



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本 (11)證書號數：TW I605045 B

(45)公告日：中華民國 106 (2017) 年 11 月 11 日

(21)申請案號：102147400

(22)申請日：中華民國 102 (2013) 年 12 月 20 日

(51)Int. Cl. : C07D471/04 (2006.01)

(30)優先權：2013/01/14 美國

61/751,993

(71)申請人：杜邦股份有限公司 (美國) E. I. DU PONT DE NEMOURS AND COMPANY (US)
美國

(72)發明人：艾爾 阿瓦 亞曼德 EL-AWA, AHMAD (EG)

(74)代理人：陳傳岳；郭雨嵐

(56)參考文獻：

US 4511392

WO 2010129500A2

審查人員：蔡榮哲

申請專利範圍項數：15 項 圖式數：1 共 37 頁

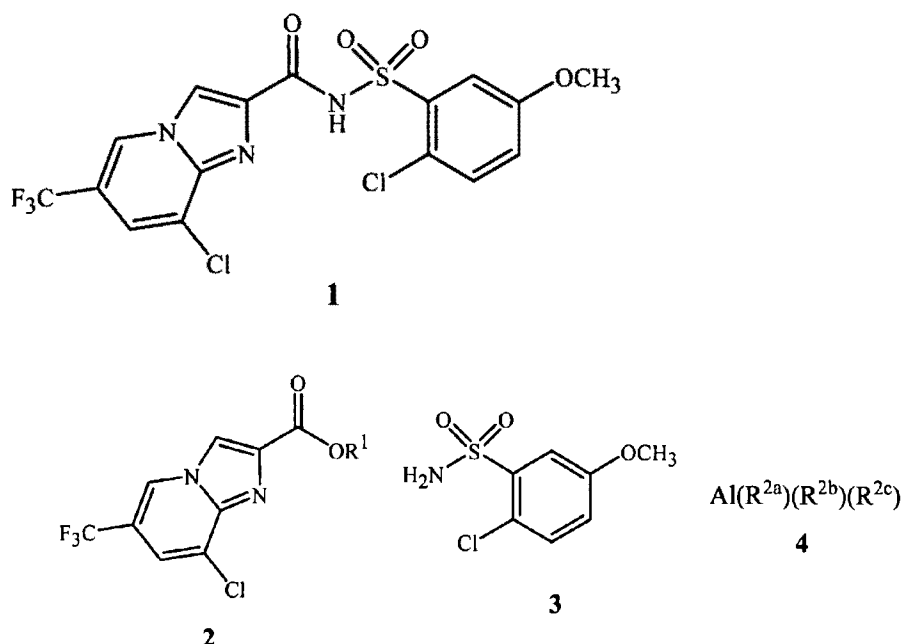
(54)名稱

殺線蟲磺醯胺之製備

PREPARATION OF NEMATOCIDAL SULFONAMIDES

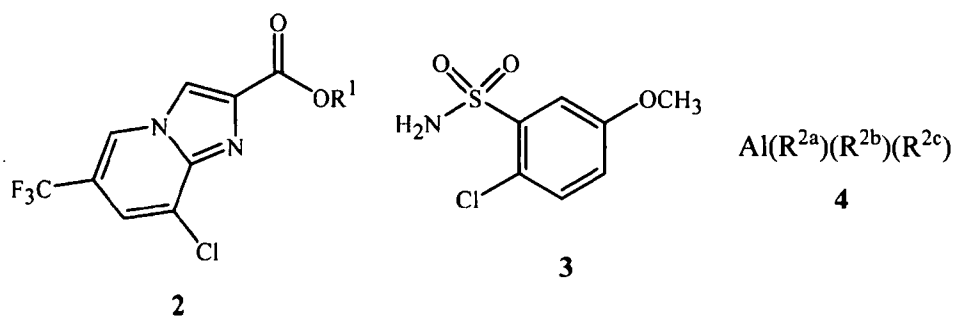
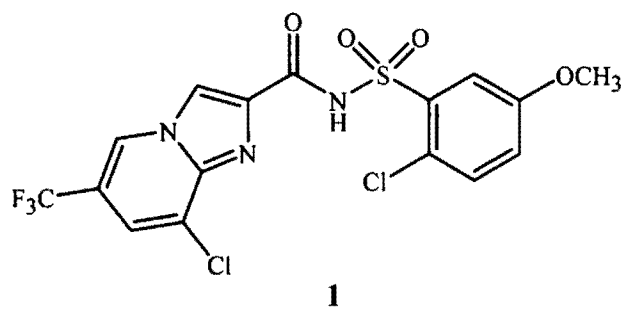
(57)摘要

所揭露者為一種用於製備一式 1 化合物之方法，其係藉由使式 2 與式 3 之中間物於一式 4 鋁試劑存在下偶合



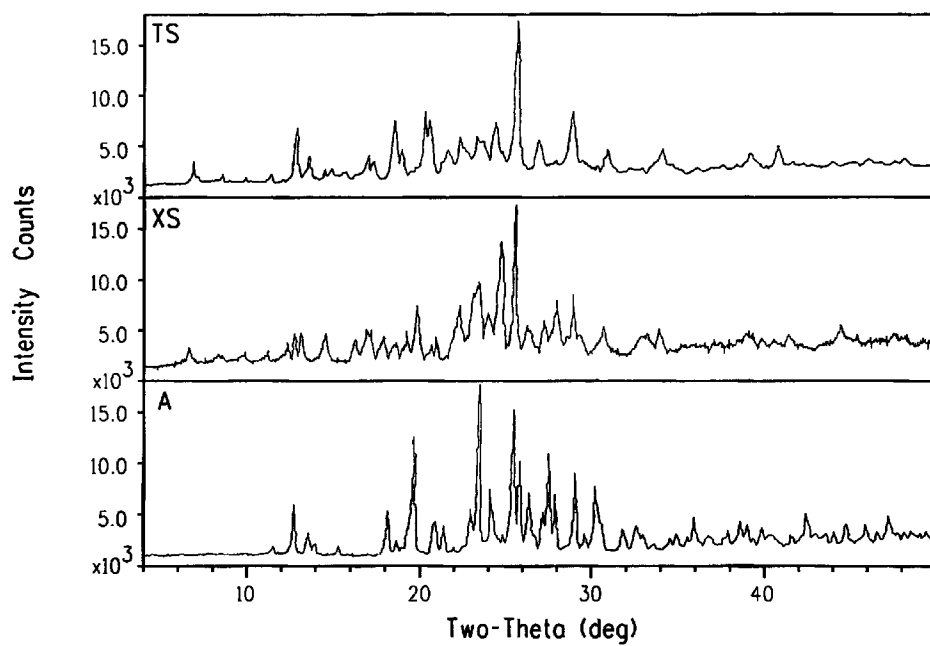
其中 R^1 、 R^{2a} 、 R^{2b} 與 R^{2c} 係定義於本揭露中。

Disclosed is a method for preparing a compound of Formula 1 by coupling of intermediates of Formula 2 and Formula 3 in the presence of an aluminum reagent of Formula 4

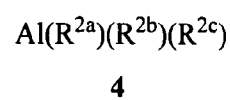
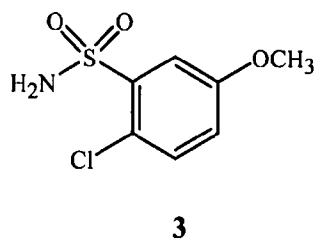
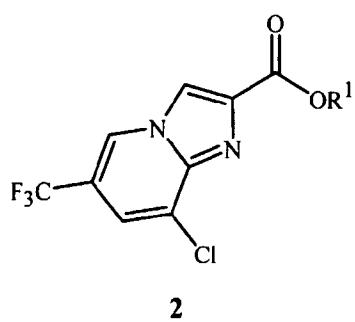
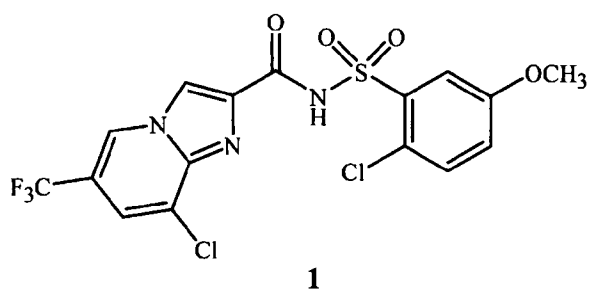


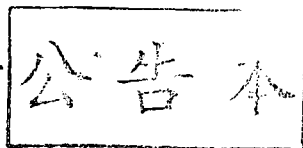
wherein R^1 , R^{2a} , R^{2b} and R^{2c} are defined in the disclosure.

