

本案已向：

瑞 士 國（地區） 申請專利，申請日期： 案號： ，☒有 ☐無主張優先權

2000 年 7 月 25 日 2000 1464 / 00

有關微生物已寄存於： ，寄存日期： ，寄存號碼：

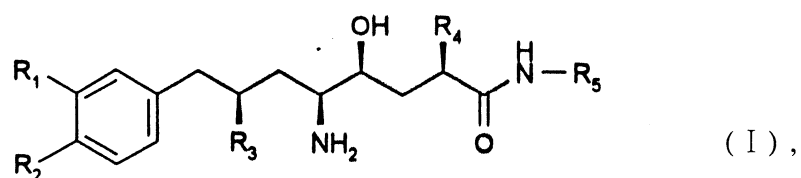
五、發明說明(1)

本發明係有關 2(S)、4(S)、5(S)、7(S)-2,7-二烷基-4-羥-5-胺基-8-芳基辛醯胺及其生理可接受性鹽之立體特異性製備方法；以及可用於多階段方法作為中間物之新穎化合物。

於 EP-A-0 678 503 說明 δ -胺基- γ -羥- ω -芳基-烷羧醯胺其具有腎素抑制活性而可用於醫藥製劑作為抗高血壓劑。所述製造程序就方法步驟及產率而言未臻滿意而不適合用於產業方法。此等方法之缺點也在於可得之純非對映異構物總產率過小。

今日出乎意外地發現此等烷羧醯胺可以高總產率及高純度製備，以及可獲得選擇性純質非對映異構物，其製備方式為 2,7-二烷基-8-芳基-4-辛烯酸醯胺雙鍵於內酯化條件下同時於 5 位置鹵化以及 4 位置羥化達成，內酯烷於羧醯胺形成過程中使用胺打開，然後羥基以疊氮基置換，若有所需於羥基經保護後，結果所得化合物經內酯化，內酯經醯胺化然後疊氮基轉成胺基。

本發明之第一目的為一種製備式 I 化合物及其生理可接受性鹽之方法，



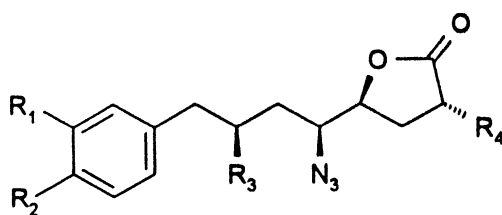
其中

R_1 及 R_2 分別為 H、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 鹵烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6 烷氧- C_1 - C_6 烷基或 C_1 - C_6 烷氧- C_1 - C_6 烷氧基，

五、發明說明(2)

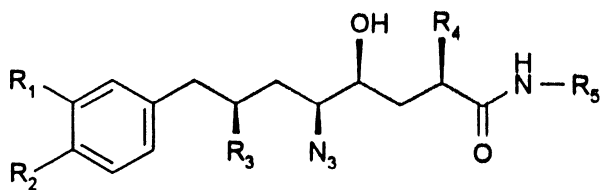
R_3 為 C_1-C_6 烷基， R_4 為 C_1-C_6 烷基以及 R_5 為 C_1-C_6 烷基， C_1-C_6 經烷基、 C_1-C_6 烷氧- C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烷醯氧- C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 胺基烷基、 C_1-C_6 烷基胺基- C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 二烷基胺基- C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烷醯胺基- C_1-C_6 烷基、 $HO(O)C-C_1-C_6$ 烷基、 C_1-C_6 烷基- $O(O)C-C_1-C_6$ 烷基、 $H_2N-C(O)-C_1-C_6$ 烷基、 C_1-C_6 烷基- $HN-C(O)-C_1-C_6$ 烷基或 $(C_1-C_6 \text{ 烷基})_2N-C(O)-C_1-C_6$ 烷基，該方法包含下列步驟

a) 式 II 化合物



(II),

與 R_5-NH_2 胺反應形成式 III 化合物，



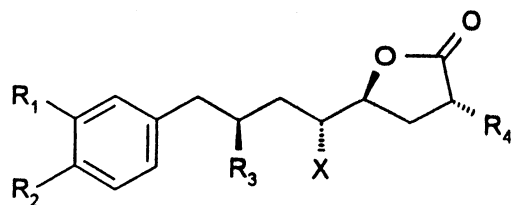
(III),

以及

b) 式 III 化合物之疊氮基還原成為胺基，若有所需藉加入鹽生成性酸分離式 I 化合物，該方法包含製備式 II 化合物係經由

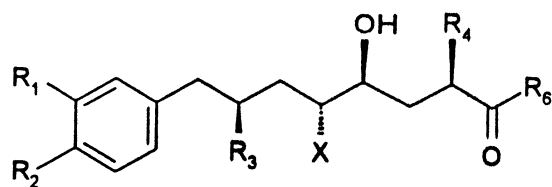
c) 式 IV 化合物

五、發明說明(3)



(IV),

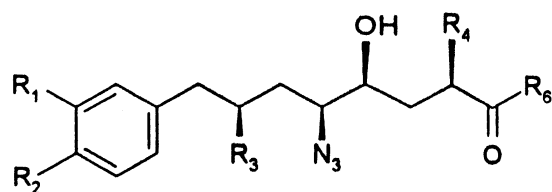
其中 X 為 Cl、Br 或 I，與胺反應形成式 V 羧醯胺，



(V),

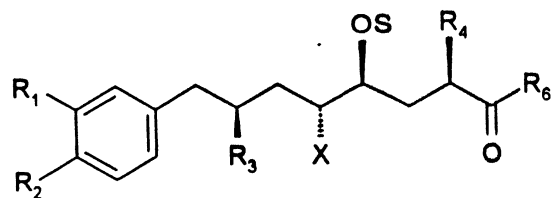
其中 R₆ 為胺基，

d1) 疊氮化式 V 化合物形成式 VI 化合物



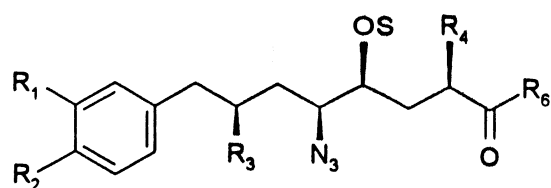
(VI), 或

d2) 保護式 V 化合物之羥基，以及疊氮化所得式 VII 化合物



(VII),

其中 S 為保護基，俾形成式 VIII 化合物，



(VIII),

五、發明說明(4)

e)以及然後於酸存在下內酯化式 VI 或 VIII 化合物而形成式 II 化合物。

至於烷基， R_1 及 R_2 可為直鏈或分支且較佳含 1 至 4 個碳原子。範例為甲基、乙基、正-以及異-丙基、正-、異-及第三-丁基、戊基及己基。

至於鹵烷基， R_1 及 R_2 可為直鏈或分支且較佳包含 1 至 4 個碳原子特別 1 或 2 個碳原子。範例有氟甲基，二氟甲基、三氟甲基、氯甲基、二氯甲基、三氯甲基、2-氯乙基及 2,2,2-三氟乙基。

至於烷氧基， R_1 及 R_2 為直鏈或分支且較佳包含 1 至 4 個碳原子。範例為甲氧基，乙氧基，正-及異-丙氧基，正-、異-及第三-丁氧基、戊氧基及己氧基。

至於烷氧烷基， R_1 及 R_2 可為直鏈或分支。烷氧基較佳包含 1 至 4 及特別 1 或 2 個碳原子及烷基較佳包含 1 至 4 個碳原子。範例為甲氧甲基，1-甲氧乙-2-基，1-甲氧丙-3-基，1-甲氧丁-4-基，甲氧戊基，甲氧己基，乙氧甲基，1-乙氧乙-2-基，1-乙氧丙-3-基，1-乙氧丁-4-基，乙氧戊基，乙氧己基，丙氧甲基，丁氧甲基。1-丙氧乙-2-基及 1-丁氧乙-2-基。

至於 C_1 - C_6 烷氧- C_1 - C_6 烷基氧基， R_1 及 R_2 可為直鏈或分支。烷氧基較佳含 1 至 4 個特別 1 或 2 個碳原子以及烷基氧基較佳含 1 至 4 個碳原子。例如為甲氧基甲基氧基，1-甲氧基乙-2-基氧基，1-甲氧丙-3-基氧基，1-甲氧基丁-4-基氧基，甲氧戊基氧基，甲氧己基氧基，乙氧甲基氧基

五、發明說明(5)

， 1-乙氧乙-2-基氧基， 1-乙氧丙-3-基氧基， 1-乙氧丁-4-基氧基， 乙氧戊基氧基， 乙氧己基氧基， 丙基氧甲基氧基， 丁基氧甲基氧基， 1-丙基氧乙-2-基氧基以及 1-丁基氧乙-2-基氧基。

較佳具體實施例中， R_1 為甲氧-或乙氧- C_1-C_4 烷基氧基以及 R_2 較佳為甲氧基或乙氧基。特佳為式 I 化合物，其中 R_1 為 1-甲氧丙-3-基氧基以及 R_2 為甲氧基。

至於烷基， R_3 及 R_4 可為直鏈或分支且較佳包含 1 至 4 個碳原子。例如為甲基，乙基，正-及異-丙基，正-、異-及第三-丁基、戊基及己基。較佳具體實施例中，式 I 化合物之 R_3 及 R_4 各自為異丙基。

至於烷基， R_5 可為直鏈或分支且較佳包含 1 至 4 個碳原子。烷基實例列舉如前，以甲基、乙基、正-及異-丙基、正-、異-及第三-丁基為佳。

至於 C_1-C_6 羥烷基， R_5 可為直鏈或分支且較佳包含 2 至 6 個碳原子。部份實例為 2-羥乙-1-基， 2-羥丙-1-基， 3-羥丙-1-基， 2-、3-或 4-羥丁-1-基， 羥戊基以及羥己基。

至於 C_1-C_6 烷氧- C_1-C_6 烷基， R_5 可為直鏈或分支。烷氧基較佳包含 1 至 4 個碳原子及烷基較佳包含 2 至 4 個碳原子。部份實例也括 2-甲氧乙-1-基， 2-甲氧丙-1-基， 3-甲氧丙-1-基， 2-、3-、或 4-甲氧丁-1-基， 2-乙氧乙-1-基， 2-乙氧-丙-1-基， 3-乙氧-1-基， 及 2-、3-或 4-乙氧丁-1-基。

