

發明專利說明書

(本申請書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※申請案號：97122568

※申請日期：97年06月17日

※IPC分類：

C07D 413/04 (2006.01)

C07D 213/82 (2006.01)

一、發明名稱：

(中) 製備二氧氮吡衍生物的方法

(英) Process for the producing of dioxazine-derivatives

二、申請人：(共 1 人)

1. 姓 名：(中) 拜耳農業科學股份有限公司

(英) BAYER CROPSCIENCE AG

代表人：(中) 1. 魯道夫 偉伯 2. 諾伯特 史溫克

(英) 1. WEIBERT, RUDOLF 2. SCHWENK, NORBERT

地 址：(中) 德國蒙海姆

(英) D-40789 Monheim, Germany

國籍：(中英) 德國 GERMANY

三、發明人：(共 2 人)

1. 姓 名：(中) 沙吉 佩森諾克

(英) PAZENOK, SERGIY

國 籍：(中) 烏克蘭

(英) UKRAINE

2. 姓 名：(中) 伍 史戴哲

(英) STELZER, UWE

國 籍：(中) 德國

(英) GERMANY

四、聲明事項：

◎本案申請前已向下列國家(地區)申請專利 ☐ 主張國際優先權：

【格式請依：受理國家(地區)；申請日；申請案號數 順序註記】

1. 歐洲 ; 2007/06/19 ; 07011965.6 ☒ 有主張優先權

發明專利說明書

(本申請書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※申請案號：97122568

※申請日期：97年06月17日

※IPC分類：

C07D 413/04 (2006.01)

C07D 213/82 (2006.01)

一、發明名稱：

(中) 製備二氧氮吡衍生物的方法

(英) Process for the producting of dioxazine-derivatives

二、申請人：(共 1 人)

1. 姓 名：(中) 拜耳農業科學股份有限公司

(英) BAYER CROPSCIENCE AG

代表人：(中) 1. 魯道夫 偉伯 2. 諾伯特 史溫克

(英) 1. WEIBERT, RUDOLF 2. SCHWENK, NORBERT

地 址：(中) 德國蒙海姆

(英) D-40789 Monheim, Germany

國籍：(中英) 德國 GERMANY

三、發明人：(共 2 人)

1. 姓 名：(中) 沙吉 佩森諾克

(英) PAZENOK, SERGIY

國 籍：(中) 烏克蘭

(英) UKRAINE

2. 姓 名：(中) 伍 史戴哲

(英) STELZER, UWE

國 籍：(中) 德國

(英) GERMANY

四、聲明事項：

◎本案申請前已向下列國家(地區)申請專利 ☐ 主張國際優先權：

【格式請依：受理國家(地區)；申請日；申請案號數 順序註記】

1. 歐洲 ; 2007/06/19 ; 07011965.6 ☒ 有主張優先權

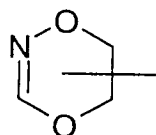
九、發明說明

【發明所屬之技術領域】

本發明的內容為製造二氧氮吡衍生物的方法，以及製造過程中的中間產物。

【先前技術】

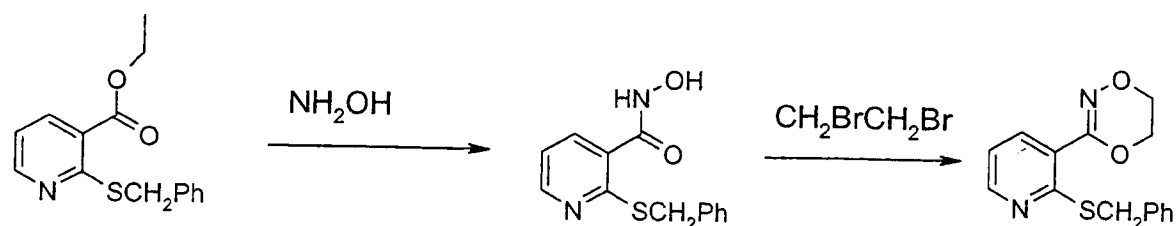
具有通式(1)的二氧氮吡衍生物在許多無機作用化合物中是重要的官能基。



(1)

例如二氧氮吡環會出現在無機化學作用物質中(參見德國專利 DE 10 2005 044 108 A1)，尤其是出現在二氧氮吡－吡啶基－磺醯尿素中(參見美國專利 US 5476936)。此外許多有機顏色也含有二氧氮吡環(參見德國專利 DE 10 2005 063 360 A1)

二氧氮吡衍生物的合成通常是先將相應的碳酸酯與與羥胺反應，然後再與二溴乙烷反應。例如可以用美國專利 US 5476936 揭示之製造菸鹼酸酯的反應方程式來說明這個反應過程：



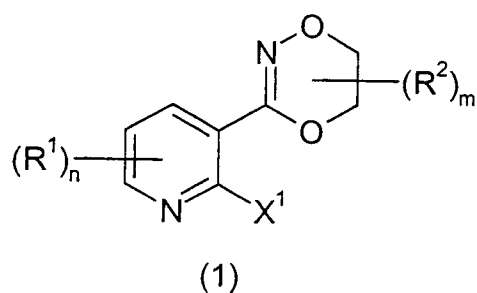
由於以上之反應的產出量很低(21%)，加上需使用具有高毒性且會污染環境的二溴乙烷，因此這種製造方法並不具有吸引力，而且成本很高。

因此需要找出一種另外一種製造二氧氮吡衍生物的方法，這種方法不但需具備低成本及低污染的優點，而且要能夠達到很高的產出量及純度。

【發明內容】

本發明的目的是提出一種製造二氧氮吡衍生物的方法。本發明提出的方法應具有產出量高及不需使用具有高毒性且會污染環境的物質(尤其是二溴乙烷)的優點。此外，本發明的方法還要能夠以低成本製造出高純度之目標化合物。