指定代表圖：



特徵化學式：





發明摘要

※ 申請案號：102147400

※ 申請日：102 12 20

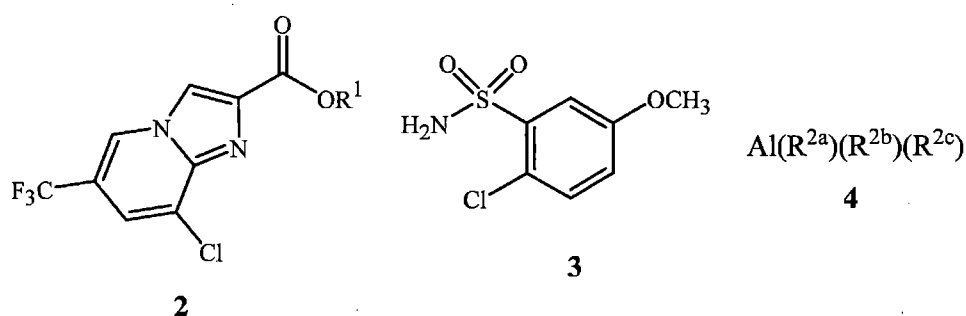
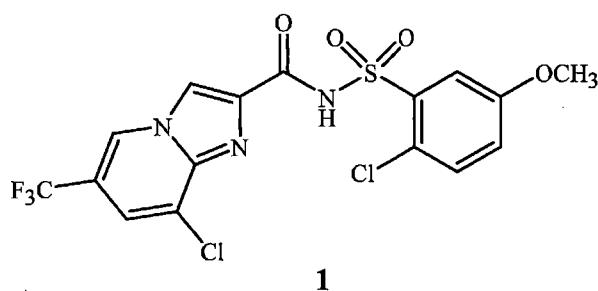
※ IPC 分類：C07D471/04 (2006.01)

【發明名稱】 殺線蟲磺醯胺之製備

PREPARATION OF NEMATOCIDAL
SULFONAMIDES

【中文】

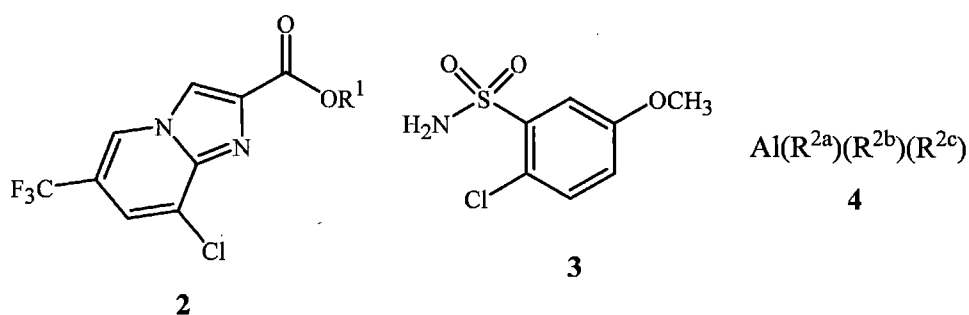
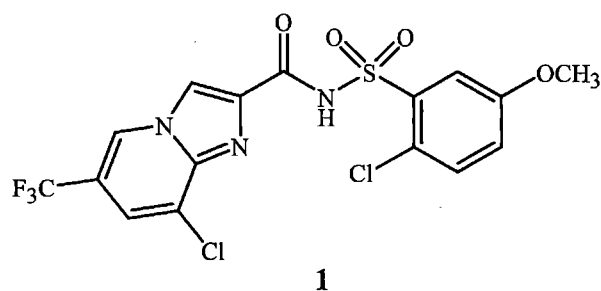
所揭露者為一種用於製備一式 1 化合物之方法，其係藉由使式 2
與式 3 之中間物於一式 4 鋁試劑存在下偶合



其中 R^1 、 R^{2a} 、 R^{2b} 與 R^{2c} 係定義於本揭露中。

【英文】

Disclosed is a method for preparing a compound of Formula 1 by coupling of intermediates of Formula 2 and Formula 3 in the presence of an aluminum reagent of Formula 4



wherein R¹, R^{2a}, R^{2b} and R^{2c} are defined in the disclosure.

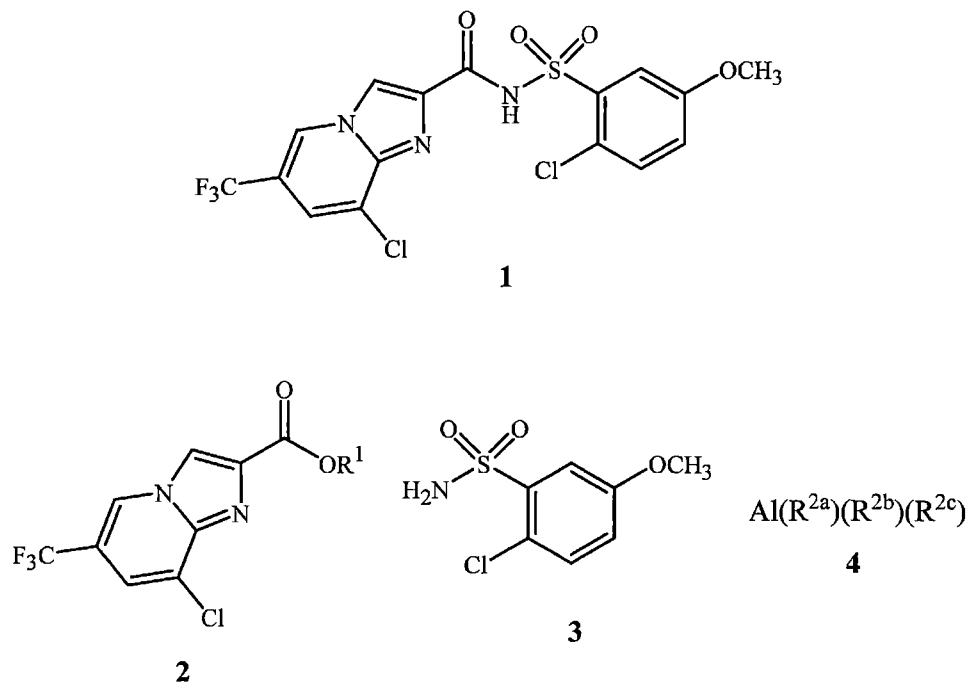
【代表圖】

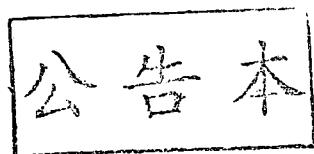
【本案指定代表圖】：圖1。

【本代表圖之符號簡單說明】：

無

【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：





發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動)

【發明名稱】 殺線蟲磺醯胺之製備

PREPARATION OF NEMATOCIDAL SULFONAMIDES

【0001】 本發明係關於一種用於製備 8-氯-*N*-[(2-氯-5-甲氧苯基)磺醯基]-6-(三氟甲基)-咪唑并[1,2-*a*]吡啶-2-甲醯胺之新穎方法。

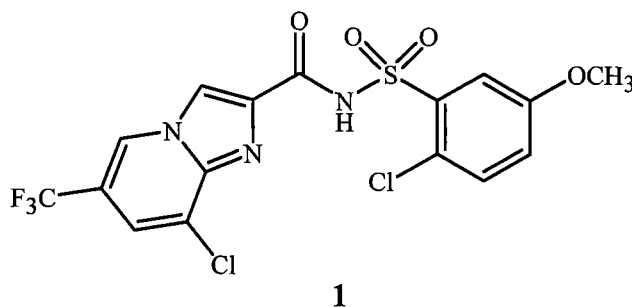
【技術領域】

【先前技術】

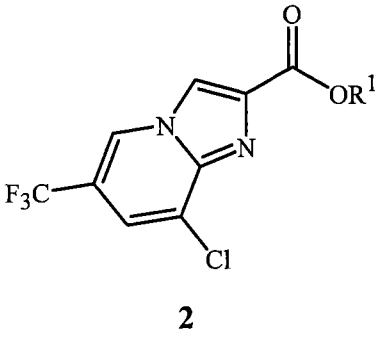
【0002】 8-氯-*N*-[(2-氯-5-甲氧苯基)磺醯基]-6-(三氟甲基)-咪唑并[1,2-*a*]吡啶-2-甲醯胺之製備及其作為一殺線蟲劑之用途係描述於 PCT 專利公開案第 WO 2010/129500 號中。然而，仍然需要適用於快速經濟提供 8-氯-*N*-[(2-氯-5-甲氧苯基)磺醯基]-6-(三氟甲基)-咪唑并[1,2-*a*]吡啶-2-甲醯胺之全新或改良方法。

【發明內容】

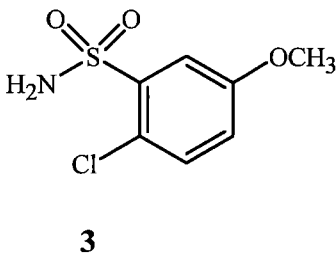
【0003】 本發明提供一種用於製備一式 1 化合物



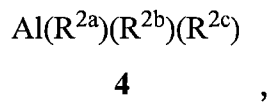
之方法，其包含(A)使一式 2 化合物



其中
R¹ 為 C₁-C₄ 烷基
與一式 3 化合物



及至少一種式 4 鋁試劑



其中
R^{2a}、R^{2b} 與 R^{2c} 各獨立為 H、Cl 或 C₁-C₄ 烷基
於一惰性溶劑存在下接觸以形成一第一反應產物，
(B)使該第一反應產物與一 C₁-C₄ 烷醇接觸以形成一第二反應產物
以及(C)使該第二反應產物與水及一質子酸接觸以產生該式 1 化合物。

【圖式簡單說明】

【0004】

圖 1 顯示化合物 1 之多形體形式 TS、XS 與 A 的 Cu(K α 1)-粉末 X 射線繞射圖型，其以絕對 X 射線強度（單位為計數值）對 2 θ 反射位置（單位為度數）作圖來顯示。

【實施方式】

【0005】 如本文中所使用，用語「包含」、「包括」、「具有」、「含有」、「特徵為」或其任何其他的變化，係意欲涵蓋非排他性的涵括，並受到任何明確表示的限制。例如，包含元素列表的組成物、混合物、製程、方法、物品或裝置不必僅限於那些元素，而是可以包括未明確列出的或該組成物、混合物、製程、方法、物品或裝置所固有的其他元素。

【0006】 連接詞「由……組成」則排除任何未明確說明的元素、步驟或成分。若是在申請專利範圍中出現，則此類詞語會將申請專利範圍封閉在所敘述者以外的材料包括，除了一般與其有關的雜質以外。當該連接詞「由……組成」出現在申請專利範圍主體的句子，而非緊接著序言，其只限制在該子句中提到的元素；其他元件並不排除於該項申請專利範圍之整體外。

