

| |
|-----|
| 公告本 |
|-----|

| | |
|------|--------------------------|
| 申請日期 | 90.6.29 |
| 案號 | 90115929 |
| 類別 | 01C231/01C07D33/Ve. 7300 |

(以上各欄由本局填註)

發 明 專 利 說 明 書

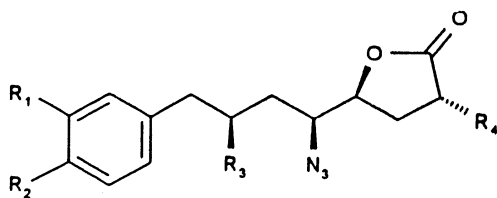
新 型

| | | |
|-------------|---------------|--|
| 一、發明 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 |
| | 國 籍 | 2. 史帝芬斯突茲 Stefan STUTZ |
| | 住、居所 | 3. 菲力士史賓德勒 Felix SPINDLER |
| | | 1.-3. 皆屬瑞士 |
| 三、申請人 | 姓 名 (名稱) | 1. 瑞士巴塞爾 4057 溫特爾萊恩路 124 號 |
| | 國 籍 | 2. 瑞士巴塞爾 4053 萊亨史坦納街 19 號 |
| | 住、居所 (事務所) | 3. 瑞士史塔基齊威 4656 度利克街 15 號 |
| | 代 表 人 姓 名 | 斯必德藥品股份有限公司 (Speedel Pharma AG) |
| | | 瑞 士 |
| | | 瑞 士 巴 塞 爾 4051 赫須格斯蘭 11 號 |
| | | A. 赫斯利 (Dr. A. Huxley) & G. 哈斯 (Dr. G. Haas) |

五、發明說明(2)

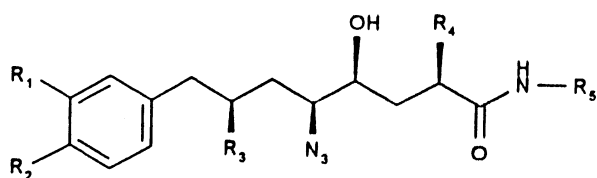
C₁-C₆ 羥烷基、C₁-C₆ 烷氧-C₁-C₆ 烷基、C₁-C₆ 烷醯氧
 -C₁-C₆ 烷基、C₁-C₆ 胺基烷基、C₁-C₆ 烷基胺基-C₁-C₆ 烷
 基、C₁-C₆ 二烷基胺基-C₁-C₆ 烷基、C₁-C₆ 烷醯胺基-C₁-C₆
 烷基、HO(O)C-C₁-C₆ 烷基、C₁-C₆ 烷基-O(O)C-C₁-C₆ 烷基、
 H₂N-C(O)-C₁-C₆ 烷基、C₁-C₆ 烷基-HN-C(O)-C₁-C₆ 烷基或
 (C₁-C₆ 烷基)₂N-C(O)-C₁-C₆ 烷基，該方法包含下列步驟

a) 式 II 化合物



(II),

與 R₅-NH₂ 胺反應形成式 III 化合物，



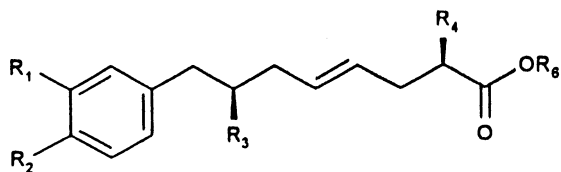
(III),

以及

b) 式 III 化合物之疊氮基還原成爲胺基，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

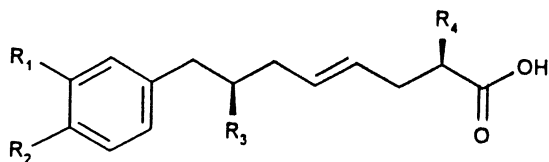
c1) 式 IV 化合物

五、發明說明(3)



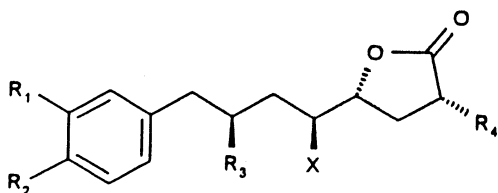
(IV),

其中 R₆ 為 C₁-C₂₀ 烷基，C₃-C₁₂ 環烷基，C₃-C₁₂ 環烷基 -C₁-C₆ 烷基，C₆-C₁₀ 芳基或 C₆-C₁₀-芳基 -C₁-C₆ 烷基，與鹵化劑反應形成式 VI 化合物，或 c2) 式 V 羧酸或此種羧酸之鹽，



(V),

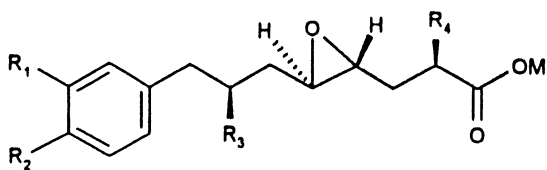
與鹵化劑反應而形成式 VI 化合物，



(VI),

其中 X 為 Cl、Br 或 I，

d) 式 VI 化合物於鹼金屬或鹼土金屬氫氧化物或醇存在下反應形成式 VII 化合物，

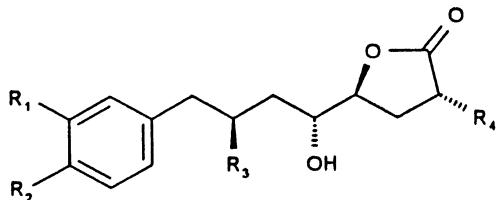


(VII),

其中 M 為鹼金屬，一當量鹼土金屬或醇扣除羥基之殘基，

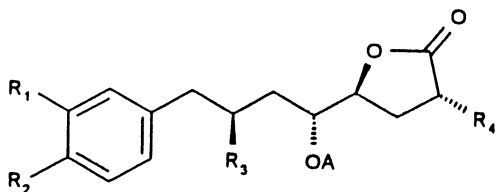
五、發明說明(4)

e) 式 VII 化合物於酸存在下水解形成式 VIII 化合物，



(VIII),

f) 取代式 VIII 化合物羥基之氫原子以及將其轉成離去基 AO 而形成式 IX 化合物，



(IX),

g) 及然式 IX 化合物與疊氮化劑反應而形成式 II 化合物，
或

h) 若式 VIII 化合物直接與疊氮化鋅 / -貳 -吡啶錯合物於第三級磷以及偶氮二羧酸酯存在下以及若有所需與有機溶劑反應而形成式 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

五、發明說明(5)

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，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-及與-丙異基，正-、異-及第三-丁基、戊基及己基。較佳具體實施例中，式

五、發明說明(6)

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。部份實例包括 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-乙氧丙-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-

五、發明說明(7)

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-乙氧羰基-丙-1-基，及 4-乙氧羰基丁-1-基。

至於 $H_2N-C(O)-C_1-C_6$ 烷基， R_5 可為直鏈或分支，以及烷基較佳包含 2 至 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- $HN-C(O)-C_1-C_6$ -烷基或 $(C_1-C_6$ 烷基) $_2$

五、發明說明(8)

N-C(O)-C₁-C₆ 烷基，R₅ 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 R₁ 為 C₁-C₄ 烷氧基或 C₁-C₄ 烷氧-C₁-C₄ 烷基氧，R₂ 為 C₁-C₄ 烷氧基，R₃ 為 C₁-C₄ 烷基，R₄ 為 C₁-C₄ 烷基以及 R₅ 為 H₂NC(O)-C₁-C₆ 烷基其若有所需可經 N-單一取代或 N-二-C₁-C₄ 烷基取代。

更佳次群式 I 化合物為其中 R₁ 為甲氧-C₂-C₄ 烷基氧，R₂ 為甲氧或乙氧，R₃ 為 C₂-C₄ 烷基，R₄ 為 C₂-C₄ 烷基以及 R₅ 為 H₂NC(O)-C₁-C₆ 烷基。

特佳式 I 化合物為其中 R¹ 為 3-甲氧-丙-3-基氧基，R² 為甲氧基，R₃ 及 R₄ 為 1-甲基乙-1-基及 R₅ 為 H₂NC(O)-[C(CH₃)₂]-CH₂-。

至於烷基，R₆ 可為直鏈或分支且包含 1 至 12 個碳原子，以 1 或 8 個碳原子為特佳。R₆ 作為線性 C₁-C₄ 烷基為特佳。若干實例為甲基、乙基以及下列之異構物：丙基，丁基，戊基，己基，庚基，辛基，壬基，癸基，十一基，十二基，十四基，十六基，十八基及廿基。特佳為甲基及乙基。