採用本發明提出之製造具有通式(1)之二氧氮吡衍生物的方法即可達到上述目的：



其中各取代基代表的意義如下：

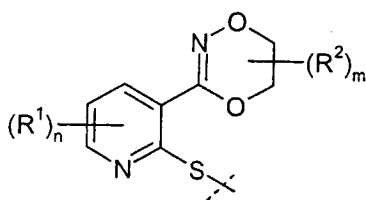
X^1 ：氟、氯、溴、碘、SCN、或 $S-R^3$ ，其中：

R^3 ：氫；

選擇性經取代的 C_1-C_6 -烷基；

選擇性經取代的 C_3-C_6 -環烷基；

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



其中取代基 R^1 、 R^2 、以及指數 n 及 m 代表的意義和在通式(1)中的意義相同；

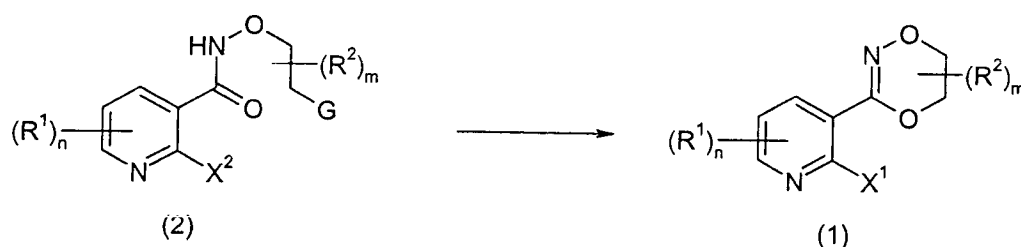
R^1 ：鹵素；氰基；氰硫基；或是選擇性經鹵素取代的烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、烷基亞磺醯基、烷基磺醯基、烷基胺基、烷基羰基、烷氧基羰基、烷基胺基羰基、芳基、雜芳基、環烷基及雜環基，其中在前面提及的基團中，烷基和伸烷基各可以具有 1 至 6 個 C 原子，烯基及炔基各可以具有 2 至 6 個 C 原子，環烷基各可以具有 3 至 6 個 C 原子，芳基各可以具有 6 個或 10 個 C 原子；

n ：0 至 2 的整數；

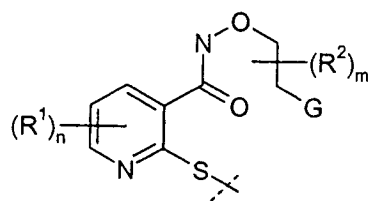
R^2 ：各彼此獨立地為選擇性經一或多個相同或不同的取代基所取代的 C_1-C_6 -烷基、 C_2-C_6 -烯基、 C_2-C_6 -炔基、 C_3-C_6 -環烷基，其中取代基係可彼此相互獨立地選自：鹵素、氰基、硝基、 C_1-C_4 -烷氧基、 C_1-C_4 -鹵烷氧基、 C_1-C_4 -烷硫基、 C_1-C_4 -烷基亞磺醯基、 C_1-C_4 -烷基磺醯基、(C_1-C_6 -烷氧基)羰基、(C_1-C_6 -烷基)羰基、或 C_3-C_6 -三烷基矽烷基；且

m ：0 至 4 的整數。

本發明之方法的特徵為：經由環閉合從具有通式 (2) 的化合物製造出具有通式 (1) 之二氧氮吡啉衍生物 (步驟 (1))：

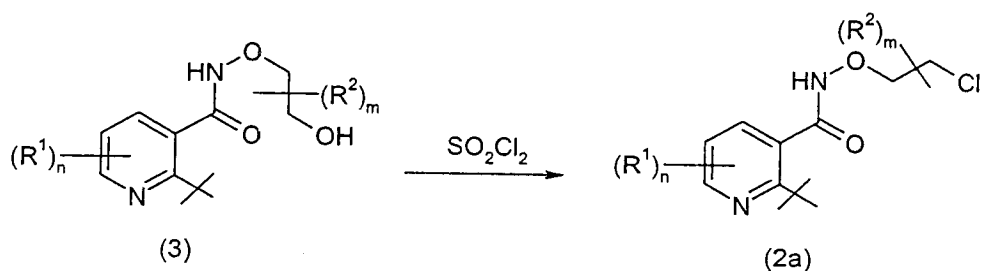


其中取代基 R^1 、 R^2 、 X^1 、以及指數 n 及 m 代表的意義和前面的定義相同， G 代表脫離基，該脫離基係選自：氟、氯、溴、碘、 $-OSO_2-CH_3$ 、 $-O-SO_2CF_3$ 、 $-O-SO_2-Ph$ 、 $-O-SO_2-C_6H_4-Me$ ， X^2 代表氟、氯、溴、碘、 SCN 、或 $S-R^3$ ，其中 R^3 代表氫、選擇性經取代的 C_1-C_6 -烷基、選擇性經取代的 C_3-C_6 -環烷基、 $-(CH_2)_r-C_6H_5$ ， $r=0$ 至 6，其中烷基殘基 $-(CH_2)_r$ -可選擇性經、或是：

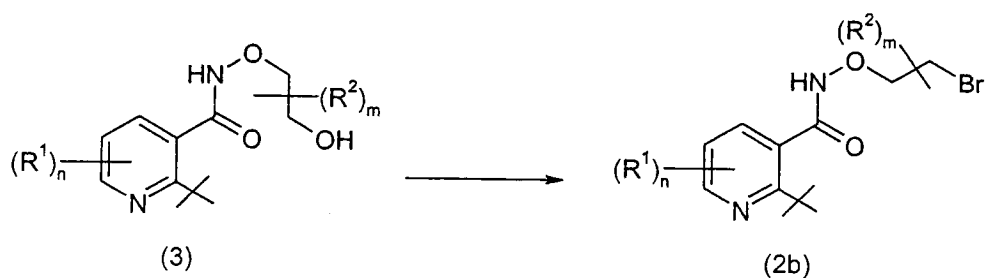


其中取代基 R^1 、 R^2 、以及指數 m 及 n 代表的意義和在通式(1)中的意義相同。

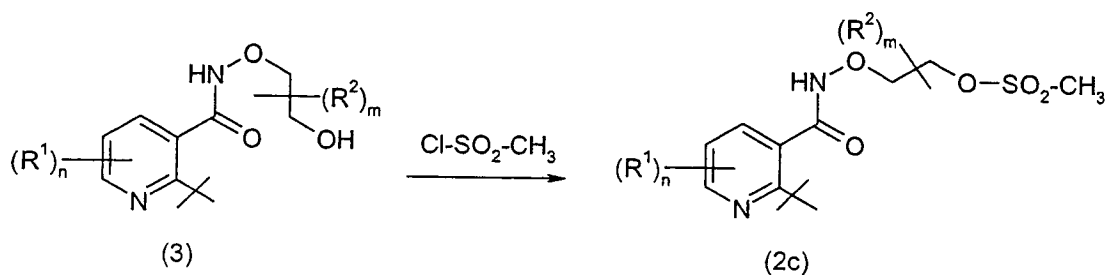
將具有通式(3)的化合物氯化(例如以亞硫醯氯)可以獲得 $G=Cl$ 具有通式(2)的化合物(步驟(2a))：