【0007】 若申請人以開放式用語如「包含」定義一發明或其部分，則表示（除非另有說明）該敘述應解讀為亦以「主要由……所組成」或「由……所組成」描述該發明。

【0008】 此外，除非有相反的明確說明，「或」是指涵括性的「或」，而不是指排他性的「或」。例如：以下任一者即滿足條件 A

或 B：A 是真（或存在的）且 B 是偽（或不存在的），A 是偽（或不存在的）且 B 是真（或存在的），以及 A 和 B 都是真（或存在的）。

【0009】 同樣地，位於本發明之元素或成份之前的不定冠詞「一」及「一個」旨在非限制性地說明該元素或成份的實例數目（即出現數）。因此「一」或「一個」應理解為包括一個或至少一個，且該元素或成分的單數詞形也包括複數，除非該數目顯然是指單數。

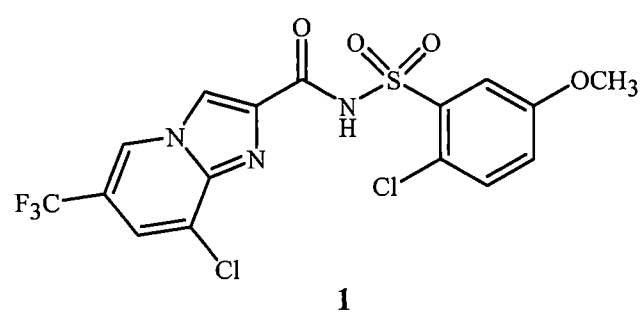
【0010】 用語「環境溫度」或「室溫」如本揭露中所用者，係指介於約 18°C 與約 28°C 間的溫度。

【0011】 用語「多形體」意指一化學化合物之一種特定結晶形式（亦即晶格結構），該化合物在固態時可存在為超過一種之結晶形式。

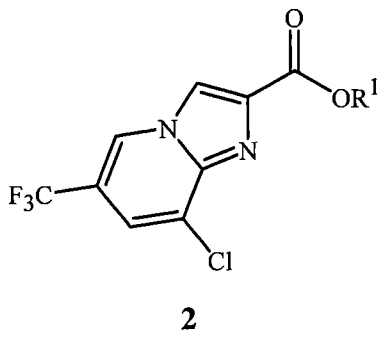
【0012】 在以上敘述中，用語「烷基」包括直鏈或支鏈烷基，例如甲基、乙基、正丙基、異丙基或不同之丁基異構物。鹵烷為部分或全部經鹵素原子（氟、氯、溴或碘）取代之烷。鹵烷的例子包括 CH_2Cl_2 、 $\text{ClCH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$ 與 CCl_3CH_3 。鹵化苯為部分或全部經鹵素原子（氟、氯、溴或碘）取代之苯。鹵化苯包括氯苯、1,2-二氯苯與溴苯。 $\text{C}_7\text{-C}_{10}$ 芳族烴為含有一個經烷基基團取代之苯環的化合物。 $\text{C}_7\text{-C}_{10}$ 芳族烴的例子為甲苯、二甲苯、乙苯與異丙苯（異丙基苯）。

本發明之實施例包括：

實施例 P.一種用於製備式 1 化合物



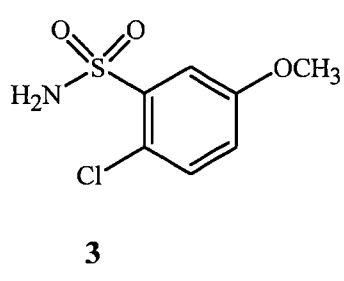
之方法，其包含(A)使一式 2 化合物



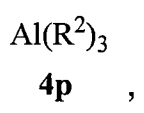
其中

R¹ 為 C₁-C₄ 烷基

與一式 3 化合物



及至少一種式 4p 鋁試劑



其中

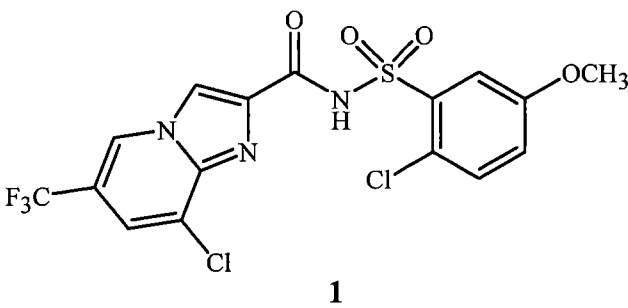
各 R^2 獨立為 H、Cl、 CH_3 、 CH_2CH_3 或 $CH_2CH(CH_3)_2$

於一惰性溶劑存在下接觸以形成一第一反應產物，

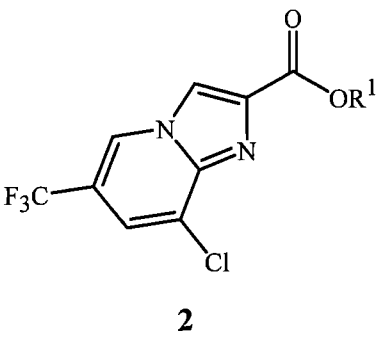
(B)使該第一反應產物與一 C_1 - C_4 烷醇接觸以形成一第二反應產物

以及(C)使該第二反應產物與水及一質子酸接觸以產生該式 1 化合物。

實施例 1.實施例 P 之方法或發明內容中所述用於製備該式 1 化合物



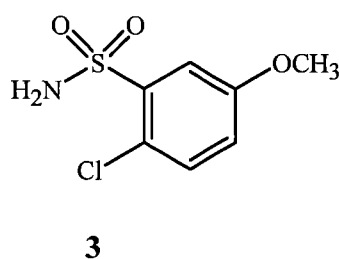
之方法，其包含(A)使一式 2 化合物



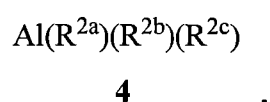
其中

R^1 為 C_1 - C_4 烷基

與一式 3 化合物



及至少一種式 4 鋁試劑



其中

R^{2a} 、 R^{2b} 與 R^{2c} 各獨立為 H、Cl 或 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷基

於一惰性溶劑存在下接觸以形成一第一反應產物，

(B)使該第一反應產物與一 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷醇接觸以形成一第二反應產物

以及(C)使該第二反應產物與水及一質子酸接觸以產生該式 1 化合物。

實施例 2.實施例 1 之方法，其中 R^1 為 CH_3 、 CH_2CH_3 、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 或 $\text{CH}_2(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$ 。

實施例 3.實施例 2 之方法，其中 R^1 為 CH_3 或 CH_2CH_3 。

實施例 4.實施例 3 之方法，其中 R^1 為 CH_2CH_3 。

- 實施例 5. 實施例 1 至 4 之任一者的方法，其中 R^{2a} 、 R^{2b} 與 R^{2c} 各獨立為 H、Cl、 CH_3 、 CH_2CH_3 或 $CH_2CH(CH_3)_2$ 。
- 實施例 5p. 實施例 1 至 4 之任一者的方法，其中各 R^2 獨立為 Cl、 CH_3 或 CH_2CH_3 。
- 實施例 6. 實施例 5p 之方法，其中各 R^2 獨立為 Cl 或 CH_2CH_3 。
- 實施例 7. 實施例 1 至 6 之任一者的方法，其中至少一種式 4 鋁試劑包含一或多種選自由 $ClAl(CH_2CH_3)_2$ 、 $Cl_2Al(CH_2CH_3)$ 、 $Al(CH_2CH_3)_3$ 、 $Al(CH_3)_3$ 、 $Al[CH_2CH(CH_3)_2]_3$ 與 $HAl[CH_2CH(CH_3)_2]_2$ 所組成之群組的化合物。
- 實施例 8. 實施例 7 之方法，其中該至少一種式 4 鋁試劑包含一或多種選自由 $ClAl(CH_2CH_3)_2$ 、 $Cl_2Al(CH_2CH_3)$ 與 $Al(CH_2CH_3)_3$ 所組成之群組的化合物。
- 實施例 9. 實施例 8 之方法，其中該至少一種式 4 鋁試劑包含 $ClAl(CH_2CH_3)_2$ 。
- 實施例 10. 實施例 1 至 9 之任一者的方法，其中該惰性溶劑包含一或多種選自由 C_1 - C_6 鹵烷、鹵化苯與 C_7 - C_{10} 芳族烴所組成之群組的溶劑。
- 實施例 11. 實施例 10 之方法，其中該惰性溶劑包含一或多種選自由甲苯、二甲苯、乙苯、異丙苯、1,2-二氯乙烷、二氯甲烷、1,1,1-三氯乙烷、氯苯、1,2-二氯苯與正氯丁烷所組成之群組的溶劑。

實施例 12.實施例 11 之方法，其中該惰性溶劑包含甲苯。

實施例 12a.實施例 11 之方法，其中該惰性溶劑包含正氯丁烷。

實施例 12b.實施例 11 之方法，其中該惰性溶劑包含一或多種選自由 1,2-二氯乙烷、二氯甲烷與正氯丁烷所組成之群組的溶劑。

實施例 12c.實施例 12b 之方法，其中該惰性溶劑包含一或多種選自由 1,2-二氯乙烷、二氯甲烷所組成之群組的溶劑。

實施例 12d.實施例 12c 之方法，其中該惰性溶劑包含 1,2-二氯乙烷。

實施例 12e.實施例 12c 之方法，其中該惰性溶劑包含二氯甲烷。

實施例 13.實施例 1 至 12e 之任一者的方法，其中在步驟(A)中該溫度係在 20 至 150°C 的範圍。

實施例 14.實施例 13 之方法，其中在步驟(A)中該溫度係在 50 至 100°C 的範圍。

實施例 15.實施例 14 之方法，其中在步驟(A)中該溫度係在 60 至 80°C 的範圍。

實施例 16.實施例 1 至 15 之任一者的方法，其中在步驟(A)中該溫度係在 50 至 100°C 的範圍，該惰性溶劑包含二氯甲烷，並且該惰性溶劑上之壓力係在 100 至 700 kPa 的範圍。

