，用乙酸乙酯提取。用飽和碳酸鈉溶液洗其有機層。該有機層用硫酸鈉乾燥並在降壓下蒸除溶劑。得到7.27克(理論值的89.2%)的粗品苯並呋喃-3-酮0-甲

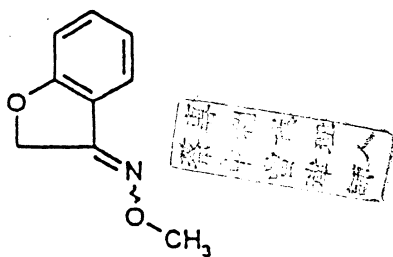
五、發明說明 (36)

基-肱。就分析而言，使用Kugelrohr於2 托及70℃下蒸餾所述粗品。得到的油狀物經NMR分析和HPLC分析，包含兩個立體異構體（79%的異構體B和21%的異構體A）。

^1H NMR譜(DMSO- d_6 /TMS)： δ =3.93 (3H, 異構體B)；3.93 (3H, 異構體A)；5.11 (2H, 異構體A)；5.16 (2H, 異構體B)；7.0-7.07 (2H)；7.39-7.45 (1H)；7.54/7.57 (1H, 異構體B)；7.95-8.02 (1H, 異構體A) ppm。

實施例 8

化合物(VI-1)



過程 h)

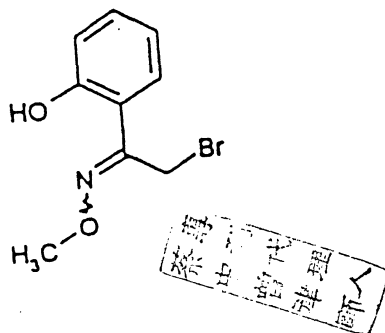
將3.7克的苯並呋喃-3-酮肱溶於15毫升的二甲基甲醯胺中。於20℃，加入1 克的氫化鈉(60%)並攪拌該混合物直到氣體放出停止。然後，滴加3.15克的硫酸二甲酯並於20℃攪拌該混合物24小時。將其反應混合物倒入水中，用乙酸乙酯提取，有機相用硫酸鈉乾燥並在減壓下蒸除溶劑。其殘餘物經矽膠層析，使用正己烷/丙酮(4:1)。得到1.7克（理論值的42%）油狀的苯並呋喃-3-酮O-甲基-肱。

^1H NMR譜(DMSO- d_6 /TMS)： δ =3.93 (3H)；5.16 (2H)；7.0-7.07 (2H)；7.39-7.45 (1H)；7.54/7.57 (1H) ppm。

五、發明說明 (37)

實施例 9

化合物 (IX-1)



過程 i)

將在500毫升甲醇中的107.5克(0.5莫耳)的 ω -溴-2-羥基-苯乙酮與41.75克(0.5莫耳)的鹽酸O-甲基羥胺在回流下一起加熱4小時。減壓蒸除甲醇並將其殘留物與500毫升水混合，用100毫升乙酸乙酯提取4次。用硫酸鈉乾燥其有機層並減壓蒸除溶劑。於0°C，將該殘餘物用石油醚攪拌，得到74克(理論值的52%)的以兩種立體異構體的混合物形式(53%的異構體B和33%的異構體A)的結晶狀2-溴-1-(2-羥苯基)-乙酮O-甲基-肼。

^1H NMR譜(CDCl_3 /TMS): δ = 3.98 (3H, 異構體B); 3.99 (3H, 異構體A); 4.53 (3H, 異構體A); 4.69 (3H, 異構體B); 6.85-6.93 (2H); 7.26-7.35 (2H); 10.21 (1H, 異構體B); 10.25 (1H, 異構體A) ppm。

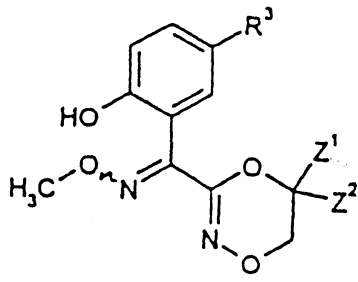
以類似方式得到2-氯-1-(2-羥基-5-甲基-苯基)-乙酮O-甲基-肼(IX-2)。

^1H NMR譜(CDCl_3 /TMS): δ = 2.32 (s, 3H); 4.08 (s, 3H) ppm。

A7
B7

五、發明說明 (38)

類似於實施例 1 和 2 並根據本發明過程 a) 的概述，得到表 1 中所列的式 (I-a) 化合物：



(I-a)