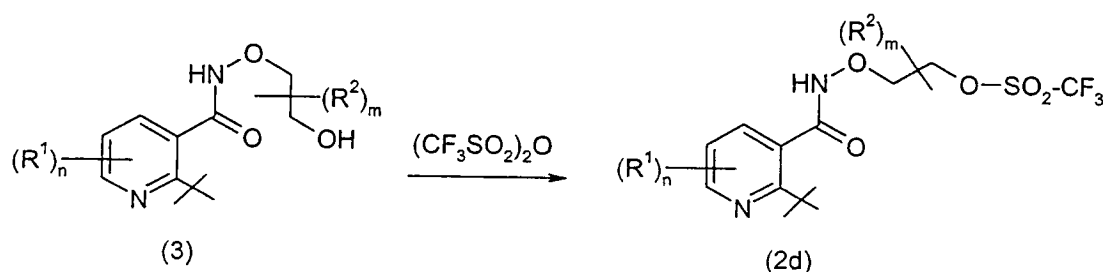
將具有通式(3)的化合物溴化可以獲得 $G=Br$ 的具有通式(2)的化合物(步驟(2b))：



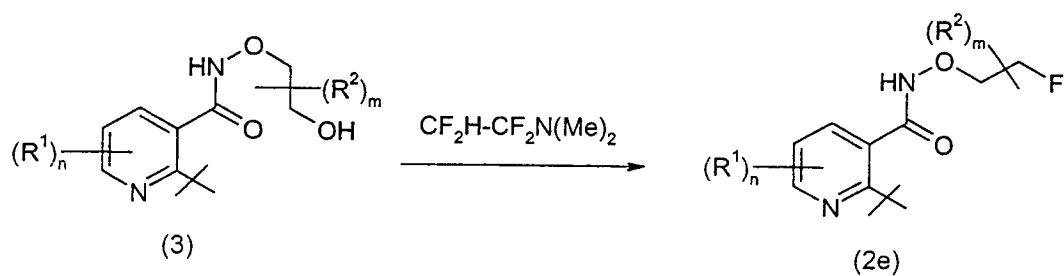
使具有通式(3)的化合物與 CH_3SO_2Cl 或 $PhSO_2Cl$ 反應，可以獲得 $G=-O-SO_2CH_3$ 、 $G=-O-SO_2-Ph$ 、或 $G=-O-SO_2-C_6H_4-CH_3$ 的具有通式(2)的化合物(步驟(2c))：



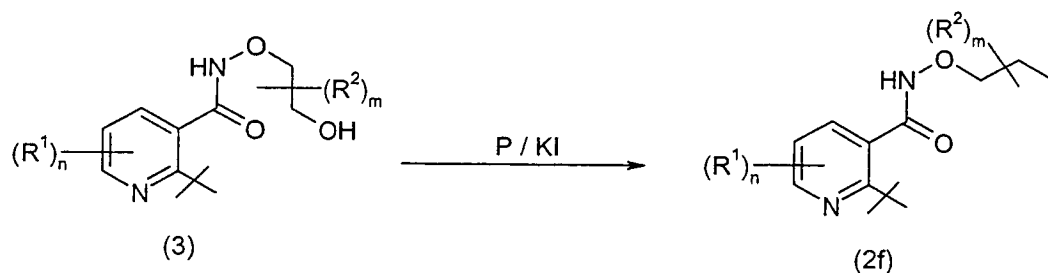
使具有通式 (3) 的化合物與 $(\text{CF}_3\text{SO}_2)_2\text{O}$ 反應，可以獲得 $\text{G} = -\text{O-SO}_2\text{CF}_3$ 的具有通式 (2) 的化合物 (步驟 (2d))：



使具有通式 (3) 的化合物與 $(\text{CH}_3)_2\text{NSF}_3$ 、Deoxofluor[®]、Yarovenko 試劑、或 Ishikawa 試劑反應，可以獲得 $\text{G} = \text{F}$ 的具有通式 (2) 的化合物 (步驟 (2e))：



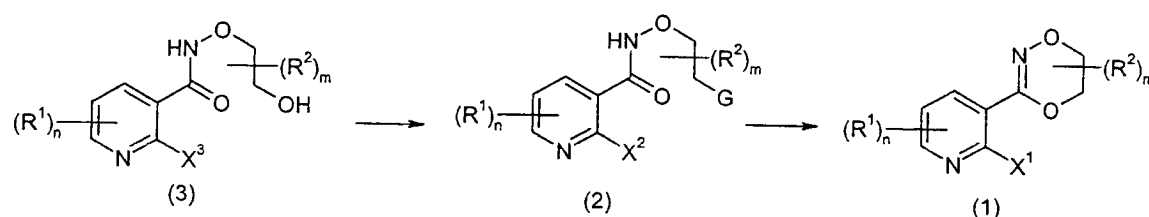
使具有通式 (3) 的化合物與磷/碘 (P/I_2) 或 $\text{CH}_3\text{SO}_2\text{Cl/KI}$ 反應，可以獲得 $\text{G} = \text{I}$ 的具有通式 (2) 的化合物 (步驟 (2f))：



在以上描述的製造化合物(2a)至(2g)的方法中，並未對與吡啶－氮原子處於正交位置的基(也就是介於吡啶氮及氨基/二氧氮吡－取代基之間的取代基)作詳盡的定義，如果是二聚物結構的情況，羥基的轉換可能會發生兩次。

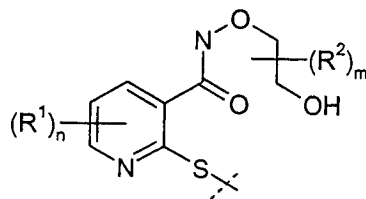
對現有技術而言，具有通式(3)的化合物係屬於已知的化合物，此部分請參考 Bayer CropScience AG 在同一時間提出之歐洲專利 EU 07011966.4(名稱：菸鹼醯胺衍生物及其製造方法)。

根據本發明的一種實施方式，本發明的方法包括步驟(1)及步驟(2)，也就是說可以用以下的反應過程來說明本發明的方法：



其中各取代基代表的意義和前面的定義相同， X^3 代表氟、氯、溴、碘、SCN、或 $S-R^3$ ，其中 R^3 代表氫、選擇性經取代的 C_1-C_6 -烷基、選擇性經取代的 C_3-C_6 -環烷基、 $-(CH_2)_r-C_6H_5$ ， $r=0$ 至 6 ，烷基殘基 $-(CH_2)_r$ -可選擇性