至於 C_1-C_6 烷醯氧- C_1-C_6 烷基， R_5 為直鏈或分支。烷醯

五、發明說明(6)

氧基較佳包含 1 至 4 個碳原子以及烷基較佳包含 2 或 4 個碳原子。部份範例包括甲醯氧甲基，甲醯氧乙基，乙醯氧乙基，丙醯氧乙基及丁醯氧乙基。

至於 C_1-C_6 胺基烷基， R_5 可為直鏈或分支且較佳包含 2 至 4 個碳原子。部份實例為 2-胺基乙基，2-或 3-胺基丙-1-基以及 2-、3-或 4-胺基丁-1-基。

至於 C_1-C_6 烷基胺基- C_1-C_6 烷基以及 C_1-C_6 二烷基胺基 C_1-C_6 烷基， R_5 可為直鏈或分支。烷基胺基較佳包含 C_1-C_4 烷基以及烷基較佳包含 2 至 4 個碳原子。部份實例有 2-甲基胺基乙-1-基，2-二甲基胺基乙-1-基，2-乙基胺基-乙-1-基，2-二乙基胺基乙-1-基，3-甲基胺基丙-1-基，3-二甲基胺基丙-1-基，4-甲基胺基丁-1-基以及 4-二甲基胺基丁-1-基。

至於 C_1-C_6 烷醯胺基- C_1-C_6 烷基， R_5 可為直鏈或分支。烷醯基較佳包含 1 至 4 個碳原子以及烷基較佳包含 1 至 4 個碳原子。部份實例為 2-甲醯胺基乙-1-基，2-乙醯胺基乙-1-基，3-丙醯胺基乙-1-基及 4-丁醯胺基乙-1-基。

至於 $HO(O)C-C_1-C_6$ 烷基， R_5 可為直鏈或分支，以及烷基較佳包含 2 至 4 個碳原子。部份實例為羧甲基，羧乙基、羧丙基及羧丁基。

至於 C_1-C_6 烷基- $O-(O)C-C_1-C_6$ 烷基， R_5 為直鏈或分支以及烷基較佳分別包含 1 至 4 個碳原子。若干實例有甲氧羰基甲基，2-甲氧羰基乙-1-基，3-甲氧羰基丙-1-基，4-甲氧羰基丁-1-基，乙氧-羰基甲基，2-乙氧羰基乙-1-基，3-乙氧

五、發明說明(7)

羰基 - 丙 - 1 - 基，及 4 - 乙氧羰基丁 - 1 - 基。

至於 $\text{H}_2\text{N}-\text{C}(\text{O})-\text{C}_1-\text{C}_6$ 烷基， R_5 可為直鏈或分支，以及烷基較佳包含 2 至 6 個碳原子。部份實例為甲醯胺基甲基，2 - 甲醯胺基乙 - 1 - 基，2 - 甲醯胺基 - 2, 2 - 二甲基乙 - 1 - 基，2 - 或 3 - 甲醯胺基丙 - 1 - 基，2 - 、3 - 或 4 - 甲醯胺基丁 - 1 - 基，3 - 甲醯胺基 - 2 - 甲基丙 - 1 - 基，3 - 甲醯胺基 - 1, 2 - 二甲基丙 - 1 - 基，3 - 甲醯胺基 - 3 - 甲基 - 丙 - 1 - 基，3 - 甲醯胺基 - 2, 2 - 二甲基丙 - 1 - 基，2 - 、3 - 、4 - 或 5 - 甲醯胺基戊 - 1 - 基，4 - 甲醯胺基 - 3, 3 - 或 - 2, 2 - 二甲基丁 - 1 - 基。

至於 C_1-C_6 烷基 - $\text{HN}-\text{C}(\text{O})-\text{C}_1-\text{C}_6$ - 烷基或 $(\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ 烷基})_2\text{N}-\text{C}(\text{O})-\text{C}_1-\text{C}_6$ 烷基， R_5 可為直鏈或分支以及 NH - 烷基較佳包含 1 至 4 個碳原子以及烷基較佳包含 2 至 6 個碳原子。例如前述甲醯胺基烷基，其氮原子取代有一或二個甲基、乙基、丙基或丁基。

較佳次群式 I 化合物為其中 R_1 為 C_1-C_4 烷氧基或 C_1-C_4 烷氧 - C_1-C_4 烷基氧， R_2 為 C_1-C_4 烷氧基， R_3 為 C_1-C_4 烷基， R_4 為 C_1-C_4 烷基以及 R_5 為 $\text{H}_2\text{NC}(\text{O})-\text{C}_1-\text{C}_6$ 烷基其若有所需可經 N - 單一取代或 N - 二 - C_1-C_4 烷基取代。

更佳次群式 I 化合物為其中 R_1 為甲氧 - C_2-C_4 烷基氧， R_2 為甲氧或乙氧， R_3 為 C_2-C_4 烷基， R_4 為 C_2-C_4 烷基以及 R_5 為 $\text{H}_2\text{NC}(\text{O})-\text{C}_1-\text{C}_6$ 烷基。

特佳式 I 化合物為其中 R_1 為 3 - 甲氧 - 丙 - 3 - 基氧基， R_2 為甲氧基， R_3 及 R_4 為 1 - 甲基乙 - 1 - 基及 R_5 為 $\text{H}_2\text{NC}(\text{O}) - [\text{C}(\text{CH}_3)_2] - \text{CH}_2 -$ 。

五、發明說明(8)

至於胺基， R_6 為 $-NH_2$ ，第一及較佳第二胺基，含 1 至 20 個碳原子及較佳 2 至 12 個碳原子之胺基。胺基較佳係對應式 $-N(R_7)_2$ 其中 R_7 為 C_1 - C_4 烷基，環戊基，環己基，苯基或苄基，或兩個 R_4 共同為四亞甲基，五亞甲基或 3-氧雜伸戊基。 R_7 之較佳例為甲基、乙基、正-丙基及正-丁基。

式 VII 及 VIII 化合物之保護基 S 較佳醯基其包含 1 至 12 個及較佳 1 至 8 個碳原子。若干實例為甲醯基、乙醯基、丙醯基及丁醯基。以乙醯基為特佳。

個別方法步驟可於溶劑存在下進行。適當溶劑為水及有機溶劑，特別極性有機溶劑其也可用作為至少兩種溶劑混合物。溶劑例如為烴類(石油醚，戊烷，己烷，環己烷，甲基環己烷，苯，甲苯，二甲苯)，鹵化烴(二氯甲烷，氯仿，四氯乙烷，鹵苯)；醯(乙醚，二丁基醚，四氫呋喃，二噁烷，乙二醇二甲醚或二乙醚)；碳酸酯及內酯(乙酸甲酯，乙酸乙酯，丙酸甲酯，戊內酯)；N,N-取代羧醯胺以及內醯胺(二甲基甲醯胺，二甲基乙醯胺，N-甲基吡咯啉酮)；酮類(丙酮，甲基異丁基甲酮，環己酮)；亞砒及砒(二甲亞砒，二甲基砒，四亞甲砒)；醇類(甲醇，乙醇，正-或異-丙醇，正-、異-或第三-丁醇、戊醇、己醇、環己醇，環己二醇，羥甲基或二羥甲基環己烷，苄醇，乙二醇，二乙二醇，丙二醇，丁二醇乙二醇一甲醚或一乙醚以及二乙二醇一甲醚或一乙醚)；腈類(乙腈，丙腈)；第三級胺類(三甲基胺，三乙基胺，三丙

五、發明說明(9)

基胺以及三丁基胺，吡啶，N-甲基-吡咯啶，N-甲基哌啶，N-甲基嗎啉)以及有機酸(乙酸，甲酸)。

方法步驟 a)

式 II 化合物與化合物 R_5NH_2 經由內酯開環反應形成式 III 化合物係於醇或胺存在下加速進行，其可形成活化羧基酯或羧醯胺。此等化合物為眾所周知。其可為 2-羧吡啶，N-羧醯胺類以及醯亞胺類以及羧醯亞胺類(N-羧丁二醯亞胺)。使用有機溶劑最為溶劑，以第三級胺為佳例如三甲基胺或三乙基胺。反應溫度於約 $40^{\circ}C$ 至 $150^{\circ}C$ 及較佳 $50^{\circ}C$ 至 $120^{\circ}C$ 之範圍。

方法步驟 b)

式 III 化合物之疊氮基還原成為胺基係以已知方式進行(參考化學綜論，第 88 期(1988 年), 298 至 317 頁)，例如使用金屬氫化物進行，或更方便使用氫氣於均質(威京森(Wilkinson)催化劑)或非均質催化劑例如阮尼鎳(Raney nickel)或貴金屬催化劑如鉑或鈀以及若有所需於基質如碳存在下之催化方法進行。若有所需氫化反應也可於移相條件下例如使用甲酸鉍作為氫給予者催化進行。較佳使用有機溶劑。反應溫度例如為約 $0^{\circ}C$ 至 $200^{\circ}C$ 及較佳 $10^{\circ}C$ 至 $100^{\circ}C$ 。氫化可於常壓或升高壓力至高達例如 100 巴及較佳高達 50 巴之壓力下進行。

式 I 化合物也可以已知方式經由使用一鹼基或多鹼基、無機或有機酸處理而轉成加成鹽。以半反丁烯二醯鹽為佳。

五、發明說明(10)

方法步驟 c)

鹵內酯與胺反應形成羧醯胺之反應較佳係於有機溶劑如鹵化烴(氯仿，二氯甲烷)進行。反應溫度例如於約 -30°C 至 80°C 及較佳 -20°C 至 50°C 之範圍。胺可方便地用作為溶劑例如鹵化物。較佳使用氯化二甲基銨。反應較佳係於至少等莫耳量鹵化烷基鋁如氯化二烷基鋁(氯化二甲基或二乙基鋁)存在下進行。於水解處理後，羧醯胺可利用萃取分離以及利用層析術純化。立體選擇性高且產率高達70%或以上。

方法步驟 d1)