表 1

化合物	R ³	Z ¹	Z ²	mp. (°C)	logP	NMR*
2	-C ₂ H ₅	-H	-H		1.88	1.23 (m, 3H); 2.62 (m, 2H); 4.10 (s, 3H); 4.21 (m, 2H); 4.49 (m, 2H)
3	-CH ₃	-H	-H		1.52	2.29 (s, 3H); 4.10 (s, 3H); 4.21 (m, 2H); 4.49 (m, 2H)
4	-H	-CH ₃	-H	136	1.49	
5	-H	-C ₂ H ₅	-H	134	1.82	
6	-H	-CH ₃	-CH ₃		1.68	

*) 該 ¹H NMR 譜在氘代氯仿 (CDCl₃) 或六氘代二甲亞砜 (DMSO-d₆) 中，使用四甲基矽烷 (TMS) 作內標測定。化學位移 δ 值以 ppm 為單位。

類似實施例 1，化合物 (II-1) 及根據本發明過程 b) 的概述，得到表 2 中所列的式 (II-a) 化合物：

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

A7
B7

五、發明說明 (39)

表 2

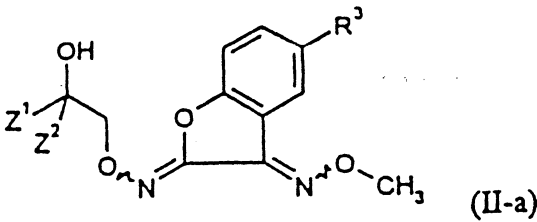


表 2

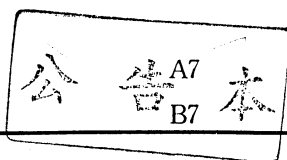
化合物	R^3	Z^1	Z^2	mp. ($^{\circ}C$)	logP
(II-2)	$-CH_3$	$-H$	$-H$		2.10
(II-3)	$-C_2H_5$	$-H$	$-H$		2.46
(II-4)	$-H$	$-H$	$-CH_3$	81	2.04
(II-5)	$-H$	$-CH_3$	$-CH_3$	72	2.27
(II-6)	$-H$	$-H$	$-C_2H_5$	74	2.39

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

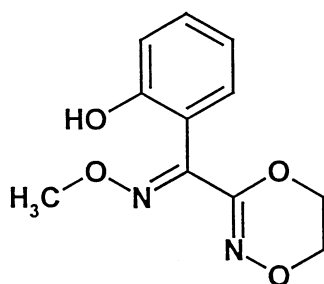


五、發明說明 (39-1)

專利申請案第 86117882 號
 ROC Patent Appln. No. 86117882
 補充之實施例中文本-附件(一)
Supplemented Example in Chinese - Encl. (I)
 (民國 89 年 6 月 16 日送呈)
 (Submitted on June 16, 2000)

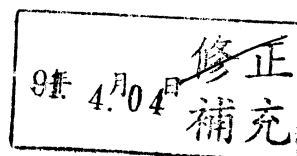
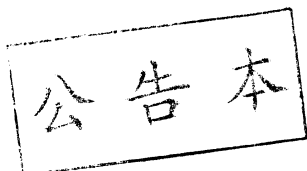
實施例 10

化合物(I-1)



方法(a)於酸存在下

在 0°C 下，使 1613.3 克氯化氫通入 475.9 克苯並呋喃-2,3-二酮 2-[O-2-羥基-乙基-肟]3-(O-甲基肟)(II-1)於 3500 毫升 1,2-二甲氧基乙烷之溶液中達 90 分鐘。再攪拌該混合物 2 小時而無進一步之冷卻。之後將混合物倒至 5 公斤之冰上。產物以 1000 毫升二氯甲烷萃取(5 次)。合併之二氯甲烷萃取物以 3000 毫升水清洗、乾燥及將溶劑蒸發產生 371.6 克(5,6-二氫-[1,4,2]二噁嗪-3-基)-(2-羥基-苯基)-甲酮 O-甲基-肟。HPLC : log P = 1.21(E-異構物 84.41%) ; 2.05(Z-異構物 10.46%)。



專利申請案第 86117882 號

ROC Patent Appln. No. 86117822

補充之物化數據中文本 - 附件 (一)

Supplemental Physico-chemical Data in Chinese - Encl. (I)

(民國 91 年 4 月 4 日送呈)

(Submitted on April 4, 2002)

