

公告本 209869

申請日期	81.10.9
案號	81108038
類別	C07K2/00, 9/65

A4
C4

(以上各欄由本局填註)

發明 新型專利說明書

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

一、發明 名稱	中文	取代之氫醌衍生物
	英文	Substituted hydroquinone derivatives
二、發明 創作人	姓名	1. 戈特弗瑞德希德梅爾 Gottfried Sedelmeier 2. 葛哈德費夏爾 Gerhard Fischer
	籍貫 (國籍)	1-2皆為德國
	住、居所	1. 德國7801夏爾斯達特艾爾蘭路11號 2. 德國D-7812貝德克羅西根費屈坦路16號
三、申請人	姓名 (名稱)	汽巴-嘉基股份有限公司 Ciba-Geigy AG
	籍貫 (國籍)	瑞士
	住、居所 (事務所)	瑞士倍斯市4002克利貝克街141號
	代表人 姓名	厄恩斯特亞瑟 Ernst Altherr

五、發明說明 ()

本發明乃有關新穎被取代之氫醌衍生物 I :



式中 R₄ 係低級烷基，

R₁ 係羥基，鹵素，-P(=O)(R₅)R₆ (Ia)，
-P⁺(R₇)(R₈)R₉X⁻ (Ib) 或 -Si(R₇)(R₈)R₉ (Ic)；
M 係甲撐，R₂ 係氫或



R₃ 係氫或鹵素；或

R₁ 係羥基或低級烷氧基；M 係羰基；R₂ 係氫；R₃ 係鹵素；

R₅ 及 R₆ 各自獨立，係低級烷基，低級烷氧基或 N，N-二低級烷胺基，或係苄基，苄氧基，苯基或苯氧基，其未被取代，或在苯環上被一或兩個低級烷基，低級烷氧基，硝基及鹵素取代；

R₇，R₈ 及 R₉ 各自獨立，係低級烷基，未被取代或被一或兩個低級烷基，低級烷氧基，硝基及鹵素取代之苯基，或係咪喃基；

五、發明說明()

X^- 係氫鹵酸，低級烷磺酸，鹵低級烷磺酸或未被取代或被低級烷基或鹵素所單取代之苯磺酸之陰離子；

Y 係直接鍵； R_{10} 係低級烷基，丙烯基，氰基，低級烷磺醯，鹵低級烷磺醯，苯環上未被取代或被一或兩個低級烷基，低級烷氧基，硝基及鹵素取代之苄基，或係未被取代或被低級烷基或鹵素所單取代之苄磺醯；或

Y 係 $-(C=O)-$ 或 $-(C=S)-$ (If)；及 R_{10} 係鹵素，低級烷基，鹵低級烷基，低級烷氧基，低級烯氧基，苯低級烯氧基，鹵低級烷氧基或低級烷硫基，或係未被取代或在苯環上被一或兩個低級烷基，低級烷氧基，硝基及鹵素所單或雙取代之苯基，苯氧基，苯硫基，苄基，苄氧基或苄硫基；

但若式 I 中 R_1 係基 Ib，其中 R_7 ， R_8 及 R_9 係未被取代之苯基及 X^- 係溴離子， M 係甲撐， R_2 係氫及 R_4 係甲基，則 R_3 不是氫，而且若式 I 中 R_1 係經基， M 係甲撐， R_2 係氫及 R_4 係甲基或乙基，則 R_3 不是氫；

其可呈自由形式或鹽形式；本發明亦有關於此等化合物之製法，其應用及用此化合物之製程。

鹽形式之化合物 I 尤指具至少一個鹼中心之化合物 I 之加酸鹽及具至少一酸中心之化合物 I 之加鹼鹽，較佳為對應之藥理許可鹽。加酸鹽例如衍生自強無機酸，如礦物酸，例如硫酸，磷酸或氫氟酸，強有機羧酸，如低級烷羧酸，例如醋酸，不飽和或飽和二羧酸，如草酸，

五、發明說明 ()

丙二酸，琥珀酸，順丁烯二酸，反丁烯二酸，酞酸或對酞酸，羧酸，如抗壞血酸，乙醇酸，乳酸，蘋果酸，酒石酸或檸檬酸，胺基酸，如門冬胺酸或谷胺酸，苯酸，有機磺酸，如低級烷磺酸或未被取代或被取代之苯磺酸，如甲磺酸或對-甲苯磺酸。合適的加鹼鹽如金屬鹽，例如鹼金屬或鹼土金屬鹽，例如鈉、鉀或鎂鹽，或和氨或下列有機胺所形成之鹽，如嗎啉，硫嗎啉，哌啶，吡咯烷，單-，雙-或三-低級烷胺，如乙胺，第三丁胺，三乙胺，二異丙胺，三乙胺，三丁胺或二甲丙胺，或單-，雙-或三-經低級烷胺，如單-，雙-或三-乙醇胺。若式中 R_1 係基 Ib，則化合物 I 亦可呈內鹽。為分離及／或純製自由化合物 I 及其藥理許可鹽，亦可先製得藥理不許可之鹽。由於自由化合物 I 和其鹽之關係密切，故在方便及合適之情況下，提到自由化合物或其鹽時，可包含對應鹽或自由化合物 I。

若無特別註明，則一般術語之定義如下：

以“低級”形容基及化合物時，表示含至 C_7 ，尤指至 C_4 。

低級烷基指 C_{1-4} 烷基，亦即甲基，乙基，丙基，異丙基，丁基，異丁基，另丁基或第三丁基，亦可包含 C_{5-7} 烷基，亦即對應之戊基，己基及庚基。

低級烷氧基指 C_{1-4} 烷氧基，亦即甲氧基，乙氧基，丙氧基，異丙氧基，丁氧基，異丁氧基，另丁氧基或

五、發明說明 ()

第三丁氧基，亦可包含 $C_5 - 7$ 烷氧基，亦即戊氧基，己氧基及庚氧基。

低級烯氧基，如丙烯氧基，苯低級烯氧基，如 3-苯丙-2-烯基。

低級烷硫基指 $C_1 - 4$ 烷硫基，亦即甲硫基，乙硫基，丙硫基，異丙硫基，丁硫基，異丁硫基，另丁硫基或第三丁硫基，亦可包含 $C_5 - 7$ 烷硫基，如戊硫基，己硫基及庚硫基。

鹵素尤指氧或溴，以及氟或碘。

N, N-二低級烷胺基中之兩個 N-低級烷基可為相同或不同，如前面低級烷基中所定義，如 N, N-二甲胺基，N, N-二乙胺基，N, N-二異丙胺基，N-丁基-N-甲胺基，N, N-二戊胺基或 N-戊基-N-甲胺基。

鹵低級烷基乃在低級烷基之氫原子被一、二或三個相同或不同的鹵原子置換而得，其中低級烷基及鹵原子的如前述，例如是三氟甲基，三氯甲基，2, 2, 2-三氟乙基或 3, 3, 3-三氟丙基。

鹵低級烷氧基乃低級烷氧基之氫原子被一、二或三個相同或不同鹵原子置換而得，其中低級烷氧基及鹵原子均如前述，例如是三氟甲氧基，三氯甲氧基，2-碘乙氧基，2, 2, 2-三氟乙氧基或 3, 3, 3-三氟丙氧基。

低級烷磺基指 $C_1 - 4$ 烷磺基，如甲磺基，乙磺基，丙磺基，丁磺基或第三丁磺基，亦包含 $C_5 - 7$ 烷磺基

五、發明說明 ()

，如戊磺醯，己磺醯及庚磺醯。

鹵低級烷磺醯乃低級烷磺醯上之氫原子被一、二或三個相同或不同的鹵原子置換，其中低級烷磺醯和鹵原子均如前述，例如是三氟甲磺醯，三氯甲磺醯，2, 2, 2-三氟乙磺醯或3, 3, 3-三氯丙磺醯。

氫氟酸之陰離子尤指氟，溴，氯及碘陰離子。

低級烷磺酸之陰離子乃結構基於前述低級烷磺醯之低級烷磺酸根陰離子，如甲磺酸，乙磺酸，丙磺酸，丁磺酸或第三丁磺酸陰離子。

鹵低級烷磺酸陰離子乃低級烷磺酸陰離子上之氫原子被一、二或三個相同或不同的鹵原子置換而得，其中低級烷磺酸陰離子和鹵原子均如前述，例如是三氟甲磺酸三氟甲磺酸，2, 2, 2-三氟乙磺酸或3, 3, 3-三氯丙磺酸之陰離子。

未被取代或被低級烷基或鹵原子取代之苯磺酸（或苯磺酸鹽）陰離子中之低級烷基及鹵原子均如前述，例如是苯磺酸，對甲苯磺酸或對-氯苯磺酸之陰離子。

較佳之本發明化合物 I 乃式中 R_4 係低級烷基； R_1 係羥基，鹵素，基 Ia 或 Ib，M 係甲撐， R_2 係氫或基 Id， R_3 係氫或鹵素；或 R_1 係羥基或低級烷氧基，M 係巰基， R_2 係氫及 R_3 係鹵素； R_5 及 R_6 各自獨立，係低級烷氧基； R_7 ， R_8 及 R_9 各為未被取代之苯基或呋喃基； X^- 係氫鹵酸；Y 係基 Ie， R_{10} 係低級烷氧基，低級烯氧

五、發明說明 ()

基或苯低級烯氧基；但在式 I 中，若基 Ib 中 X^- 係溴離子，M 係甲撐， R_2 係氫且 R_4 係甲基，則 R_3 不是氫，以及式 I 中若 R_1 係羥基，M 係甲撐， R_2 係氫及 R_4 係甲基或乙基，則 R_3 不是氫者；及其鹽。

尤佳之本發明化合物 I 乃式中 R_1 係羥基或基 Ib，M 係甲撐， R_2 係氫或基 Id， R_3 係氫或鹵素， R_4 係低級烷基， R_7 ， R_8 及 R_9 各為未被取代之苯基， X^- 係氫鹵酸陰離子，Y 為基 Ie， R_{10} 為低級烷氧基，但若式 I 中 R_1 係基 Ib，其中 X^- 係溴離子，M 係甲撐， R_2 係氫及 R_4 係甲基，則 R_3 不是氫，而且若式 I 中 R_1 係羥基，M 係甲撐， R_2 係氫及 R_4 係甲基或乙基，則 R_3 不是氫者，及其鹽。

更佳之本發明化合物 I 乃式中 R_1 係羥基或基 Ib，M 係甲撐， R_2 係氫或基 Id， R_3 係鹵素，如溴， R_4 係 C_{1-4} 烷基，如甲基， R_7 ， R_8 及 R_9 各為未被取代之苯基， X^- 係氫鹵酸之陰離子，如氯或溴離子，Y 係基 Ie， R_{10} 係 C_{1-10} 烷氧基，如乙氧基者及其鹽。

頗佳之本發明化合物 I 乃式中 R_1 係基 Ib，M 係甲撐， R_2 係氫或基 Id， R_3 係鹵素，如溴， R_4 係 C_{1-4} 烷基，如甲基， R_7 ， R_8 及 R_9 各為未被取代之苯基， X^- 係氫鹵酸之陰離子，如氯或溴離子，Y 係基 Ie， R_{10} 係 C_{1-4} 烷氧基，如乙氧基者及其鹽。

特佳之本發明化合物 I 乃式中 R_1 係基 Ib，M 係甲撐

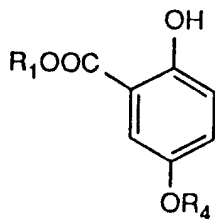
五、發明說明 ()

， R_2 係氫， R_3 係鹵素， 如溴， R_4 係 C_{1-4} 烷基， 如甲基， R_7 ， R_8 及 R_9 各為未被取代之苯基， X^- 係氫鹵酸陰離子， 如氯或溴離子者， 及其鹽。

在本發明之範圍中， 最好的是實施例中所製之化合物 I 及其鹽。

本發明亦有關於自由形式或鹽形式之化合物 I 之製法， 包含：

a) 為製得式中 R_1 係羥基或低級烷氧基， M 係羰基， R_2 係氫， R_3 係鹵素及 R_4 係低級烷基； 或 R_1 係 $-P^+(R_7)(R_8)R_9 X^-$ (Ib)， M 係甲撐， R_2 係氫， R_3 係氫及 R_4 係甲基； R_7 ， R_8 及 R_9 為未被取代之苯基， X^- 係溴之化合物 I 或其鹽， 使化合物 II