至於環烷基，R₆ 較佳包含 4 至 8 個環碳原子，以 5 或 6 個為特佳。部份實例為環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環辛基以及環十二基。

五、發明說明(9)

至於環烷基-烷基， R_6 較佳包含 4 至 8 個環碳原子以 5 或 6 個為特佳，以及較佳烷基包含 1 至 4 個碳原子，以 1 或 2 個碳原子為特佳。若干實例為環丙基甲基，環丁基甲基，環戊基甲基或環戊基乙基或環己基甲基或環己基乙基。

至於芳基， R_6 較佳為苯基或萘基。

至於芳烷基， R_6 較佳為苄基或苄乙基。

式 VII 中，M 為鹼土金屬例如鎂、鈣或鋇。於本發明內容之當量表示陽離子與陰離子之電荷數相等。M 較佳為鹼金屬例如鋰、鈉或鉀。特佳 M 為鋰。若 M 為醇扣除羥基之殘基則可為 R_6 基包括前述具體實施例及較佳例，特別是烷基及環烷基。

脫離基 AO 之殘基 A 較佳為有機酸殘基例如 C_1-C_8 醯基，特佳為 C_1-C_8 磺醯基。醯基殘基可為羧酸，例如甲酸、乙酸、丙酸，丁酸及苯甲酸若有所需以 C_1-C_4 烷基、 C_1-C_4 烷氧基或鹵原子取代。磺醯基殘基 A 例如可對應式 R_7-SO_2- ，其中 R_7 為 C_1-C_8 烷基， C_1-C_8 鹵烷基， C_3-C_8 環烷基或苯基或苄基或為無取代或經以 C_1-C_4 烷基、 C_1-C_4 烷氧基、 C_1-C_4 鹵烷基或鹵原子取代。磺醯基殘基之若干實例為甲基、乙基、苯基、甲基苯基，二甲基苯基、三甲基苯基、三氟甲基苯基、氯苯基、二氯苯基、溴苯基、二溴苯基以及三氟甲基磺醯基。

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

五、發明說明(10)

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，三丙基胺以及三丁基胺，吡啶，N-甲基-吡咯啉，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 化合物經由內酯環的開環而與化合物 R_3NH_2 形成式 III 化合物之反應可有或無溶劑進行。反應較佳係於醇或胺存在下進行，醇或胺可形成活化碳酸酯或羧醯胺。此等化合物為眾所周知。其可為 2-羧吡啶，N-羥羧醯胺類以及醯亞胺類以及羧醯亞胺類(N-羥丁二醯亞胺)。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°C 至 150°C 及較佳 50°C 至 120°C 之範圍。

五、發明說明(11)

方法步驟 b)

式 III 化合物之疊氮基還原成爲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銨作爲氫給予者催化進行。較佳使用有機溶劑。反應溫度例如爲約 0°C 至 200°C 及較佳 10°C 至 100°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。以半反丁烯二酸鹽爲佳。

方法步驟 c1)

適當氯化、溴化及碘化劑爲元素溴及碘, 特別 N-氯、N-溴以及 N-碘羧醯胺類及二羧醯亞胺類。較佳爲 N-氯、N-溴及 N-碘苯胺甲醯亞胺及特佳爲 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-鹵化磺醯胺及磺醯亞胺例如科拉明(chloramine)T。反應較佳係於與水可溶混之有機溶劑例如四氫呋喃或二噁烷於至少等容積水存在下進行。反應首先係於 -20 至 10°C 溫度然後於升高溫度例如 30 至 100°C 進行。存在有無機或有機酸爲較佳。適當酸例如爲甲酸、乙酸、甲烷磺酸、三氟乙酸、三氟甲

五、發明說明(12)

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。鹵內酯例如可使用有機溶劑萃取分離。

方法步驟 c2)

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-碘羧醯胺類及二羧醯亞胺類。較佳為 N-氯、N-溴及 N-碘苯胺甲醯亞胺及特佳為 N-氯、N-溴及碘丁二醯亞胺以及第三丁基次氯酸酯以及 N-鹵化磺醯胺及磺醯亞胺例如科拉明 T。反應較佳係於有機溶劑例如鹵化烴(氯仿，二氯甲烷)進行。反應溫度例如係於約 -70°C 至周圍溫度及較佳 -30°C 至 10°C 之範圍。鹵內酯例如係經由使用有機溶劑萃取分離。

適當式 V 羧酸鹽類例如為鹼金屬或鹼土金屬鹽例如鈉、鉀、鎂或鈣鹽以及銨鹽。銨鹽可衍生自氨、第一、第二或第三級胺類或可為第四級銨鹽。胺可為無環或環狀且包含選自 O 及 S 基之雜原子。胺包含 1 至 18 個碳原子，以 1 至 12 為佳及以 1 至 8 為特佳。第四級銨鹽包含 4 至 18 個碳原子以 4 至 12 為佳及以 4 至 8 為特佳。若干胺例如包括甲基胺，二甲基胺，三乙基胺，乙基胺，二乙基胺，三乙基胺，丙基胺，二丙基胺，三丙基胺，異丙基胺，丁基胺，二丁基胺，三丁基胺，苯基胺，甲基乙基胺，甲基二乙基胺，苯基甲基胺，苄基胺，環戊基胺，環己基胺，哌啶，N-甲基-哌啶，嗎啉，吡咯啶以及 2-苯基乙基胺。鹽之形成讓式 V 羧酸就光學及化學純度而言更方便純化。特別

五、發明說明(13)

結晶鹽係經由選擇胺形成。鹽於反應前可轉成式 V 羧酸。但鹽也可直接用於內酯化反應。此種情況下推薦加入酸例如三氟乙酸或其它強酸，如方法步驟 c1) 所述。

鹵內酯化反應出乎意外地為立體選擇性，期望之順-鹵內酯係以高達 90% 或以上之產率形成。

方法步驟 d)

式 VI 化合物與至少等莫耳量鹼金屬或鹼土金屬氫氧化物反應方便於極性有機溶劑如醇如異丙醇以及於低溫例如 -20 至 30°C 進行。較佳使用氫氧化物水溶液，以氫氧化鋰為特佳。式 VII 化合物無需分離，但反應混合物可直接用於方法步驟 e)。預定立體異構物也可以高達 90% 或以上之高產率於此步驟形成。

式 VI 化合物與至少一當量醇特別 C₁-C₈ 烷醇以及特別甲醇或乙醇之反應可方便地於極性有機溶劑例如醚或用於酯化反應之烷醇以及於例如 -20 至 30°C 之低溫進行。也較佳使用鹼例如鹼金屬碳酸氫鹽或鹼金屬碳酸鹽，以碳酸氫鉀為特佳。無需分離式 VII 化合物，但反應混合物可直接用於方法步驟 e)。預定立體異構物可以高達 90% 以上之產率於此種反應形成。

方法步驟 e)

式 VII 化合物內酯化形成式 VIII 化合物可方便地於 -20 至 50°C 溫度以及較佳於極性溶劑如醇(異丙醇)或醚(四氫呋喃，二噁烷)存在下進行。較佳使用無機酸特別礦酸如氫氟酸、氫溴酸或硫酸。式 VII 經內酯例如可使用有機溶

五、發明說明(14)

劑萃取分離。期望之立體異構物也可於此步驟以高達 90% 或以上之產率形成。

方法步驟 f)

羥基轉成脫離基可於有機溶劑較佳極性有機溶劑及於 -20 至 50°C 溫度進行。酸鹵化物例如酸氯及酸溴較佳用作為反應劑。以磺醯氯或溴為特佳。反應較佳係於鍵結酸之當量鹼存在下進行。適當鹼特別為第三級胺例如三甲基胺或三乙基胺以及二甲基胺基吡啶。式 VII 化合物之羥內酯例如可使用有機溶劑萃取分離。產率高達 90% 或以上。

方法步驟 g)

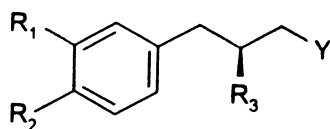
適當疊氮化劑例如金屬疊氮化物特別鹼金屬疊氮化物特別鹼土金屬疊氮化物以及鹼金屬疊氮化物例如矽烷基疊氮。特佳疊氮化劑或疊氮化鋰、疊氮化鈉及疊氮化鉀。反應可於有機溶劑進行例如 1,3-二甲基-3,4,5,6-四氫-2(1H)-嘓啶酮 (DMPU)，二甲基乙醯胺 (DMA)，N-甲基吡咯啶酮 (NMP)，二甲基甲醯胺 (DMF)，1,3-二甲基咪唑啶酮 (DMI)，甲苯或甲基環己烷。反應溫度例如為約 20°C 至 150°C 及較佳 50°C 至 120°C。方便地包括使用移相催化劑。疊氮化物之製備及合成用途例如述於 E.F.V.Scriven，化學綜論，88 期 (1988 年)，298 至 317 頁。產率達 70% 或以上。