實施例 16a.實施例 1 至 16 之任一者的方法，其中在步驟(A)中，使該式 2 化合物與該式 3 化合物於一惰性溶劑存在下合併，接著將該式 4 鋁試劑加入。

- 實施例 17.實施例 1 至 16a 之任一者的方法，其中該式 **2** 化合物對該式 **3** 化合物的莫耳比例係在 1.1:1.0 至 1.0:1.1 的範圍。
- 實施例 18.實施例 17 之方法，其中該式 **2** 化合物對該式 **3** 化合物的莫耳比例為 1.0:1.0。
- 實施例 19.實施例 1 至 18 之任一者的方法，其中該式 **2** 化合物對該鋁試劑的莫耳比例係在 1.0:1.0 至 1.0:1.5 的範圍。
- 實施例 20.實施例 19 之方法，其中該式 **2** 化合物對該鋁試劑的莫耳比例為 1.0:1.1。
- 實施例 21.實施例 1 至 20 之任一者的方法，其中在步驟(B)中該 C₁-C₄ 烷醇包含一或多種選自由甲醇、乙醇、正丙醇、異丙醇、正丁醇、異丁醇與二級丁醇所組成之群組的烷醇。
- 實施例 22.實施例 21 之方法，其中在步驟(B)中該 C₁-C₄ 烷醇包含一或多種選自由甲醇、乙醇、正丙醇或異丙醇所組成之群組的烷醇。
- 實施例 23.實施例 22 之方法，其中在步驟(B)中該 C₁-C₄ 烷醇包含異丙醇。
- 實施例 24.實施例 1 至 23 之任一者的方法，其中在步驟(B)中該 C₁-C₄ 烷醇對該式 **2** 化合物的莫耳比例係在 2.5:1.0 至 1.8:1.0 的範圍。
- 實施例 25.實施例 24 之方法，其中在步驟(B)中該 C₁-C₄ 烷醇對該式 **2** 化合物的莫耳比例為 2.0:1.0。

實施例 26.實施例 1 至 25 之任一者的方法，其中在步驟(B)中該溫度係在 20 至 80°C 的範圍。

實施例 27.實施例 26 之方法，其中在步驟(B)中該溫度係在 50 至 80°C 的範圍。

實施例 28.實施例 1 至 27 之任一者的方法，其中在步驟(C)中該質子酸包含一或多種選自由乙酸、氫氯酸、檸檬酸、甲酸與硫酸所組成之群組的質子酸。

實施例 29.實施例 28 之方法，其中在步驟(C)中該質子酸包含乙酸。

實施例 30.實施例 1 至 29 之任一者的方法，其中在步驟(C)中該溫度係在 20 至 30°C 的範圍。

實施例 31.實施例 1 至 30 之任一者的方法，其中在步驟(C)中該質子酸對該式 2 化合物的莫耳比例係在 3.0:1.0 至 2.0:1.0 的範圍。

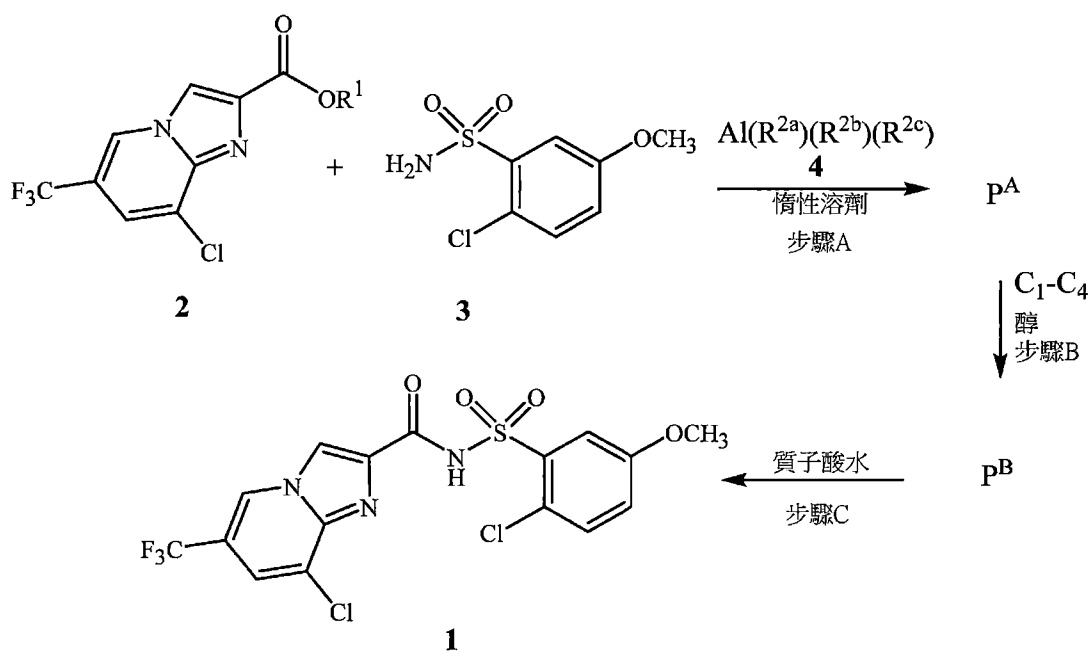
實施例 32.實施例 31 之方法，其中在步驟(C)中該質子酸對該式 2 化合物的莫耳比例為 2.5:1.0。

【0013】 本發明之實施例（包括以上實施例 P 與 1-32）以及任何其他本說明書中所述之實施例可用任何方式加以組合，並且對於實施例中之變項的描述不僅適用於式 1 化合物，亦適用於可用來藉由此方法製備式 1 化合物的起始化合物與中間化合物。在本發明之實施例中，將對於式 4 之指涉視為亦指涉式 4p。

【0014】 除非另有指明，在下列流程 1 中，式 2 與 4 化合物中之 R^1 與 R^2 的定義係如同以上於發明內容與實施例說明中所定義者。

【0015】 在本發明之方法中，使一式 2 化合物與一式 3 化合物於一式 4 鋁試劑存在下反應，然後用一醇與酸水溶液處理後形成式 1 化合物。本發明之方法的步驟(A)包含使一式 2 化合物與一式 3 化合物於至少一種的式 4 鋁試劑存在下偶合以形成一第一反應產物。在步驟(B)中，將一反應產物（即 P^A ）用一 C_1 - C_4 烷醇來處理以形成一第二反應產物。在步驟(C)，將該第二反應產物（即 P^B ）用一質子酸在水中處理以產生該式 1 化合物，如流程 1 中所示。

流程 1



【0016】 通常未將該第一反應產物 P^A 與該第二反應產物 P^B 分離出來但據信它們為鋁錯合物。將含 P^A 之反應混合物直接用於步驟(B)中並且將含 P^B 之反應混合物直接用於步驟(C)。

【0017】 可用於在步驟(A)中偶合式 **2** 化合物與式 **3** 化合物之化合物 **4** 的鋁試劑的例子包括但不限於 $\text{ClAl}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$ 、 $\text{Cl}_2\text{Al}(\text{CH}_2\text{CH}_3)$ 、 $\text{Al}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_3$ 、 $\text{Al}(\text{CH}_3)_3$ 、 $\text{Al}[\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2]_3$ 與 $\text{HAl}[\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2]_2$ 。對於步驟(A)之偶合特別有用的鋁試劑為 $\text{ClAl}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$ ，即氯化二乙基鋁(diethylaluminum chloride)。

【0018】 鋁試劑對於流程 1 之程序中存在的空氣與水皆為敏感。許多者（例如氯化二乙基鋁）皆具發火性，並且會於空氣與水存在下自燃。因此本方法較佳為在一實質無氧與水之溶劑中進行。可用於獲得無氧溶劑之標準技術包括例如在一惰性氣氛（如氮或氬）中回流或蒸餾該溶劑，或者以一惰性氣體（如氮或氬）鼓泡該溶劑。可使用標準乾燥劑例如分子篩、碳酸鉀與硫酸鎂。

【0019】 步驟(A)中式 **2** 化合物與式 **3** 化合物之偶合可在惰性溶劑中達成，惰性溶劑例如 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 鹵烷、鹵化苯與 $\text{C}_7\text{-C}_{10}$ 芳族烴。這些類型溶劑的例子包括但不限於甲苯、二甲苯、乙苯、異丙苯、1,2-二氯乙烷、二氯甲烷、1,1,1-三氯乙烷、氯苯、1,2-二氯苯與正氯丁烷。對於此偶合特別有用之溶劑為甲苯、正氯丁烷、1,2-二氯乙烷與二氯甲烷。鹵烷溶劑（例如正氯丁烷、1,2-二氯乙烷與二氯甲烷）為特別有用者，因為可自其中將式 **1** 化合物以非溶劑合形式（多形體形式 A）分離出來。

【0020】 步驟(A)中式 **2** 化合物與式 **3** 化合物之偶合可在廣泛範圍的溫度下進行，即在 20 至 150°C 範圍中的溫度。50 至 100°C 範圍中的溫度為尤其有用者。60 至 80°C 範圍中的溫度為特別有用者。