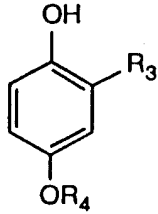


(II),

(式中 R_1 ， R_2 及 R_4 如前述) 或其鹽之 $R_1 - C(=O) -$ 基之鄰位進行鹵化， 及 / 或

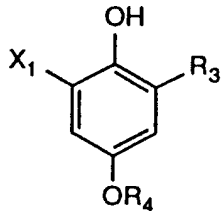
b) 為製得式中 R_1 係羥基， M 係甲撐， R_2 係氫， R_3 係氫或鹵素及 R_4 係低級烷基， 但若 R_4 係甲基或乙基， 則 R_3 不是氫之化合物 I 或其鹽， 則使化合物 III 或其鹽

五、發明說明 ()



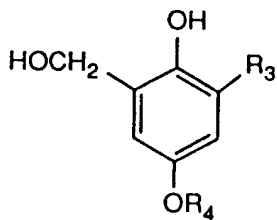
(III),

(式中 R_3 係氫或鹵素, R_4 係低級烷基) 和仲甲醛或二噁烷反應, 或使化合物 IV 或其鹽



(IV),

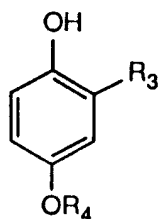
(式中 X_1 係甲醛, 羥基或低級烷氧羰基, R_3 係鹵素及 R_4 係低級烷基) 式中之 X_1 還原成羥甲基及 / 或
c) 為製得式中 R_1 係鹵, M 係甲撐, R_2 係氫及 R_3 係氫或鹵素之化合物 I 或其鹽, 則使化合物 V



(V),

式中之羥甲基轉變成鹵甲基, 或使化合物 III

五、發明說明 ()



(III)

和仲甲醛或三噁烷及氫鹵酸反應及 / 或

d) 為製得式中 R_1 係 $-P(=O)(R_5)R_6$ (Ia),

$-P^+(R_7)(R_8)R_9 X^-$ (Ib) 或 $-Si(R_7)(R_8)R_9$ (Ic),

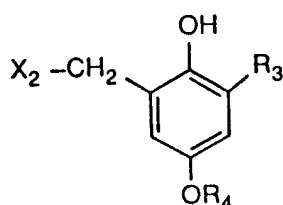
M 係甲撐, R_2 係氫, R_3 係氫或鹵素及 R_4 係低級烷基

; R_5, R_6, R_7, R_8, R_9 及 X^- 如式 I 中所述, 但若

R_1 係基 Ib, R_4 係甲基, R_7, R_8 及 R_9 為未被取代之

苯及 X^- 係溴離子, 則 R_3 不是氫之化合物 I 或其鹽, 則

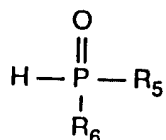
使化合物 VI



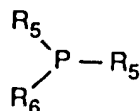
(VI),

(式中 X_2 係鹵素, R_3 係氫或鹵素及 R_4 係低級烷基)

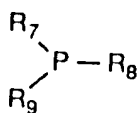
和化合物 VII a, VII b 或 VII c, 或其鹽反應,



(VIIa)



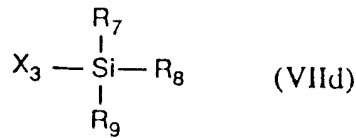
(VIIb)



(VIIc)

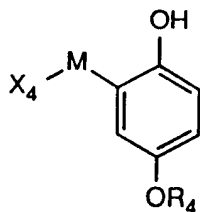
五、發明說明 ()

，或先和鎂反應，然後和化合物 VII d 反應，



式中 R_5 ， R_6 ， R_7 ， R_8 及 R_9 如式 I 中所述， X_3 係鹵素，及 / 或

e) 為製得式中 R_1 係 $-P(=O)(R_5)R_6$ (Ia)，
 $-P^+(R_7)(R_8)R_9 X^-$ (Ib) 或 $-Si(R_7)(R_8)R_9$ (Ic)，
 M 係甲撐， R_2 係氫， R_3 係鹵素及 R_4 係低級烷基， R_5 ，
 R_6 ， R_7 ， R_8 ， R_9 及 X^- 如式 I 中所述之化合物 I
 或其鹽，則使化合物 VII

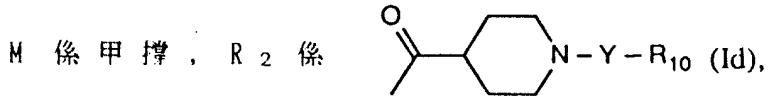


(VIII)

(式中 X_4 係 $-P(=O)(R_5)R_6$ (Ia)，
 $-P^+(R_7)(R_8)R_9 X^-$ (Ib) 或 $-Si(R_7)(R_8)R_9$ (Ic)，
 M 係甲撐及 R_4 係低級烷基) 之 $R_1 - M$ 基之間位進行鹵化
 及 / 或

f) 為製得式中 R_1 係 $-P(=O)(R_5)R_6$ (Ia)，
 $-P^+(R_7)(R_8)R_9 X^-$ (Ib) 或 $-Si(R_7)(R_8)R_9$ (Ic)，

五、發明說明 ()



R₃ 係氫或鹵素及 R₄ 係低級烷基，R₅，R₆，R₇，R₈，R₉，R₁₀，Y 及 X⁻ 如式 I 中所述之化合物 I 或其鹽，則使化合物 IX 和化合物 X 或其鹽反應，



+



式中 X₄ 係 -P(=O)(R₅)R₆ (Ia),

-P⁺(R₇)(R₈)R₉X⁻ (Ib) 或 -Si(R₇)(R₈)R₉ (Ic),

M 係甲撐，R₃ 係氫或鹵素，R₄ 係低級烷基，R₅，R₆，R₇，R₈，R₉ 及 X⁻ 如式 I 中所述；X₅ 係鹵素，X₇-O-，其中 X₇ 係低級烷磺醯，低級烷氧羰氧基，低級烷醯或



五、發明說明 ()

而 R¹⁰ 及 Y 如式 I 中所述；

必要時，使所得化合物轉變成不同的化合物 I，使所得的異構物混合物分離成各別成分，在每種場合下均分離得較佳的異構物，及／或使所得自由化合物轉變成鹽或使所得鹽轉變成對應之自由化合物。

製程之反應及新穎開始物質和中間體之製法乃仿照已知反應方法及已開始物質及中間體之製法。在此等反應中，即使未提及，但輔劑，如觸媒，縮合劑，溶解化劑及／或溶劑和稀釋，反應條件，如溫度及壓力條件及必要時之保護性氣體亦均如常法中所用。

依製法 a)，化合物 II 之鹵化例如是利用鹵元素，尤指溴，較佳為在有機溶劑，如脂族醇，尤指低級烷醇，如甲醇，乙醇，丙醇或異丙醇中進行。鹵化較佳為在常溫或略低的溫度，如約 0℃ 至約 30℃，尤指約 0℃ 至約 20℃。若以羧酸 II 做為開始物質，則羧基可同時依所欲方式酯化成對應之低級烷氧羰基。

用於製法 a) 之開始物質為已知。

依製法 b) 化合物 III 和仲甲醛或三噶烷之反應例如是在酸性縮合劑，如弱路易酸，尤指無水硼酸之存在下進行。酸較佳為由會和水形成共沸混合物之溶劑，如甲苯，進行共沸蒸餾現場形成。此反應較佳為在高溫，如約 60℃ 至約 120℃，尤指約 80℃ 至約 100℃ 進行。

化合物 IV 中 X₁ 所代表之甲醯，羧基及低級烷氧羰基

五、發明說明 ()

之還原較佳為利用氫化雙輕金屬，如氫化鋁鋰或尤指硼氫化鈉。此反應較佳為在醚溶劑，如脂族或環脂族醚，例如二乙醚，甲氧丁烷，四氫呋喃或二噁烷中，或若採用硼氫化鈉，則在脂族醇，如低級烷醇，例如甲醇或乙醇中，於常溫或較佳為略低的溫度，如約 0℃ 至約 40℃，特別是約 5℃ 至約 20℃ 進行。

式中 X_1 係甲醯之開始化合物 III 及 IV 為已知，式中 X_1 係羧基或低級烷氧羰基之開始物質 IV 較佳為依製法 a) 製備之。

依製法 c) 經甲基轉變成鹵甲基之反應可依常法，例如利用氫鹵酸，如氯化氫或尤指溴化氫，或能產生鹵化氫之化合物，如鹵化銻，例如溴化銻，或有鑑於要進一步用於製法 d)，特別是鹵化磷，如 $HP^+(R_7)(R_8)R_9X^-$ 。此反應較佳為在有機溶劑，如脂族羧酸或其所衍生之低級烷酯或腈，例如是醋酸，醋酸乙酯或乙腈。但溶劑之選擇並無嚴格要求，例如亦可用甲苯或苯。

式中 R_3 係氫， R_4 係甲基或乙基之開始物質 V 為已知；其他化合物 V 可例如依製法 b) 製備之。

依製法 d) 中間體 VI 和化合物 VII a, VII b 或 VII c 之反應可依常法進行。例如化合物 VI 和化合物 VII 或 VII b 之反應較佳為在高溫，例如約 100 至約 200℃，尤佳為約 120 至約 140℃ 進行 (Michaelis-Arbusow 法)。

化合物 VI 和化合物 VII c 之反應較佳為在有機溶劑或稀

五、發明說明 ()

釋，如低級烷羧酸酯或低級烷腈，如醋酸乙酯或乙腈中，必要時，加熱，如約 30℃ 至約 100℃，較佳為約 40℃ 至約 80℃ 進行。

在製去 c) 及 d) 結合之較佳體系中，中間體 VI 較佳為由對應之化合物 V 以氫鹵酸，如氯化氫處理現場製得，或是利用氫鹵酸鹽之形式現場得之，不必純製，可進一步反應。

使化合物 VI 先和鎂然後和化合物 VII d 反應而引入基 Ic 之操作較佳為在醚溶劑，如二低級烷醚或低級烷撐醚，如二乙醚，甲氧丁烷或四氫呋喃中，必要時冷卻，如在約 -25℃ 至室溫，尤指約 0℃ 至約 20℃ 進行。

依製法 e) 化合物 VII 之鹵化例如是利用鹵素，尤指溴，較佳為在有機溶劑，如脂族醇，尤指低級烷醇，如甲醇，乙醇，丙醇或異丁醇中進行。

式中 X_4 係基 Ic，M 係甲撐， R_7 ， R_8 及 R_9 係未被取代之苯基， X^- 係溴離子及 R_4 係甲基之開始化合物 VII 為已知，其他的化合物 VII 可例如依製法 d) 或 c) + d) 製備之。

依製法 f) 化合物 IX 和 X 之反應較佳為在鹼性縮合劑，如芳族氮鹼，例如吡啶或喹啉，或脂族胺，尤指三低級烷胺，如三乙胺之存在下，較佳為在有機溶劑，如低級烷羧酸酯或低級烷腈，如醋酸乙酯或乙腈中，必要時加熱，如在約 25℃ 至約 100℃，較佳為約 40℃ 至約 80℃ 進

五、發明說明 ()

行。X₅ 所代表的鹵素尤指氯或溴，低級烷磺醯氧基尤指甲磺醯氧基，低級烷氧羰氧基尤指乙氧-或第三丁氧-羰氧基。

依製程所得之化合物可按常法轉變成不同的化合物 I。

所得鹽可依已知方法轉變成自由化合物，例如由鹼，如鹼金屬氫氧化物，金屬碳酸鹽或碳酸氫鹽或氨，或開始所述之不同鹽形成之鹼，或用酸，如無機酸，例如氫氯酸，或開始所述之不同的鹽形成之酸處理。

所得的鹽可依已知方法轉變成不同的鹽，例如加酸鹽可用合適的不同酸之金屬鹽，如鈉、鉍或銀鹽，於所形成之無機鹽不溶的合適溶劑中處理，於是所形成之無機鹽不參與反應平衡，鹼鹽釋出自由酸又轉變成鹽。