於如上步驟 c)所得式 V 羧醯胺之鹵素 X 可直接以疊氮基置換。適當疊氮化劑例如為金屬疊氮化物，特別鹼土金屬疊氮化物以及鹼金屬疊氮化物以及矽烷基疊氮。特佳疊氮化劑為疊氮化鋰，疊氮化鈉及疊氮化鉀。反應可於有機溶劑如 N-烷化內醯胺如 N-甲基吡咯啉酮或 1,3-二甲基-3,4,5,6-四氫-2(1H)-嘓啉酮(DMPU)進行。反應溫度例如於約 20°C 至 150°C 及較佳 20°C 至 120°C 。可方便地也括使用移相催化劑。就廣義意義而言，較佳於較佳至少等莫耳量鹼特別第三級胺存在下進行反應。此等第三級胺可同時用作為溶劑。疊氮化物的製備及合成用途例如由 E.F.V.Scriven 述於化學綜論，88 期(1988 年)，298 至 317 頁。由於不存在有羥基進行二次反應結果，於非最理想反應之產率並非極高可能約 30%或以上。

方法步驟 d2)

五、發明說明(11)

因此證實較佳使用醯基保護式 VI 化合物之羥基不受疊氮反應。為達此項目的，式 V 化合物與醯化劑例如羧酸酐如乙酸酐或羧醯鹵化物如乙醚氯反應。反應可使用或未使用溶劑進行。反應溫度可為 -20 至 80°C。反應可方便地於鹼例如第三級胺存在下進行。第三級胺例如為三烷基胺類(三甲基胺，三乙基胺)，N-烷基環狀胺類(N-烷基吡咯啉酮)，二烷基胺基吡啶類(二甲基胺基吡啶)以及吡啶。於水解處理後，經保護之羧醯胺可利用萃取分離及利用層析術純化。產率通常超過 90%。

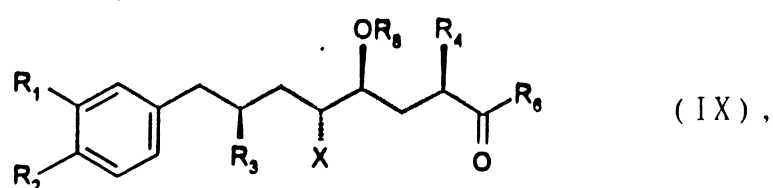
然後疊氮化反應可如方法步驟 d)所述進行。如方法步驟 d)所述產率實質上高於直接疊氮化反應，於非理想化方法步驟 d2)係高於 75%。

方法步驟 e)

式 VI 或 VIII 化合物內酯化而形成式 II 化合物可方便地於 -20 至 100°C 溫度以及於溶劑例如醇(甲醇、乙醇或丙醇)或烴類(苯、甲苯或二甲苯)存在下進行。使用無機酸以及較佳使用有機酸特別為礦酸例如氫氯酸、氮溴酸或硫酸、磺酸及羧酸。式 II 疊氮基內酯例如可使用有機溶劑萃取分離。預定立體異構物也可於此步驟於高達 90%或以上之高產率形成。

使用根據本發明方法製備的若干中間物為新穎且進一步表示本發明之目的。

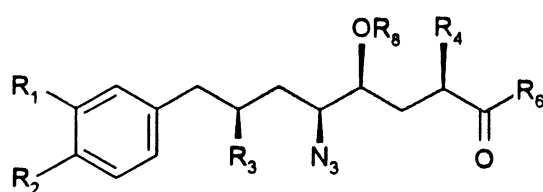
本發明之又一目的為一種式 IX 化合物，



五、發明說明(12)

其中 X 為鹵原子， R_1 及 R_2 各自分別為 H、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 鹵烷基、 C_1-C_6 烷氧基、 C_1-C_6 烷氧- C_1-C_6 烷基或 C_1-C_6 烷氧- C_1-C_6 烷基氧基， R_3 為 C_1-C_6 烷基， R_4 為 C_1-C_6 烷基， R_6 為胺基以及 R_8 為保護基或氫。

本發明之又一目的為一種式 IXa 化合物，

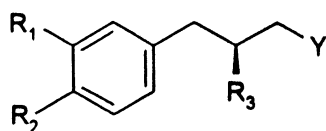


(IXa),

其中 R_1 及 R_2 分別為 H、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 鹵烷基、 C_1-C_6 烷氧基、 C_1-C_6 烷氧- C_1-C_6 烷基或 C_1-C_6 烷氧- C_1-C_6 烷基氧基， R_3 為 C_1-C_6 烷基， R_4 為 C_1-C_6 烷基， R_6 為胺基以及 R_8 為保護基或氫。

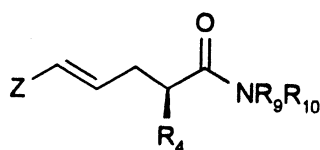
至於式 IX 及 IXa 化合物之 X， R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_6 及 R_8 ，適用前述具體實施例及較佳具體實施例。

式 IV 化合物之獲得方式係經由於第一步驟，式 X 化合物，



(X),

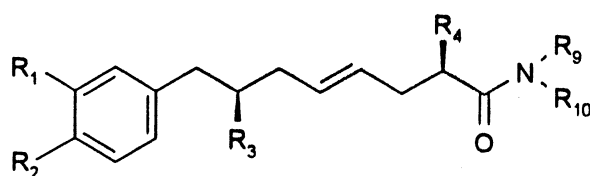
與式 XI 化合物反應，



(XI),

五、發明說明(13)

其中 R_1 至 R_4 定義如前，包括較佳 Y 為 Cl 、 Br 或 I 以及 Z 為 Cl 、 Br 或 I (Y 及 Z 較佳為 Br 及特佳為 Cl)，及 R_9 為 C_1 - C_6 烷基， R_{10} 為 C_1 - C_6 烷基或 C_1 - C_6 烷氧基或 R_9 及 R_{10} 共同為四亞甲基，五亞甲基，3-氧雜-1,5-伸戊基或 $-CH_2CH_2O-C(=O)-$ 若有所需以 C_1 - C_4 烷基、苯基或苄基取代，該反應係於鹼或鹼土金屬存在下形成式 XII 化合物，



(XII),

其中

R_9 為 C_1 - C_6 烷基， R_{10} 為 C_1 - C_6 烷基或 C_1 - C_6 烷氧基或 R_9 及 R_{10} 共同為四亞甲基，五亞甲基，3-氧雜-1,5-伸戊基或 $-CH_2CH_2O-C(=O)-$ 若有所需經以 C_1 - C_4 烷基、苯基或苄基取代。

至於烷基。式 XII 中 R_9 及 R_{10} 可為分支且較佳為直鏈且較佳為 C_1 - C_4 烷基例如甲基或乙基。至於烷氧基 R_{10} 較佳為直鏈且較佳為 C_1 - C_4 烷氧基例如甲氧基或乙氧基。 R_9 及 R_{10} 共同較佳為四亞甲基， $CH_2CH_2O-C(=O)-$ 或 $-CH(CH_2C_6H_5)CH_2-O-C(=O)-$ 。

格利亞試劑 (Grignard reagent) 與烯基鹵化物於醚例如四氫呋喃或二噁烷作為溶劑，於催化量之可溶性金屬錯合物如鐵錯合物例如鐵丙醯乙酸酯存在下，以及於多於等莫耳量之穩定金屬錯合物溶劑例如 N -甲基吡咯啉酮存

五、發明說明(14)

在下偶合述於 G.Cahiez 等人，合成(1998)，1199-1200 頁。反應溫度例如為 -50 至 80°C，較佳 -20 至 50°C。催化量例如相對於式 VII 化合物為 0.1 至 20%重量比。可加速進行反應初步讓式 VI 化合物轉成格利亞化合物(例如使用鎂)然後加入式 VII 化合物、金屬錯合物以及 N-甲基吡咯啉酮溶液，反之亦然。

發現較佳僅使用催化量之溶劑來穩定金屬錯合物例如 N-甲基吡咯啉酮。催化量例如相對於式 XI 或 XII 化合物為 1 至 10 莫耳%較佳 1 至 5 莫耳%。

呈外消旋混合物或對映異構物形式之式 X 化合物為已知且可根據類似方法製備。例如 R_1R_2 苯基醛可與 R_3 二乙氧磷醯基乙酸酯反應形成 2- R_3 -3-(R_1R_2 苯基)丙烯酸酯，然後此等酯被氫化形成對應丙酸酯，酯基經皂化以及羧酸還原成為醇，最終羥基以鹵原子取代。對映異構物例如係經由使用奎寧分離羧酸酯之外消旋混合物或經由催化光學分割對應羧酸酯之外消旋混合物獲得。其細節說明於實例。式 VI 化合物可能之非對稱性合成述於 EP-A-0 678 503。

呈外消旋混合物或對映異構物形式之式 XI 化合物之製法可經由式 R_4CH_2COOR 金屬化碳酸酯(例如鋰異物酸酯)與反-1,3-鹵丙烯反應，然後鹵化結果所得之羧酸而形成酸鹵化物以及與第二級胺反應。金屬化碳酸酯與反-1,3-鹵丙烯偶合可根據 D. A. Evans，非對稱合成，第 3 期，1984 年(學術出版社)，2-110 頁所述方法以非對稱方

五、發明說明(15)

式進行。對映異構物係經由使用例如辛可寧定(cinchonidine)分離羧酸外消旋混合物或經由催化分離對應碳酸酯外消旋混合物獲得。

於第二方法步驟，式 XII 化合物與鹵化劑於水存在下以及若有所需與酸反應而形成式 IV 化合物。

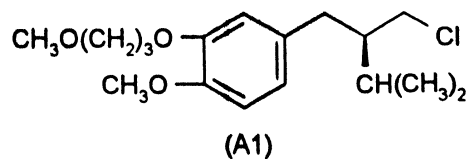
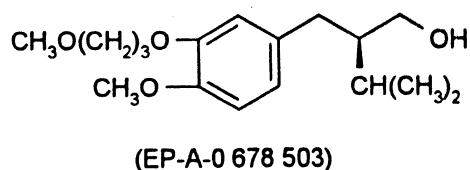
適當氯化、溴化及碘化劑為元素溴及碘，特別 N-氯、N-溴以及 N-碘羧醯胺以及二羧醯亞胺。較佳為 N-氯、N-溴以及 N-碘苯胺甲二醯亞胺及特佳為 N-氯、N-溴及 N-碘丁二醯亞胺以及第三丁基次氯酸酯以及 N-鹵化磺醯胺類以及磺醯亞胺類例如科拉明(chloramine)T.較佳於有機溶劑進行反應。反應溫度例如為約 -70 度之周圍溫度及較佳 -30°C 至 10°C。羧醯胺較佳係於無機或有機酸存在下，至少等莫耳量水存在下內酯化，以及於水可溶混溶劑如四氫呋喃或二噁烷存在下反應。適當酸例如為甲酸、乙酸、甲烷磺酸、三氟乙酸、三氟甲烷磺酸、甲苯磺酸、硫酸、磷酸、氫鹵化物、酸性離子交換樹脂以及酸制動於固體載劑。水通常係使用至少等莫耳量。