實施例 1 中式(V-1)化合物

熔點 66.7°C

四、中文發明摘要 (發明之名稱： 製備3-(1-羥基苯基-1-烷氧亞胺甲基)二噁吡類之方法)

本發明涉及製備3-(1-羥基苯基-1-烷氧亞胺甲基)二噁吡的新方法，該類化合物被認為是製備具有抗真菌性質的化合物的中間體(WO 95-04728)。此外，本發明涉及新的3-(1-羥基苯基-1-烷氧亞胺甲基)二噁吡，涉及用於其製備的新的中間體及涉及製備該新的中間體的許多方法。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

裝

英文發明摘要 (發明之名稱： Process for preparing 3-(1-hydroxyphenyl-1-alkoximinomethyl) dioxazines)

The present invention relates to a novel process for preparing 3-(1-hydroxyphenyl-1-alkoximinomethyl)dioxazines which are known as intermediates for preparing compounds having fungicidal properties (WO 95-04728). Furthermore, the invention relates to novel 3-(1-hydroxyphenyl-1-alkoximinomethyl)dioxazines, to novel intermediates for their preparation and to a plurality of processes for preparing the novel intermediates.

訂

線

公告本

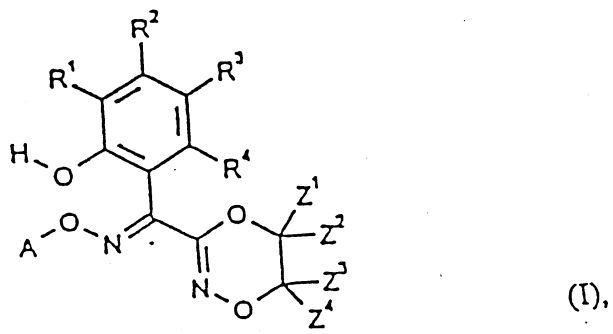
A8
B8
C8
D8

修正
年 月 日
4.04 補充

六、申請專利範圍

專利申請案第 86117882 號
ROC Patent Appln. No. 86117882
修正之申請專利範圍中文本-附件(二)
Amended Claims in Chinese - Encl. (II)
(民國 91 年 4 月 4 日送呈)
(Submitted on April 4, 2002)

1.一種製備式(I)化合物的方法



其中，

A 代表 C₁-C₆ 烷基，

R¹、R² 和 R⁴ 為氫，

R³ 為氫或 C₁-C₆ 烷基，及

Z¹、Z²、Z³ 和 Z⁴ 為相同或不同，且各自獨立代表氫或 C₁-C₆ 烷基，

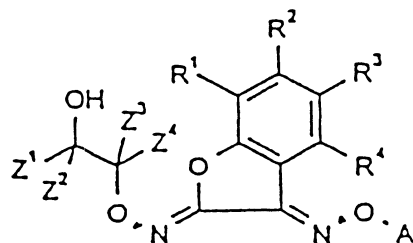
該方法的特徵在於 a)如合適，在稀釋劑存在下及如合適，在鹼或酸存在下，使式(II)O-羥乙基-O'-烷基-苯並呋喃二酮二肼重排，並且如合適，使所得產物(它們可以以立體異構體的混合物形式存在)異構化；如合適在稀釋劑的存在下及如合適，在酸的存在下，產生希望的 E 異構體，所述式(II)如下：

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂線

六、申請專利範圍



(II).