經取代、或是：



其中取代基 R^1 、 R^2 、以及指數 m 及 n 代表的意義和通式(1)中相同。

在本發明中，具有通式(1)至(3)之化合物的取代基代表之意義為：

X^1, X^2, X^3 ：氯或 $S-R^3$ ，其中：

R^3 ：選擇性經取代的 C_1-C_6 -烷基；

選擇性經取代的 C_3-C_6 -環烷基；

$-(CH_2)_r-C_6H_5$ ，其中 $r=0$ 至 4 ，烷基殘

基 $-(CH_2)_r$ -可選擇性經取代；

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

n ： 0 或 1 。

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

m ：0 至 2 的整數；且

G ：氟、氯、溴、碘。

此外，根據一種有利的實施方式，具有通式(1)至(3)之化合物的取代基代表之意義為：

X^1, X^2, X^3 ：氯或 $S-R^3$ ，其中：

R^3 ：選擇性經取代的 C_1-C_6 -烷基；

選擇性經取代的 C_3-C_6 -環烷基；

$-(CH_2)_r-C_6H_5$ ， $r=0$ 至 2，烷基殘基 $-(CH_2)_r-$

可選擇性經取代；

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

n : 0 或 1。

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

m : 0 或 1；且

G : 氯。

此外，根據一種特別有利的實施方式，具有通式(1)至(3)之化合物的取代基代表之意義為：

X^1, X^2, X^3 : $S-CH_2-C_6H_5$ ；

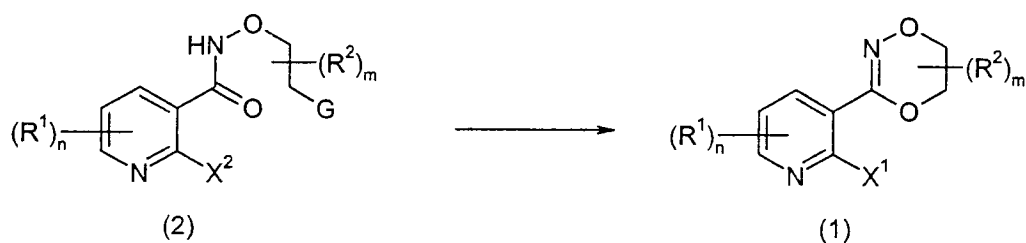
n : 0；

m : 0；和

G : 氯。

步驟(1)：

本發明之方法的步驟(1)的特徵是具有通式(2)的化合物經由環閉合成為具有通式(1)的化合物。



原則上有多種可能方式進行步驟(1)：

步驟(1)的第一種進行方式是在有鹼存在的情況下經

由環閉合進行反應。

可以使用的鹼包括有機鹼及無機鹼。適當的無機鹼包括 LiOH 、 NaOH 、 KOH 、 Ca(OH)_2 、 Ba(OH)_2 、 Li_2CO_3 、 K_2CO_3 、 Na_2CO_3 、 NaHCO_3 ，或適當的有機鹼包括胺(例如三乙胺，二乙基異丙胺)、 Bu_4NOH 、哌啶、嗎啉、吡啶、烷基吡啶、和 DBU。其中又以無機鹼較佳，例如 LiOH 、 NaOH 、 KOH 、 Ca(OH)_2 、 Ba(OH)_2 、 Li_2CO_3 、 K_2CO_3 、 Na_2CO_3 、 NaHCO_3 ，其中又以 LiOH 、 NaOH 、 KOH 、 K_2CO_3 、 Na_2CO_3 、和 NaHCO_3 為最佳。

如果有在本發明之方法的步驟(1)中使用鹼，則以具有通式(2)的化合物為準，鹼的莫耳當量應在 0.6 至 4.0 之間、1 至 3 之間、或最好是在 1.2 至 2.5 之間。

步驟(1)通常是在有使用溶劑的情況下進行。步驟(1)可以在水中進行，也可以在一種惰性有機溶劑中進行，尤其是在一種極性非質子性溶劑中進行。例如適當的有機溶劑包括芳族溶劑及脂族溶劑(例如苯、甲苯、二甲苯、1,3,5-三甲苯、己烷、庚烷、辛烷、環己烷)、脂族及芳族鹵化氫(例如二氯甲烷、二氯乙烷、氯仿、四氯化碳、氯苯、二氯苯)、醚(例如二乙基醚、二丁基醚、二異丁基醚、甲基-三-丁基醚、異丙乙基醚、四氫呋喃、二噁呋喃)、二甲基亞砷及醯胺衍生物(例如 N,N-二甲基甲醯胺、N,N-二甲基乙醯胺、N-甲基-2-吡咯酮)、碳酸酯(例如乙酸甲酯)、二噁呋喃、二甘二甲醚、二甲基乙二醇、腈(例如甲腈、丁腈、苯腈)。其中又以甲苯、二甲苯、二氯苯、氯

苯、乙酸甲酯、二氯乙烷、N,N-二甲基甲醯胺、N,N-二甲基乙醯胺、以及水較佳；這其中又以 N,N-二甲基甲醯胺、N,N-二甲基乙醯胺、乙酸甲酯、二氯乙烷、以及水為最佳的溶劑。不過本發明可使用之溶劑並不限於以上提及的溶劑。

在步驟(1)中進行之環閉合反應的反應溫度可以在很大的範圍內變動。例如環閉合反應可以在 20℃至 100℃之間、或最好是在 20℃至 70℃之間進行。

本發明之方法的步驟(1)通常是在標準壓力下進行。但是也可以是在高壓或低壓的情況下進行，一般而言可以在 0.1bar 至 10bar 之間進行。

此外，在步驟(1)的階段(2)可以用經由氯化、溴化、氟化、或是 1,3,5-三甲苯化所獲得的化合物作為環閉合反應的反應物。在為階段(2)中界得的中間產物(具有通式(2)的化合物)可以被直接使用。

如果本發明不擬將具有通式(2)的化合物分離出來，則階段(2)中引進脫離基 G 的反應及接下來在階段(1)中進行的環閉合反應都可以用所謂的單罐反應方式進行。

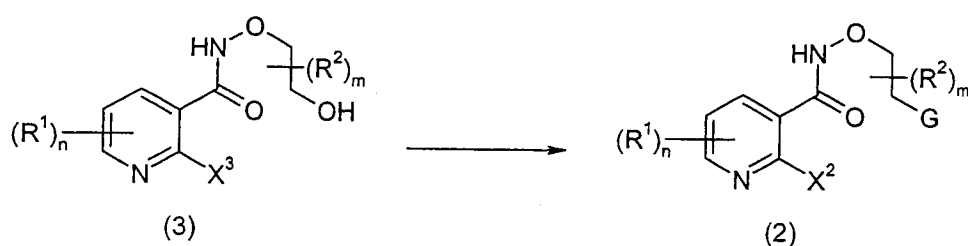
在這種情況下，步驟(1)的第二種進行方式能夠將以單罐反應方式進行的步驟(1)和步驟(2)結合在一起。第二種進行方式不需要在步驟(1)中使用鹼，但是經過兩個階段的總產出量會略微降低。