經由選擇式 IV 之內酯，式 I 化合物其本身為錯合化合物可以收斂且簡單之方式製備，對於對映異構物選擇性以及非對映異構選擇性特別為真。全部方法步驟 a)至 e)之總產率達 40%或以上因而可供產業應用。

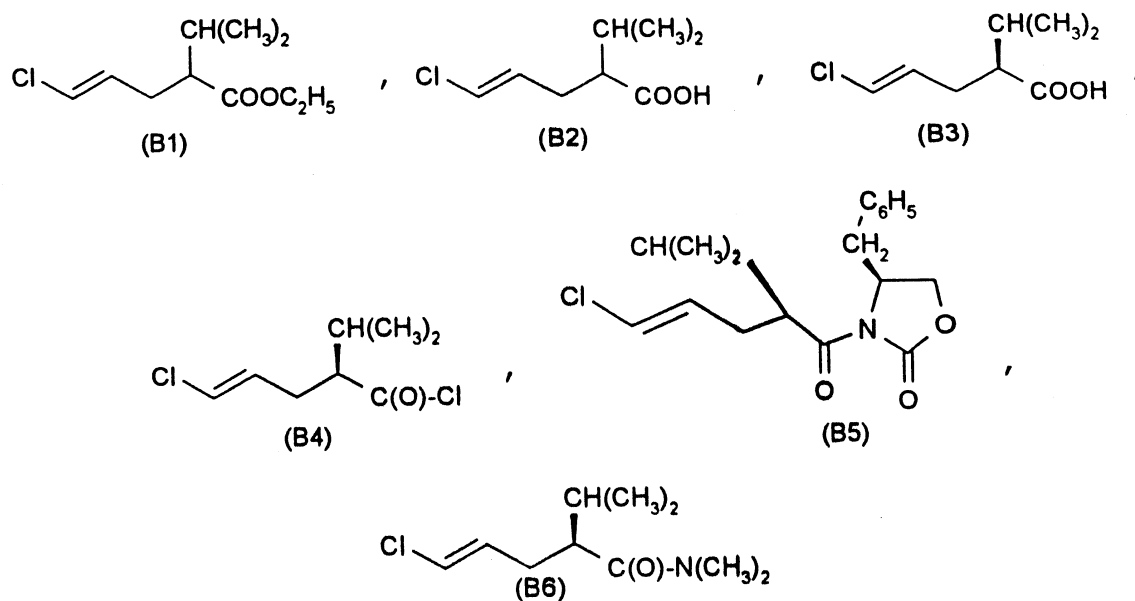
下列實例說明本發明之進一步細節。

A) 式 X 化合物之製備

五、發明說明(16)

實例 A1 :

174 克 2R-[4-甲氧-3-(3-甲氧丙氧)苄基]-3-甲基丁-1-醇 [EP 0 678 503] 以及 1.3 升四氯化碳之經攪動溶液冷卻至 10°C。逐滴加入 393 毫升三辛基膦，然後反應溶液於周圍溫度攪拌 16 小時。混合物完全藉蒸發濃縮，殘餘物以二氯甲烷(3x)以及水(1x)萃取。合併有機相以硫酸鎂脫水，過濾及藉蒸發濃縮。殘餘物利用急速層析術(矽膠 60F/乙酸乙酯/己烷 1:9)純化，結晶(己烷於 -50°C)後獲得標題化合物 A5 呈白色固體(152.3 克，82%)：熔點 51-52°C；¹H-NMR (400MHz, CDCl₃, δ)：1.0(m, 6H) 1.71(m, 1H), 1.93(m, 1H), 2.12(m, 2H), 2.35(m, 1H), 2.77(m, 1H), 3.39(s, 3H), 3.40-3.55(m, 2H), 3.71(t, 2H), 3.87(s, 3H), 4.13(m, 3H), 6.65-6.85(m, 3H) ppm.

B) 式 XI 化合物之製備

五、發明說明(17)

實例 B1：

24.9 毫升二異丙基胺及 240 毫升四氫呋喃之經攪動溶液冷卻至 -15°C ，以 10 分鐘時間加入 100 毫升 1.6M 正丁基鋰溶液(於己烷)。溶液於 -15°C 攪拌 30 分鐘，然後以 30 分鐘時間逐滴加入 24.1 毫升異戊酸乙酯於 80 毫升四氫呋喃之溶液。混合物又於 -15°C 攪拌 5 分鐘然後接續加入 19.5 克反-1,3-二氮丙烯以及 2.4 克碘化鈉。反應混合物又於周圍溫度攪拌 16 小時然後加入 500 毫升 10%氯化銨溶液。混合物以乙醚(3x)萃取，有機相接續以水(1x)、0.1M 硫代硫酸鈉溶液(1x)以及鹽水(1x)洗滌。合併有機相以硫酸鈉脫水及藉蒸發濃縮。利用蒸餾，獲得標題化合物 B1 呈無色油狀物(24.8 克，76%)。 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3 , δ) : 0.95(m, 6H), 1.30(t, 3H), 1.92(m, 1H), 2.20-2.40(m, 3H), 4.20(m, 2H), 5.80-6.10(m, 2H)ppm.

實例 B2：

150.2 克 B1，500 毫升乙醇以及 500 毫升 2N 氫氧化鈉溶液回流攪拌 18 小時，乙醇反應混合物蒸發，水溶液以 1N 鹽酸酸化及以乙醚(3x)萃取，有機相以硫酸鎂脫水及蒸發濃縮。利用急速層析術(矽膠 60F/二氯甲烷／甲醇 20 : 1)。由殘餘物獲得標題化合物 B2 呈微橙色油狀物(83.7 克，65%)： $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3 , δ) : 1.03(m, 6H), 1.98(m, 1H), 2.20-2.45(m, 3H), 5.80-6.10(m, 2H)ppm.

實例 B3： 化合物 B2 之外消旋物之分離

5.0 克 B2，5.0 克辛可寧定以及 1.98 毫升三乙基胺移轉

五、發明說明(¹⁸)

至 150 毫升四氫呋喃及回流攪拌 15 分鐘。移開油浴，帶有 B3 鹽之澄清溶液與辛可寧定共同培育。於周圍溫度連續攪動 1 小時然後又於以冰冷卻下攪動 1 小時。過濾出沈澱，以 25 毫升冰-冷丙酮洗兩次，然後於 50℃ 真空脫水至達恆重。使用辛可寧定獲得 6.16 克 (46.3%) B3 豐富鹽；溶點 149℃。由丙酮雙重再結晶後，使用辛可寧定獲得 4.20 克 (31.6%) B3 豐富鹽，熔點 155℃。藉此方式所得鹽分溶於 250 毫升乙醚以及 50 毫升 1N 鹽酸。水相分離出，有機相以飽和氯化鈉溶液洗滌，以硫酸鎂脫水及於真空蒸發濃縮。獲得 1.5 克 (31.6%) 豐富化合物 B3 呈無色狀物。

實例 B4： B3 之非對稱合成

a) 290 克 4S-苄基-3-(3-甲基-丁醯基)噁唑啉-2-酮於 0.58 升四氫呋喃之溶液冷卻至 -78℃，以 65 分鐘時間逐滴加入 1.14 升 1M 六甲基二矽疊氮化鈉(於四氫呋喃)。混合物於 -78℃ 又攪拌 1 小時，然後加入反-1-氯-3-碘丙烯於四氫呋喃之製備溶液。讓溫度提升至 0℃，又連續攪動 20 小時。500 毫升 10%氯化銨溶液添加至反應混合物然後以乙醚(2× 1 升)萃取。有機相以水(1× 1 升)洗滌，以硫酸鈉脫水及蒸發濃縮。利用急速層析術(矽膠 60F／乙酸乙酯／己烷 5：1)由殘餘物獲得標題化合物 B5 呈微橙色油狀物(582 克，78%)：¹H-NMR (400MHz，CDCl₃，δ)：0.85(m, 6H), 2.02(m, 1H), 2.3-2.55(m, 2H), 2.75(m, 1H), 3.30(m, 1H), 3.88(m, 1H), 4.18(m, 2H), 4.70(m, 1H), 5.80-

五、發明說明(19)

6.10(m, 2H), 7.15-7.40(m, 5H) ppm.

化合物 A3 外消旋物之分離

266.1 克碘化鈉添加至 184.7 克反-1,3-二氯丙烯於 0.5 升四氫呋喃溶液，混合物於周圍溫度於避光下攪拌 30 分鐘。混合物經過濾至澄清，濾液係以粗製狀態使用。

b) 於 155 克 B4, 1.3 升四氫呋喃以及 0.44 升水於 0°C 攪拌之溶液內，以 15 分鐘時間逐滴加入 315 毫升 30% 過氧化氫溶液。22.1 克氫氧化鋰添加至反應混合物，然後移開冷卻浴及於 0-20°C 連續攪拌 5 小時。反應混合物再度冷卻至 0°C，以 30 分鐘時間添加 350 克亞硫酸鈉於 1.4 升水溶液。藉加入碳酸氫鈉將 pH 調整至 9.8。反應混合物過濾至澄清，由濾液蒸發去除四氫呋喃。所得水溶液以二氯甲烷(3× 3 升)洗滌。水相 pH 以水性鹽酸調整至 3.0 然後以二氯甲烷(3× 2 升)萃取。有機相以硫酸鎂脫水及於旋轉蒸發器蒸發濃縮。利用蒸餾，由殘餘物獲得標題化合物 B3 呈無色油狀物(142 克，87%)。¹H-NMR (400MHz, CDCl₃, δ): 1.02(m, 6H), 1.98(m, 1H), 2.25-2.45(m, 3H), 5.85-6.10(m, 2H) ppm.