化合物 I 包含其鹽亦可呈水合物，包含和用於結晶之溶劑形成溶劑化物之形式。

由於新穎化合物之自由形式和其鹽形式關係密切，故在本文中，合適及方便之場合下，提到自由化合物或其鹽時，亦可包含對的鹽或自由化合物。

基於物理及化學性質之差異，所得之非對映體混合物及消旋混合物依已知方法，如層析及/或部分結晶可分離成純非對映體及消旋物。

所得消旋物亦可依已知方法分離成光學對映體，例如由光學活性溶劑中再結晶，藉助於微生物，或利用光學

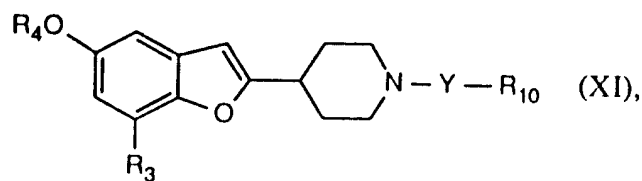
五、發明說明()

活性輔助化合物，例如按照化合物 I 中之酸性，鹼性或官能改質之基，利用光學活性酸或鹼或光學活性醇，處理所得非對映體或消旋物之混合物，而變成非對映鹽或官能衍生物，如酯之混合物，然後分離純非對映體，最得依常法釋出所欲對映體。為此目的之合適的鹼，酸及鹽例如是光學活性生物鹼，如馬錢子鹼，辛可寧或番木鱉鹼，或 D-或 2-(1-苯)乙胺，3-哌可啉，麻黃鹼，苯異丙胺及合成可得之類似鹼，光學活性羧酸或磷酸，如辛可寧酸或 D-或 L-酒石酸，D-或 L-雙-鄰甲苯酒石酸，D-或 L-蘋果酸，D-或 L-扁桃酸，或 D-或 L-樟腦磷酸，及光學活性醇，如冰片或 D-或 L-(L-苯)乙醇。

本發明亦有關於直接以任一階段所得之中間體為開始物質，而進行其餘步驟；或開始物質呈鹽形式，或在現場形成之體系。

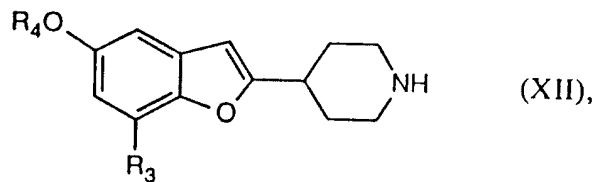
本發明亦有關於專門合成用來製備本發明化合物之新穎開始物質，尤其是有關會獲致開始中所述較佳化合物 I 之新穎開始物質，其製法及其做為中間體之應用。

式中 R_1 係基 Ib，其中 R_7 ， R_8 及 R_9 各自獨立，為未被取代之苯基， X^- 係溴離子，M 係甲撐， R_2 係氫， R_4 係甲基及 R_3 係氫之化合物 I 可用來製造



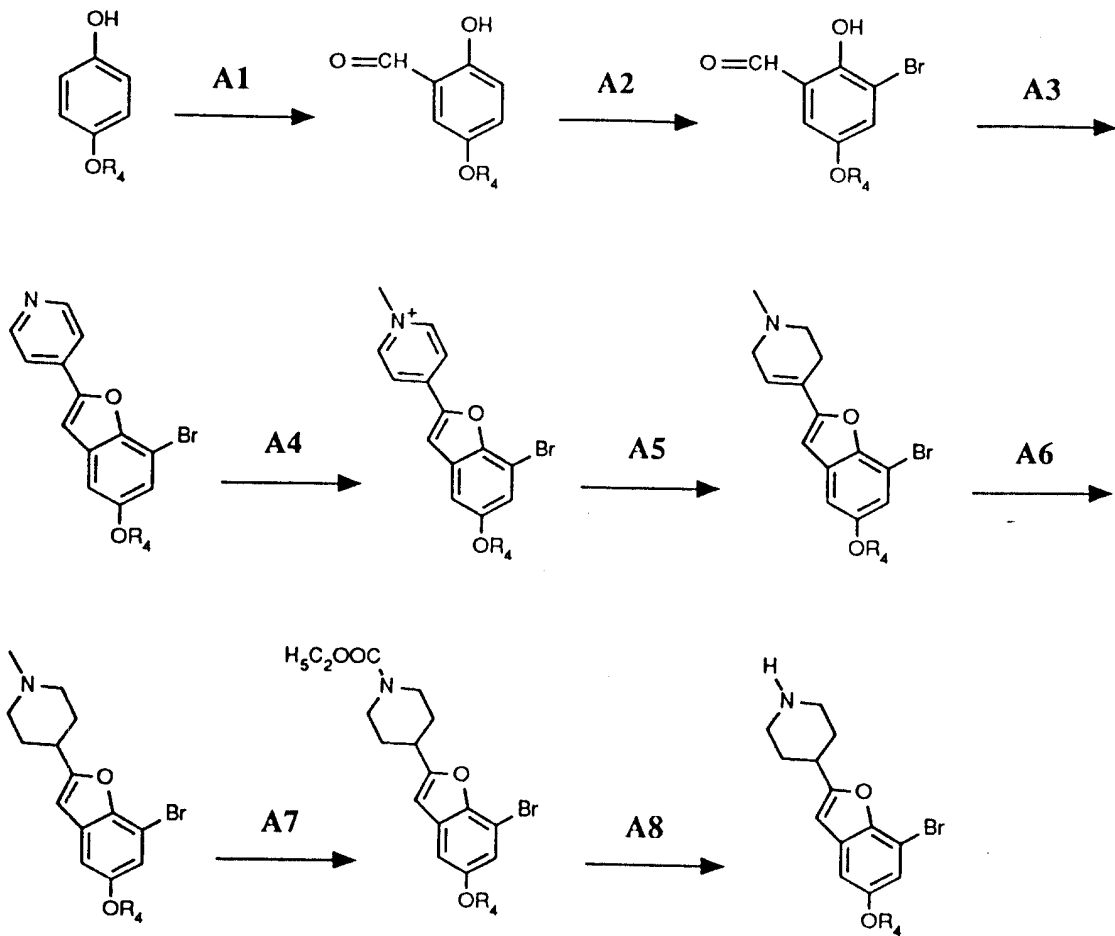
五、發明說明 ()

式中 R_3 , R_4 , R_{10} 及 Y 如前述。此等化合物依已知方法，移除基 $-Y-R_{10}$ 可用來製備對應之抗抑鬱活性化合物 XII (尤其是式中 $R_3 = Br$, $R_4 = CH_3$ 之“普露華命” Brofaromine)



製備普露華命之常法包含下列為 -1 至 A-8 反應式之八步合成法，開始物質為 5-甲氧水楊醛，其可按 (A1) (Reimer-Tiemann 法) 由 4-甲氧酚進行甲醯化得之，然後溴化 (A2)。使所得 3-溴-5-甲氧水楊醛和 4-氯甲基吡啶 (A3) 縮合。N-甲基化所得 4-(7-溴-5-甲氧苯並呋喃-2-基) 吡啶，以硼酸鈉還原所得 N-甲基-1, 2, 5, 6-四氫吡啶 (A4)，又氫化所得 N-甲基-1, 2, 5, 6-四氫吡啶 (A5) 成 1-甲基-4-(7-溴-5-甲氧苯並呋喃-2-基) 哌啶 (A6)。然後和鹵甲酸酯反應脫甲基而得對應之 4-(7-溴-5-甲氧苯並呋喃-2-基) 哌啶-1-羧酸酯 (A7)，最後分裂得普露華命 (A8)：

五、發明說明 ()



此法有明顯的缺點。詳而言之，利用4-甲氧酚為開始物質，則普露華命之最大全產率只有理論值之12.7%。導致3-溴-5-甲氧水楊醛之步驟A1及A2為高損失率步驟，由技術的觀點而言是不易控制的，產率只有45%。

此法由於步驟多而且有在步驟A6中有高至10%的非所欲之脫溴產物必須麻煩地重覆的再結晶才能移除；3-溴-5-甲氧水楊醛轉成普露華命(A3-A8)之反應也頗複雜，損失率高，產率只有理論值之27.4%等等缺點。

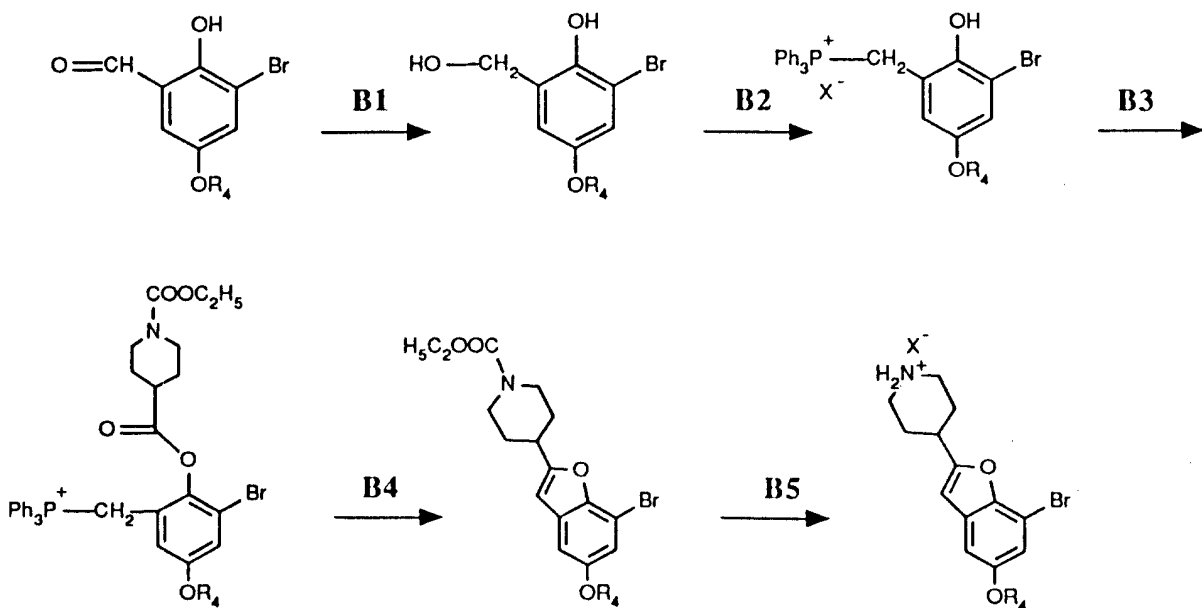
五、發明說明 ()

全產率低之關鍵在於步驟 A3 之環縮合產率無法突破 45%。此外，其後的 1-甲基-4-(7-溴-5-甲氧-苯並呋喃-2-基)-1, 2, 5, 6-四氫吡啶之氫化及 1-甲基-4-(7-溴-5-甲氧-苯並呋喃-2-基)哌啶之脫甲基 (A6-A8)，其產率僅有 64%。

有鑑於此，本發明乃發展由 4-R₄O 酚製造化合物 XII 之方法，可完全避免已知製法之缺點。

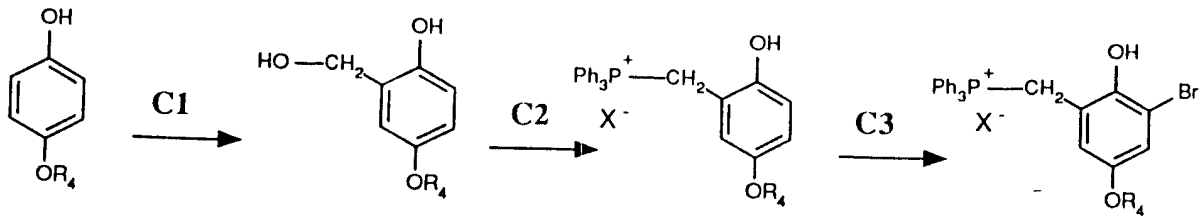
依本發明得化合物 XII，尤指普露華命製程中重要步驟或整個過程為新穎，不但合乎生態要求而且頗為經濟省錢。