可以利用熟習該項技術者熟知的方法將步驟(1)的反應產物純化，例如結晶法或層析法，但其實步驟(1)的反

應產物在未經純化即已具有足夠的純度，可以直接使用在後續的反應中。

步驟(2)：

步驟(2)是按照以下的反應方式將具有通式(3)的化合物的羥官能基轉換成一種脫離基，該脫離基選自：氟、氯、溴、碘、 $-\text{OSO}_2-\text{CH}_3$ 、 $-\text{O}-\text{SO}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{O}-\text{SO}_2-\text{Ph}$ 、 $-\text{O}-\text{SO}_2-\text{C}_6\text{H}_4-\text{Me}$ ：



其中 R^1 、 R^2 、 X^2 、 X^3 、以及指數 m 及 n 代表的意義和前面的定義相同。

經步驟(2)獲得的具有通式(2)的化合物可以作為反應物被使用在本發明之方法的步驟(1)中，使用時可以先將經步驟(2)獲得的具有通式(2)的化合物做進一步的處理，也就是先進行分離及純化處理，也可以直接使用在步驟(1)中，也就是不經純化就直接使用(所謂的單罐反應)。

視所選擇的脫離基而定，步驟(2)有多種可能的轉換方式。

如果是以氯作為脫離基，則可以使用任意一種氯化劑將具有通式(3)的化合物氯化。例如亞硫醯氯(SOCl_2)、氯

化磷醯氯 (POCl_3)、光氣、雙光氣、草醯氯 ($(\text{COCl})_2$) 等均為適當的氯化劑。其中又以亞硫醯氯 (SOCl_2)、光氣、以及草醯氯 ($(\text{COCl})_2$) 最為適當。

氯化劑的使用量可以在很大的範圍內變動。例如以具有通式 (3) 的化合物為準，步驟 (2) 使用的氯化劑的量可以在 0.8 至 3、1 至 2.5、或最好是在 1.1 至 1.8 莫耳當量之間。

如果是溴作為脫離基，則可以使用任意一種溴化劑將具有通式 (3) 的化合物氯化。例如三溴化磷 (PBr_3) 及溴化磷醯 (POBr_3) 均為適當的溴化劑。溴化劑的使用量可以在很大的範圍內變動。例如以具有通式 (3) 的化合物為準，步驟 (2) 使用的溴化劑的量可以在 0.8 至 3、1 至 2.5、或最好是在 1.1 至 1.8 莫耳當量之間。

如果是氟作為脫離基，則可以使用任意一種氟化劑將具有通式 (3) 的化合物氯化。例如 $(\text{CH}_3)_2\text{NSF}_3$ (DAST)、Deoxofluor[®]、Yarovenko 試劑或 Ishikawa 試劑 ($\text{ClCFH}-\text{CF}_2-\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$) 等均為適當的氟化劑。

氟化劑的使用量可以在很大的範圍內變動。例如以具有通式 (3) 的化合物為準，步驟 (2) 使用的氟化劑的量可以在 0.8 至 3、1 至 1.5、或最好是在 1 至 1.3 莫耳當量之間。

如果是碘作為脫離基，則可以使用任意一種碘化劑將具有通式 (3) 的化合物碘化。例如 I_2/P 及 $\text{CH}_3\text{SO}_2\text{Cl}/\text{KI}$ 均為適當的碘化劑。

碘化劑的使用量可以在很大的範圍內變動。例如以具有通式(3)的化合物為準，步驟(2)使用的碘化劑的量可以在 0.8 至 2、1 至 1.5、或最好是在 1 至 1.2 莫耳當量之間。

如果是以前述 $-O-SO_2-CH_3$ 、 $-OSO_2-Ph$ 、 $-OSO_2-C_6H_4-CH_3$ 作為脫離基，則可以使用甲磺醯氯(CH_3-SO_2-Cl)、苯磺醯氯($PhSO_2-Cl$)、或甲苯磺醯氯($CH_3-C_6H_4-SO_2-Cl$)試劑將脫離基引進具有通式(3)的化合物。

甲磺醯氯(CH_3-SO_2-Cl)、苯磺醯氯($PhSO_2-Cl$)、或甲苯磺醯氯($CH_3-C_6H_4-SO_2-Cl$)試劑的使用量可以在很大的範圍內變動。例如以具有通式(3)的化合物為準，步驟(2)使用的此類試劑的量可以在 0.8 至 3、1 至 2.5、或最好是在 1 至 1.5 莫耳當量之間。

如果是以前述 $-O-SO_2-CF_3$ 作為脫離基，則可以使用三氟甲基磺酸酐($(CF_3-SO_2)_2O$)將脫離基引進具有通式(3)的化合物。

三氟甲基磺酸酐的使用量可以在很大的範圍內變動。例如以具有通式(3)的化合物為準，步驟(2)使用的三氟甲基磺酸酐的量可以在 0.8 至 2.5、1 至 2、或最好是在 1 至 1.5 莫耳當量之間。

步驟(2)通常是在有使用溶劑的情況下進行。例如可以使用有機溶劑。有機溶劑的例子包括芳族溶劑及脂族溶劑(例如苯、甲苯、二甲苯、1,3,5-三甲苯、己烷、庚烷、辛烷、環己烷)、脂族及芳族鹵化氫(例如二氯甲烷、二氯

乙烷、氯仿、四氯化碳、氯苯、二氯苯)、醯胺衍生物(例如 N,N-二甲基甲醯胺、N,N-二甲基乙醯胺、N-甲基-2-吡咯酮)、碳酸酯(例如乙酸甲酯)、二噁咻、二甘二甲醚、二甲基乙二醇、THF、腈(例如甲腈、丁腈、苯腈)。其中又以甲苯、二甲苯、二氯苯、氯苯、乙酸甲酯較佳。最佳之溶劑為二氯甲烷、二氯乙烷、乙酸甲酯、N,N-二甲基甲醯胺、N,N-二甲基乙醯胺、N-甲基-2-吡咯酮。

步驟(2)的反應溫度可以在很大的範圍內變動。例如環閉合反應可以在 10℃至 100℃之間、或最好是在 20℃至 80℃之間進行。反應溫度是由參與反應之各化合物的反應性決定。

本發明之方法的步驟(2)通常是在標準壓力下進行。但是也可以是在高壓或低壓的情況下進行，一般而言可以在 0.1bar 至 10bar 之間進行。

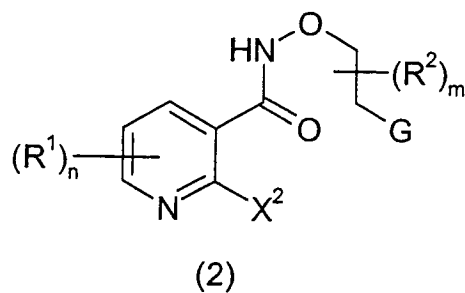
可以利用熟習該項技術者熟知的方法將步驟(2)的反應產物純化，例如結晶法或層析法，但其實步驟(2)的反應產物在未經純化即已具有足夠的純度，可以直接使用在步驟(1)的反應中。