實例 B4:

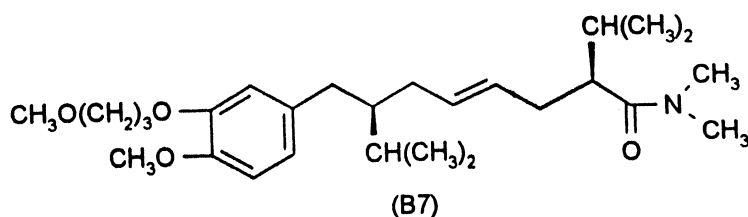
4.42 毫升草醯氯於周圍溫度添加至 4.54 克 B3 於 25 毫升甲苯之溶液。反應混合物於周圍溫度攪動 15 分鐘，然後以 1 分鐘時間加入 0.052 毫升 N,N-二甲基甲醯胺。反應混合物加熱至回流及攪動 1 小時。反應溶液藉蒸發濃縮及殘餘物經蒸餾。獲得標題化合物 B4 呈無色油狀物(4.43 克，

五、發明說明(20)

88%)。¹H-NMR (400MHz, CDCl₃, δ): 1.02(d, 3H), 1.08(d, 3H), 2.16(m, 1H), 2.40(m, 1H), 2.45(m, 1H), 2.68(m, 1H), 5.80-6.10(m, 2H) ppm.

實例 B5:

1.53 克二甲基胺, 3.66 毫升吡啶及 25 毫升二氯甲烷溶液冷卻至 0°C, 然後於 0 至 -10°C 逐滴加入 4.42 克 B5 於 25 毫升二氯甲烷。反應混合物又於 0°C 攪拌 2 小時然後於旋轉蒸發器藉蒸發濃縮。殘餘物分溶於乙醚(2x)與 2N 鹽酸(3x)、飽和碳酸氫鈉溶液(1x)及飽和鹽水溶液。有機部份經合併, 以硫酸鈉脫水及濃縮。殘餘物經蒸餾, 獲得標題化合物 B6 呈無色油狀物(4.13 克, 89%)[α]²⁵_D-7, 3(c 1, 氯仿)。¹H-NMR (400MHz, CDCl₃, δ): 0.90(d, 3H), 0.95(d, 3H), 1.92(m, 1H), 2.20-2.30(m, 1H), 2.35-2.50(m, 2H), 2.98(s, 3H), 3.04(s, 3H), 5.30-6.10(m, 2H) ppm.



實例 6:

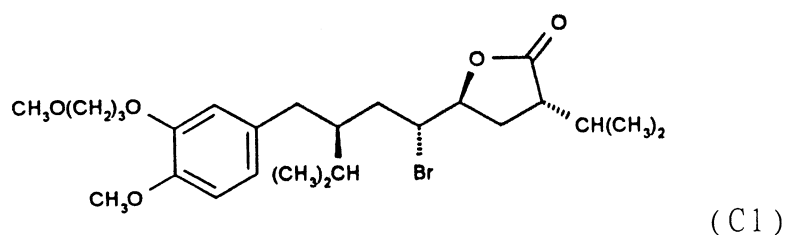
10.7 克鎂及 120 毫升四氫呋喃之混合物加熱至 60°C, 然後以 2 分鐘時間加入 0.74 毫升 1,2-二溴乙烷(目視可見放熱反應)。於 63-64°C 以 15 分鐘時間逐滴加入 34.6 克 A1, 4.0 毫升 1,2-二溴乙烷及 320 毫升四氫呋喃溶液。混合

五、發明說明(21)

物又回流攪拌 30 分鐘然後冷卻至周圍溫度。反應混合物於氫下過濾至澄清，結果所得格利亞試劑以 10 分時間逐滴添加至 20.4 克 B6，0.240 毫升 N-甲基吡咯啉酮，0.88 克乙醯基丙酮酸鐵(III)於 200 毫升四氫呋喃於 -5 至 0℃ 之溶液。反應混合物又於 0 至 10℃ 攪拌 15 分鐘。然後加入 320 毫升 2N 鹽酸。現在混合物以乙醚(3× 500 毫升)萃取，有機相連續以水(1× 400 毫升)及飽和氯化鈉水溶液(1× 400 毫升)洗滌。合併有機相以硫酸鈉脫水，過濾及於旋轉蒸發器濃縮。利用急速層析術(矽膠 60F/乙醚/己烷 2:1)，由殘餘物獲得標題化合物 B7 呈微黃色油狀物(36.2 克，81%)蒸餾：TLC $R_f = 0.09$ (乙醚/己烷 2:1)； $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3 , δ) : 0.82-0.99(m, 12H), 1.49(m, 1H), 1.69(m, 1H), 1.78-1.98(m, 3H), 2.10(m, 2H), 2.17-2.41(m, 5H), 2.92(s, 3H), 3.0(s, 3H), 3.37(s, 3H), 3.58(t, 2H), 3.84(s, 3H), 4.10(t, 2H), 5.26-5.34(m, 1H), 5.36-5.44(m, 1H), 6.64(m, 2H), 6.78(d, 1H) ppm.

C) 式 VI 化合物之製備

實例 C1:



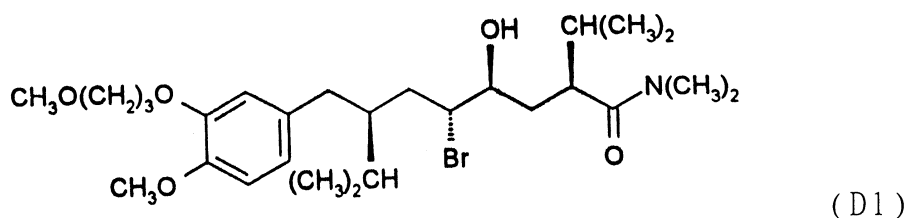
之製備

3.85 毫升水添加至 34.2 克 B7 及 385 毫升四氫呋喃之溶

五、發明說明(²²)

液，混合物冷卻至 0℃ 同時攪拌。然後交替每 3 分鐘添加 10 次 1.03 毫升 42.5% o-磷醯以及 10 次 1.5 克 N-溴丁二醯亞胺。反應混合物又於 0℃ 攪拌 90 分鐘然後以 10 分鐘時間引至冷卻至 0℃ 之 600 毫升亞硫酸氫鈉溶液。混合物又於 0℃ 攪動 15 分鐘然後以乙醚 (1× 1 升及 2× 0.5 升) 萃取。有機相連續以 1N 鹽酸 (1× 0.6 升)，水 (1× 0.6 升)，飽和碳酸氫鈉水溶液 (1× 0.6 升) 及鹽水 (1× 0.6 升) 洗滌，以硫酸鈉脫水及於旋轉蒸發器蒸發濃縮。藉由結晶 (二異丙基醚-己烷 1:2 於 -25℃) 獲得標題化合物 C1 呈白色晶體 (27.5 克，72%)：熔點 48-49℃；TLC $R_f = 0.09$ (乙醚/己烷 2:1)； $[\alpha]^{25}_D = 44.2$ (c 1, 氯仿)；¹H-NMR (500MHz, CDCl₃, δ)：0.85-1.07(m, 12H), 1.57-1.65 (m, 1H), 1.79-2.00(m, 3H), 2.07-2.27(m, 6H), 2.62(m, 1H), 2.75(dd, 1H), 3.37(s, 3H), 3.59(t, 2H), 3.86(s, 3H), 4.02 (m, 1H), 4.12(t, 2H), 4.35(m, 1H), 6.72(dd, 1H), 6.75(d, 1H), 6.81(d, 1H) ppm.

D) 式 V 化合物之製備



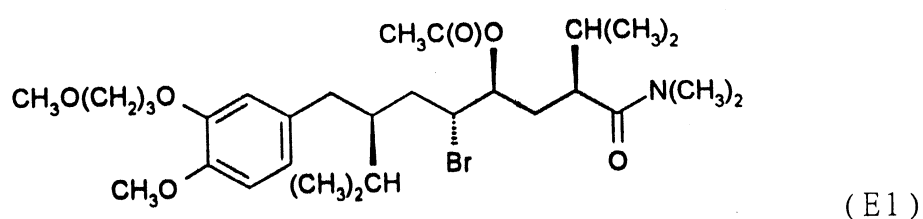
實例 D1：

6.52 克二甲基胺鹽酸鹽及 400 毫升二氯甲烷之混合物冷卻至 -4℃，以 10 分鐘時間加入 44.8 毫升氯化二乙基鋁

五、發明說明(23)

(1.8M 於甲苯)。讓溫度升高至 20°C，加入 20 克 C1 於 80 毫升二氯甲烷溶液及混合物由於 35°C 攪拌 18 小時。反應混合物冷卻至 0°C 然後逐滴攪拌入 800 毫升 0.5N 冷鹽酸。反應混合物以第三丁基甲基醚(2× 250 毫升)萃取，所得有機相接續以水(500 毫升)及濃鹽水溶液(食鹽水，200 毫升)洗滌。合併有機相以硫酸鈉脫水，過濾及藉蒸發濃縮。利用急速層析術(矽膠 60F/乙酸乙酯/己烷 1:1)，由殘餘物獲得標題化合物 DI 呈微黃色油狀物(19.0 克，68%)：
 TLC $R_f = 0.16$ (乙酸乙酯/己烷 1:1)； $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3): δ 0.70-0.95(m, 12H), 1.50-1.95(m, 7H), 2.05(m, 2H), 2.20(m, 1H), 2.55-2.80(m, 3H), 2.90(s, 3H), 3.05(s, 3H), 3.30(s, 3H), 3.45(m, 1H), 3.50(t, 2H), 3.80(s, 3H), 4.05(t, 2H), 4.15(m, 1H), 6.60-6.75(m, 3H) ppm.