【0021】 反應在二氯甲烷（沸點 40°C）中在大氣壓力下會花費約 24 小時以達到完成。為了要降低在二氯甲烷中的反應時間，可使反應在高於沸點的反應溫度（50 至 100°C）下在 100 至 700 kPa（約 15 至 100 psi）的中等壓力下進行。反應時間在較高溫度下遠為較短（1 至 3 小時）。可使用程序化學技術領域中所習知的標準工程技術與設備，來使反應容器維持在此範圍中之溫度與壓力下。

【0022】 在步驟(A)中，該式 2 化合物對該式 3 的莫耳比例係在 1.1:1.0 至 1.0:1.1 的範圍。該式 2 化合物對該式 3 化合物之一尤其有用莫耳比例為 1.0:1.0。

【0023】 在步驟(A)中，該式 2 化合物對該式 4 鋁試劑的莫耳比例係在 1.0:1.0 至 1.0:1.5 的範圍。該式 2 化合物對該式 3 化合物之一尤其有用莫耳比例為 1.0:1.1。

【0024】 流程 1 之步驟(A)可使用標準工程常規操作來進行。較佳為將試劑在無氧環境中置入反應容器中。可使用用於獲得無氧環境之標準技術，包括例如抽氣(evacuating)反應容器並以一惰性氣體再度加壓至大氣壓力。此方法可重複兩次以上以進一步降低反應容器中存在的氧。

【0025】 本發明步驟(A)中之式 2、3 與 4 試劑可用各種不同的次序來合併。一尤其有用之方法為使該式 2 化合物與該式 3 化合物於一惰性溶劑存在下合併接著加入該式 4 鋁試劑。該鋁試劑的加入速率可為慢到足以將溫度維持在 60 至 80°C 的範圍。在加入該鋁試劑 4 後，該反應混合物典型為一需要有效率攪拌之稠漿體。

【0026】 在步驟(B)中，將該第一反應產物（即 P^A ）用一 C_1 - C_4 烷醇來處理，例如甲醇、乙醇、正丙醇、異丙醇、正丁醇、異丁醇或二級丁醇。尤其有用之溶劑為甲醇、乙醇、正丙醇或異丙醇。一特別有用之烷醇為異丙醇。

【0027】 在步驟(B)中，該 C_1 - C_4 烷醇對該式 **2** 化合物的莫耳比例係在 2.5:1.0 至 1.8:1.0 的範圍。一尤其有用之該 C_1 - C_4 烷醇對該式 **2** 化合物的莫耳比例為 2.0:1.0。

【0028】 步驟(B)中將該第一反應產物 P^A 用一 C_1 - C_4 烷醇處理可在廣泛範圍的溫度下進行，即在 20 至 80°C 範圍中的溫度。50 至 80°C 範圍中的溫度為尤其有用者。

【0029】 在步驟(C)中，將該第二反應產物（即 P^B ）用一質子酸於水存在下處理。質子酸的例子包括但不限於乙酸、氫氯酸、檸檬酸、甲酸與硫酸。一尤其有用之酸為乙酸。

【0030】 在步驟(C)中，該質子酸對該式 **2** 化合物的莫耳比例係在 3.0:1.0 至 2.0:1.0 的範圍。一尤其有用之該質子酸對該式 **2** 化合物的莫耳比例為 2.5:1.0。

【0031】 步驟(C)中將該第二反應產物 P^B 用一質子酸處理可在 20 至 30°C 的溫度範圍中進行。

【0032】 反應進展可藉由現有方法來監測，例如 HPLC 與等分試樣的 1H NMR 分析。

【0033】 本發明步驟(A)中所用之式 2 化合物與式 3 化合物皆如 PCT 專利公開案第 WO 2010/129500 號中所述者來製備。許多種式 4 鋁試劑皆為市售可得者。

【0034】 可選擇地藉由該項技術領域中習知的標準技術來將式 1 化合物分離出來，這些標準技術包括過濾、萃取、蒸發與結晶。因為該式 1 化合物在環境溫度下為固體，最容易的是可藉由過濾將其分離出來，可選擇地接著用水及/或一有機溶劑（二甲苯、甲苯、正氯丁烷）洗滌。額外產物可藉由下列方式而分離出來，即在減壓下濃縮濾液、在一有機溶劑中漿化所生成的殘餘物、過濾然後可選擇地用水及/或一有機溶劑（二甲苯、甲苯、正氯丁烷）洗滌。該固體產物可進一步藉由自一適當有機溶劑再結晶而進一步純化。

【0035】 化合物 1 之固態可製備為超過一種的固體形式。這些固體形式包括一非晶固體形式，其中分子位置並無長程規則性（例如發泡體及玻璃體）。這些固體形式亦包括結晶形式，其中構成分子係以在三維方向延伸的規則重複式樣排列。用語「多形體」意指一化學化合物之一種特定結晶形式，該化合物在固態時可存在為超過一種之結晶結構（例如晶格類型）。本發明中之化合物 1 的結晶形式涉及單一多形體（即單晶形式）。多形體可以在化學、物理和生物特性上有所不同，像是晶體形狀、密度、硬度、顏色、化學穩定性、熔點、吸濕性、懸浮率、溶解度、溶解速率和生物利用度。熟習該項技術者將會明瞭，化合物 1 之一多形體相對於化合物 1 之另一多形體或多形體混合物，可展現出有益的效果（例如，適合製備有用

的配方、穩定性、改進生物效能)。關於化學安定性、可過濾性、溶解度、吸濕性、熔點、固體密度與可流動性的差異，可對於製造方法與配方的開發以及線蟲防治效力造成顯著影響。

【0036】 指定為多形體形式 TS 的一種化合物 1 結晶多形體形式為 1:1 (莫耳比例) 甲苯溶劑合物。多形體形式 TS 可藉由 X 射線粉末繞射法來特徵化。

【0037】 化合物 1 之多形體形式 TS 的粉末 X 射線繞射圖型係示於圖 1 中。相對應的 2θ 值係表列於特徵化實例 1 的表 1 中。化合物 1 之多形體形式 TS 可藉由一具有至少下列 2θ 反射位置 (單位為度數) 的室溫粉末 Cu(Kα1) X 射線繞射圖型來識別

2θ	2θ
28.913	22.429
26.942	20.325
25.672	19.053
24.451	18.603
23.316	12.871

【0038】 多形體形式 TS 可在化合物 1 的製備期間自其起始材料於甲苯溶劑存在下直接製備，如製備實例 1 中所描述者。

【0039】 化合物 1 之第二結晶多形體形式係指定為多形體形式 A。此固體形式為非溶劑化的。多形體形式 A 可藉由其粉末 X 射線繞射圖型來特徵化。

【0040】 化合物 1 之多形體形式 A 的粉末 X 射線繞射圖型係示於圖 1 中。相對應的 2θ 值係表列於特徵化實例 2 的表 2 中。化合物

1 之多形體形式 A 可藉由一具有至少下列 2θ 反射位置(單位為度數) 的室溫粉末 Cu(Kα1) X 射線繞射圖型來識別

2θ	2θ
30.367	25.973
29.131	25.604
27.995	24.285
27.611	23.582
26.49	19.789

【0041】 多形體形式 A 可製備自多形體形式 TS，如製備實例 2 中所描述者。

【0042】 多形體形式 A 亦可在化合物 1 製備期間自其起始材料於正氯丁烷溶劑存在下直接製備，如製備實例 3 中所描述者。

【0043】 指定為多形體形式 XS 之化合物 1 的第三結晶多形體形式為一二甲苯溶劑合物。多形體形式 XS 可藉由其粉末 X 射線繞射圖型來特徵化。

【0044】 化合物 1 之多形體形式 XS 的粉末 X 射線繞射圖型係示於圖 1 中。相對應的 2θ 值係表列於特徵化實例 3 的表 3 中。化合物 1 之多形體形式 XS 可藉由一具有至少下列 2θ 反射位置（單位為度數）的室溫粉末 Cu(Kα1) X 射線繞射圖型來識別

2θ	2θ
30.767	24.836
28.964	24.100
28.045	23.499
26.324	22.397
25.621	19.906

【0045】 多形體形式 XS 可在化合物 1 的製備期間自其起始材料於二甲苯溶劑存在下直接製備，如製備實例 4 中所描述者。

【0046】 即使沒有進一步的闡述，相信使用上述說明的熟習該項技術者仍能夠最大程度地利用本發明。因此，下面的實例應理解為僅僅是說明性的，而且不管是以任何方式，都不作為此處揭露內容的限制。實例中所使用的縮寫如下：rpm 為每分鐘的轉數，pXRD 為粉末 X 射線繞射，wt%為以 HPLC（使用校準標準品）所量得的重量百分比，a%為以 HPLC 在 230 nm 的波長下所量得的面積百分比。

【0047】 製備實例中所使用的分析方法係描述於下文或特徵化實例中。

粉末 X 射線繞射(p-XRD)

【0048】 粉末 X 射線繞射係用來識別化合物 1 之各式樣本的晶相。數據係以 Philips X'PERT 自動粉末繞射計(Model 3040)來獲得。由銅陽極 X 射線源所產生的輻射包括 Cu-K(alpha1)、Cu-K(alpha2)與 Cu-K(beta)。繞射計配備有鎳濾光片，其會濾除 Cu-K(beta)輻射而在原始數據中留下 Cu-K(alpha1)與 Cu-K(alpha2)。源自 Cu-K(alpha2)的峰會在 Jade Software (MDI/Jade 軟體版本 9.1) 的搜尋峰(find peaks)常式期間移除，而留下所列出之來自 Cu-K(alpha1)的峰。國際