例如由 5-溴水楊醛，配合步驟 b)，c)+d) 及 f)，然後移除基 -Y-R₁₀，如下式 B1-B5 製造普露華命 (R₄ = 甲基) 所示，產率由 27.4% 升至 62%，提高 2 倍以上，其中 B2 = 89%，B3+B4 = 86% 及 B5 = 89%。

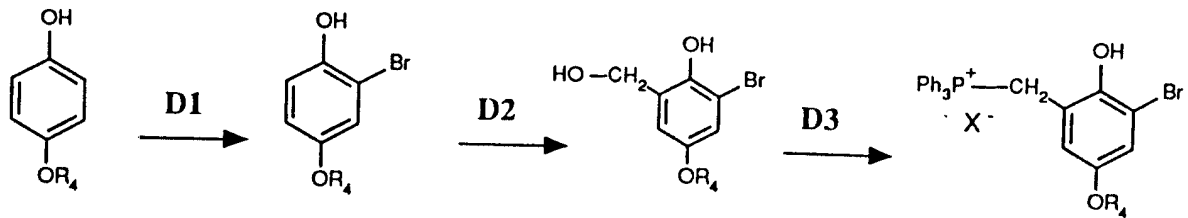


五、發明說明 ()

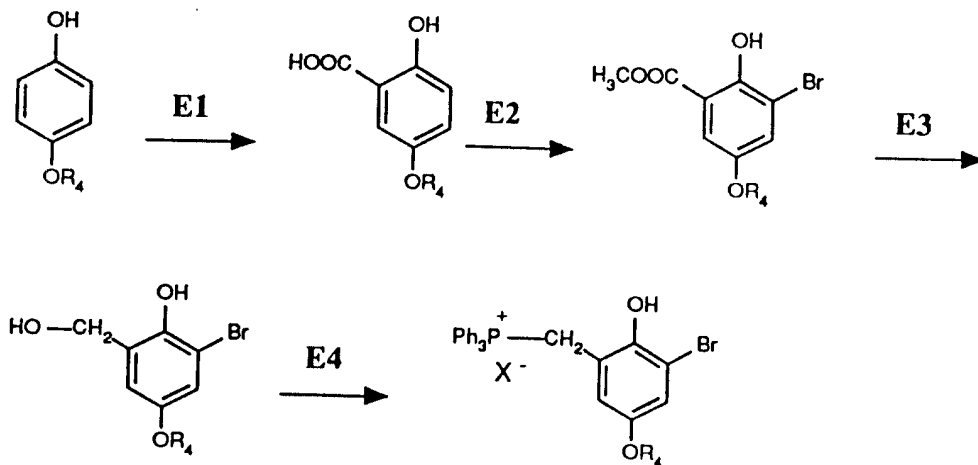
依本發明之方法，按 C1-C3 配合步驟 b), c)+d) :



或按 D1-D3，配合步驟 a), b) 及 c)+d) :



或按 E1-E4，配合製法 a), b) 及 c)+d) :



則在製造 (3-溴-2-羥-5-甲氧苄) 磷化鹵之過程中，可避免經由醛之迂迴途徑，於是產率原為 34.5%，可增為

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝
訂
線

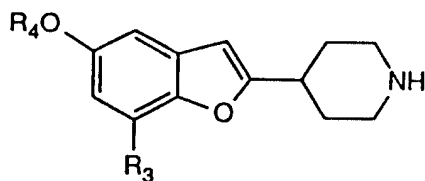
五、發明說明 ()

37.9% (C1-C3), 41.8% (D1-D3) 及 50.2% (E1-E4)。

以 4-甲氧酯為開始物質，依本發明之製法可容易獲得下列產率之普露華命、氫氣酸鹽：

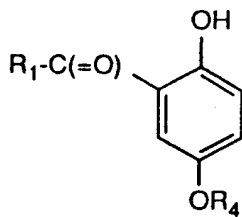
B1-B5: 27.8 %;
 C1-C3, B3-B5: 29.0 %;
 D1-D3, B3-B5: 32.0 % 及
 E1-E4, B3-B5: 38.4 %.

於是本發明亦有關於化合物 XII 及其鹽之新穎製法：



(XII),

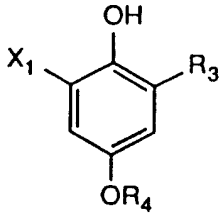
(式中 R_3 係鹵素， R_4 係低級烷基)，包含
 g) 使化合物 III



(III),

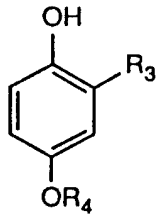
(式中 R_1 係低級烷氧基， R_4 係低級烷基) 之羧基之間位以鹵素於低級烷醇中進行鹵化，並使存在之羧基 $R_1-C(=O)-$ ，進行酯成低級烷氧羧基；使所得化合物 IV 或其鹽

五、發明說明 ()



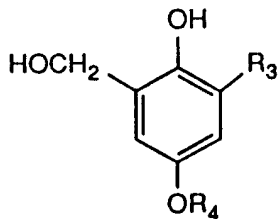
(IV),

(式中 X₁ 係低級烷氧羰基，R₃ 係鹵素，R₄ 係低級烷基) 之 X₁ 基還原成羥甲基；或使化合物 III 或其鹽



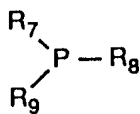
(III),

(式中 R₃ 係鹵素，R₄ 係低級烷基) 和仲甲醛或三噶烷反應，並使所得化合物 V



(V),

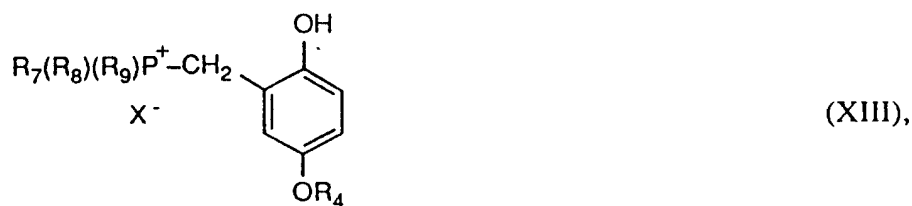
(式中 R₃ 係鹵素及 R₄ 係低級烷基) 在氫鹵酸 HX₂ 之存在下，和化合物 VIIc 反應，



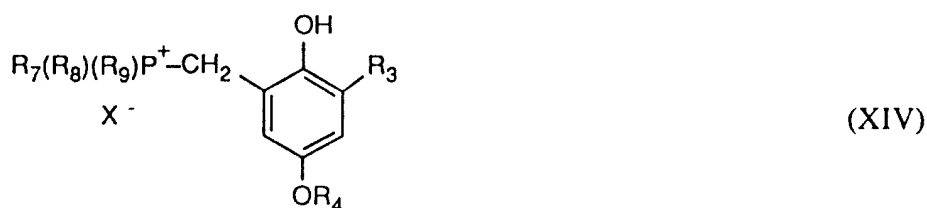
(VIIc),

五、發明說明 ()

(式中 R_7 , R_8 及 R_9 各自獨立, 係低級烷基或單-或雙-取代之苯基或雜芳基, 該苯環上之取代基選自低級烷基, 低級烷氧基, 硝基及鹵素), 或和化合物 VII c 及氫鹵酸 HX_2 所形成之加酸鹽反應; 或使化合物 XIII



(式中 R_4 係低級烷基, R_7 , R_8 及 R_9 各自獨立, 係低級烷基或未被取代或單-或雙-取代之苯基或雜芳基, 該苯環上之取代基選自低級烷基, 低級烷氧基, 硝基及鹵素) 之或和化合物 VII c 及氫 $\text{R}_7(\text{R}_8)(\text{R}_9)\text{P}^+\text{CH}_2^-$ 之間位以鹵素於低級烷醇中進行鹵化, 然後
h) 使所得化合物 XIV



和化合物 X 或其鹽反應,



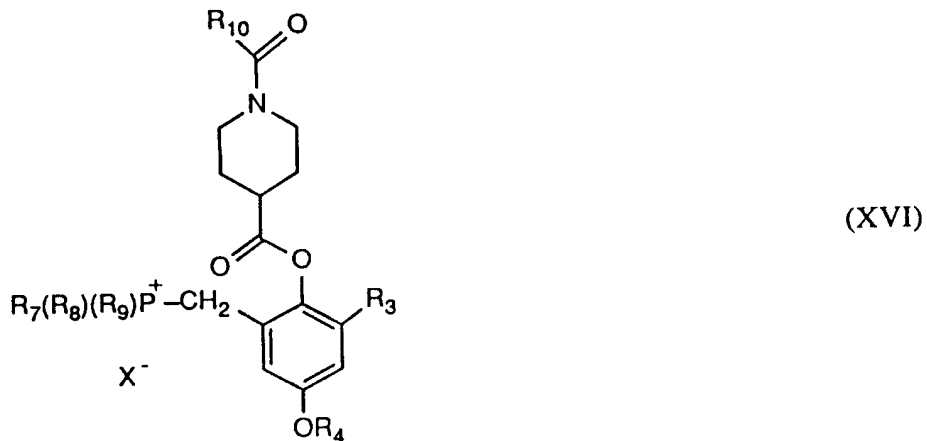
五、發明說明 ()

式中 X₅ 係鹵素或 X₇-O-，其中 X₇ 係低級烷磺基，低級
 烷氧羰基，或低級烷醯或

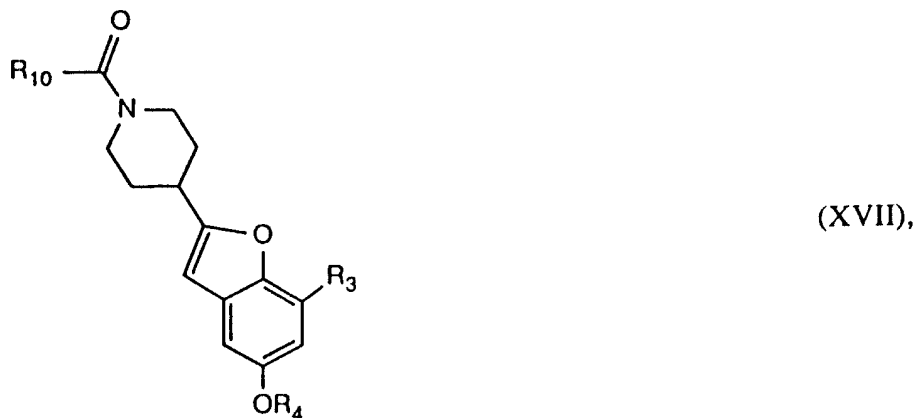


其中，Y 係 -C(=O)-(Ie)，R₁₀ 係低級烷氧基，低級烯氧
 基或苄氧基，其中之苯環未被取代，或被低級烷基，低
 級烷氧基，硝基及鹵素所單或雙取代，

i) 使所得化合物 XVI



環化而得對應之化合物 XVII，



五、發明說明 ()

及

j) 自該化合物移除 $-C(=O)-R_{10}$ 基，及必要時，使所得自由化合物轉變成加酸鹽或使所得加酸鹽轉變成自由化合物或不同的加酸鹽。

此等製程反應乃仿開始物質及中間體 III 至 IX 之製法，尤其是仿照會形成化合物 I 之製法 a) 至 f)。在此等反應中，即使未提及輔劑，如觸媒，縮合劑及溶解化劑及／或溶劑或稀釋劑，反應條件，及合適時之保護性氣體，然而凡此種種均如常法中所用者。

依製法 g)，以鹵素處理化合物 III 之反應例如按照製法 a) 及 e) 中所述；化合物 IV 之還原，化合物 III 和仲甲醛或三嗪烷之反應，例如按照製法 b)；化合物 V a 和 VI c 之反應則按照製法 d) 所述之條件進行。

依製法 h)，化合物 XIV 和 X 之反應例如是仿照製法 f) 之方式進行。

依製法 j) 之環化例如是在鹼性縮合劑，如鹼金屬碳酸鹽，例如碳酸鉀之存在下，於低級烷酸之酯或腈，如乙腈中進行，並較佳為在粗產物於芳脂族烴（如甲苯）之溶液中加入脂族烴，如 $C_5 - 10$ 烷，例如己烷，沉澱析出做為副產物之鹵化磷。