本發明的方法可以製造出高產出量及高純度的二氧氮吡衍生物。本發明的方法還具有操作簡單及不需使用會造成環境污染之物質的優點。由於本發明的方法可以用單罐反應的方式進行，因此成本較低，此外本發明的方法也不需對中間產物及目標化合物進行進一步的處理。

此外，通式(2)的化合物的 G 選自：氟、氯、溴、

碘、 $-\text{OSO}_2-\text{CH}_3$ 、 $-\text{O}-\text{SO}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{O}-\text{SO}_2-\text{Ph}$ 、 $-\text{O}-\text{SO}_2-\text{C}_6\text{H}_4-\text{Me}$ 。

本發明還包括具有通式(2)的化合物：

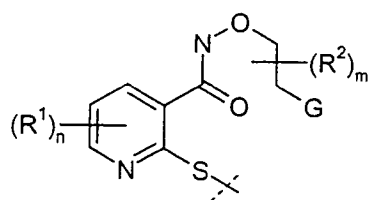


其中各取代基代表的意義如下：

G：氟、氯、溴、碘、 $-\text{OSO}_2-\text{CH}_3$ 、 $-\text{O}-\text{SO}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{O}-\text{SO}_2-\text{Ph}$ 、 $-\text{O}-\text{SO}_2-\text{C}_6\text{H}_4-\text{Me}$ ；

X^2 ：氟、氯、溴、碘、SCN、或 $\text{S}-\text{R}^3$ ，其中：

R^3 ：氫、選擇性經取代的 C_1-C_6 -烷基、選擇性經取代的 C_3-C_6 -環烷基、 $-(\text{CH}_2)_r-\text{C}_6\text{H}_5$ ， $r=0$ 至 6 ，烷基殘基 $-(\text{CH}_2)_r$ -可選擇性經取代、或是：



R^1 ：鹵素；氰基；氰硫基；或是被被鹵素取代的烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、烷基亞磺基、烷基磺基、烷基胺基、烷基羰基、烷氧基羰基、烷基胺基羰基、芳基、雜芳基、環烷基及

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

n ： 0 至 2 的整數；

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

m ： 0 至 4 的整數。

根據一種有利的實施方式，各取代基代表的意義如下：

G ： 氟、氯、溴、碘；

X^2 ： 氯或 $S-R^3$ ，其中：

R^3 ： 選擇性經取代的 C_1-C_6 -烷基；

選擇性經取代的 C_3-C_6 -環烷基；

$-(CH_2)_r-C_6H_5$ ， $r=0$ 至 4，其中烷基殘基 -

$(CH_2)_r$ -可選擇性經取代；

R^1 ： 鹵素； 氰基； 氰硫基； 或是被被鹵素取代的烷

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

n： 0 或 1；

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

m： 0 至 2 的整數。

此外，根據一種有利的實施方式，具有通式(2)的化合物的取代基代表以下的意義：

G： 氯；

X^2 ： 氯或 $S-R^3$ ，其中：

R^3 ： 選擇性經取代的 C_1-C_6 -烷基；

選擇性經取代的 C_3-C_6 -環烷基；

$-(CH_2)_r-C_6H_5$ ， $m=0$ 至 2，其中烷基殘基 $-(CH_2)_r-$ 可選擇性經取代；

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

n ：0 或 1；

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

m ：0 或 1。

此外，此外，根據一種特別有利的實施方式，具有通式(2)的化合物的取代基代表以下的意義：

G ：氯；

X ： $S-CH_2-C_6H_5$ ；

n ：0；

m ：0。

以上提及的化合物都可以利用本發明的方法被製造出來。

以下配合實施例對本發明的內容作進一步的說明，但

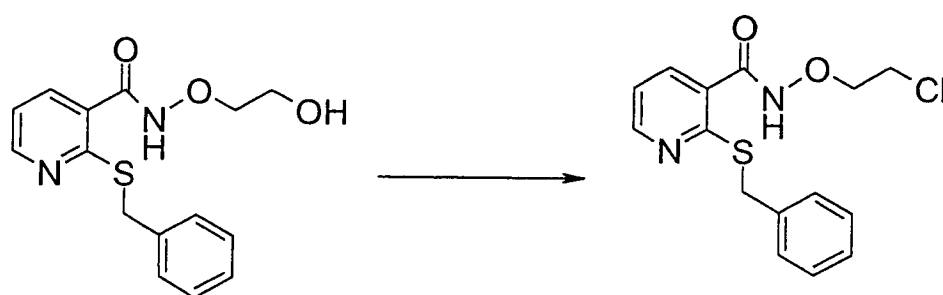
是本發明之範圍絕非僅限於以下之實施例。

【實施方式】

實施例

實施例 1

製造 2-(苯甲基硫)-N-(2-氯乙氧基)菸鹼醯胺



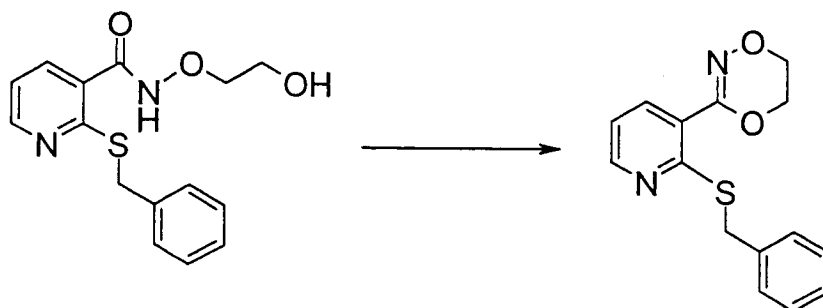
將 11.4 g 的 2-(苯甲基硫)-N-(2-羥基乙氧基)菸鹼醯胺加到 50 ml 的 N,N-二氯甲烷中，並在 30℃ 的溫度下滴入 6.6 g 的亞硫醯氯。在室溫下將反應混合液攪拌 1 小時，然後加入 100 ml 的水稀釋。在 20℃ 下將所形成的懸浮液攪拌 1 小時，接著將殘渣過濾掉，然後用水將反應產物洗淨。

獲得 11.47 g (相當於理論值的 95%) 的反應產物 (mp. 122℃ 至 124℃)。

^1H NMR (DMSO- d_6): 3.81 (m, 2H), 4.15 (m, 2H), 4.4 (s, 2H), 7.2-7.4 (m, 6H), 7.8 (dd, 1H), 8.5 (dd, 1H)。

實施例 2

製造 3-[2-(2-苯甲基硫)吡啶-3-基]-5,6-雙氫-1,4,2-二氧氮吡(不使用鹼)