X 射線結晶學表(International Tables for X-ray Crystallography)中所列出的 Cu-K(alpha1)或 Cu(K α 1)輻射波長為 0.154056 nm。

高效液相層析術(HPLC)

【0049】 HPLC 分析係使用 Hewlett Packard 1100 系列 HPLC 系統來執行，該系統具備 DAD/UV 偵測器與逆相管柱(Agilent Eclipse XDB-C8 (4.6 × 150) mm, 5 μ m, Part. No. 993967-906)。流率為 1.0 mL/min，分析時間 25 min，注射體積 3.0 μ L，而管柱溫度為 40°C。動相 A 為 0.075%正磷酸(aq)而動相 B 為乙腈(HPLC 級)。關於 wt% 測定，測試樣本的濃度均對標準品進行校正，並且 a%純度記述係得自樣本層析圖。出現在空白樣本的峰未被積分，所有其他的峰均被積分且 a%純度記述係得自樣本層析圖。關於測定 wt%，測試樣本的濃度均對標準樣品進行校正。

質子 - 核磁共振(^1H NMR)

【0050】 質子-NMR 分析係在 Bruker Advance 300/400 儀器上執行。操作頻率為 400 MHz，譜頻範圍 0-16 ppm，延遲時間 2 秒，12 μ s 脈寬，掃描的最小數量為 8。樣本係藉由下列方法製備：稱量約 0.01 g 的樣本或參考標準品，加入 0.6 mL 的 DMSO-d₆以溶解內容物並轉移至 NMR 管中。氘化 DMSO (DMSO-d₆) 係得自劍橋同位素實驗室(Cambridge Isotope Laboratory)。 ^1H NMR 光譜係以四甲

基矽烷作為內部標準的低場化學位移（單位：ppm）來記述；「s」代表單峰，「d」代表雙重峰而「dd」代表雙重雙重峰。

製備實例 1

8-氯-*N*-[(2-氯-5-甲氧苯基)磺醯基]-6-(三氟甲基)-咪唑并[1,2-*a*]吡啶
-2-甲醯胺之甲苯溶劑合物形式（形式 TS）的製備

【0051】 在 60 分鐘的期間內將 8-氯-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2,*a*]吡啶-2-甲酸乙酯（請參見 PCT 專利公開案第 WO 2010/129500 以瞭解其製備）（10 g，33.7 mmol，基於 HPLC wt% = 98.9%）與 2-氯-5-甲氧基苯磺醯胺（請參見 PCT 專利公開案第 WO 2010/129500 號以瞭解其製備）（8 g，35.9 mmol，1.05 equiv）在甲苯（70 mL）中的經攪拌漿體在 23°C 下在氮氣下加熱至 55°C。在約 10 分鐘內於此漿體中在氮氣下加入在甲苯中的 1M 氯化二乙基鋁（34 mL，33.7 mmol，1 equiv）。加入氯化二乙基鋁會造成約 10°C 的溫度升高及中度發泡現象。在加入氯化二乙基鋁完成後，在 30 分鐘的期間內將反應混合物的溫度調整至 75°C。利用有效率攪拌使反應混合物在 73-75°C 下保持 4 小時，在此期間其會變為極稠漿體。在約 4 小時後，HPLC 分析指出剩下 <1 面積% 的 8-氯-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2,*a*]吡啶-2-甲酸乙酯。將異丙醇（5.2 mL，68.3 mmol，2 equiv）加入然後使混合物冷卻至 20-25°C。接著在 1 小時的期間內將 10% 乙酸水溶液（47 mL，85.4 mmol，2.5 equiv）在 20-35°C 下加入。將反應保持在 25°C 下額外 1 小時接著過濾、用水（80 ml）與甲苯（20 mL）依序洗滌然後抽乾 5 小時。

將固體產物在真空烘箱中在 80°C 下進一步乾燥 90 小時以產生呈灰白色固體之標題化合物(13.7 g)，其純度= 98.6 a% (以 HPLC)；檢定= 97.9 wt% (以 HPLC)。

【0052】 ^1H -NMR 與化合物 1[(DMSO- d_6) δ 3.86 (s, 3H), 7.30 (d, 1H), 7.57 (dd, 1H), 7.64 (d, 1H), 7.96 (d, 1H), 8.84 (s, 1H), 9.34 (d, 1H)] (含甲苯) 一致。甲苯與化合物 1 的莫耳比例為 1，指示為 1:1 甲苯溶劑合物。多形體形式 TS 係以其粉末 X 射線繞射圖型來特徵化 (請參見特徵化實例 1)。

製備實例 2

將化合物 1 的甲苯溶劑合物形式轉化為形式 A

【0053】 於 500 mL 三頸圓底燒瓶 (配備有頂置攪拌器、油浴、迪安-斯塔克(Dean-Stark)裝置與溫度探針) 中倒入 25 g 的化合物 1 (甲苯含量= 17.3 wt%) 與 25°C 下的水(75 mL)。將所生成的反應物料加熱至 95°C (反應物料溫度) 然後維持在 95-96°C 下經過 5 小時的期間，同時以約 850 rpm 攪拌。將收集自迪安-斯塔克裝置的水再循環以維持約略恆定的反應體積，同時自反應混合物移除甲苯。在約 3 小時後即未觀察到甲苯進一步蒸餾出來。在攪動下自反應物料採取漿體樣本。以 GC 分析測定漿體的甲苯與乙酸乙酯含量，分別為 56 ppm 與 17 ppm。自反應混合物採取約 10 mL 的樣本、將其冷卻至 25°C、過濾然後在布赫納(Büchner)漏斗上真空乾燥 15 分鐘。濕濾餅顯示約 429 ppm 的甲苯與 36 ppm 的乙酸乙酯。將濕濾餅在真

空烘箱中在 55°C 下 (8-15 kPa 絕對壓力) 乾燥約 1 小時以提供標題化合物。

【0054】 ^1H -NMR 與化合物 1[(DMSO- d_6) δ 3.86 (s, 3H), 7.30 (d, 1H), 7.57 (dd, 1H), 7.64 (d, 1H), 7.96 (d, 1H), 8.84 (s, 1H), 9.34 (d, 1H)] (為非溶劑合形式) 一致。多形體形式 A 係以其粉末 X 射線繞射圖型來特徵化 (請參見特徵化實例 2)。

【0055】 因為來自反應物料的樣本部分指出有轉化為形式 A，將整體反應物料過濾、在真空烘箱 (8-15 kPa 絕對壓力) 中在 55°C 下乾燥 1 小時以提供額外標題化合物。

製備實例 3

8-氯-*N*-[(2-氯-5-甲氧苯基)-磺醯基]-6-(三氟甲基)-咪唑并[1,2-*a*]吡啶-2-甲醯胺之多形體形式 A 的直接製備

【0056】 將 8-氯-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2,*a*]吡啶-2-甲酸乙酯 (3.0 g, 10.3 mmol) 與 2-氯-5-甲氧基苯磺醯胺 (2.39 g, 10.8 mmol, 1.05 equiv) 在正氯丁烷 (45 mL) 中的經攪拌漿體在氮氣下加熱至 50°C。於此漿體中加入純氯化二乙基鋁 (1.40 mL, 11.3 mmol)。在加入氯化二乙基鋁完成後，將反應混合物的溫度調整至 65-70°C 然後在此溫度下保持 4.5 小時。將額外一份的正氯丁烷 (12 mL) 加入然後持續在 70°C 下加熱額外 1.5 小時。將異丙醇 (1.6 mL, 20.5 mmol, 2 equiv) 在 70°C 下加入然後將所生成的混合物攪拌 5 分鐘。接著在 10 分鐘的期間內在 60-65°C 下將 10% 乙酸水溶液 (15 mL, 25.6 mmol, 2.5 equiv) 加

入。讓反應冷卻至室溫接著攪拌整夜。將所生成的固體濾出、用水(12 mL)接著正氯丁烷(12 mL)洗滌然後抽乾。將固體產物在真空烘箱中在 50-60°C 下進一步乾燥以產生標題化合物(4.09 g, 85.2%)。粉末 X 射線繞射數據符合化合物 **1** 之形式 A，如在特徵化實例 2 中所示者。

製備實例 4

8-氯-*N*-[(2-氯-5-甲氧苯基)磺醯基]-6-(三氟甲基)-咪唑并[1,2-*a*]吡啶
-2-甲醯胺之二甲苯溶劑合物形式 (形式 XS) 的製備

【0057】 將 8-氯-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-*a*]吡啶-2-甲酸乙酯(5.0 g, 17.1 mmol)與 2-氯-5-甲氧基苯磺醯胺(3.98 g, 17.9 mmol)在二甲苯(60 mL)中的經攪拌漿體在 23°C 下在氮氣下加熱至 60°C。在約略 5 分鐘內於此漿體中加入純氯化二乙基鋁(2.4 mL, 18.8 mmol)。加入氯化二乙基鋁會造成約 15°C 的溫度升高及中度發泡現象。加熱持續 1.5 小時。接著用二甲苯(5 mL)稀釋反應混合物然後在 60°C 下加熱額外 2 小時。將反應混合物冷卻至 53°C。將異丙醇(2.6 mL, 34.17 mmol)加入然後將反應混合物冷卻至 20-25°C。接著在 30 分鐘的期間內將氫氯酸(2N, 22 mL, 42.7 mmol)加入。接著將反應過濾、依序用水(20 mL)與二甲苯(10 mL)洗滌以產出一固體。將一部分的固體產物(1.5 g)漿化於乙酸(0.75 mL)與水(15 mL)的混合物中、伴隨有效率攪拌加熱至 75°C 然後在此溫度下保持 4 小時。將反應混合物熱濾