製法 j) 中 $-C(=O)-R_{10}$ 之移除可依常法，例如用鹼，尤指氫氧化鉀／乙二醇處理完成之。

本發明亦有關以直接製程任一階段所得之中間體為開

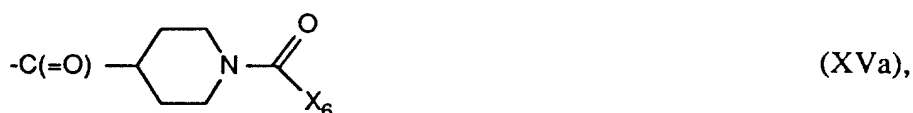
五、發明說明 ()

始物質，而進行其餘步驟，或開始物質呈鹽之形式，或尤指是在反應條件下現場完成之體系。

本發明亦有關於特別合成用於製造本發明之化合物 I 之新穎開始物質，如新穎之化合物 XV：



式中 X_5 係鹵素或 $X_7 - O$ ，其中 X_7 係低級烷磺醯，低級烷羧基，低級烷醯或



其中 X_6 係低級烷氧基，低級烯氧基或可被低級烷基，低級烷氧基，硝基及 / 或鹵原子取代苯低級烷氧基者，及其鹽，其製法，和以其為中間體之應用。

在化合物 XV 中，鹵素尤指氯或溴；低級烷磺醯例如是 $C_1 - 4$ 烷磺醯，如甲磺醯或乙磺醯；低級烷醯例如是 $C_1 - 7$ 烷醯，如乙醯，丙醯，丁醯或第三戊醯；低級烷羧基例如是 $C_1 - 4$ 烷羧基，如甲羧基，乙羧基，丙羧基，異丙羧基、丁羧基，異丁羧基，另丁羧基或第三丁羧基；低級烷氧基例如是 $C_1 - 4$ 烷氧基，如甲氧基，乙氧基，丙氧基，異丙氧基，丁氧基，異丁氧基，另丁氧基或第三丁氧基；低級

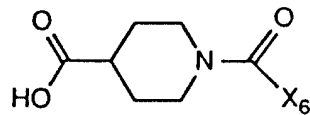
五、發明說明 ()

烯氧基尤指丙烯氧基；而苯低級烷氧基尤指苄氧基。

本發明例如有關化合物 XV，式中 X_5 係鹵素或基 X_7-O- ，其中 X_7 係低級烷醯或低級烷氧羰基， X_6 係低級烷氧基者及其鹽，其製法及以其為中間體之應用。

本發明特別有關實施例中所述之化合物 XV，其製法及以其為中間體之應用。

化合物 XV 之製法乃使化合物 XVIII 或其鹽，



(XVIII)

(式中 X_6 如前述) 和能夠引入 X_5 之反應劑反應，必要時使所得化合物轉變成其他化合物 XV 及 / 或使所得自由化合物轉變成鹽，或使所得鹽轉變成自由化合物。

能引入 X_5 之反應劑例如是鹵化劑，如硫或磷含氧酸之鹵化物，例如亞硫醯氯，亞硫醯溴，三氯化磷或五氯化磷，或化合物 X_7-X_5 (XIX) (式中 X_5 及 X_7 如前述)，如對應之低級烷磺醯鹵 (XV; X_7 = 低級烷磺醯， X_5 係鹵素)，低級烷鹵或低級烷酞 (XV; X_7 = 低級烷醯， X_5 = 鹵素) 或鹵甲酸低級烷酯 (XV; X_7 = 低級烷氧羰基， X_5 = 鹵素)。

此反應可依已知方法進行，例如在鹼性縮合劑，如第三有機氮鹼，如吡啶，脂族或環脂族胺，如三乙胺，哌啶或 N-甲基嗎啉之存在下，較佳為於芳脂族或鹵脂族溶

五、發明說明 ()

劑，如甲苯或二氯甲烷中，於約 -25°C 至約 50°C ，如約 0°C 至約 25°C 之溫度進行。

茲以非限制本發明範圍之實施例說明，例中溫度單位為攝氏 $^{\circ}\text{C}$ ，壓力為毫巴。

例 1：

利用水分離器，加熱回流 81.8 克 2-溴-4-甲氧酚及 24.9 克硼酸 / 55 毫升甲苯懸浮液直到水不再分離出來（約需 12 小時）。冷卻稀薄淡褐色懸浮液至 90°C ，在 40 分鐘之過程中分批加入仲甲醛。在 90°C 攪拌混合物 1 小時，然後冷卻至 70°C ；加入 100 毫升水，然後冷卻混合物至 20°C ，以濃氫氧化鈉溶液調 pH 至 8.5。攪拌褐色懸浮液 30 分鐘，以濃硫酸調 pH 為 2.5。抽吸過濾，以 2×50 毫升醋酸乙酯洗濾器殘餘物。收集濾液，充分混合，分離有機相，蒸發濃縮，在矽膠層析，以甲苯 / 醋酸乙酯 4:1 為洗提劑。所得之 3-溴-2-羥-5-甲氧苄醇之 R_f 值為 0.3，產率為 50%。

例 2：

在 5° 至 10°C ，於 160 克 3-溴-2-羥-5-甲氧苯醛 / 800 毫升乙醇溶液中，分批加入 18 克硼氫化鈉，歷 1 小時。以 10% 硫酸調所得懸浮液至 pH 2.5，真空濃縮混合物至 500 毫升。加入 200 毫升醋酸乙酯，分離有機相，以 2×100 毫升醋酸乙酯萃取水相，收集有機相，以硫酸鈉乾燥，蒸發濃縮。使殘餘油體由甲苯中結晶，得 3-溴-2-

五、發明說明 ()

羥-5-甲氧苄醇，為無色結晶，〔熔點：76°；IR(紅外線光譜)：3500, 3280, 2930, 1580, 1470, 1425, 1285, 1235, 1190, 1165, 1125, 1060, 1050, 1040 cm^{-1} ； ^1H -核磁共振譜(360 MHz, CDCl_3)：2.40 (br. s, 1H, CH_2OH), 3.75 (s, 3H, OCH_3), 4.74 (s, 2H, CH_2OH), 6.34 (br. s, 1H, OH), 6.73 (d, 1H), 6.97 (d, 1H) ppm]；產率91%。

例 3：

在40至60°C，於459克三苯磷及387克3-溴-2-羥-5-甲氧苄醇／600毫升醋酸乙酯溶液中，加入67克氯化氫，歷30分鐘。在75°C攪拌混合物5小時，30分鐘後產物開始結晶。冷卻反應混合物至0°C，又攪拌1小時，然後在該溫度抽吸過濾結晶。得〔(3-溴-2-羥-5-甲氧苄)甲基〕三苯磷化氫，為無色結晶，〔熔點：257°(分解)；IR(紅外線光譜)：3010, 2880, 1605, 1585, 1565, 1440, 1420, 1330, 1260, 1225, 1150 cm^{-1} ； ^1H -核磁共振譜(360 MHz, $\text{CH}_3\text{OH}-d_4$)：3.50 (s, 3H, OCH_3), 4.84 (d, 2H, CH_2P^+), 6.49 (dd, 1H), 7.05 (dd, 1H), 7.05 (dd, 1H), 7.61至7.77 (m, 12H), 7.88 (m, 3H) ppm]；產率89%。

例 4：

在5°C，於50克〔(2-羥-5-甲氧苄)甲基〕三苯磷化溴／1升甲醇溶液中，滴入16克溴，歷1.5小時。在20°C

五、發明說明 ()

真空濃縮溶液至130毫升，加入250毫升醋酸乙酯歷2小時，在0℃攪拌所得黃色懸浮液2小時，抽吸過濾淡黃色結晶，由甲醇中再結晶，得〔(3-溴-2-羥-5-甲氧苯甲基)三苯磷化溴，為無色結晶。〔熔點：259°；IR(紅外線光譜)：2875, 1585, 1565, 1415, 1325, 1200, 1165, 1150 cm^{-1} ； ^1H -核磁共振譜(360 MHz, DMSO- d_6)：3.43 (s, 3H, OCH_3), 5.03 (d, 2H, CH_2P^+), 6.42 (dd, 1H), 7.08 (dd, 1H), 7.61 至 7.80 (m, 12H), 7.92 (m, 3H), 9.00 (br. s. 1H, OH) ppm]；產率76%。

例 5：

在40至60℃，於49.8克2-羥-5-甲氧苯醇及115.8克三苯磷/150毫升乙腈溶液中加入18克氯化氫，歷30分鐘。在75℃攪拌反應混合物5小時，約30分鐘後產物開始結晶。冷卻反應混合物至0℃，又攪拌1小時，然後在該溫度抽吸過濾結晶，得〔(2-羥-5-甲氧苯)甲基]-三苯磷化氫，為無色結晶。〔熔點：270°(分解)；IR(紅外線光譜)：2990, 1585, 1395, 1295, 1240, 1145, 995 cm^{-1} ； ^1H -核磁共振譜(360 MHz, $\text{CH}_3\text{OH}-d_4$)：3.47 (s, 3H, OCH_3), 4.74 (d, 2H, CH_2P^+), 6.40 (dd, 1H), 6.62 (d, 1H), 6.73 (m, 1H), 7.56至7.72 (m, 12H), 7.87 (m, 3H) ppm]；產率78%。

例 6：

五、發明說明 ()

在 5℃，於 35 克 [(2-羥 - 5-甲氧苯) 甲基] - 三苯磷化氯 / 700 毫升甲醇溶液中，滴入 13 克溴，歷 1.5 小時。在 20℃ 真空濃縮溶液至 110 毫升，加入 220 毫升醋酸乙酯歷 2 小時，在 0℃ 攪拌所得黃色懸浮液，抽吸過濾淡黃色結晶，由甲醇中再結晶。依硝酸銀滴定知熔點 210℃ 之無色結晶混合物中含 22.4% 重量的 [(3-溴 - 2-羥 - 5-甲氧苯) 甲基] - 三苯磷化氯及 77.6% 重量 [(3-溴 - 2-羥 - 5-甲氧苯) 甲基] - 三苯磷化溴，產率 76%。

例 7 :

在無空氣的條件下，於 250 毫升脫氣之無水乙腈中溶解 43.9 克 4-氯羰 - 1-乙氧羰吡啶，在溶液中加入 53.4 克 [(3-溴 - 2-羥 - 5-甲氧苯) 甲基] - 三苯磷化氯。在 25 至 30℃，於所得懸浮液中滴入 20 克吡啶，歷 30 分鐘。加熱回流混合物，以 100 毫升 15% 碳酸鈉溶液水解，分離有機相，依序以 100 毫升 1N 氫氯酸及 100 毫升水洗，真空蒸濃縮，在 50 毫升二氯甲烷中溶解殘餘油體。在 20℃，於溶液中滴入 200 毫升醋酸乙酯，激烈攪拌，結晶析出產物。在迴轉蒸發器中以低度真空濃縮所得結晶懸浮液至 150 毫升，然後在 0℃ 攪拌 2 小時。抽吸過濾，乾燥得 [(3-溴 - 2- [(1-乙氧羰吡啶 - 4-基) 羰氧] - 5-甲氧苯) 甲基] - 三苯磷化氯。 [熔點：196°；IR (紅外線光譜)：3415, 3060, 2855, 2780, 1600, 1565, 1385, 1270, 1190, 1165 cm^{-1} ； ^1H -核磁共振譜 (360 MHz,

五、發明說明 ()

CDCl₃): 1.28 (t, 3H, CO₂CH₂CH₃), 1.45 (m, 2H), 1.75 (m, 2H), 2.58 (m, 1H), 2.87 (m, 2H), 3.47 (s, 3H, OCH₃), 4.00 (m, 2H), 4.13 (q, 2H, CO₂CH₂CH₃), 5.37 (br, d, 2H, CH₂P⁺), 6.87 (dd, 1H), 7.07 (dd, 1H), 7.54至7.87 (m, 15H) ppm] ; 產率 66%。

例 8 :