E) 式 VII 化合物之製備

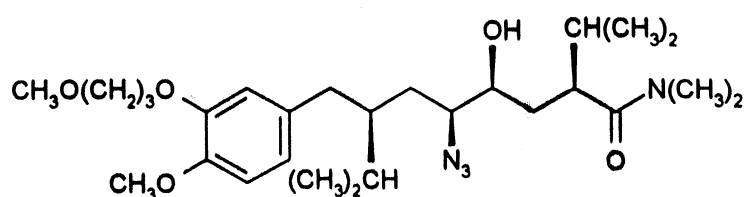


實例 E1:

8.30 克 D1 於 100 毫升二氯甲烷之溶液混合 1.54 毫升吡啶及冷卻至 0°C。然後接續加入 1.73 毫升乙酐及 0.186 克 4-二甲基胺基吡啶，混合物於室溫攪拌 18 小時。反應混合物倒入 300 毫升水及以乙醚(2× 300 毫升)萃取。有機相連續以水(300 毫升)，5% 碳酸氫鈉水溶液(100 毫升)及鹽水

五、發明說明(24)

(100 毫升)洗滌。合併有機相以硫酸鈉脫水，及於旋轉蒸發器蒸發濃縮。和用急速層析術(矽膠 60F/乙醚/己烷 1:1)，由殘餘物獲得標題化合物 E1 呈無色油狀物(7.67 克，92%)：TLC $R_f = 0.27$ (乙酸乙酯/己烷 1:1)； $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3)： δ 0.80-1.00(m, 12H), 1.65-2.20(m, 9H), 2.10(s, 3H), 2.35(m, 1H), 2.50-2.65(m, 2H), 3.00(d, 6H), 3.40(s, 3H), 3.60(t, 2H), 3.85(s, 3H), 4.15(t, 2H), 4.10(m, 1H), 4.70(m, 1H), 6.70-6.85(m, 3H)ppm.

F) 式 VI 化合物之製備

(F1)

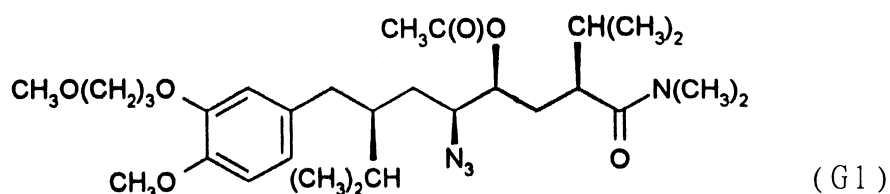
實例 F1：

0.10 克 D1，0.024 克疊氮化鈉以及 1 毫升 DMPU 混合物於 30°C 攪拌 96 小時。反應混合物冷卻至室溫，加入 30 毫升水，使用乙醚(2× 30 毫升)進行萃取。合併有機相以水(2× 30 毫升)及鹽水(1× 10 毫升)洗滌，以硫酸鈉脫水，過濾及蒸發濃縮。利用急速層析術(矽膠 60F/乙酸乙酯/己烷 1:1)，由殘餘物獲得標題化合物 F1 呈無色油狀物(27 毫克，29%)：TLC $R_f = 0.14$ (乙酸乙酯/己烷 1:1)； $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3)： δ 0.75-0.90(m, 12H), 1.10-1.95(m, 7H), 2.05(m, 2H), 2.45(d, 2H), 2.55(d, 1H), 2.70(m, 1H), 2.80-2.95(m, 1H), 2.95(s, 3H), 3.05(s, 3H), 3.20-

五、發明說明(25)

3.35(m, 1H), 3.30(s, 3H), 3.50(t, 2H), 3.80(s, 3H), 4.05(t, 2H), 6.60-6.75(m, 3H) ppm.

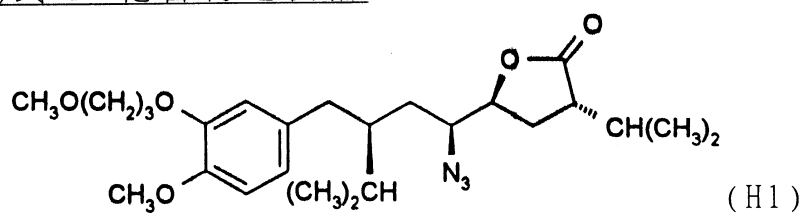
G) 式 VIII 化合物之製備



實例 G1：

1.17 克 E1，0.392 克疊氮化鋰以及 11.7 毫升 DMPU 之混合物於 60℃ 攪拌 21 小時。反應混合物經冷卻及加水(100 毫升)。使用第三丁基甲基醚(3× 80 毫升)進行萃取，然後有機相連續以水(3× 100 毫升)，5% 碳酸氫鈉水溶液(100 毫升)及鹽水(100 毫升)洗滌。合併有機相以硫酸鈉脫水，及於旋轉蒸發器蒸發濃縮。利用急速層析術(矽膠 60F/乙醚/己烷 3：1)，由殘餘物獲得標題化合物 G1 呈無色油狀物(0.83 克，76%)：TLC R_f = 0.06(乙醚/己烷 3：1)； $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3)：-{}- δ 0.80-1.00(m, 12H), 1.15-1.20(m, 1H), 1.40-2.20(m, 8H), 2.05(s, 3H), 2.40-2.60(m, 3H), 3.00(d, 6H), 3.05(m, 1H), 3.40(s, 3H), 3.60(t, 2H), 3.90(s, 3H), 4.15(t, 2H), 4.75(m, 1H), 6.70-6.85(m, 3H) ppm.

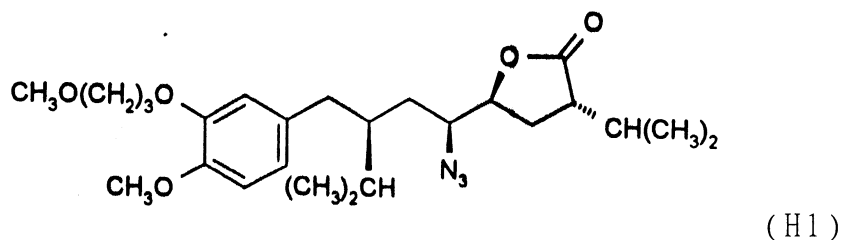
H) 式 II 化合物之製備



五、發明說明(26)

實例 H1：

70 克 F1, 2 毫升甲苯及 0.16 毫升乙酸乙酯混合物於室溫攪拌 4 小時。反應混合物冷卻至室溫，加入 5% 碳酸氫鈉水溶液 (25 毫升)，使用乙醚 (2× 20 毫升) 進行萃取。合併有機相以硫酸鈉脫水，及於旋轉蒸發器蒸發濃縮。無水殘餘物對應粗製標題化合物 (定量)：TLC $R_f=0.41$ (乙酸乙酯 / 己烷 1 : 1)； $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3)： δ 0.85-1.10(m, 12H), 1.40(m, 1H), 1.60-2.25(m, 8H), 2.45(m, 1H), 2.60(m, 2H), 2.95(m, 1H), 3.40(s, 3H), 3.60(t, 2H), 3.85(s, 3H), 4.15(t, 2H), 4.30(m, 1H), 6.70-6.85(m, 3H) ppm.



實例 H2：

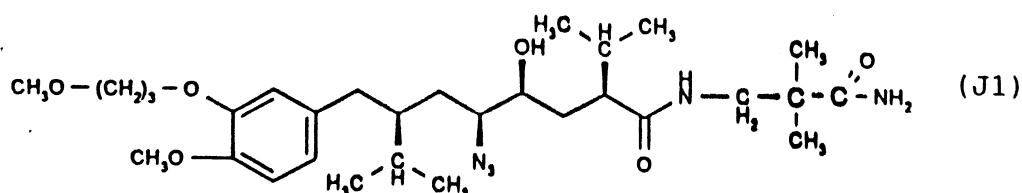
55 毫升 G1, 38 毫克對甲苯磺酸水合物以及 1 毫升甲醇混合物回流攪拌 16 小時。反應混合物冷卻至室溫，加入 5% 碳酸氫鈉水溶液 (5 毫升) 及使用乙醚 (2× 10 毫升) 進行萃取。合併有機相以硫酸鈉脫水及於旋轉蒸發器蒸發濃縮。無水殘餘物對應粗製標題化合物 H1 (0.043 克，93%)：TLC $R_f=0.41$ (乙酸乙酯 / 己烷 1 : 1)； $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3)： δ 0.85-1.10(m, 12H), 1.40(m, 1H), 1.60-2.25(m, 8H), 2.45(m, 1H), 2.60(m, 2H), 2.95(m, 1H), 3.40(s, 3H), 3.60(t, 2H), 3.85(t, 2H), 3.85(s, 3H), 4.15(t, 2H), 4.30

五、發明說明(27)

(m, 1H)), 6.70-6.85(m, 3H) ppm.

J) 式 III 化合物之製備

實例 J1:



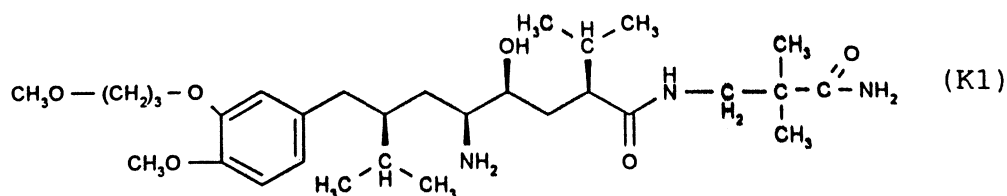
之製備

59.1 克 H1, 41.82 克 3-胺基-2,2-二甲基丙醯胺, 2.28 克 2-羥吡啶於 59.1 毫升三乙基胺之混合物於 90°C 攪拌 16 小時。然後 33 毫升三乙基胺以 0.5 小時時間蒸餾去除, 殘餘物又於 90°C 攪動 8.5 小時。冷反應混合物以乙酸乙酯 (3× 500 毫升)、飽和碳酸氫鈉水溶液 (1× 500 毫升) 及飽和氯化鈉溶液 (1× 500 毫升) 萃取。合併有機相以 100 克硫酸鈉脫水, 過濾及於旋轉蒸發器濃縮。殘餘物經脫水及獲得粗製標題化合物 F1 呈油狀物 (78.4 克, 定量產率) (HPLC 檢定分析: 88.5%): TLC R_f = 0.13 (乙酸乙酯/己烷 4:1) 層析後試樣: TLC R_f = 0.13 (乙酸乙酯/己烷 4:1); $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3 , δ): 0.85-0.96(m, 12H), 1.23(s, 6H), 1.30-1.40(m, 1H), 1.53-1.80(m, 5H), 1.82-1.93(m, 1H), 2.06-2.14(m, 3H), 2.45-2.57(m, 2H), 2.87-2.92(m, 1H), 3.13(d, 1H), 3.32-3.52(m, 3H), 3.36(s, 3H), 3.59(t, 2H), 3.84(s, 3H), 4.12(t, 2H), 5.51(bs, 1H), 6.01(bs, 1H), 6.43(t, 1H), 6.72(dd, 1H), 6.75(d, 1H), 6.81(d, 1H) ppm.