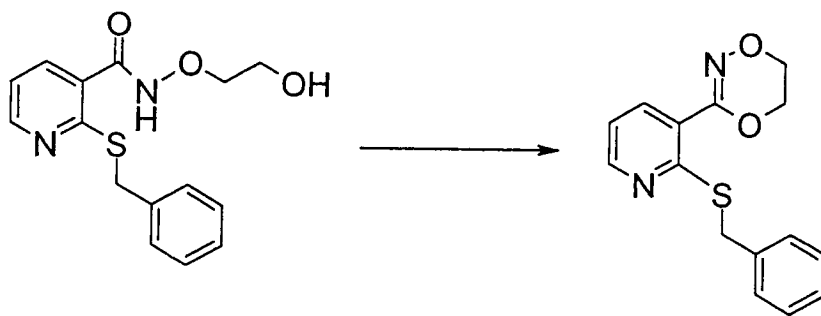
將 114 g 的 2-(苯甲基硫)-N-(2-羥基乙氧基)菸鹼醯胺加到 500ml 的 THF 中，並在 10℃ 的溫度下滴入 65.8 g 的亞硫醯氯。在室溫下將反應混合液攪拌 1 小時，接著將殘渣(反應產物的 HCl 鹽)過濾掉，然後用水及 NaHCO₃ 溶液將反應產物洗淨，然後乾燥。

獲得約 65 g 的反應產物 (mp. 63℃ 至 65℃)。

¹H NMR (DMSO-d₆) : 4.2(d, 2H), 4.4(s, 2H), 4.45(d, 2H), 7.2-7.4(m, 6H), 7.7(d, 1H), 8.5(d, 1H)。

實施例 3

製造 3-[2-(苯甲基硫)吡啶-3-基]-5,6-雙氫-1,4,2-二氧氮吡(有使用鹼)



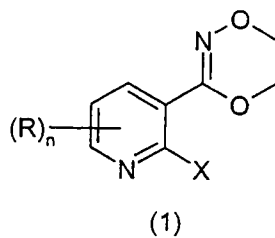
將 114 g 的 2-(苯甲基硫)-N-(2-羥基乙氧基)菸鹼醯胺加到 500 ml 的 N,N-二甲基乙醯胺中，並滴入 65.8 g 的亞硫醯氯。在室溫下將反應混合液攪拌 1 小時，然後在室溫下滴入 306 g 的碳酸鉀溶液。將混合液加熱到 70℃，然後在此溫度下攪拌 1 小時。加入水，並將所形成的懸浮液在 20℃下攪拌 3 小時。接著將殘渣過濾掉，然後用水將反應產物洗淨。

獲得 103 g 的反應產物(相當於理論值的 95%)(純度 98%，100%LC)的反應產物，mp. 62℃至 64℃)。

五、中文發明摘要

發明之名稱：製造二氧氮吡衍生物的方法

本發明揭示製造具有通式(1)之二氧氮吡衍生物的方法。

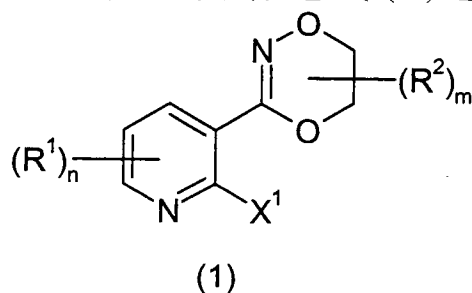


六、英文發明摘要

發明之名稱：

十、申請專利範圍

1. 一種製造具有通式(1)之二氧氮吡啉衍生物的方法，



其中各取代基代表的意義如下：

X^1 ：氟、氯、溴、碘、SCN、或 $S-R^3$ ，其中：

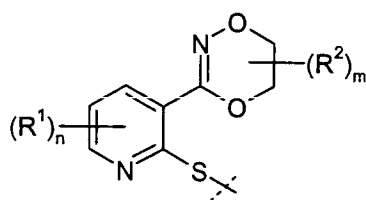
R^3 ：氫；

選擇性經取代的 C_1-C_6 -烷基；

選擇性經取代的 C_3-C_6 -環烷基；

$-(CH_2)_r-C_6H_5$ ， $r=0$ 至 6 ，烷基殘基 $-(CH_2)_r-$

可選擇性經取代、或是：



其中取代基 R^1 、 R^2 、以及指數 m 及 n 代表的意義和在通式(1)中的意義相同；

R^1 ：鹵素；氰基；氰硫基；或是選擇性經鹵素取代的烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、烷基亞磺醯基、烷基磺醯基、烷基胺基、烷基羰基、烷氧基羰基、烷基胺基羰基、芳基、雜芳基、環烷基及雜環基，其中在前面提及的基團中，烷基和伸

烷基各可以具有 1 至 6 個 C 原子，烯基及炔基各可以具有 2 至 6 個 C 原子，環烷基各可以具有 3 至 6 個 C 原子，芳基各可以具有 6 個或 10 個 C 原子；

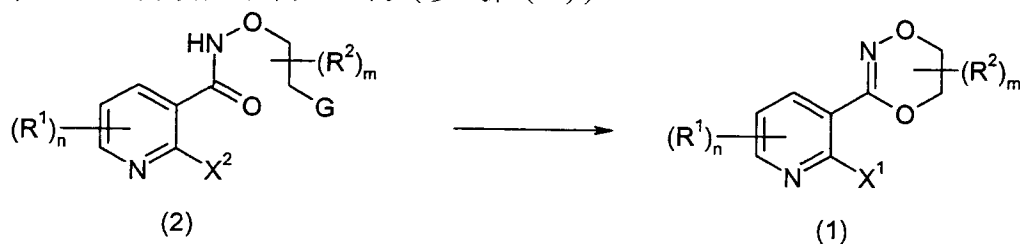
n ： 0 至 2 的整數；

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

m ： 0 至 4 的整數，

該方法的特徵為：

經由環閉合從具有通式 (2) 的化合物製造出具有通式 (1) 之二氧氮吡啉衍生物 (步驟 (1))：



其中取代基 R^1 、 R^2 、 X^1 、以及指數 n 及 m 代表的意義和前面的定義相同， G 代表一個脫離基，可以從下列名單中選擇脫離基：氟、氯、溴、碘、 $-\text{OSO}_2\text{-CH}_3$ 、 $-\text{O-SO}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{O-SO}_2\text{-Ph}$ 及 $-\text{O-SO}_2\text{-C}_6\text{H}_4\text{-Me}$ ，以及

X^2 : 氟、氯、溴、碘、SCN、或 $S-R^3$;

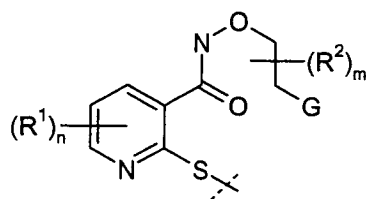
R^3 : 氫 ;