在 578.2 克 4-羧 -1-乙氧羰哌啶 / 1200 毫升 甲苯 溶液中，先加入 1.0 克 N, N-二甲基甲醯胺，然後在 68-70℃，慢慢加入 369.0 克 亞硫醯氯，歷 2 小時。在 70℃ 攪拌反應混合物 30 分鐘，然後真空蒸餾除去 甲苯，在室溫及高度真空脫氣約 30 分鐘。得 4-氯羰 -1-乙氧羰哌啶，為淡黃色油體，依氫氧化鈉及硝酸銀滴定知產率 98%。IR (薄膜): 2960, 2870, 1790, 1695, 1470, 1435, 1300, 1230, 1130, 960, 765 cm⁻¹]。在 96-98℃ (0.08-0.09 陶爾) 之沸點下蒸餾產物，不分解；蒸餾產率 97.7%。

例 9 :

仿例 7，由 4-羧 -1-乙氧羰哌啶，可得 4-氯羰 -1-苄氧羰哌啶。

例 10 :

仿例 8，由 4-羧 -1-丙烯氧羰哌啶可得 4-氯羰 -1-丙烯氧羰哌啶。

五、發明說明()

例 11:

在三頸燒瓶中，於 150 毫升甲苯中溶解 24.1 克 (0.12 莫耳) 4-羧-1-乙氧羰哌啶。冷卻至 0℃，在攪拌之溶液中，加入 13.8 克 (0.120 莫耳) 甲磺醯氯，歷 5 分鐘。然後滴入 12.1 克 (0.12 莫耳) N-甲基嗎啉 / 50 毫升甲苯溶液，歷 15 分鐘。在 20℃ 又攪拌反應混合物 30 分鐘。過濾除去所形成之 N-甲基嗎啉氫氣酸鹽。所得之 4-乙氧羰-1-甲磺醯氧羰哌啶不必進一步純製，可用於下一反應步驟中。

例 12:

仿例 11，使 4-羧-1-乙氧羰哌啶和第三戊醯氯反應，可得 1-乙氧羰-4-第三戊醯氧羰哌啶。

例 13:

在乾燥的三頸燒瓶中，於 120 毫升二氯甲烷中溶解 27.7 克 (0.138 莫耳) 4-羧-1-乙氧羰哌啶。冷卻至 -10° 後，在攪拌溶液中滴入 18.48 克 (0.138 莫耳) 氯甲酸異丁酯 / 15 毫升二氯甲烷溶液，歷 5 分鐘。

在 -10℃ 又攪拌 5 分鐘，滴入 13.95 克 (0.138 莫耳) 三乙胺 / 15 毫升二氯甲烷，歷 15 分鐘。在 0℃ 又攪拌反應混合物。所得澄清淡黃色 4-乙氧羰-1-異丁氧羰哌啶不必純製可用於下一步驟中。

在下一反應步驟 (參閱例 18) 中為避免形成溶劑混合物，排除濕氣，減壓蒸餾移除二氯甲烷，使殘餘油體再

209869

五、發明說明 ()

溶於無水乙腈中。

例 14:

仿例 8, 11及 13, 由 4-羧-1-乙氧羰哌啶和 4-氯羰-1-乙氧羰哌啶反應, 可得 1, 1'-雙(乙氧羰)哌啶-4-羧酐。

例 15:

在室溫, 於 50 克 3-溴-2-羥-5-甲氧苄醇 / 300 毫升無水醋酸懸浮液中, 加入 20 克溴化氫, 歷 20 分鐘。在室溫攪拌反應混合物 5 小時, 蒸發濃縮所得溶液。在室溫放置殘餘黑暗色油體, 慢慢結晶; 加入少量活性炭, 由醋酸乙酯 / 環己烷 (5:1) 中結晶, 得 3-溴-2-羥-5-甲氧苄溴。[^1H -核磁共振譜 (360 MHz, CDCl_3): 3.75 (s, 3H, OCH_3), 4.53 (s, 2H, CH_2Br), 5.45 (s, 1H, OH), 6.85 (d, 1H), 7.00 (d, 1H), ppm]。

例 16

在 20.0 克 3-溴-2-羥-5-甲氧苄醇中加入 8.8 克亞磷酸三甲酯, 在 140°C 加熱攪拌混合物 3 小時 (由薄層層析知已完全轉化)。使所得油體經少量矽膠過濾, 以甲苯 / 醋酸乙酯 4:1 洗提, 得 [(3-溴-2-羥-5-甲氧苄) 甲基] 磷酸二甲酯。[^1H -核磁共振譜 (360 MHz, CDCl_3): 3.20 (d, 2H, CH_2P , $^2\text{J} = 21\text{ Hz}$), 3.70 (s, 3H, OCH_3), 3.74 (d, 6H, $2 \times \text{OCH}_3$, $^3\text{J} = 1\text{ Hz}$), 6.70 (m, 1H), 7.07 (m, 1H) ppm]。

五、發明說明 ()

例 17:

在 25-30°C，無空氣之條件下，於 20 克無水碳酸鉀研末 / 100 毫升乙腈懸浮液中加入 50 克 [(3-溴 -2- [(1-乙氧羰哌啶 -4-基) 羰基] -5-甲氧苯) 甲基] 三苯磷化氯。在室溫攪拌混合物 2 小時，然後加入 80 毫升水，以濃氫氯酸使混合物酸化至 pH 1.0。分離有機相，蒸發濃縮。以 50 毫升甲苯收集殘餘油體，並於 20°C 慢慢加入 100 毫升己烷歷 1 小時；主要部分 (由高壓液相層析知約 90%) 所形成之三苯磷化氯結晶析出。抽吸過濾以 2 × 40 毫升己烷 / 甲苯 (3 : 2) 洗濾餅。蒸發濃縮濾液，在矽膠層析殘餘物，以甲苯 / 醋酸乙酯 (2 : 1) 洗提，得 4- (7-溴 -5-甲氧苯並呋喃 -2-基) -1-乙氧羰哌啶。

[熔點 : 85°C ; ¹H-核磁共振譜 (360 MHz, CDCl₃) : 1.28 (t, 3H, CO₂CH₂CH₃), 1.69 (m, 2H), 2.09 (m, 2H), 2.95 (m, 3H), 3.80 (s, 3H, OCH₃), 4.16 (q, 2H, CO₂CH₂CH₃), 4.14 至 4.35 (br. m, 2H), 6.36 (s, 1H), 6.90 (d, 1H), 7.00 (d, 1H) ppm] ; 產率 90% 。

例 18:

在 25 至 30°C，無空氣之條件下，於 105 克 [(3-溴 -2-羥 -5-甲氧苯) 甲基] 三苯磷化氯及 115 克無水碳酸鉀研末 / 250 毫升乙腈懸浮液中滴入 49 克 4-氯羰 -1-乙氧羰哌啶。在 25-30°C 攪拌反應混合物 30 分鐘後，加入 350 毫升

五、發明說明()

水，以濃氫氯酸進行酸化至 pH 1.0。分離有機相，蒸發濃縮。以 160 毫升甲苯收集油態殘餘物，並在 20℃ 慢慢加入 250 毫升己烷，主要部分（約 80%，但由毫壓液相層析知 85%）所形成之三苯磷化氧結晶析出。抽吸過濾結晶懸浮液，以 2×40 毫升己烷／甲苯（3：2）洗濾餅。收集濾液，蒸發濃縮，在矽膠層析殘餘油體，以甲苯／醋酸乙酯（2：1）洗提。得 4-（7-溴-5-甲氧苯並呋喃-2-基）-1-乙氧吡啶（同例 10 產物），產率 86%。

例 19：

在 20℃，於 45.9 克 2-羥-5-甲氧苯酸甲酯／125 毫升庚烷溶液中，攪拌滴入 43.9 克溴，歷 30 至 45 分鐘。攪拌反應混合物 3 至 4 小時，然後以 110 毫升水稀釋，又攪拌 1 小時，然後加入 295 毫升庚烷及 46 毫升第三丁甲醚。加熱混合物至 50-55℃，分離水相。以 2×114 毫升水萃取有機相，冷卻至 -20℃。過濾沉澱之結晶，高度真空乾燥。得 3-溴-2-羥-5-甲氧苯酸甲酯，產率 82.5%。

例 20

在 20℃，於 8 克硼氫化鈉／280 毫升四氫呋喃溶液中攪拌滴入 57 克 3-溴-2-羥-5-甲氧苯酸甲酯／110 毫升四氫呋喃溶液歷 1 小時。又攪拌反應混合物 2.5 小時，以 105 毫升 2N 氫氯酸進行水解，調至 pH 2.5。分離水相。以 3×90 毫升 10% 氯化鈉溶液萃取有機相，利用迴轉蒸發器蒸發濃縮，以 100 毫升甲苯稀釋，以迴轉蒸發器濃縮

五、發明說明 ()

至 100 克，在 60℃ 慢慢加入預熱至 70-80℃ 之 55.1 克三苯磷，8.8 克氯化氫及 42 毫升甲苯之懸浮液，歷 30 分鐘。又攪拌反應混合物 7 小時後，冷卻至 0 至 -5℃。過濾所形成之結晶，以 4×41 毫升甲苯洗，高度真空乾燥。得〔(3-溴-2-羥-5-甲氧苯)甲基〕三苯磷化氫，同例 3 之產物。產率 79%。

例 20：

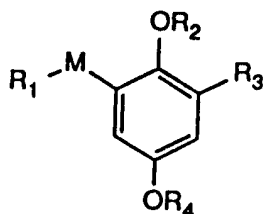
在 80 毫升乙二醇中溶解 7.6 克 4-(7-溴-5-甲氧苯並咪喃-2-基)-1-乙氧嘧啶。加入 19.4 克 86% 氫氧化鉀，在 160℃ 加熱，激烈攪拌所得混濁溶液 18 小時。冷卻反應混合物至 100℃，以 80 毫升甲苯稀釋，冷卻至 20℃。以 2×1000 毫升水萃取反應混合物，然後以 4×200 毫升 10% 甲磺酸/水溶液萃取。加入 30% 氫氧化鈉溶液調所得甲磺酸溶液至 pH 12，以 1000 毫升氯仿搖晃萃取。以硫酸鈉乾燥氯仿溶液，過濾，蒸發濃縮。由醋酸乙酯中結晶，得熔點 149-152℃ 之 4-(7-溴-5-甲氧苯並咪喃-2-基)嘧啶。以氫氯酸/甲醇處理此鹼，由甲醇/乙醚中再結晶，得熔點 242-243℃ 之 4-(7-溴-5-甲氧苯並咪喃-2-基)嘧啶氫氯酸鹽。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝
訂
線

四、中文發明摘要(發明之名稱： 取代之氫醌衍生物)

本發明乃有關新穎被取代之氫醌衍生物 I :



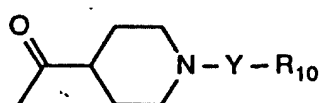
(I),

式中 R_4 係低級烷基，

R_1 係羥基，鹵素， $-P(=O)(R_5)R_6$ (Ia)，

$-P^+(R_7)(R_8)R_9 X^-$ (Ib) 或 $-Si(R_7)(R_8)R_9$ (Ic)；

M 係甲撐， R_2 係氫或



(Id)

R_3 係氫或鹵素；或

R_1 係羥基或低級烷氧基；M 係羰基； R_2 係氫； R_3 係鹵素；

R_5 及 R_6 各自獨立，係低級烷基，低級烷氧基或 N, N - 二低級烷胺基，或係苄基，苄氧基，苯基或苯氧基，其未被取代，或在苯環上被一或兩個低級烷基，低級烷氧基，硝基及鹵素取代；

R_7 ， R_8 及 R_9 各自獨立，係低級烷基，未被取代或被一或兩個低級烷基，低級烷氧基，硝基及鹵素取代之

附註：本案已向

瑞士

因(地區)申請專利，申請日期：

1991年10月17日 案號：3042/91-1

案號：

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

裝

訂

線

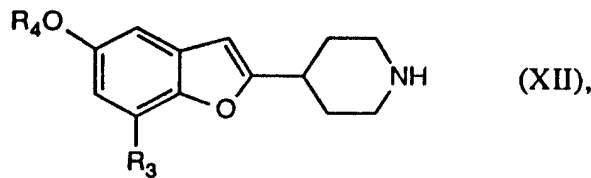
四、中文發明摘要(發明之名稱：
苯基，或係吡喃基；)