一種變化法中於方法步驟 f) 引進脫離基以及於方法步驟 g) 進行疊氮化反應可於一個反應容器同時進行。

方法步驟 h)

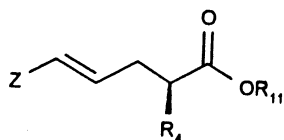
五、發明說明(20)

式 XIII 化合物可經由式 XIV 化合物



(XIV),

與式 XV 化合物反應獲得，



(XV),

其中 R_1 至 R_4 以及 R_{11} 定義如前，包括較佳 Y 為 Cl 、 Br 或 I 以及 Z 為 Cl 、 Br 或 I ，該反應係於鹼金屬或鹼土金屬存在下進行。 Y 及 Z 較佳為 Br 及特佳為 Cl 。

格利亞試劑(Grignard reagent)與烯基鹵化物於醚如四氫呋喃或二噁烷作為溶劑之偶合反應係於催化量之可溶性金屬錯合物如鐵、鎳或鈹鹽或鐵、鎳或鈹錯合物(例如三氯化鐵，丙酮及乙酸鐵，苯甲醯丙酮酸鐵，丙酮基乙酸鎳以及鐵、鎳或鈹與第三級磷或二第三級胺磷之錯合物)存在下進行，後述之磷例如已知三苯基磷，二環己基磷，1,2-二苯基磷基乙烷，1,2-二苯基-磷基丙烷，1,2-二苯基磷基呋喃基，1,2-二苯基磷基丁烷。金屬錯合物及金屬錯合物鹽例如為二氯鎳(1,2-二苯基磷基乙烷)及二氯鈹(1,2-二苯基磷基乙烷)。以存在有金屬鹽或金屬錯合物以及金屬錯合物鹽之安定性添加劑為佳。例如有 DMPU， N -甲基吡咯啉酮， N,N -二甲基甲醯胺， N,N -二甲基乙醯胺， N -甲基-嗎啉，胺類如

五、發明說明(21)

三乙基胺以及四甲基伸乙基二胺以及此等添加劑中至少二者之混合物。當使用丙酮基乙酸鐵時證實可成功的添加 DMPU 以及四甲基伸乙基二胺混合物。使用二氯鎳(1,2-二苯基膦基乙烷)時，證實添加三乙基胺為佳。

反應由 G.Cahiez 等人述於合成(1998),1199-1200 頁。反應溫度例如為 -50 至 80°C，較佳 -20 至 50°C。催化量相對於式 XIV 化合物例如為 0.10 至 20%重量比。可方便地進行反應，因此初步將式 XIV 化合物轉成格利亞化合物(例如使用鎂)及然後添加式 XV 化合物溶液、金屬鹽、金屬錯合物或金屬錯合物鹽及安定性添加劑，或反之亦然。

較佳僅使用催化用量之金屬錯合物安定用添加劑，例如三乙基胺或 DMPU。催化量相對於式 XIV 或 XV 化合物例如為 0.1 至 10 莫耳%及較佳為 1 至 5 莫耳%。

式 XIV 化合物呈外消旋混合物或對映異構物為已知或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，然後氫化而形成對應丙酸酯，酯基經過皂化以及羧酸還原成為醇，及最終羥基以鹵原子取代。對映異構物可經由例如使用奎寧分離羧酸外消旋混合物獲得，或經由酶催光學分割對應碳酸酯外消旋混合物獲得。細節述於實例。式 XIV 化合物可能之非對稱合成述於 EP-A-0 678 503。

式 XV 化合物係終由例如式 $R_4CH_2COOR_{11}$ 碳酸酯或衍生物與 1,3-二鹵丙烯於強胺基鹼例如鹼金屬醯胺(Li-N(異-丙基)₂ 或六甲基二矽胺烷鋰)反應形成式 XV 化合物獲得；

五、發明說明(22)

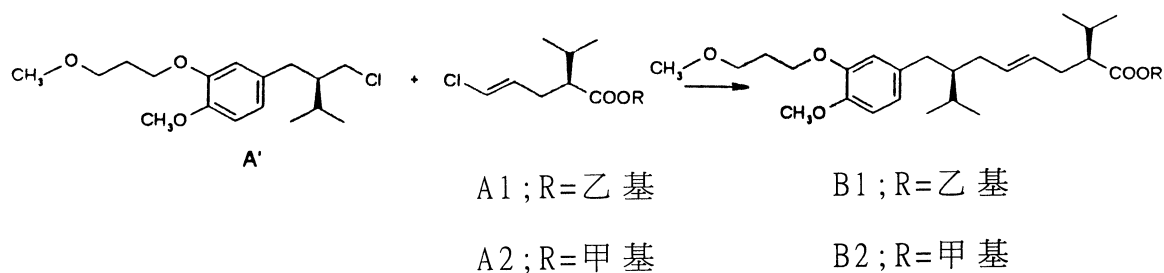
或經由以已知方式由例如式 XV 碳酸酯衍生羧酸、羧酸鹵化物、羧醯胺以及羧酸鹽製備。預定對映異構物可由外消旋混合物以已知方式獲得，例如經由使用旋光性鹼由羧酸之加成鹽結晶分離外消旋混合物獲得。更佳係經由使用酯酶處理式 XV 酯分離外消旋混合物。

選擇式 IV 及 V 之碳酸酯及羧酸，式 I 化合物(本身為錯合物化合物)可以收斂且簡單方式製備，此點對於對映異構物選擇性或非對映異構物選擇性合成特別為真。得自全都方法步驟 a)至 h)之總產率達 40%或以上，因而可應用於產業用途。

下列實例說明本發明之進一步細節。

A) 式 IV 化合物之製備

實例 A1:

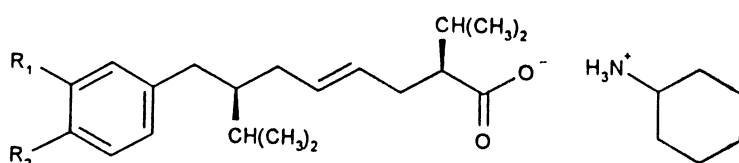


9.75 克鎂粉及 100 毫升四氫呋喃混合物加熱至回流，然後以 1 分鐘時間加入 0.50 毫升 1,2-二溴乙烷(可見放熱反應)。34.63 克 A', 3.80 毫升 1,2-二溴乙烷以及 300 毫升四氫呋喃之溶液於 62-64°C 以 30 分鐘時間逐滴添加。混合物又於回流下攪動 30 分鐘然後冷卻至周圍溫度。反應混合物於氫氣過濾至澄清，結果所得格利亞溶液以 10 分鐘

五、發明說明(25)

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 0.80 - 1.0 (m, 12H), 1.50 (m, 1H), 1.70 (m, 1H), 1.80 - 2.60 (m, 10H), 3.40 (s, 3H), 3.65 (t, 2H), 3.85 (s, 3H), 4.15 (m, 2H), 5.45 (m, 2H), 6.70 (m, 2H), 6.80 (d, 1H) 7.60 - 9.0 (bs, 1H) ppm.

標題化合物 C1 可以類似實例 B1 之方式由 B2 製備。

實例 B2: 羧酸-環己基胺鹽之製備

(C2)

於 171.4 克(粗製)B2 以及 1.07 升二噁烷之溶液內加入 0.67 升水及 0.4 升 2N 氫氧化鉀，然後混合物回流攪拌 23 小時。反應混合物藉蒸發濃縮，添加 0.6 升水至殘餘物，以第三-丁基甲基醚洗滌(2× 500 毫升)(拋棄有機相)。水相以 0.24 升 4N 鹽酸酸化然後以第三-丁基甲基醚(2× 0.6 升)萃取。有機相以氯化鈉水溶液(0.6 升)洗滌，以硫酸鈉脫水及於旋轉蒸發器濃縮。殘餘物溶解於 2 升正-己烷，加入 38.5 毫升環己基胺及混合物於室溫攪拌 20 小時。所得懸浮液冷卻至 0°C，過濾獲得標題化合物 C2 呈白色晶體(165.6 克，79.6%)。

C)式 VI 化合物之製備實例 C1:

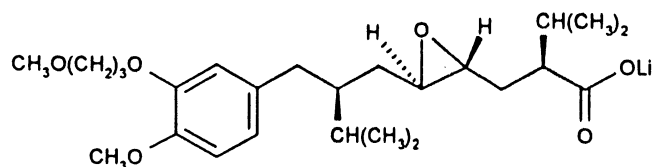
五、發明說明(27)

化合物含量 = 約 80%) ; TLC $R_f = 0.34$ (順 - 內酯) 以及 0.38 (反 - 內酯) 使用乙醚 / 己烷 2 : 1。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 0.85 - 1.10 (m, 12H), 1.60 - 2.65 (m, 12H), 3.40 (s, 3H), 3.60 (t, 2H), 3.55 - 3.70 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 4.15 (t, 2H), 4.25 (m, 1H), 6.70 - 6.85 (m, 3H) ppm.