然後用水(6 mL)洗滌濾出的固體，接著使固體在真空烘箱中在 45°C 下乾燥整夜以產生呈灰白色固體的標題化合物(0.91 g)。

【0058】 ^1H -NMR 與化合物 1[(DMSO- d_6) δ 3.86 (s, 3H), 7.30 (d, 1H), 7.57 (dd, 1H), 7.64 (d, 1H), 7.96 (d, 1H), 8.84 (s, 1H), 9.34 (d, 1H)] (含二甲苯)一致。多形體形式 XS 係以其粉末 X 射線繞射圖型來特徵化 (請參見特徵化實例 3)。

製備實例 5

8-氯-*N*-[(2-氯-5-甲氧苯基)-磺醯基]-6-(三氟甲基)-咪唑并[1,2-*a*]吡啶-2-甲醯胺之多形體形式 A 的直接製備

【0059】 在約 5 分鐘內於 8-氯-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2,*a*]吡啶-2-甲酸乙酯 (請參見 PCT 專利公開案第 WO 2010/129500 號以瞭解其製備) (8 g, 27.3 mmol) 與 2-氯-5-甲氧基苯磺醯胺) (請參見 PCT 專利公開案第 WO 2010/129500 以瞭解其製備) (6.4 g, 28.7 mmol, 1.05 equiv) 在 1,2-二氯乙烷(41 mL)中的經攪拌漿體中在 22°C 下在氮氣下加入氯化二乙基鋁(4 mL, 31.9 mmol, 1.18 equiv)。加入氯化二乙基鋁會造成約 23°C 的溫度升高及中度發泡現象。在加入氯化二乙基鋁完成後，將反應混合物的溫度調整至 75°C。利用有效率攪拌使反應混合物在 75°C 下保持 1.5 小時，在此期間其會變為灰白色漿體。在約 1.5 小時後，HPLC 分析指出剩下 <1 面積%的 8-氯-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2,*a*]吡啶-2-甲酸乙酯。接著將 10%乙酸水溶液(41 mL, 68.3 mmol, 2.5 equiv)加入導致一些泡沫，然後反應物料轉變為

稠漿體接著變為清澈雙相溶液。接著使反應物料冷卻至 45°C 然後兩相會分離。接著將有機相連同額外 1,2-二氯乙烷(20 mL)轉移至夾套反應器，二氯乙烷係用來溶解一些沉澱固體。將有機相加熱以在大氣壓力下蒸餾出 1,2-二氯乙烷。在收集約 30 ml 的餾出物後，將乙酸(17 mL)加至夾套反應器然後繼續蒸餾。在反應器的溫度達到 102°C 時，將水(64 mL)加至其中然後繼續蒸餾。在收集另一份 30 mL 的餾出物後，將水（約 40 mL）加至反應器，結束蒸餾然後使批料降至室溫。接著將批料溫熱至 75°C 然後保持攪拌約 5.5 小時。接著將批料冷卻至室溫然後過濾。將濾餅用水(20 ml)洗滌。將固體產物分成兩份，使較大的一份在真空烘箱中在 80°C 下乾燥 16 小時，並使較小的一份風乾 16 小時以提供標題化合物（分別為 9.98 g 與 1.48 g），合併的產率為 89.6%而純度= 96.7 a%（以 HPLC）。風乾與真空乾燥的產物皆符合多形體形式 A。多形體形式 A 係以其粉末 X 射線繞射圖型來特徵化（請參見特徵化實例 2）。

製備實例 6

8-氯-N-[(2-氯-5-甲氧苯基)-磺醯基]-6-(三氟甲基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-2-甲醯胺之多形體形式 A 的直接製備

【0060】 在約 1 分鐘內於 8-氯-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2,a]吡啶-2-甲酸乙酯（請參見 PCT 專利公開案第 WO 2010/129500 號以瞭解其製備）(3 g, 10.3 mmol)與 2-氯-5-甲氧基苯磺醯胺（請參見 PCT 專利公開案第 WO 2010/129500 以瞭解其製備）(2.4 g, 10.8 mmol, 1.05

equiv)在二氯甲烷(24 mL)中的經攪拌漿體中在 17°C 下在氮氣下加入氯化二乙基鋁(1.5 mL, 12.0 mmol, 1.16 equiv)。加入氯化二乙基鋁會造成約 13°C 的溫度升高及氣體逸出。在加入氯化二乙基鋁完成後，將反應混合物的溫度調整至 40°C 然後批料會變為灰白色漿體。使反應混合物在 40°C 下保持攪拌約 24 小時。HPLC 分析(在 24 小時後)指出剩下 3.6 面積%的 8-氯-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-甲酸乙酯。將異丙醇(1.6 mL)與庚烷(12 mL)分別加至反應，導致更稠漿體形成。接著將 10%乙酸水溶液(15 mL, 25.6 mmol, 2.5 equiv)加入，導致強烈放熱。使反應物料在 20-25°C 下保持約 1.5 小時然後過濾，接著用水(12 mL)洗滌濾餅。將固體產物分成兩份，使較大的一份在真空烘箱中在 80°C 下乾燥 16 小時，並使較小的一份風乾 16 小時以提供標題化合物(分別為 2.8 g 與 0.95 g)，合併的產率為 86.8%。真空乾燥的產物符合多形體形式 A 而風乾的一份則不符合。多形體形式 A 係以其粉末 X 射線繞射圖型來特徵化(請參見特徵化實例 2)。

特徵化實例 1

化合物 1 之多形體形式 TS (BA9507)的 X 射線粉末繞射圖型

【0061】 使用粉末 X 射線繞射來特徵化化合物 1 之甲苯溶劑化合物多形體形式(多形體形式 TS)。數據係以 Philips X'PERT 自動粉末繞射計(Model 3040)來獲得。該繞射計配備有自動可變防散射器及發散狹縫、X'Celerator RTMS 偵檢器及 Ni 濾光片。輻射為 Cu-K(alpha) (45 kV, 40 mA)。數據係在室溫下利用 θ - θ 幾何中具有

0.02 度之等效步級（equivalent step size）及每步 320 秒之計數時間的連續掃描從 3 到 50 度 2 θ 收集而得。視需要將樣本以瑪瑙研鉢及杵輕輕研磨，並在低背景值的矽標本載台上準備成一粉末狀材料薄層。使用 MDI/Jade 9.1 版本軟體以 International Committee for Diffraction Data 資料庫 PDF4+ 2008 來進行相鑑定。化合物 **1** 之形式 TS 的 Cu-K(alpha) X 射線繞射峰係使用 MDI/Jade 「Find Peaks」常式來計算而得，並且係列示於表 1 中。

表 1

化合物 **1** 之多形體形式 TS 的 2 θ X 射線繞射峰（單位為度數）

2 θ	2 θ	2 θ	2 θ	2 θ	2 θ	2 θ
6.889	14.508	18.603	24.451	32.222	36.906	42.015
8.608	14.908	19.053	25.672	32.671	37.452	43.869
9.997	15.728	20.325	26.942	33.561	38.323	45.173
11.433	16.481	21.643	27.945	33.994	39.057	46.092
12.871	16.998	22.429	28.913	34.528	40.711	47.514
13.606	17.433	23.316	30.951	36.114	41.548	48.148

特徵化實例 2

化合物 **1** 之多形體形式 A 的 X 射線粉末繞射

【0062】 粉末 X 射線繞射係用來識別化合物 **1** 之各式樣本的晶相。數據係以 Philips X’PERT 自動粉末繞射計(Model 3040)來獲得。該繞射計配備有自動可變防散射器及發散狹縫、X’Celerator RTMS 偵檢器及 Ni 濾光片。輻射為 Cu-K(alpha) (45 kV, 40 mA)。數據係在室溫下利用 θ - θ 幾何中具有 0.02 度之等效步級(equivalent step size)

及每步 320 秒之計數時間的連續掃描從 3 到 50 度 2 θ 收集而得。視需要將樣本以瑪瑙研鉢及杵研磨，並在低背景值的非晶二氧化矽標本載台上準備成一粉末狀材料薄層。使用 MDI/Jade 9.1 版本軟體以 International Committee for Diffraction Data 資料庫 PDF4+ 2008 來進行相鑑定。化合物 1 之形式 A 的 Cu-K(alpha)射線繞射峰係使用 MDI/Jade 「Find Peaks」常式來計算而得，並且係列示於表 2 中。

表 2

化合物 1 之多形體形式 A 的 2 θ X 射線繞射峰（單位為度數）

2 θ	2 θ	2 θ	2 θ	2 θ	2 θ	2 θ
11.651	21.026	25.973	30.652	36.967	42.451	47.813
12.854	21.543	26.490	31.905	37.703	42.935	48.167
13.705	23.097	27.308	32.657	37.956	43.538	48.648
14.056	23.582	27.611	33.042	38.607	44.089	49.118
15.426	24.285	27.995	34.629	38.992	44.740	49.502
18.286	24.584	29.131	35.028	39.875	45.926	
18.836	24.954	29.764	35.614	40.443	46.644	
19.789	25.604	30.367	35.982	41.632	47.279	

特徵化實例 3

化合物 1 之多形體形式 XS 的 X 射線粉末繞射

【0063】 使用粉末 X 射線繞射來特徵化化合物 1 的二甲苯溶劑化合物多形體形式（多形體形式 XS）。數據係以 Philips X’PERT 自動粉末繞射計(Model 3040)來獲得。該繞射計配備有自動可變防散射器及發散狹縫、X’Celerator RTMS 偵檢器及 Ni 濾光片。輻射為 Cu-K(alpha) (45 kV, 40 mA)。數據係在室溫下利用 θ - θ 幾何中具有