五、發明說明(28)

K)疊氮基氫化而形成式 I 化合物

實例 K1：



之製備

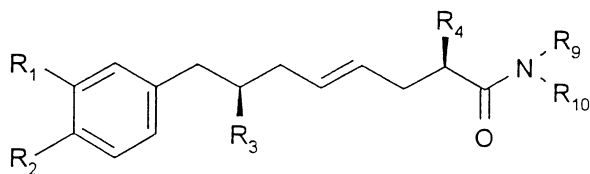
78.4 克 (HPLC 檢定分析：88.5%) F1(粗)於 3.92 克 Pd/C 5% 以及 7.2 毫升乙醇胺於 700 毫升第三-丁基甲基醚存在下於周圍溫度及 3.0 巴氫化 3 小時。反應混合物經過濾，催化劑以 300 毫升第三-丁基甲基醚洗滌。濾液連續以 400 毫升 2N 氫氧化鈉及 400 毫升鹽水洗滌。然後水相以第三-丁基甲基醚 (2× 400 毫升) 萃取。合併有機相以 100 克硫酸鈉脫水及藉蒸發濃縮。殘餘物混合 7.31 克反丁烯二酸及溶解於 200 毫升乙醇且過濾至澄清。濾液藉蒸發濃縮至總重 104 克及於 35°C 溶解於 1.7 升乙腈。所得溶液接種 10 克標題化合物 (半反丁烯二酸鹽) 及於周圍溫度攪拌 17 小時。懸浮液冷卻至 0°C 於 2 小時後藉抽取過濾去除。殘餘物以乙腈 (3× 200 毫升) 洗滌然後於 35°C 真空脫水。獲得標題化合物 K1 (半反丁烯二酸鹽) 呈白色晶體 (59.5 克，81% 相對於 J1)：-{}-¹H-NMR (360MHz, DMSO-d₆)；δ 0.7-0.9(m, 12H), 1.04(s, 6H), 1.27(m, 3H), 1.4-1.8(m, 4H), 1.94(m, 2H), 2.23(m, 1H), 2.35(dd, J=8.4, 8.0Hz, 1H), 2.45(m, 1H), 3.08(m, 2H), 3.2-3.5(m, 2H), 3.24(s, 3H),

五、發明說明(29)

3.47(t, J=6.4Hz, 2H), 3.74(s, 3H), 3.97(t, J=6.4Hz, 2H),
6.37(s, 1H), 6.68(dd, J=8.0, 2.0Hz, 1H), 6.77(d, J=6Hz,
1H), 6.80(bs, 1H), 6.83(d, J=8Hz, 1H), 7.13(bs, 1H), 7.49
(t, J=6Hz, 1H).

四、英文發明摘要 (發明之名稱: **Process for the preparation of substituted octanoyl amides**)

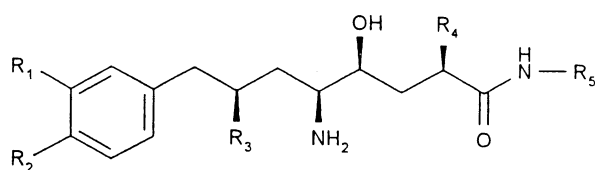
Compounds of formula XII



(XII),

wherein R_1 and R_2 are, independently of one another, H, C_1 - C_6 alkyl, C_1 - C_6 halogenalkyl, C_1 - C_6 alkoxy, C_1 - C_6 alkoxy- C_1 - C_6 alkyl, or C_1 - C_6 alkoxy- C_1 - C_6 alkyloxy, R_3 is C_1 - C_6 alkyl, R_4 is C_1 - C_6 alkyl, and R_5 is C_1 - C_6 alkyl, C_1 - C_6 hydroxyalkyl, C_1 - C_6 alkoxy- C_1 - C_6 -alkyl, C_1 - C_6 alkanoyloxy- C_1 - C_6 alkyl, C_1 - C_6 aminoalkyl, C_1 - C_6 alkylamino- C_1 - C_6 -alkyl, C_1 - C_6 -dialkylamino- C_1 - C_6 -alkyl, C_1 - C_6 -alkanoylamido- C_1 - C_6 -alkyl, $HO(O)C$ - C_1 - C_6 -alkyl, C_1 - C_6 alkyl- O -(O) C - C_1 - C_6 alkyl, H_2N - $C(O)$ - C_1 - C_6 alkyl, C_1 - C_6 alkyl- HN - $C(O)$ - C_1 - C_6 alkyl or $(C_1$ - C_6 alkyl) $_2N$ - $C(O)$ - C_1 - C_6 -alkyl, R_6 is hydrogen, C_1 - C_{20} alkyl, C_3 - C_{12} cycloalkyl, C_3 - C_{12} cycloalkyl- C_1 - C_6 alkyl, C_6 - C_{10} aryl or C_6 - C_{10} -aryl- C_1 - C_6 alkyl, R_9 is C_1 - C_6 alkyl, R_{10} is C_1 - C_6 alkyl or C_1 - C_6 alkoxy, or R_9 and R_{10} together are tetramethylene, pentamethylene, 3-oxa-1,5-pentylene or $-CH_2CH_2O-$ substituted if necessary with C_1 - C_4 alkyl, phenyl or benzyl,

are simultaneously halogenated in the 5 position and hydroxylated in the 4 position under lactonization, the halolactone is reacted with an amine to form a carboxamide, the halogen is replaced with azide, if necessary after the introduction of a hydroxy protecting group, the resulting azide is converted to a lactone, the lactone is amidated and then the azide converted to the amine group, in order to obtain compounds of formula I or a salt thereof



(I)

四、英文發明摘要（發明之名稱：

）

wherein R_5 is C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 hydroxyalkyl, C_1-C_6 alkoxy- C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 alkanoyloxy- C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 aminoalkyl, C_1-C_6 alkylamino- C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 dialkylamino- C_1-C_6 -alkyl, C_1-C_6 alkanoylamido- C_1-C_6 alkyl, $HO(O)C-C_1-C_6$ alkyl, C_1-C_6 alkyl- $O-(O)C-C_1-C_6$ alkyl, $H_2N-C(O)-C_1-C_6$ alkyl, C_1-C_6 alkyl- $HN-C(O)-C_1-C_6$ alkyl or $(C_1-C_6$ alkyl) $_2$ - $N-C(O)-C_1-C_6$ alkyl.

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄）

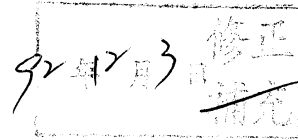
裝

訂

線

公 告 本

申請日期	90.6.28
案 號	90115738
類 別	C07C 23/2, 247/12



I222434

(以上各欄由本局填註)

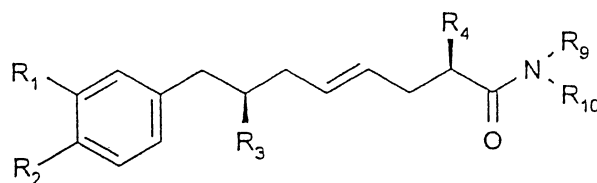
發 明 專 利 說 明 書 (92 年 12 月 修 正) 新 型		
一、發明 新型 名稱	中 文	取代辛醯胺類之製法
	英 文	PROCESS FOR THE PREPARATION OF SUBSTITUTED OCTANOYL AMIDES
二、發明 創作 人	姓 名	1. 彼得希律德(Peter HEROLD) 2. 史帝芬斯突茲(Stefan STUTZ)
	國 籍	1. 瑞士 2. 瑞士
	住、居所	1. 瑞士巴塞爾 4057 溫特爾萊恩路 124 號 2. 瑞士巴塞爾 4053 萊亨史坦納街 19 號
三、申請人	姓 名 (名稱)	斯必德藥品股份有限公司 (Speedel Pharma AG)
	國 籍	瑞士
	住、居所 (事務所)	瑞士巴塞爾 4051 赫須格斯蘭 11 號
	代 表 人 姓 名	A.赫斯利(Dr.A.Huxley) G.哈斯(Dr.G.Haas)

四、中文發明摘要（發明之名稱： 取代辛醯胺類之製法

)

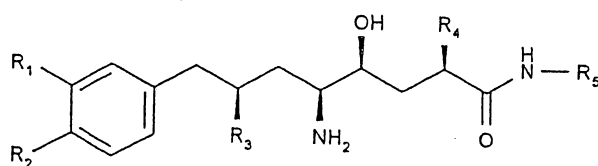
式 XII 化合物

修正
補充 本92年2月7日



(XII),

其中 R_1 及 R_2 分別為 H、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 鹵烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6 烷氧- C_1 - C_6 烷基或 C_1 - C_6 烷氧- C_1 - C_6 烷氧基， R_3 為 C_1 - C_6 烷基， R_4 為 C_1 - C_6 烷基， R_9 為 C_1 - C_6 烷基、 R_{10} 為 C_1 - C_6 烷基或 C_1 - C_6 烷氧基，或 R_9 與 R_{10} 共同為四亞甲基、五亞甲基、3-氧雜-1,5-伸戊基或 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-$ 可以 C_1 - C_4 烷基、苯基或苄基取代，同時於內酯化反應下將 5 位置鹵化以及 4 位置羥化，鹵內酯與胺反應形成羧醯胺，可於引進羥保護基後鹵原子以疊氮基置換，結果所得疊氮被轉成內酯，內酯經醯胺化，然後疊氮轉成胺基俾獲得式 I 化合物或其鹽



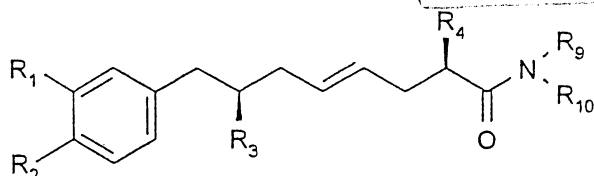
(I)