實例 C3 : 由環己基胺鹽 C2 之製備

164.3 克 C2 及二氯甲烷溶液冷卻至 0°C 。逐滴加入 26.6 毫升三氟乙酸及混合物攪拌 1 小時。反應混合物冷卻至 -20°C 。然後分成數份每 2 分鐘加入 6×9.38 克 N-溴丁二醯亞胺。反應混合物又於 -15 至 -20°C 攪拌 2 小時，然後於 0°C 加入 160 毫升 4% 亞硫酸氫鈉溶液。混合物以水 (1 升) 萃取及分離有機相。水相以二氯甲烷 (0.5 升) 萃取，合併有機相以水 (1 升) 及氯化鈉水溶液 (0.5 升) 洗滌，然後以硫酸鈉脫水及於旋轉蒸發器濃縮。藉此方式獲得粗製標題化合物 D1 (161.4 克) (標題化合物含量約 90%)，其進一步於實例 D2 及 E2 反應。

D) 式 VII 化合物之製備實例 D1 :

(E1)

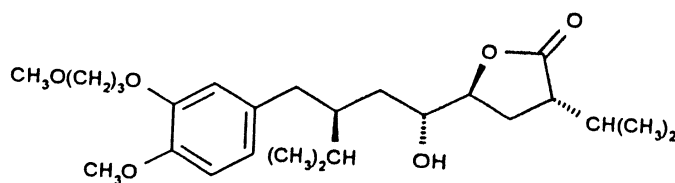
之製備

16.65 克 D1 及 150 毫升異丙醇溶液冷卻至 0°C ，然後以 10 分鐘時間加入 66.6 毫升 2N 氫氧化鋰及混合物攪拌 1.5 小時 (中間物 E1 即刻於次一步驟進一步反應)。

五、發明說明(28)

實例 D2 :

化合物 E1 係以類似方式使用實例 C2 所述製備之化合物 D1 獲得且用於實例 E2。

E) 式 VIII 化合物之製備實例 E1 :

(F1)

之製備

於實例 D1 反應混合物內逐滴加入 100 毫升 2N 鹽酸，反應混合物於室溫攪拌 1 小時。反應混合物以水 (500 毫升) 稀釋及以第三-丁基甲基醚 (3× 250 毫升) 萃取。有機相連續以水 (2× 500 毫升) 及濃氯化鈉水溶液 (200 毫升) 洗滌以硫酸鈉脫水，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 12.0 克標題化合物 F1 (標題化合物含量 = 約 88%)；TLC $R_f = 0.15$ (乙醚-己烷 2:1)。

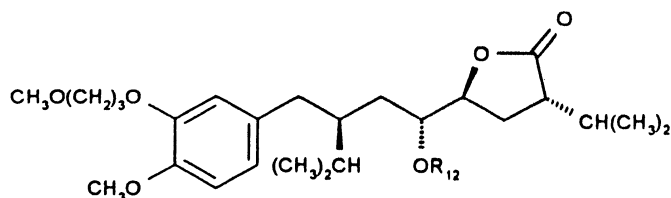
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 0.80 - 1.05 (m, 12H), 1.10 - 2.25 (m, 10H), 2.35 (m, 1H), 2.50 - 2.75 (m, 2H), 3.40 (s, 3H), 3.60 (t, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.80 - 3.90 (m, 1H), 4.15 (t, 2H), 4.25 (m, 1H), 6.70 - 6.85 (m, 3H) ppm.

實例 E2 :

161.4 克 D1 (粗製)，1.61 升四氫呋喃及 0.474 升水之攪拌後之混合物於室溫與 0.474 升 2N 氫氧化鋰共同攪拌 20 小時，然後加入 1.61 升水，於旋轉蒸發器蒸發去除四氫呋喃 (1.7 升)。所得混合物以第三-丁基甲基醚 (0.5 升) 洗滌，獲得中間物 E1 水溶液且即刻進一步反應。攪拌中加入

五、發明說明(29)

第三-丁基甲基醚(1.0 升)及 4N 鹽酸(0.316 升)。有機相經分離出及回流攪拌 2 小時(使用水分離器)。溶液經冷卻，以硫酸鈉脫水及於旋轉蒸發器濃縮。藉此方式獲得之粗製標題化合物 F1(136.1 克)(標題化合物含量約 90%)於實例 F1 進一步。

F) 式 IX 化合物之製備實例 F1:

之製備

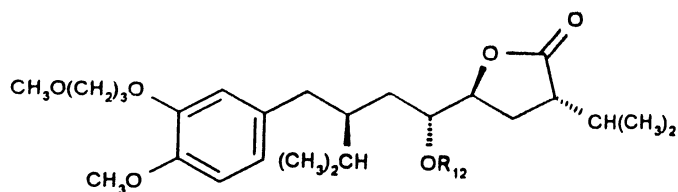
其中 R_{12} 為 $\text{CH}_3\text{-SO}_2\text{-(G1)}$ 。

於 0.325 克 F1 及 8 毫升二氯甲烷溶液內加入 0.156 毫升三乙基胺及混合物冷卻至 0°C 。逐滴加入 0.087 毫升甲烷磺醯氯，然後混合物於室溫攪拌 1 小時。反應混合物倒至水(10 毫升)上及以第三-丁基甲基醚(2×10 毫升)萃取。有機相接續以 5%碳酸氫鈉水溶液(10 毫升)及濃氯化鈉水溶液(10 毫升)洗滌。合併有機相以硫酸鈉脫水，及於旋轉蒸發器藉蒸發濃縮。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 G1 呈微黃色油狀物(0.32 克，82%)：TLC $R_f = 0.18$ (乙醚 - 己烷 2:1)。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 0.85 - 1.05 (m, 12H), 1.55 - 2.25 (m, 9H), 2.40 (m, 1H), 2.60 (m, 1H), 2.75 (m, 1H), 2.95 (s, 3H), 3.40 (s, 3H), 3.60 (t, 2H), 3.85 (s, 3H), 4.15 (t, 2H), 4.45 (m, 1H), 4.80 (m, 1H), 6.70 - 6.85 (m, 3H) ppm.

實例 F2:

五、發明說明(30)



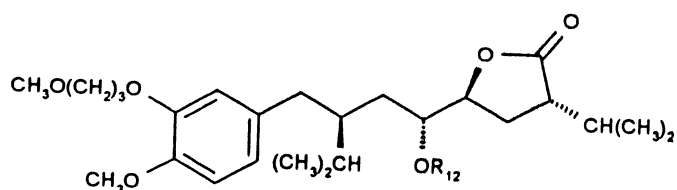
之製備

其中 R_{12} 為 4-BrC₆H₅-SO₂-(G2)。

於 0.437 克 F1 及 5 毫升二氯甲烷之溶液內連續加入 0.307 克 4-溴苯磺基氯及 0.147 克 4-二甲基胺基吡啶，然後混合物於室溫攪拌 24 小時。反應混合物倒至冰水(30 毫升)及以乙醚(3×30 毫升)萃取。有機相連續以 5% 碳酸氫鈉水溶液(30 毫升)及濃氯化鈉水溶液(30 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 1:1)，由殘餘物獲得標題化合物 G2 呈微黃色油狀物(0.304 克，46%)：TLC R_f = 0.36(乙醚-己烷 2:1)。

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 0.80 - 1.0 (m, 12H), 1.55 - 2.20 (m, 9H), 2.25 - 2.45 (m, 2H), 2.70 (m, 1H), 3.40 (s, 3H), 3.60 (t, 2H), 3.90 (s, 3H), 4.15 (m, 2H), 4.35 (m, 1H), 4.65 (m, 1H), 6.60 - 6.85 (m, 3H), 7.60 - 7.75 (m, 4H) ppm.