X⁻ 係氫鹵酸，低級烷磺酸，鹵低級烷磺酸或未被取代或被低級烷基或鹵素所單取代之苯磺酸之陰離子；

Y 係直接鍵；R₁₀ 係低級烷基，丙烯基，氧基，低級烷磺醯，鹵低級烷磺醯，苯環上未被取代或被一或兩個低級烷基，低級烷氧基，硝基及鹵素取代之苄基，或係未被取代或被低級烷基或鹵素所單取代之苄磺醯；或

Y 係 -(C=O)- 或 -(C=S)- (If)；及 R₁₀ 係鹵素，低級烷基，鹵低級烷基，低級烷氧基，低級烯氧基，苯低級烯氧基，鹵低級烷氧基或低級烷硫基，或係未被取代或在苯環上被一或兩個低級烷基，低級烷氧基，硝基及鹵素所單或雙取代之苯基，苯氧基，苯硫基，苄基，苄氧基或苄硫基；

但若式 I 中 R₁ 係基 Ib，其中 R₇，R₈ 及 R₉ 係未被取代之苯基及 X⁻ 係溴離子，M 係甲撐，R₂ 係氫及 R₄ 係甲基，則 R₃ 不是氫，而且若式 I 中 R₁ 係經基，M 係甲撐，R₂ 係氫及 R₄ 係甲基或乙基，則 R₃ 不是氫者；其可用來製備化合物 XII 及其鹽，



式中 R₃ 係鹵素，R₄ 係低級烷基，而 R₁₀ 及 Y 如前述。
此等化合物均可依已知方法製備之。

附註：本案已向

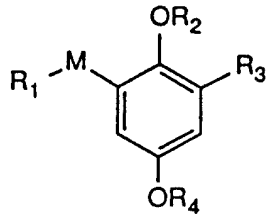
國(地區)申請專利，申請日期：

案號：

2A

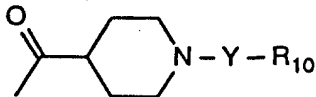
四、中文發明摘要(發明之名稱: Substituted hydroquinone derivatives)

Compounds of formula I



(I),

wherein R_4 is lower alkyl and either R_1 is hydroxy, halogen, a group of the formula $-P(=O)(R_5)R_6$ (Ia), a group of the formula $-P^+(R_7)(R_8)R_9 X^-$ (Ib) or a group of the formula $-Si(R_7)(R_8)R_9$ (Ic), M is methylene, R_2 is hydrogen or a group of the formula



(Id)

and R_3 is hydrogen or halogen, or R_1 is hydroxy or lower alkoxy, M is carbonyl, R_2 is hydrogen and R_3 is halogen, each of R_5 and R_6 , independently of the other, is lower alkyl, lower alkoxy or N,N-di-lower alkylamino, or is benzyl, benzyloxy, phenyl or phenoxy, each of which is unsubstituted or mono- or di-substituted at the phenyl ring, wherein the substituents of the phenyl ring may be selected in each case from the group consisting of lower alkyl, lower alkoxy, nitro and halogen, each of R_7 , R_8 and R_9 , independently of the others, is lower alkyl, unsubstituted or mono- or di-substituted phenyl, wherein the substituents of the phenyl ring may be selected in each case from the group consisting of lower alkyl, lower alkoxy, nitro and halogen, or is furyl, X^- is the anion of a hydrohalic acid, a lower alkanesulfonic acid, a halo-lower alkanesulfonic acid or of a benzenesulfonic acid that is unsubstituted or mono-substituted by lower alkyl or by halogen, and wherein either Y is a direct bond and R_{10} is lower alkyl, allyl, cyano, lower alkanesulfonyl, halo-lower alkanesulfonyl, benzyl that is unsubstituted or mono- or di-substituted at the phenyl ring, wherein the substituents of the phenyl ring may be selected from the group consisting of lower alkyl, lower alkoxy, nitro and halogen, or is benzenesulfonyl that is unsubstituted

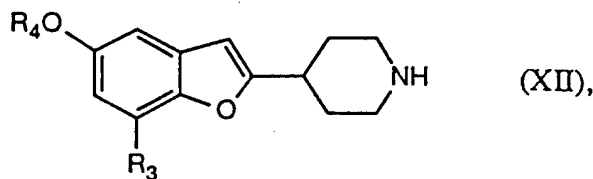
附註：本案已向

國(地區)申請專利,申請日期:

案號:

四、中文發明摘要(發明之名稱:)

or mono-substituted by lower alkyl or by halogen, or Y is a group of the formula $-(C=O)-$ (Ie) or a group of the formula $-(C=S)-$ (If) and R_{10} is halogen, lower alkyl, halo-lower alkyl, lower alkoxy, lower alkenyloxy, phenyl-lower alkenyloxy, halo-lower alkoxy or lower alkylthio, or is phenyl, phenoxy, phenylthio, benzyl, benzyloxy or benzylthio, each of which is unsubstituted or mono- or di-substituted at the phenyl ring, wherein the substituents of the phenyl ring may be selected in each case from the group consisting of lower alkyl, lower alkoxy, nitro and halogen, with the proviso that, in a compound I wherein R_1 is a group Ib wherein each of R_7 , R_8 and R_9 is unsubstituted phenyl and X^- is the bromide ion, M is methylene, R_2 is hydrogen and R_4 is methyl, R_3 is other than hydrogen, and with the further proviso that, in a compound I wherein R_1 is hydroxy, M is methylene, R_2 is hydrogen and R_4 is methyl or ethyl, R_3 is other than hydrogen, can be used for the preparation of compounds of the formula



wherein R_3 is halogen, R_4 is lower alkyl and R_{10} and Y are as defined, and salts thereof. They are prepared in accordance with methods known per se.

附註：本案已向

國(地區)申請專利，申請日期：

案號：

2C

209865 82 6 17



A7
B7
C7
D7

六、申請專利範圍

第 81108038 號「取代之氫醌衍生物」專利案 (82 年 6 月修正)

1. 一種式 I 化合物之自由形式及其鹽



式中 R_1 係經基， $-P(=O)(R_5)R_6$ (Ia) 或 $-P^+(R_7)(R_8)R_9 X^-$ (Ib)；M 係甲撐， R_2 係氫或



且 R_3 係氫或鹵素； R_4 係 $C_1 - C_4$ 烷基； R_5 及 R_6 各自獨立，係 $C_1 - C_4$ 烷基； R_7 ， R_8 及 R_9 各自獨立，係未被取代之苯基； X^- 係氫鹵酸；Y 係 $-(C=O)-$ (Ie)；及 R_{10} 係 $C_1 - C_4$ 烷基，其條件為式 I 中 R_1 係基 Ib，其中 R_7 ， R_8 及 R_9 係未被取代之苯基及 X^- 係溴離子，M 係甲撐， R_2 係氫及 R_4 係甲基， R_3 不是氫，而且更設若式 I 中 R_1 係經基，M 係甲撐， R_2 係氫及 R_4 係甲基或乙基， R_3 不是氫者。

2. 根據申請專利範圍第 1 項之式 I 化合物的自由形式及

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝
訂
線

209869

A7
B7
C7
D7

六、申請專利範圍

其鹽，式中 R_1 係經基或基 Ib，M 係甲撐， R_2 係氫或基 Id， R_3 係氫或鹵素， R_4 係 $C_1 - C_4$ 烷基， R_7 ， R_8 及 R_9 各為未被取代之苯基， X^- 係氫鹵酸陰離子，Y 為基 Ie， R_{10} 為低級烷氧基，其條件為式 I 中 R_1 係基 Ib，其中 X^- 係溴離子，M 係甲撐， R_2 係氫及 R_4 係甲基， R_3 不是氫，而且更設若式 I 中 R_1 係經基，M 係甲撐， R_2 係氫及 R_4 係甲基或乙基， R_3 不是氫者。

3. 根據申請專利範圍第 1 項之式 I 化合物的自由形式及其鹽，式中 R_1 係經基或基 Ib，M 係甲撐， R_2 係氫或基 Id， R_3 係溴， R_4 係甲基， R_7 ， R_8 及 R_9 各為未被取代之苯基， X^- 係氯或溴離子，Y 係基 Ie， R_{10} 係 $C_1 - 4$ 烷氧基，如乙氧基者。

4. 根據申請專利範圍第 1 項式 I 化合物的自由形式及其鹽，式中 R_1 係基 Ib，M 係甲撐， R_2 係氫或基 Id， R_3 係溴， R_4 係甲基， R_7 ， R_8 及 R_9 各為未被取代之苯基， X^- 係氯或溴離子，Y 係基 Ie， R_{10} 係 $C_1 - 4$ 烷氧基，如乙氧基者。

5. 根據申請專利範圍第 1 項之式 I 化合物的自由形式及其鹽，式中 R_1 係基 Ib，M 係甲撐， R_2 係氫， R_3 係溴， R_4 係甲基， R_7 ， R_8 及 R_9 各為未被取代之苯基， X^- 係氯或溴離子者。

6. 3-溴-2-經-5-甲氧苄醇。

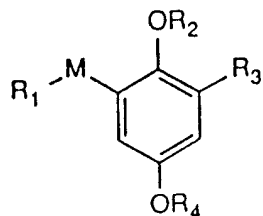
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝
訂
線

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

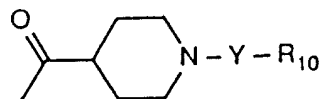
六、申請專利範圍

7. [(3-溴 -2-羥 -5-甲氧基) 甲基] 三苯磷化氯。
8. [(3-溴 -2-羥 -5-甲氧基) 甲基] 三苯磷化溴。
9. [(2-羥 -5-甲氧基) 甲基] 三苯磷化氯。
10. [(3-溴 -2- [(1-乙氧羰吡啶 -4-基) 羰基] -5-甲氧基) 甲基] 三苯磷化氯。
11. 3-溴 -2-羥 -5-甲氧基溴。
12. [(3-溴 -2-羥 -5-甲氧基) 甲基] 磷酸二甲酯。
13. 4- [7-溴 -5-甲氧基並呋喃 -2-基] -1-乙氧羰吡啶。
14. 一種式 I 化合物或其鹽之製法



(I),

式中 R_1 係羥基， $-P(=O)(R_5)R_6$ (Ia) 或 $-P^+(R_7)(R_8)R_9 X^-$ (Ib)； M 係甲基， R_2 係氫或



(Id)

且 R_3 係氫或鹵素； R_4 係 $C_1 - C_4$ 烷基； R_5 及 R_6 各自

209869

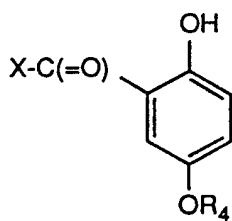
A7
B7
C7
D7

六、申請專利範圍

獨立，係 C₁ -C₄ 烷基；R₇，R₈ 及 R₉ 各自獨立，係未被取代之苯基；X⁻ 係氫鹵酸陰離子；Y 係 -(C=O)- (Ie)；及 R₁₀ 係 C₁ -C₄ 烷基，其條件為式 I 中 R₁ 係基 Ib，其中 R₇，R₈ 及 R₉ 係未被取代之苯基及 X⁻ 係溴離子，M 係甲撐，R₂ 係氫及 R₄ 係甲基，R₃ 不是氫，而且更設若式 I 中 R₁ 係羥基，M 係甲撐，R₂ 係氫及 R₄ 係甲基或乙基，R₃ 不是氫者，

其特徵為：

b) 為製得式中 R₁ 係羥基，M 係甲撐，R₂ 係氫，R₃ 係氫或鹵素及 R₄ 係 C₁ -C₄ 烷基；其條件為當 R₄ 係甲基或乙基，R₃ 不是氫之式 I 化合物、或其鹽；則對式 III 之_A及其鹽，將其間位上之 X-C(=O) 基鹵化，



(II).