其中，

A、R¹、R²、R³、R⁴、Z¹、Z²、Z³和Z⁴各自如上述定義。

2.根據申請專利範圍第1項的方法，其特徵在於製備式(I)化合物，其中

A 代表甲基、乙基、正或異丙基和

R¹、R²和R⁴為氫，R³ 為氫或C₁-C₆烷基，及Z¹、Z²、Z³和Z⁴為相同或不同，且各自獨立代表氫或C₁-C₄烷基。

3.根據申請專利範圍第1項的方法，其特徵在於製備式(I)化合物，其中

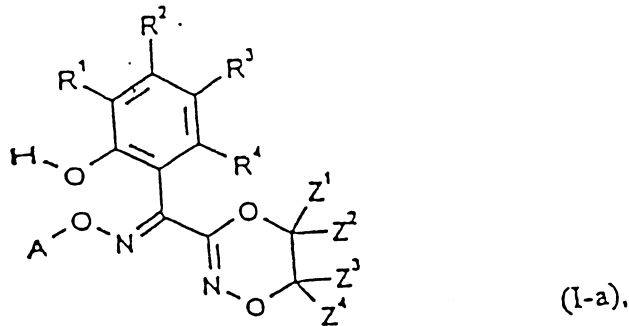
A 代表甲基或乙基和

R¹、R²和R⁴為氫，R³ 為氫或C₁-C₆烷基，及

Z¹、Z²、Z³和Z⁴為相同或不同，且各自獨立代表氫、甲基、乙基、正-或異丙基、正-、異-、第二-或第三-丁基。

六、申請專利範圍

4.一種式(I-a)化合物



其中

A 代表 -C₆ 烷基,

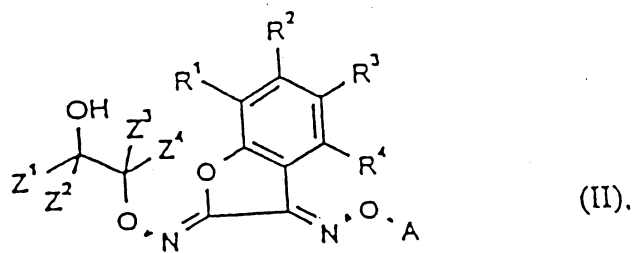
R¹、R²和 R⁴ 為氫,

R³ 為氫或 C₁-C₆ 烷基, 及

Z¹、Z²、Z³ 和 Z⁴ 為相同或不同, 且各自獨立代表氫或 C₁-C₄ 烷基,

但其中取代基 R¹、R²、R³、R⁴、Z¹、Z²、Z³ 和 Z⁴ 中至少一個不為氫。

5.一種式(II)化合物

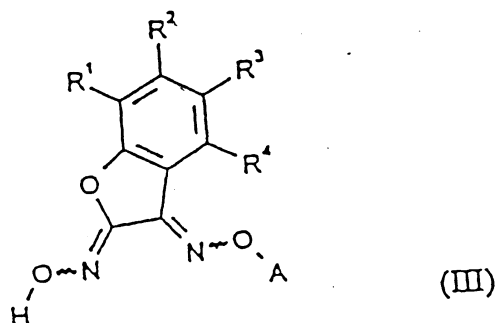


其中,

A、R¹、R²、R³、R⁴、Z¹、Z²、Z³ 和 Z⁴ 各自如同申請專利範圍第 1 項中所定義。

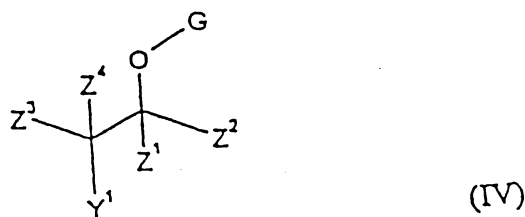
六、申請專利範圍

6.一種製備根據申請專利範圍第 5 項之式(II)化合物的方法，其特徵在於
如合適在稀釋劑的存在下及如合適在鹼的存在下，使式(III)O-烷基-苯並呋喃二酮二肟與式(IV)乙烷衍生物反應，其中所述式(III)和式(IV)如下：



其中，

A、R¹、R²、R³和 R⁴各自如申請專利範圍第 1 項中所定義，



其中，

Y¹ 代表鹵素、烷磺醯氧基、芳磺醯氧基或烷醯氧基和

G 代表氫，或

Y¹和 G 被單鍵連結，其中

Y¹ 代表氧和

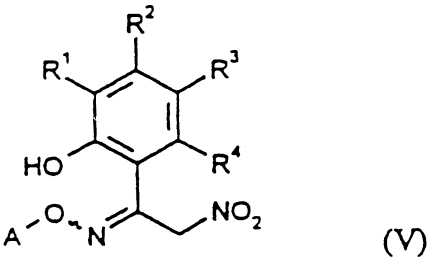
六、申請專利範圍

G 代表 ，或

Y^1 和 G 一起代表單鍵和

Z^1 、 Z^2 、 Z^3 和 Z^4 各自如申請專利範圍第 1 項中所定義。

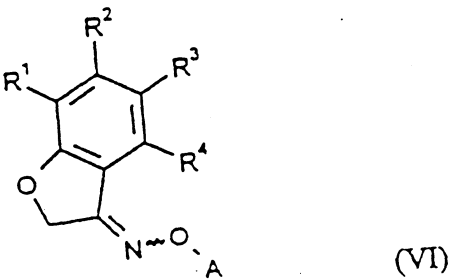
7.一種式(V)化合物



其中，

R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 各自如申請專利範圍第 1 項中所定義。

8.一種式(VI)化合物



其中，

A、 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 各自如申請專利範圍第 1 項中所定義。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線