其中 R_5 為 C_1 - C_6 烷基或 $-\text{H}_2\text{N}-\text{C}(\text{O})-\text{C}_1-\text{C}_6$ 烷基。

四、英文發明摘要 (發明之名稱: Process for the preparation of substituted octanoyl amides)

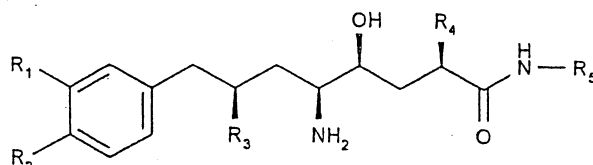
Compound of formula XII

修正
補充
本92年12月3日



(XII),

wherein R_1 and R_2 are, independently of one another, H, C_1 - C_6 alkyl, C_1 - C_6 halogenalkyl, C_1 - C_6 alkoxy, C_1 - C_6 alkoxy- C_1 - C_6 alkyl, or C_1 - C_6 alkoxy- C_1 - C_6 alkyloxy, R_3 is C_1 - C_6 alkyl, R_4 is C_1 - C_6 alkyl, R_9 is C_1 - C_6 alkyl, R_{10} is C_1 - C_6 alkyl or C_1 - C_6 alkoxy, or R_9 and R_{10} together are tetramethylene, pentamethylene, 3-oxa-1,5-pentylene or $-CH_2CH_2O-$ substituted if necessary with C_1 - C_4 alkyl, phenyl or benzyl, are simultaneously halogenated in the 5 position and hydroxylated in the 4 position under lactonization, the halolactone is reacted with an amine to form a carboxamide, the halogen is replaced with azide, if necessary after the introduction of a hydroxy protecting group, the resulting azide is converted to a lactone, the lactone is amidated and then the azide converted to the amine group, in order to obtain compounds of formula I or a salt thereof



(I)

wherein R_5 is C_1 - C_6 alkyl or $H_2N-C(O)-C_1-C_6$ alkyl.

公告本

修正
本93年7月22日
補充

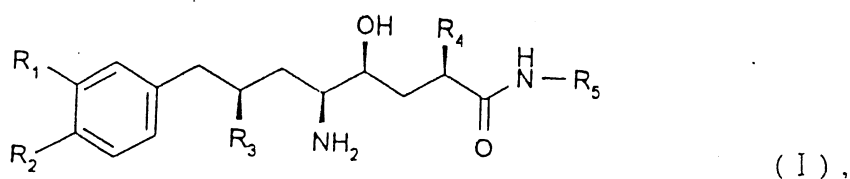
六、申請專利範圍

第 90115738 號「取代辛醯胺類之製法」專利案

(93 年 7 月修正)

六 申請專利範圍

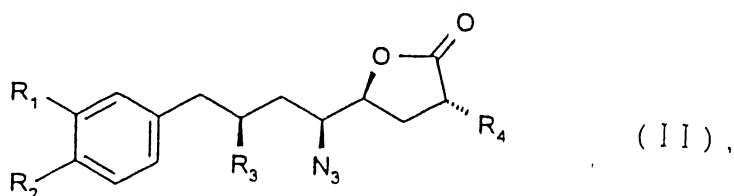
1. 一種製備式 I 化合物及其生理可接受性鹽之方法，



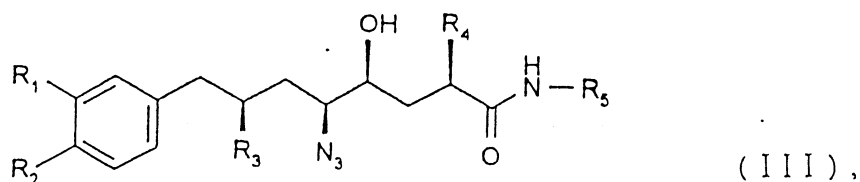
其中

R_1 及 R_2 分別為 H、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 鹵烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6 烷氧- C_1 - C_6 烷基或 C_1 - C_6 烷氧- C_1 - C_6 烷氧基， R_3 為 C_1 - C_6 烷基， R_4 為 C_1 - C_6 烷基以及 R_5 為 C_1 - C_6 烷基或 $H_2N-C(O)-C_1-C_6$ 烷基，該方法包含下列步驟

a) 式 II 化合物



與 R_5-NH_2 胺於三級胺中在 $40^\circ C$ 至 $150^\circ C$ 之溫度反應形成式 III 化合物，

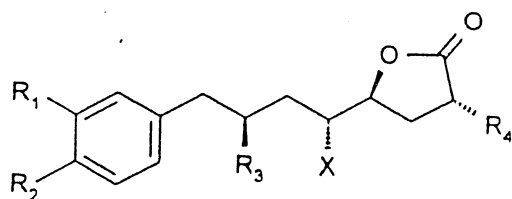


六、申請專利範圍

以及

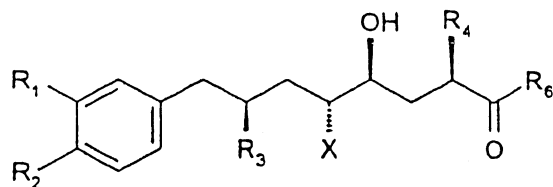
b) 在 0°C 至 200°C 之溫度將式 III 化合物之疊氮基還原成爲胺基，以及可藉加入鹽生成性酸分離式 I 化合物，該方法包含製備式 II 化合物係經由

c) 式 IV 化合物



(IV),

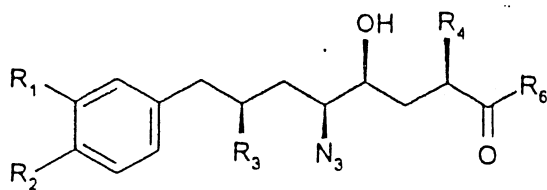
其中 X 爲 Cl、Br 或 I，與胺於有機溶劑在 -30°C 至 80°C 之溫度反應形成式 V 羧醯胺，



(V),

其中 R_6 爲胺基，

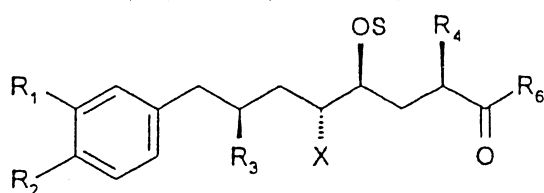
d1) 以疊氮化劑在 20°C 至 150°C 之溫度疊氮化式 V 化合物形成式 VI 化合物



(VI), 或

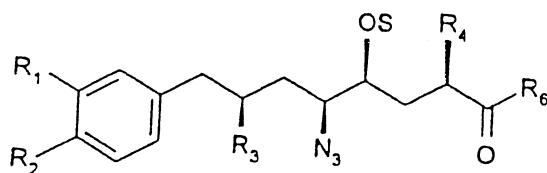
六、申請專利範圍

d2)以醯化劑在 -20°C 至 80°C 之溫度保護式 V 化合物之
 羟基，以及以疊氮化劑在 20°C 至 150°C 之溫度疊氮
 化所得式 VII 化合物



(VII),

其中 S 為保護基，俾形成式 VIII 化合物，



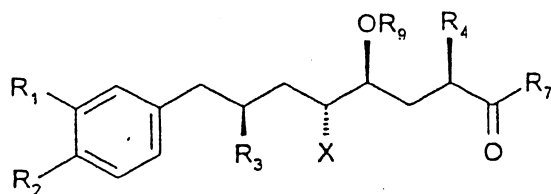
(VIII),

e)然後於酸存在下在 -20°C 至 100°C 之溫度內酯化式 VI
 或 VIII 化合物而形成式 II 化合物。

2. 如申請專利範圍第 1 項之方法，其中 R_1 為 C_1 - C_4 烷氧
 基或 C_1 - C_4 烷氧- C_1 - C_4 烷基氧， R_2 為 C_1 - C_4 烷氧基， R_3
 為 C_1 - C_4 烷基， R_4 為 C_1 - C_4 烷基以及 R_5 為 $H_2NC(O)-C_1$ -
 C_6 烷基其可經 N-單一取代或 N-二- C_1 - C_4 烷基取代。

六、申請專利範圍

3. 如申請專利範圍第 2 項之方法，其中 R_1 為 1-甲氧丙-3-基氧基以及 R_2 為甲氧基。
4. 如申請專利範圍第 2 項之方法，其中 R_3 及 R_4 於各例分別為異丙基。
5. 如申請專利範圍第 2 項之方法，其中 R_5 為 $H_2NC(O)-C_1-C_6$ 烷基。
6. 如申請專利範圍第 1 項之方法，其中 R_1 為甲氧- C_2-C_4 烷基氧基， R_2 為甲氧基或乙氧基， R_3 為 C_2-C_4 烷基， R_4 為 C_2-C_4 烷基以及 R_5 為 $H_2NC(O)-C_1-C_6$ 烷基。
7. 如申請專利範圍第 1 項之方法，其中 R_1 為 3-甲氧-丙-3-基氧基， R_2 為甲氧基， R_3 及 R_4 各自為 1-甲基乙-1-基及 R_5 為 $H_2NC(O)-[C(CH_3)_2]-CH_2-$ 。
8. 一種式 IX 化合物，

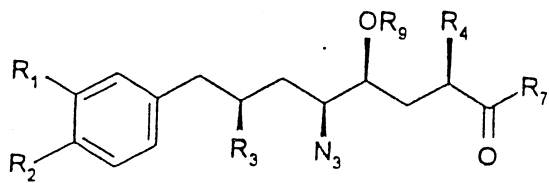


(IX),

其中 X 為鹵原子， R_1 及 R_2 各自分別 H 、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 鹵烷基、 C_1-C_6 烷氧基、 C_1-C_6 烷氧- C_1-C_6 烷基或 C_1-C_6 烷氧- C_1-C_6 烷基氧基， R_3 為 C_1-C_6 烷基， R_4 為 C_1-C_6 烷基， R_7 為胺基以及 R_9 為保護基或氫。

六、申請專利範圍

9. 一種式 IXa 化合物，



(IXa),

其中 R_1 及 R_2 分別為 H、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 鹵烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6 烷氧- C_1 - C_6 烷基或 C_1 - C_6 烷氧- C_1 - C_6 烷基氧基， R_3 為 C_1 - C_6 烷基， R_4 為 C_1 - C_6 烷基， R_7 為胺基以及 R_9 為保護基或氫。