實例 F3:

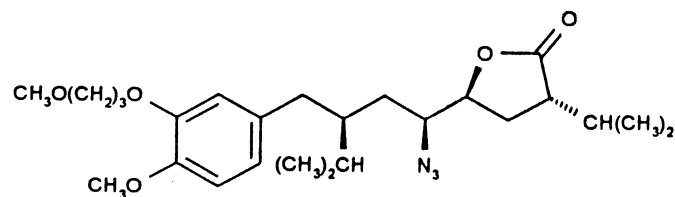


之製備

其中 R_{12} 為 4-CH₃-C₆H₅-SO₂-(G3)。

於 0.437 克 F1 及 5 毫升二氯甲烷之溶液內連續加入 0.229 克 4-甲基苯磺基氯及 0.147 克 4-二甲基胺基吡啶，然後混合物於室溫攪拌 24 小時。反應混合物倒至冰水(30

五、發明說明(32)



(H1)

之製備

9.5 克 G1，2.35 克疊氮化鈉以及 100 毫升 1,3-二甲基-3,4,5,6-四氫-2-(1H)-嘧啶酮混合物於 60°C 攪拌 20 小時。反應混合物倒至 500 毫升水及以第三-丁基甲基醚(3× 200 毫升)萃取。有機相連續以水(3× 500 毫升)，5%碳酸氫鈉水溶液(200 毫升)及濃氯化鈉溶液(200 毫升)洗滌。合併有機相以硫酸鈉脫水，及於旋轉蒸發器濃縮。利用於 0°C 由 150 毫升二異丙基醚-己烷(1:2)結晶，由殘餘物獲得標題化合物 H1 呈白色晶體(5.62 克，67%)；熔點 61-62°C；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.

衍生物 H1 可經由 G2 或 G3 類似實例 G1 反應製備。

實例 G2：H1 之製備

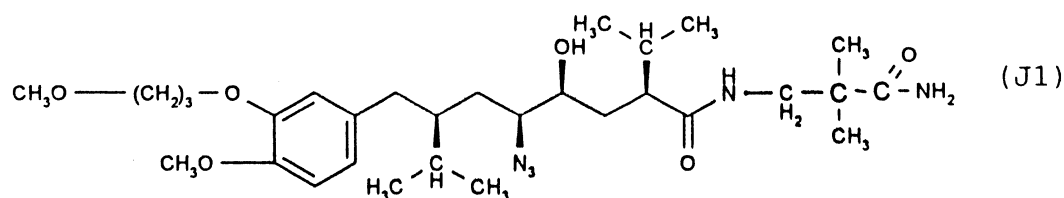
165 克 G1(粗製)，41.1 克疊氮化鈉及 0.8 升 1,3-二甲基-3,4,5,6-四氫-2-(1H)-嘧啶酮混合物於 60°C 攪拌 20 小時。反應混合物經冷卻，倒至 1.5 升水及以甲基環己烷(2× 750 毫升)萃取。有機相連續以水(4× 750 毫升)及濃氯化鈉水溶液(750 毫升)洗滌。合併有機相以硫酸鈉脫水及於旋轉蒸發器濃縮至 900 毫升容積。結果所得溶液

五、發明說明(33)

接種 10 毫克標題化合物及於周圍溫度攪拌 20 小時。所得懸浮液冷卻至 0°C，藉過濾獲得標題化合物 H1 呈白色晶體 (104 克，71%)。

實例 G3：H1 之製備

10.3 克 G1(粗製)，50 毫升甲基環己烷，40 毫升 2N 疊氮化鈉(水溶液)以及 0.4 克亞利葵(Aliquat)之混合物於 80°C 攪拌 20 小時。反應混合物冷卻至 40°C，分離水相及有機相於 40°C 以(2× 40 毫升)洗滌。有機相以硫酸鈉脫水及過濾。濾液接種 5 毫克標題化合物及於周圍溫度攪拌 20 小時。結果所得懸浮液冷卻至 0°C，藉過濾以白色晶體形式獲得標題化合物 H1(6.60 克，71%)。

H)式 III 化合物之製備實例 H1：

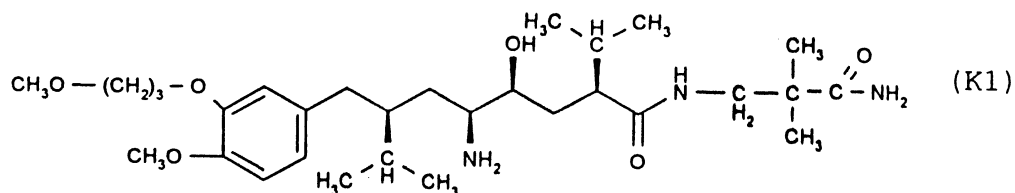
之製備

59.1 克 H1，41.82 克 3-氨基-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 小時時間。然後以 0.5 小時時間過濾去除 33 毫升三乙基胺，殘餘物又於 90°C 攪動 8.5 小時。冷反應混合物使用乙酸乙酯(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

五、發明說明(35)

J) 疊氮基氮化形成式 I 化合物

實例 J1 :

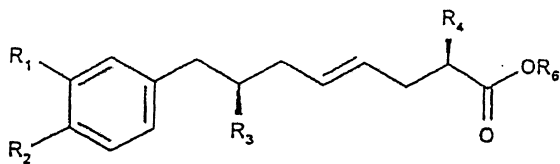


之製備

78.4 克 (HPLC 檢定分析 : 88.5%) J1 (粗製) 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。反應混合物經過濾及催化劑以 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。水相以第三丁基甲基醚 (2x 400 毫升) 萃取。合併有機相以 100 克硫酸鈉脫水及蒸發濃縮。殘餘物混合 7.31 克反丁烯二酸及溶解於 200 毫升乙醇及過濾至澄清。濾液藉蒸發濃縮至總重 104 克及於 35°C 溶解於 1.7 升乙腈。結果所得溶液接種 10 毫克標題化合物 (半反丁烯二酸) 及於周圍溫度攪拌 17 小時。懸浮液冷卻至 0°C, 2 小時後藉抽取過濾出。殘餘物以乙腈 (3 x 200 毫升) 洗滌然後於 35°C 真空脫水。獲得標題化合物 K1 (半丁烯二酸) 呈白色晶體 (59.5 克, 相對於 J1 為 81%); ¹H NMR (360 MHz, 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, 8.0 Hz, 1H), 2.45 (m, 1H), 3.08 (m, 2H), 3.2 - 3.5 (m, 2H), 3.24 (s, 3H), 3.47 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.97 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 6.37 (s, 1H), 6.68 (dd, J = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 6.77 (d, J = 6 Hz, 1H), 6.80 (bs, 1H), 6.83 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.13 (bs, 1H), 7.49 (t, J = 6 Hz, 1H).

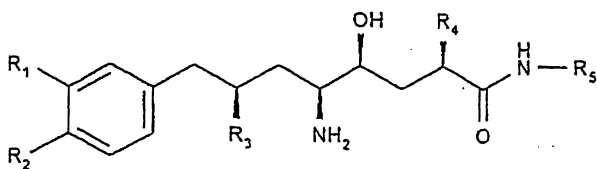
四、中文發明摘要 (發明之名稱: 取代辛醯胺類之製法)

式 IV 化合物



(IV),

其中 R_1 及 R_2 分別為 H、 C_1-C_6 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，以及 R_6 為 C_1-C_{20} 烷基、 C_3-C_{12} 環烷基、 C_3-C_{12} 環烷基- C_1-C_6 烷基、 C_6-C_{10} 芳基或 C_6-C_{10} -芳基- C_1-C_6 烷基，於內酯化條件下同時於 5 位置鹵化以及 4 位置羥化，鹵內酯轉成羥內酯，然後羥基轉成離去基，離去基以疊氮基置換，內酯經醯胺化，然後疊氮基轉成胺基俾獲得式 I 化合物



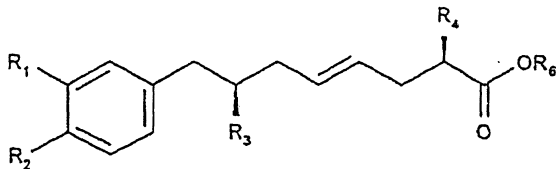
(I)

其中 R_5 為 $H_2N-C(O)-C_1-C_6$ 烷基、 C_1-C_6 烷基- $HN-C(O)-C_1-C_6$ 烷基或 $(C_1-C_6 \text{ 烷基})_2-N-C(O)-C_1-C_6$ 烷基。

四、英文發明摘要 (發明之名稱:)

Abstract of the disclosure

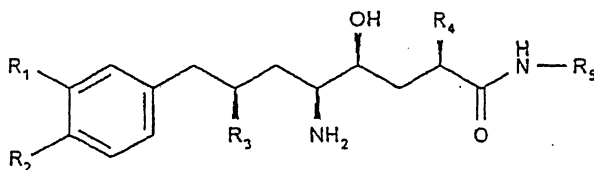
Compounds of formula IV



(IV),

wherein R_1 and R_2 are, independently of one another, H, C_1-C_6 alkyl, 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_6 is 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,

are simultaneously halogenated in the 5 position and hydroxylated in the 4 position under lactonization, the halolactone is converted into a hydroxylactone and then the hydroxy group into a leaving group, the leaving group is replaced with azide, the lactone amidated and then the azide converted to the amine group, in order to obtain compounds of formula I