式中 X 係羥基或 C₁ -C₄ 烷基，R₄ 係 C₁ -C₄ 烷基；及 / 或對如下式之化合物或其鹽，將其 X₁ 基還原為羥甲基，

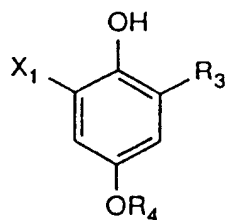
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝
訂
線

209869

A7
B7
C7
D7

六、申請專利範圍

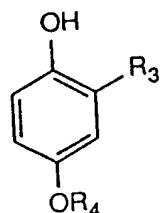


(IV),

式中 X₁ 係甲醯，羧基或 C₁ - C₄ 烷氧羰基，R₃ 係鹵素及 R₄ 係 C₁ - C₄ 烷基；

或使式 III 之化合物與三聚甲醛或三噁烷及氫氯酸反應

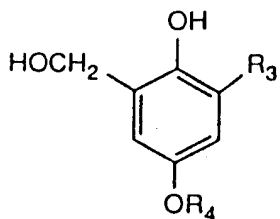
；



(III),

及/或

c) 為製得式中 R₁ 係鹵素，M 係甲撐，R₂ 係氫及 R₃ 係氫或鹵素之式 I 化合物或其鹽，則使化合物 V



(V),

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝
訂
線

209869

A7
B7
C7
D7

六、申請專利範圍

(其中 R₃ 係氫或鹵素且 R₄ 係 C₁ - C₄ 烷基者)

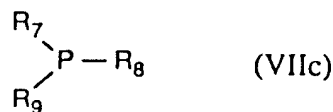
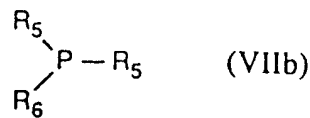
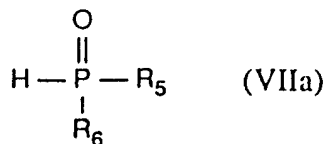
式中之經甲基轉變成鹵甲基；

及 / 或

d) 為製得式中 R₁ 係 -P(=O)(R₅)R₆ (Ia) 或 -P⁺(R₇)(R₈)R₉X⁻ (Ib), M 係甲撐, R₂ 係氫, R₃ 係氫或鹵素及 R₄ 係 C₁ - C₄ 烷基; R₅, R₆, R₇, R₈, R₉ 及 X⁻ 如式 I 中所定義者, 但若當 R₁ 係基 Ib, R₄ 係甲基, R₇, R₈ 及 R₉ 為未被取代之苯及 X⁻ 係溴離子, 則 R₃ 不是氫之式 I 化合物或其鹽, 則使式 VI 化合物

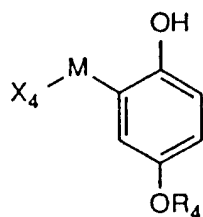


(式中 X₂ 係鹵素, R₃ 係氫或鹵素及 R₄ 係 C₁ - C₄ 烷基) 和化合物 VIIa, VIIb 或 VIIc, 或其鹽反應,



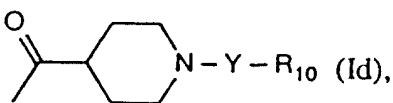
六、申請專利範圍

式中 R_5 , R_6 , R_7 , R_8 及 R_9 具有如申請專利範圍第 1 項中所述之意義，或使化合物 VIII



(VIII)

(式中 X_4 係 $-P(=O)(R_5)R_6$ (Ia) 或 $-P^+(R_7)(R_8)R_9 X^-$ (Ib), M 係甲撐及 R_4 係 $C_1 - C_4$ 烷基) 間位之 $X_4 - M$ 基進行鹵化及 / 或 f) 為製得式中 R_1 係 $-P(=O)(R_5)R_6$ (Ia), $-P^+(R_7)(R_8)R_9 X^-$ (Ib) 或 $-Si(R_7)(R_8)R_9$ (Ic)

, M 係甲撐, R_4 係  $N-Y-R_{10}$ (Id),

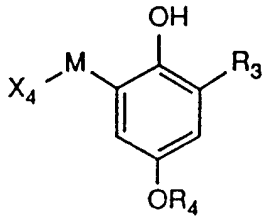
R_3 係氫或鹵素及 R_4 係 $C_1 - C_4$ 烷基, 且 R_5 , R_6 , R_7 ,

R_8 , R_9 , R_{10} , Y 及 X^- 如式 I 之化合物或其鹽中所定義者, 則使式 IX 化合物和式 X 化合物或其鹽反應,

209869

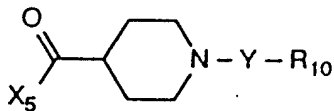
A7
B7
C7
D7

六、申請專利範圍



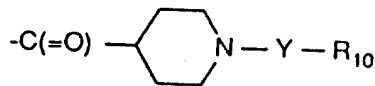
(IX),

+



(X)

式中 X_4 係 $-P(=O)(R_5)(R_6)$ (Ia) 或 $-P^+(R_7)(R_8)R_9$ X^- (Ib), M 係甲撐, R_3 係氫或鹵素, R_4 係 $C_1 - C_4$ 烷基, 且 R_5, R_6, R_7, R_8, R_9 及 X^- 如式 I 中定義; X_5 係鹵素, $X_7 - O-$, 其中 X_7 係低級烷磺醯, $C_1 - C_4$ 烷氧羰氧基, $C_1 - C_4$ 烷醯或如式



(Xa)

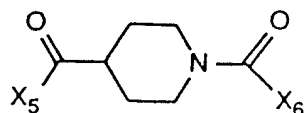
而 R_{10} 及 Y 如式 I 中定義;

必要時, 使所得化合物轉變成不同的化合物 I, 使所得的異構物混合物分離成各別成分, 在每種場合下均分離得較佳的異構物, 及 / 或使所得自由化合物轉變

六、申請專利範圍

成鹽或使所得鹽轉變成對應之自由化合物。

15. 一種式 XV 之化合物或其鹽

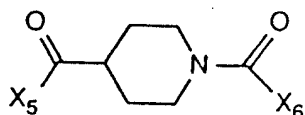


(XV),

式中 X₅ 係鹵素

且 X₆ 係 C₁ - C₄ 烷氧基。

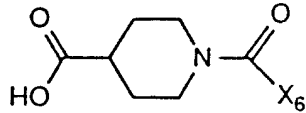
16. 4-氯羰-1-乙氧羰哌啶。
17. 4-氯羰-1-苄氧羰哌啶。
18. 4-氯羰-1-丙烯氧羰哌啶。
19. 1-乙氧羰-4-甲磺醯氧羰哌啶。
20. 1-乙氧羰-4-異丁氧羰氧羰哌啶。
21. 1-乙氧羰-4-第三戊醯氧羰哌啶。
22. 1, 1'-雙(乙氧羰)哌啶-4-羧酐。
23. 式 XV 化合物及其鹽之製法,



(XV),

式中 X₅ 係鹵素且 X₆ 係 C₁ - C₄ 烷氧基者；其特徵為使
化合物 XVIII 或其鹽，

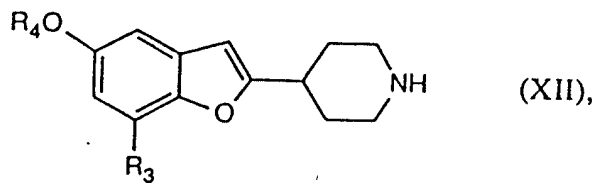
六、申請專利範圍



(XVIII),

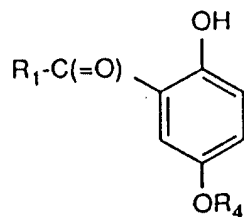
(式中 X_6 定義如前) 和能引入 X_5 基之反應劑反應，及必要時，則使所得化合物轉變成其他化合物 XV 及 / 或使所得自由化合物轉變成鹽，或使所得鹽轉變成自由化合物。

24. 一種式 XII 化合物及其藥理許可鹽之製法



(XII),

(式中 R_3 係鹵素， R_4 係 $C_1 - C_4$ 烷基)，包含
g) 使化合物 II



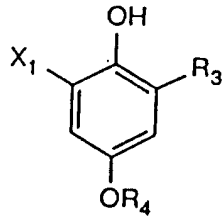
(II)

209869

A7
B7
C7
D7

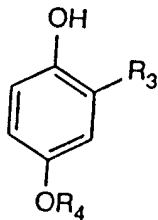
六、申請專利範圍

(式中 X 係 C₁ - C₄ 烷氧基且 R₄ 係 C₁ - C₄ 烷基) 及使
所得式 IV 化合物或其鹽



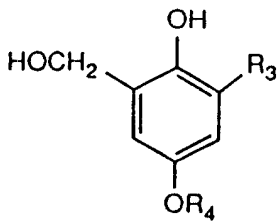
(IV),

(式中 X₁ 係 C₁ - C₄ 烷氧基, R₃ 係鹵素, R₄ 係
C₁ - C₄ 烷基) 之 X₁ 基還原成羥甲基; 或使化合物 III
或其鹽



(III),

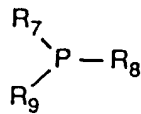
(式中 R₃ 係鹵素, R₄ 係 C₁ - C₄ 烷基) 和三聚甲醛或
三嗎烷反應, 並使所得之式 V 化合物



(V),

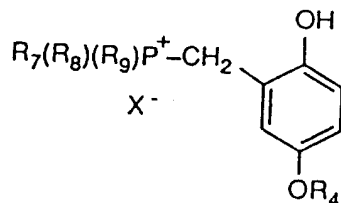
六、申請專利範圍

(式中 R_3 係鹵素及 R_4 係 $C_1 - C_4$ 烷基) 在氫鹵酸 HX_2 之存在下, 和式 VII c 化合物反應,



(VIIc),

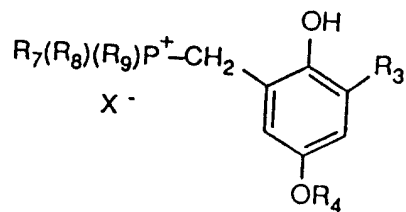
(式中 R_7 , R_8 及 R_9 個別為未被取代之苯基, 或和 VII c 化合物與氫鹵酸 HX_2 所形成之加酸鹽反應; 或使式 XIII 化合物



(XIII),

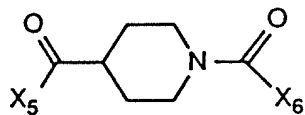
(式中 R_4 係 $C_1 - C_4$ 烷基, R_7 , R_8 及 R_9 係未被取代之苯基) 在其間位之 $R_7(R_8)(R_9)P^+CH_2$ -基以鹵素於 $C_1 - C_4$ 烷醇中進行鹵化, 然後
h) 使所得之式 XIV 化合物

六、申請專利範圍



(XIV)

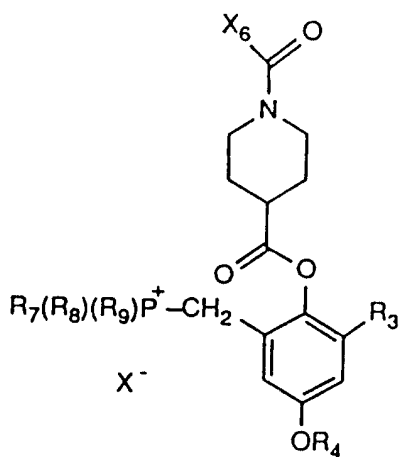
和式 XV 之化合物反應，



(XV),

式中 X₅ 係鹵素且 R₈ 係 C₁ - C₄ 烷氧基；

i) 使所得之式 XVI 化合物



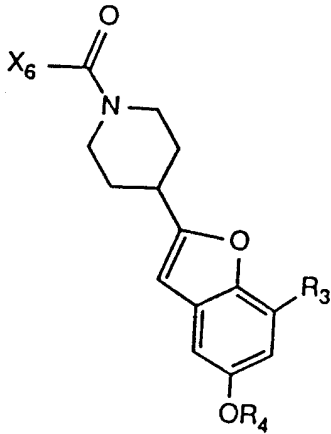
(XVI)

209869

A7
B7
C7
D7

六、申請專利範圍

環化而得對應之式 XVII 化合物，



(XVII),

及

j) 自該化合物移除 $-C(=O)-X_6$ 基，及必要時，使所得自由化合物轉變成加酸鹽或使所得加酸鹽轉變成自由化合物或不同的加酸鹽。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝
訂
線