0.02 度之等效步級 (equivalent step size) 及每步 320 秒之計數時間的連續掃描從 3 到 50 度 2θ 收集而得。視需要將樣本以瑪瑙研鉢及杵輕輕研磨，並在低背景值的矽標本載台上準備成一粉末狀材料薄層。使用 MDI/Jade 9.1 版本軟體以 International Committee for Diffraction Data 資料庫 PDF4+ 2008 來進行相鑑定。化合物 **1** 之形式 XS 的 Cu-K(alpha) X 射線繞射峰係使用 MDI/Jade 「Find Peaks」常式來計算而得，並且係列示於表 1 中。

表 3

化合物 **1** 之多形體形式 XS 的 2θ X 射線繞射峰 (單位為度數)

2θ	2θ	2θ	2θ	2θ	2θ	2θ
6.786	13.273	19.306	24.1	28.964	35.293	39.853
8.392	14.593	19.906	24.836	29.365	35.816	40.536
9.911	16.394	20.707	25.621	30.767	37.164	41.402
11.283	17.233	21.045	26.324	31.415	37.472	44.356
12.45	17.934	22.397	27.359	33.355	38.521	44.906
12.903	18.719	23.499	28.045	33.876	38.909	47.58

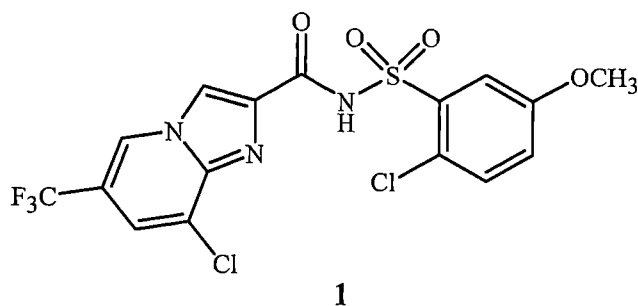
【符號說明】

公告

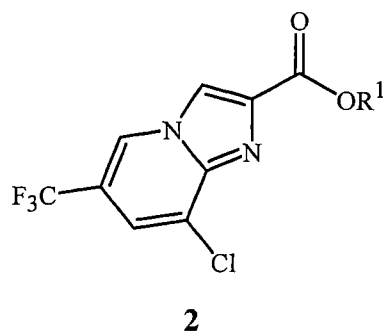
申請專利範圍

106年5月15日
修正本

1. 一種用於製備一式 1 化合物之方法，



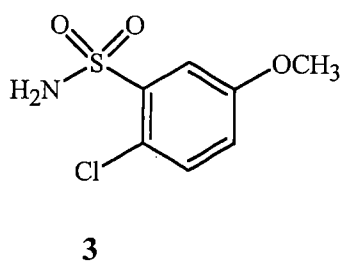
其包含(A)使一式 2 化合物



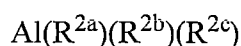
其中

 R^1 為 C_1 - C_4 烷基

與一式 3 化合物



及至少一種式 4 鋁試劑



4

其中

R^{2a} 、 R^{2b} 與 R^{2c} 各獨立為 H、Cl 或 C_1 - C_4 烷基

於一惰性溶劑存在下接觸以形成一第一反應產物，

(B)使該第一反應產物與一 C_1 - C_4 烷醇接觸以形成一第二反應產物

以及(C)使該第二反應產物與水及一質子酸接觸以產生該式 1 化合物。

2. 如請求項 1 所述之方法，其中 R^1 為 CH_3 或 CH_2CH_3 。
3. 如請求項 1 所述之方法，其中該至少一種式 4 鋁試劑包含一或多種選自由 $\text{ClAl}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$ 、 $\text{Cl}_2\text{Al}(\text{CH}_2\text{CH}_3)$ 、 $\text{Al}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_3$ 、 $\text{Al}(\text{CH}_3)_3$ 、 $\text{Al}[\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2]_3$ 與 $\text{HAl}[\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2]_2$ 所組成之群組的化合物。
4. 如請求項 3 所述之方法，其中該至少一種式 4 鋁試劑包含 $\text{ClAl}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$ 。
5. 如請求項 1 所述之方法，其中該惰性溶劑包含一或多種選自由 C_1 - C_6 鹵烷、鹵化苯與 C_7 - C_{10} 芳族烴所組成之群組的溶劑。
6. 如請求項 5 所述之方法，其中該惰性溶劑包含一或多種選自由甲苯、二甲苯、乙苯、異丙苯、1,2-二氯乙烷、二氯甲烷、1,1,1-三氯乙烷、氯苯、1,2-二氯苯與正氯丁烷所組成之群組的溶劑。
7. 如請求項 6 所述之方法，其中該惰性溶劑為甲苯。

8. 如請求項 6 所述之方法，其中該惰性溶劑包含一或多種選自由 1,2-二氯乙烷、二氯甲烷與正氯丁烷所組成之群組的溶劑。
9. 如請求項 1 所述之方法，其中在步驟(A)中該溫度係在 20 至 150 °C 的範圍。
10. 如請求項 1 所述之方法，其中在步驟(A)中，使該式 2 化合物與該式 3 化合物於一惰性溶劑存在下合併，接著將該式 4 鋁試劑加入。
11. 如請求項 1 所述之方法，其中在步驟(B)中該 C₁-C₄ 烷醇選自由甲醇、乙醇、正丙醇、異丙醇、正丁醇、異丁醇與二級丁醇所組成之群組的烷醇。
12. 如請求項 11 所述之方法，其中在步驟(B)中該 C₁-C₄ 烷醇為異丙醇。
13. 如請求項 1 所述之方法，其中在步驟(B)中該溫度係在 20 至 80 °C 的範圍。
14. 如請求項 1 所述之方法，其中在步驟(C)中該質子酸選自由乙酸、氫氯酸、檸檬酸、甲酸與硫酸所組成之群組的質子酸。
15. 如請求項 14 所述之方法，其中在步驟(C)中該質子酸為乙酸。

公告本

圖式

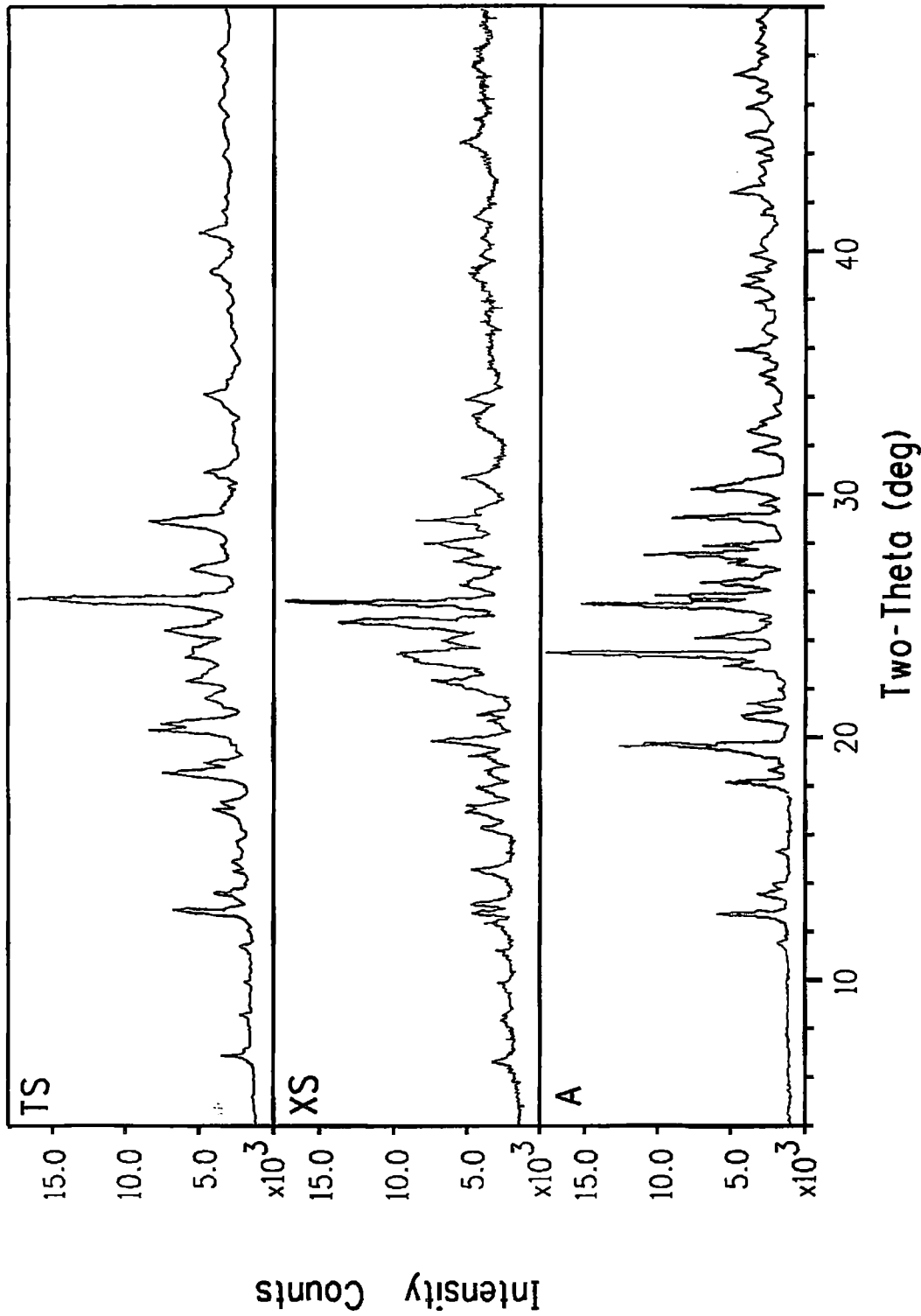


圖1