(I)

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

(由本局填寫)

| |
|--------|
| 承辦人代碼： |
| 大類： |
| IPC分類： |

修正
93年10月28日
補正

A6
B6

本案已向：

國(地區) 申請專利, 申請日期: 案號: , 有 無主張優先權

瑞士

2000年07月05日 2000 1329/00

2000年12月15日 2000 2450/00

有關微生物已寄存於: , 寄存日期: , 寄存號碼:

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

裝

訂

線

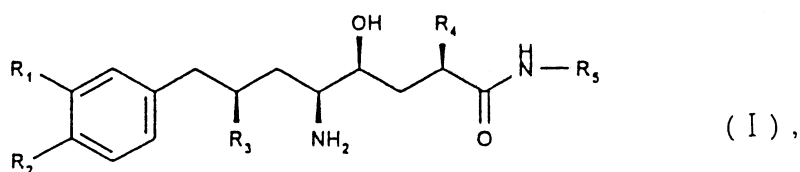
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

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，且可獲得選擇性純質非對映異構物，只要 2,7-二烷基-8-芳基-4-辛烯酸或 2,7-二烷基-8-芳基-4-辛烯酸酯之雙鍵於內酯化條件下於 5 位置鹵化以及 4 位置羥化同時進行，鹵內酯被轉成羥內酯及然後羥基轉成離去基，離去基以疊氮基置換，內酯經醯胺化然後疊氮基轉成胺基。除了個別方法步驟之高產率及立體選擇性外特別注意於疊氮化步驟形成的副產物實質減少。

本發明主要目的為一種製備式 I 化合物之方法，



其中

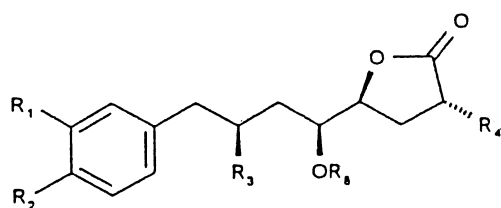
R_1 及 R_2 分別為 H、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 鹵烷基、 C_1-C_6 烷氧基、 C_1-C_6 烷氧- C_1-C_6 烷基或 C_1-C_6 烷氧- C_1-C_6 烷氧基， R_3 為 C_1-C_6 烷基， R_4 為 C_1-C_6 烷基以及 R_5 為 C_1-C_6 烷基，

五、發明說明 (15)

一種變化中，疊氮化也可直接使用式 VIII 經基化合物進行。此種反應由 David.L.Hughes 述於有機製備及程序 Int.(1996),28(2), 127-164 頁以及 M.C. Viaud 等人述於合成(1990), 130 至 131 頁。疊氮化係使用至少等莫耳量疊氮化鋅 / 貳 - 疊氮於例如三苯基磷 2 當量或以上存在下以及約略等量偶氮二羧酸酯例如偶氮二羧酸異丙酯存在下進行。反應係於有機溶劑特別芳族烴如苯、甲苯或二甲苯存在下進行。反應溫度為 -20 至 80°C。

使用本發明方法製備之若干中間物為新穎且代表本發明之進一步目的。

本發明之又一目的為一種式 X 化合物，



(X),

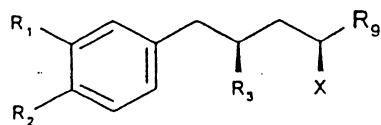
其中

五、發明說明 (16)

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_8 為氫或 R_8O 為離去基。

至於式 X 化合物之殘基 R_1 、 R_2 、 R_3 及 R_4 ，也適用前文所述具體實施例及較佳例。

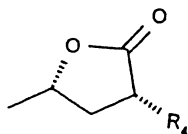
本發明之又一目的為一種式 XI 化合物，



(XI),

其中

X 為鹵原子以及 R^9 為下式殘基



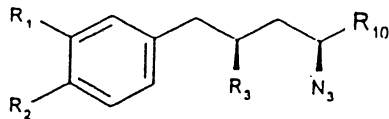
以及

五、發明說明 (17)

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，以及 R_4 為 C_1-C_6 烷基。

至於式 XI 化合物之殘基 R_1 、 R_2 、 R_3 及 R_4 以及 X 也適用前文說明之具體實施例及較佳例。

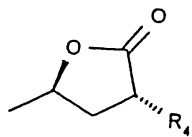
本發明之又一目的為一種式 XII 化合物，



(XII),

其中

R_{10} 為下式殘基



以及

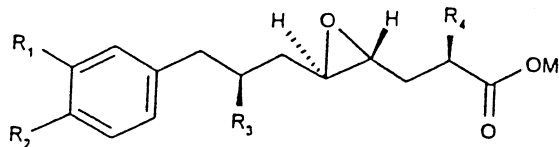
R_1 及 R_2 分別為 H、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 鹵烷基， C_1-C_6 烷氧

五、發明說明 (18)

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，以及 R_4 為 C_1-C_6 烷基。

至於式 XII 化合物之殘基 R_1 、 R_2 、 R_3 及 R_4 也適用前文說明之具體實施例及較佳例。

就更廣義而言，本發明之目的為一種式 VII 化合物，



(VII),

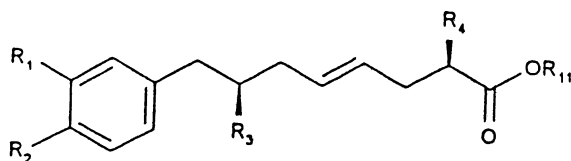
其中 M 為鹼金屬、一當量鹼土金屬或醇扣除羥基之殘基，以及

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，以及 R_4 為 C_1-C_6 烷基。

至於式 VII 化合物之殘基 R_1 、 R_2 、 R_3 及 R_4 以及 M 也適用前述具體實施例及較佳例。

本發明之目的為一種式 XIII 化合物，

五、發明說明 (19)



(XIII),

其中 R₁₁ 為鹼金屬、一當量鹼土金屬、氫或醇扣除羥基之殘基，以及

R₁ 及 R₂ 分別為 H、C₁-C₆ 烷基、C₁-C₆ 鹵烷基，C₁-C₆ 烷氧基、C₁-C₆ 烷氧-C₁-C₆ 烷基或 C₁-C₆ 烷氧-C₁-C₆ 烷基氧基，R₃ 為 C₁-C₆ 烷基，以及 R₄ 為 C₁-C₆ 烷基。

至於式 XIII 化合物之殘基 R₁、R₂、R₃、R₄ 及 R₁₁，也使用前述具體實施例及較佳例。

用於方法步驟 c) 之式 V 羧酸可以已知方式經由水解可水解酸性衍生物如碳酸酯、羧醯胺或羧酸酯製備。水解可使用酸或鹼進行。以使用鹼之水解為佳例如使用鹼金屬氫氧化物 (LiOH, KOH 及 NaOH) 水解，鹼金屬氫氧化物可呈水溶液或呈固體添加。反應較佳於水、有機溶劑 (醇及醚) 或其混合物進行。反應溫度可高達使用溶劑沸點之範圍。去除溶劑後，反應殘基方便使用水性酸如氫氟酸攝取，以及式 V 化合物 (例如使用醚) 萃取及純化。水解為定量，式 V 純化合物係以大於 90% 之產率獲得。可於反應容器進行鹵內酯化反應之同時進行水解。水解也可以酶催方式進行。

五、發明說明 (23)

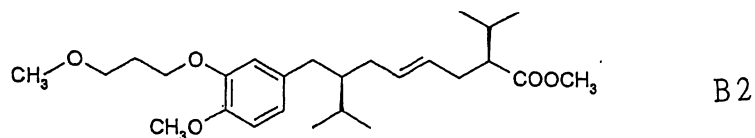
時間逐滴添加至 20.47 克 A1，0.24 毫升 N-甲基吡咯啉酮，0.88 克乙醯基丙酮酸鐵(III)於 230 毫升四氫呋喃於 -5 至 0°C 之溶液。反應混合物又於 0°C 攪拌 1 分鐘，然後加入 400 毫升 2N 鹽酸。混合物現在使用乙醚(2× 300 毫升)萃取。有機相連續以水(1× 300 毫升)及飽和氯化鈉水溶液(1× 200 毫升)洗滌。合併有機相以硫酸鈉脫水，過濾及於旋轉蒸發器蒸發濃縮。利用急速層析術(矽膠 60F/乙醚/己烷 1:4)，由殘餘物獲得標題化合物 B1 呈微黃色油狀物(33.8 克，75%)；TLC $R_f = 0.15$ (乙醚-己烷 1:4)。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 0.75 - 0.9 (m, 12H), 1.15 (t, 3H), 1.40 (m, 1H), 1.60 (m, 1H), 1.70 - 2.45 (m, 10H), 3.30 (s, 3H), 3.50 (t, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.90 - 4.10 (m, 4H), 5.25 (m, 2H), 6.60 (m, 2H), 6.70 (d, 1H) ppm.