選擇性經取代的 C_1-C_6 -烷基 ;

選擇性經取代的 C_3-C_6 -環烷基

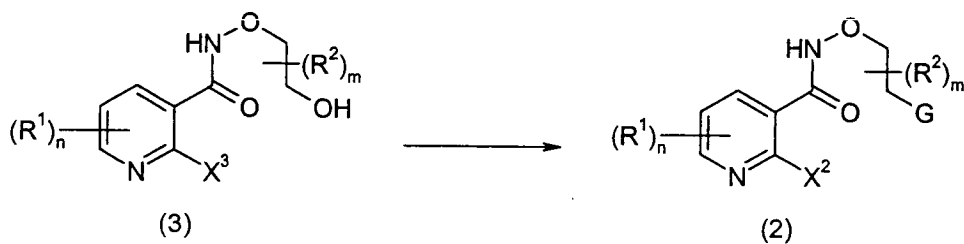
$-(CH_2)_r-C_6H_5$, $r=0$ 至 6 , 其中烷基殘基 -

$(CH_2)_r$ -可選擇性經取代、或是 :

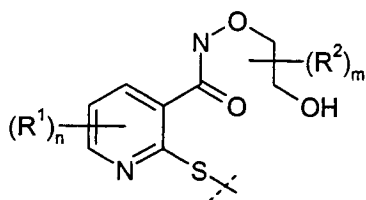


其中取代基 R^1 、 R^2 、以及指數 m 及 n 代表的意義和在通式(1)中的意義相同。

2. 如申請專利範圍第 1 項的方法，其將具有通式(3)之化合物的羥官能基轉換為脫離基，以獲得具有通式(2)的化合物，脫離基選自：氟、氯、溴、碘、 $-OSO_2-CH_3$ 、 $-O-SO_2CF_3$ 、 $-O-SO_2-Ph$ 、 $-O-SO_2-C_6H_4-Me$:



其中 X^3 代表氟、氯、溴、碘、SCN、或 $S-R^3$ ，其中 R^3 代表氫、選擇性經取代的 C_1-C_6 -烷基、選擇性經取代的 C_3-C_6 -環烷基、 $-(CH_2)_r-C_6H_5$ ， $r=0$ 至 6 ，其中烷基殘基 $-(CH_2)_r$ -可選擇性經取代、或是：



其中取代基 R^1 、 R^2 、以及指數 m 及 n 代表的意義和在通式(1)中的意義相同。

3. 如申請專利範圍第 1 項的方法，其中步驟(1)中的環化是在有鹼存在的情況下進行。

4. 如申請專利範圍第 1 項的方法，其中步驟(1)的反應是在溫度 20°C 至 100°C 的情況下進行。

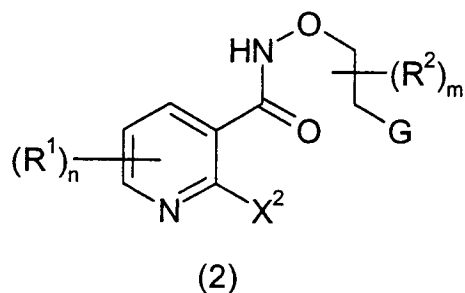
5. 如申請專利範圍第 2 項的方法，其中脫離基為氯，在步驟(2)是經由一種氯化劑進行氯化，可以從下列名單中選擇氯化劑：亞硫酰氯 (SOCl_2)、氯化磷酰 (POCl_3)、光氣、雙光氣、草酰氯 ($(\text{COCl})_2$)。

6. 如申請專利範圍第 2 項的方法，其中步驟(2)的反應是在 10°C 至 100°C 的溫度下進行。

7. 如申請專利範圍第 2 項的方法，其中步驟(1)及步驟(2)是在未將具有通式(2)的化合物分離出來的情況下，以單罐反應的方式進行。

8. 如申請專利範圍第 7 項的方法，其中該單罐反應是以沒有添加鹼的方式進行。

9. 一種具有通式(2)的化合物，



其中各取代基代表的意義如下：

G：氟、氯、溴、碘、 $-\text{OSO}_2-\text{CH}_3$ 、 $-\text{O}-\text{SO}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{O}-$

SO_2-Ph 及 $-\text{O}-\text{SO}_2-\text{C}_6\text{H}_4-\text{Me}$ ；

X^2 ：氟、氯、溴、碘、 SCN 、或 $\text{S}-\text{R}^3$ ，其中：

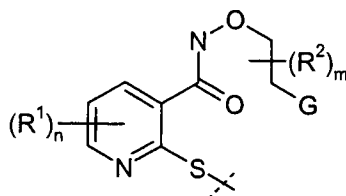
R^3 ：氫；

選擇性經取代的 C_1-C_6 -烷基；

選擇性經取代的 C_3-C_6 -環烷基；

$-(\text{CH}_2)_r-\text{C}_6\text{H}_5$ ， $r=0$ 至 6 ，烷基殘基 $-(\text{CH}_2)_r-$

可選擇性經取代、或是：



其中取代基 R^1 、 R^2 、以及指數 m 及 n 代表的意義和在通式(1)中的意義相同；

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

n ： 0 至 2 的整數；

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

m ：0 至 4 的整數。

10. 如申請專利範圍第 9 項之具有通式(2)的化合物，其中各取代基代表的意義如下：

G ：氟、氯、溴、碘；

X^2 ： $S-R^3$ ，其中：

R^3 ：選擇性經取代的 C_1-C_6 -烷基；

選擇性經取代的 C_3-C_6 -環烷基；

$-(CH_2)_r-C_6H_5$ ， $r=0$ 至 4，其中烷基殘基-

$(CH_2)_r$ -可選擇性經取代；

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

至 6 個 C 原子，芳基各可以具有 6 個或 10 個 C 原子；

n： 0 或 1；

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

m： 0 至 2 的整數。

11. 如申請專利範圍第 9 項之具有通式(2)的化合物，其中各取代基代表的意義如下：

G：氯；

X^2 ：S- R^3 ，其中：

R^3 ：選擇性經取代的 C_1-C_6 -烷基；

選擇性經取代的 C_3-C_6 -環烷基；

$-(CH_2)_r-C_6H_5$ ， $r=0$ 至 4，其中烷基殘基 -

$(CH_2)_r$ -可選擇性經取代；

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

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

n : 0 或 1；

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

m : 0 或 1。

12. 如申請專利範圍第 9 項之具有通式(2)的化合物，其中各取代基代表的意義如下：

G : 氯；

X^2 : $S-CH_2-C_6H_5$ ；

n : 0；且

m : 0。

七、指定代表圖：

(一)、本案指定代表圖為：無

(二)、本代表圖之元件代表符號簡單說明：無

八、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：無