實例 A2:

經由以類似實例 A1 之方式經由 A' 與 A2 反應製備衍生物 B2:

物 B2:



$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 0.90 - 1.00 (m, 12H), 1.40 - 2.55 (m, 12H), 3.40 (s, 3H), 3.60 (t, 2H), 3.65 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 4.15 (t, 2H), 5.40 (m, 2H), 6.65 - 6.75 (m, 2H), 6.80 (d, 1H) ppm.

實例 A3:

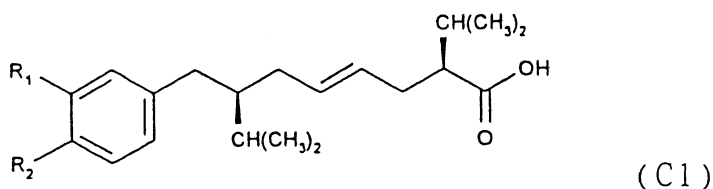
38.9 克鎂粉及 400 毫升四氫呋喃混合物加熱至回流，然後以 1 分鐘時間加入 2.0 毫升 1-溴-2-氯乙烷(可見放熱反應)。126.8 克 A'，14.6 毫升 1-溴-2-氯乙烷及 700 毫升四氫呋喃溶液於 62-64°C 以 35 分鐘時間逐滴添加。混合物又於回流下攪動 30 分鐘然後冷卻至周圍溫度。反應混

五、發明說明(24)

合物於氫氣過濾至澄清，所得格利亞溶液以 20 分鐘時間逐滴添加至 80.3 克 A2, 5.58 毫升三乙基胺以及 2.11 克 Nidppe Cl₂ 於 700 毫升四氫呋喃於 20 至 22°C 之溶液。反應混合物又於 20°C 攪拌 1 分鐘，然後於 15°C 加入 1 升 1N 鹽酸。現在使用第三-丁基甲基醚 (2x1 升) 進行萃取，有機相接續以飽和氯化鈉水溶液 / 水 (1 : 9) (2x 1.2 升) 以及飽和氯化鈉水溶液 (1x 300 毫升) 洗滌。合併有機相以硫酸鈉脫水，過濾及於旋轉蒸發器蒸發濃縮。尚未轉化之 A2 於 75°C 於真空下由殘餘物蒸餾去除。藉此方式獲得粗製標題化合物 B2 (171.4 克) 進一步於實例 B2 反應。

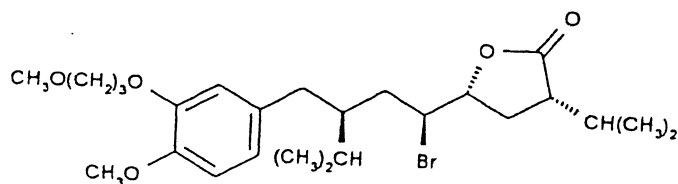
B) 式 V 化合物之製備

實例 B1 : 羧酸之製備



於 22.4 克 B1 以及 150 毫升四氫呋喃 / 甲醇 / 水 (3:1:1) 之溶液內加入 3.6 克氫氧化鋰然後回流攪拌 48 小時。反應混合物藉真空濃縮，添加 500 毫升 1N 鹽酸 (冷) 至殘餘物，使用第三-丁基甲基醚 (3x 500 毫升) 進行萃取。有機相以飽和氯化鈉水溶液 (200 毫升) 洗滌，以硫酸鈉脫水及於旋轉蒸發器濃縮。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 C1 呈微黃色油狀物 (19.2 克，94%) : TLC R_f = 0.21 (乙醚 - 己烷 2 : 1)。

五、發明說明(26)



(D1)

之製備

2.66 克 C1 以及 26.6 毫升二氯甲烷冷卻至 -15°C 。然後分成數份每 2 分鐘加入 4×0.233 克 N-溴丁二醯亞胺。反應混合物又於 -15°C 攪拌 30 分鐘，然後以 5 分鐘時間導引至冷卻至 0°C 之 40% 亞硫酸氫鈉溶液 30 毫升。混合物以水 (10 毫升) 稀釋及以二氯甲烷 (2×30 毫升) 萃取。有機相接續以水 (1×30 毫升) 及濃氯化鈉水溶液 (1×30 毫升) 洗滌，然後以硫酸鈉脫水及於旋轉蒸發器濃縮。利用急速層析術 (矽膠 60F / 乙醚 / 己烷 1 : 1)，由殘餘物獲得 2.98 克標題化合物 D1 (標題化合物含量 = 約 89%) ; TLC $R_f = 0.34$ (順-內酯) 以及 0.38 (反-內酯) 使用乙醚 / 己烷 2 : 1。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 0.85 - 1.10 (m, 12H), 1.60 - 2.65 (m, 12H), 3.40 (s, 3H), 3.60 (t, 2H), 3.55 - 3.70 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 4.15 (t, 2H), 4.25 (m, 1H), 6.70 - 6.85 (m, 3H) ppm.

實例 C2：於水存在下經由碳酸酯 B1 之製備

4.449 克 B1, 33 毫升四氫呋喃以及 1.7 毫升水溶液冷卻 0°C 。0.205 克 N-溴丁二醯亞胺添加至溶液及混合物於 0°C 攪拌 30 分鐘及於 70°C 攪拌 15 小時。反應混合物冷卻至 0°C 及添加至 30 毫升已經冷卻至 0°C 之 40% 亞硫酸氫鈉水溶液。混合物以乙酸乙酯 (3×50 毫升) 萃取。有機相連續以水 (1×30 毫升) 及濃氯化鈉水溶液 (1×30 毫升) 洗滌，以硫酸鈉脫水及於旋轉蒸發器濃縮。利用急速層析術 (矽膠 60F / 乙醚 / 己烷 1 : 1)，由殘餘物獲得 0.42 克標題化合物 D1 (標題

五、發明說明(31)

毫升)及以乙醚(3×30毫升)萃取。有機相連續以5%碳酸氫鈉水溶液(30毫升)及濃氯化鈉水溶液(30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1:1)，由殘餘物獲得標題化合物G2呈微黃色油狀物(0.40克，68%)：TLC R_f = 0.26(乙醚-己烷2:1)。

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 0.80 - 1.0 (m, 12H), 1.55 - 2.20 (m, 9H), 2.30 - 2.50 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.65 (m, 1H), 3.40 (s, 3H), 3.60 (t, 2H), 3.90 (s, 3H), 4.15 (m, 2H), 4.35 (m, 1H), 4.70 (m, 1H), 6.60 - 6.85 (m, 3H), 7.35 (d, 2H), 7.70 (d, 2H) ppm.

實例 F4：G1 之製備

於如實例 E2 所述製備之 F1(粗製)136.1 克及 0.86 升甲苯溶液內加入 52.8 毫升三乙基胺，混合物冷卻至 0°C。逐滴加入 29.45 毫升甲烷磺醯氯，然後混合物於 15°C 攪拌 1 小時。反應混合物冷卻至 0°C，加入 7.88 毫升 3-二甲基胺-1-丙基胺(摧毀過且甲烷磺醯氯)及混合物攪拌 15 分鐘。反應混合物以水(1 升)洗滌，有機相分離出以及水相再度以甲苯(0.6 升)萃取。有機相連續以水/飽和氯化鈉溶液(5:1; 0.6 升)以及飽和氯化鈉水溶液(0.6 升)洗滌，以硫酸鈉脫水及於旋轉蒸發器濃縮。藉此方式獲得之粗製標題化合物 G1(165 克)(標題化合物含量約 90%)於實例 G2 進一步反應。

G) 式 II 化合物之製備實例 G1：

五、發明說明(34)

酸鈉脫水，過濾及於旋轉蒸發器濃縮。殘餘物經乾燥，獲得粗製標題化合物 J1 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)；層析後之一試樣：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.

實例 H2：J1 之製備

9.23 克 H1，6.97 克 3-胺基-2,2-二甲基-丙醯胺，1.90 克 2-羥吡啶及 5.0 毫升三乙基胺之混合物於 65°C 攪拌 24 小時時間。冷卻後之反應混合物使用第三-丁基甲基醚(2×150 毫升)及水(2×150 毫升)萃取。合併有機相以硫酸鈉脫水，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 J1 呈油狀物(11.65 克，定量產率)(HPLC 檢定分析：>95%)。

實例 H3：J1 之製備

4.62 克 H1，3.48 克 3-胺基-2,2-二甲基-丙醯胺及 0.95 克 2-羥吡啶之混合物於 65°C 攪拌 24 小時時間。冷卻後之反應混合物使用第三-丁基甲基醚(2×100 毫升)及水(2×100 毫升)萃取。合併有機相以硫酸鈉脫水，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 J1 呈油狀物(5.75 克，定量產率)(HPLC 檢定分析：>95%)。

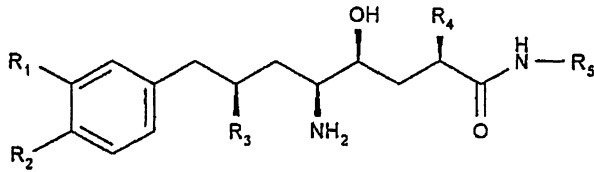
六、申請專利範圍

第 90115929 號「取代辛醯胺類之製法」專利案

(2005 年 6 月修正)

六、申請專利範圍

1. 一種製備式 I 化合物之方法，

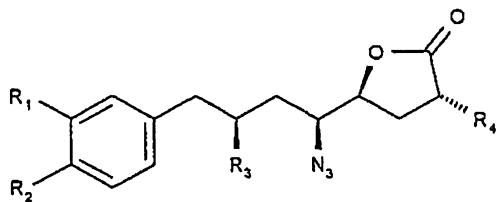


(I),

其中

R_1 及 R_2 分別為 H、 C_1-C_6 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 烷基以及 R_5 為 $H_2N-C(O)-C_1-C_6$ 烷基、 C_1-C_6 烷基-NH-C(O)- C_1-C_6 烷基或 $(C_1-C_6$ 烷基) $_2N-C(O)-C_1-C_6$ 烷基，該方法包含下列步驟

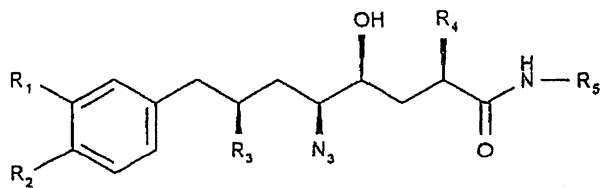
a) 式 II 化合物



(II),

與式 R_5-NH_2 胺反應形成式 III 化合物，

六、申請專利範圍

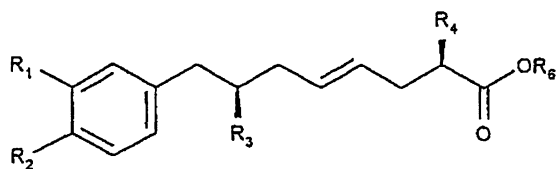


(III),

以及

b) 還原式 III 化合物之疊氮基為胺基，然後可加入鹽生成性酸分離式 I 化合物，其中製備式 II 化合物係經由

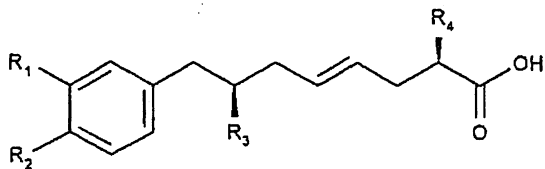
c1) 式 IV 化合物



(IV),

其中 R_6 為 C_1-C_{20} 烷基， C_3-C_{12} 環烷基， C_3-C_{12} 環烷基- C_1-C_6 烷基， C_6-C_{10} 芳基或 C_6-C_{10} -芳基- C_1-C_6 烷基，與鹵化劑反應形成式 VI 化合物，或

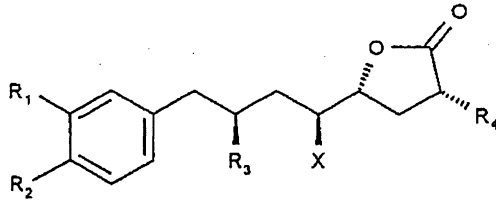
c2) 式 V 羧酸或此種羧酸之鹽，



(V),

六、申請專利範圍

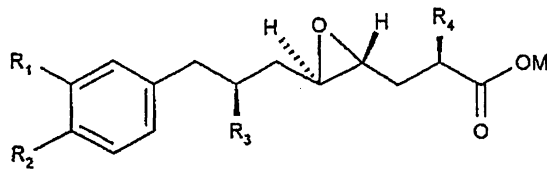
與鹵化劑反應而形成式 VI 化合物，



(VI),

其中 X 為 Cl、Br 或 I，

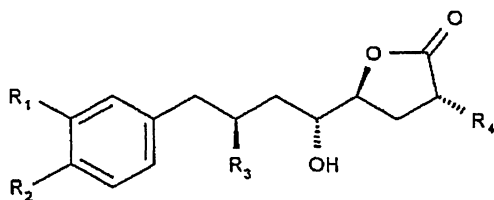
d) 式 VI 化合物於鹼金屬或鹼土金屬氫氧化物或醇存在下反應形成式 VII 化合物，



(VII),

其中 M 為鹼金屬或一當量鹼土金屬，

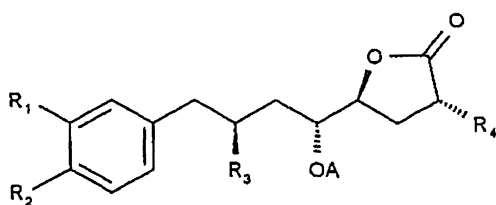
e) 式 VII 化合物於酸存在下水解形成式 VIII 化合物，



(VIII),

六、申請專利範圍

f) 取代式 VIII 化合物經基之氫原子以及將其轉成脫離基 AO 而形成式 IX 化合物，其中 A 為 R_7-SO_2- ， R_7 為 C_1-C_8 烷基， C_1-C_8 鹵烷基， C_3-C_8 環烷基，或未經取代或取代以 C_1-C_4 烷基、 C_1-C_4 烷氧基、 C_1-C_4 鹵烷基或鹵原子之苯基或苄基，



(IX),

g) 然後式 IX 化合物與疊氮化劑反應形成式 II 化合物，或

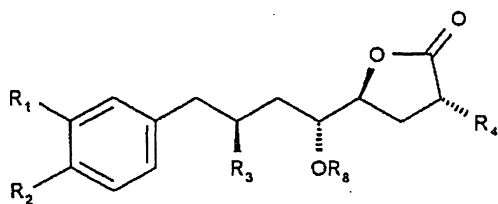
h) 式 VIII 化合物直接與疊氮化鋅 / -貳 -吡啶錯合物於第三級磷以及偶氮二羧酸酯存在下以及可於有機溶劑中反應形成式 II 化合物。

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 烷基氧基， 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。
3. 如申請專利範圍第 2 項之方法，其中 R_1 為 1-甲氧基丙-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 分別為

六、申請專利範圍

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 為甲氧基 - 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-甲氧基 - 3-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 X 之化合物，



(X),

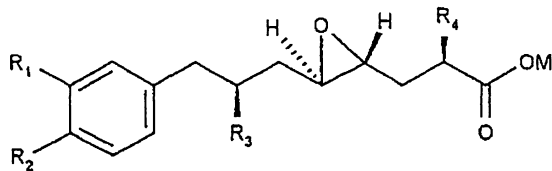
其中

R_1 及 R_2 分別為 H、 C_1-C_6 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，以及
 R_8 為氫或 R_8O 為脫離基，其中 R_8 為 R_7-SO_2- ， R_7 為 C_1-C_8 烷基， C_1-C_8 鹵烷基， C_3-C_8 環烷基，或未經取代或取代以 C_1-C_4 烷基、 C_1-C_4 烷氧基、 C_1-C_4 鹵烷基

六、申請專利範圍

或鹵原子之苯基或苄基。

9. 一種式 VII 之化合物，



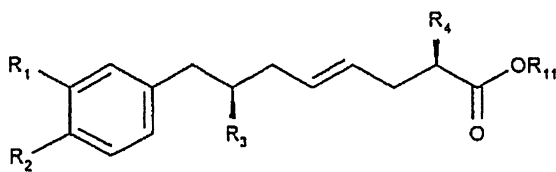
(VII),

其中 M 為鹼金屬或一當量鹼土金屬，

以及

R_1 及 R_2 分別為 H、 C_1-C_6 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，以及 R_4 為 C_1-C_6 烷基。

10. 一種式 XIII 之化合物，



(XIII),

其中 R_{11} 為鹼金屬、一當量鹼土金屬、氫或 OR_6 之 R_6 (醇扣除羥基之殘基，其中 R_6 為 C_1-C_{20} 烷基、 C_3-C_{12} 環烷基、 C_3-C_{12} 環烷基- C_1-C_6 烷基、 C_6-C_{10} 芳基或 C_6-C_{10} 芳基- C_1-C_6 烷基) 以及

R_1 及 R_2 分別為 H、 C_1-C_6 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，以及 R_4 為 C_1-C_6 烷基。