



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 101801948 B

(45) 授权公告日 2013. 10. 30

(21) 申请号 200880107465. X

(22) 申请日 2008. 09. 05

(30) 优先权数据

07116639. 1 2007. 09. 18 EP

(85) PCT申请进入国家阶段日

2010. 03. 17

(86) PCT申请的申请数据

PCT/EP2008/007270 2008. 09. 05

(87) PCT申请的公布数据

W02009/036899 DE 2009. 03. 26

(73) 专利权人 拜耳农作物科学股份公司

地址 德国蒙海姆

(72) 发明人 N·卢 J·D·海因里希

(74) 专利代理机构 北京北翔知识产权代理有限公司

11285

代理人 吴晓萍 钟守期

(51) Int. Cl.

C07D 307/68 (2006. 01)

(56) 对比文件

EP 0539588 A1, 1993. 05. 05, 说明书第 3 页第 23-44 行, 第 45-55 行和第 4 页第 1-5 行, 第 6 页实施例 2.

EP 0539588 A1, 1993. 05. 05, 说明书第 3 页第 23-44 行, 第 45-55 行和第 4 页第 1-5 行, 第 6 页实施例 2.

T. P. C. Mulholland, et al.. A Synthesis of Tetronic Acid [Furan-2(3H), 4(5H)-dione] and Three Analogues. 《J. CHEM. SOC. PERKIN TRANS. I》. RSC, 1972, 第 1 卷第 1225-1231 页.

Alexander C. Campbell, et al.. Synthesis of (E)- and (Z)-Pulvinones. 《J. CHEM. SOC. PERKIN TRANS. I》. RSC, 1985, (第 9-10 期), 第 1567-1576 页.

Alexander C. Campbell, et al.. Synthesis of (E)- and (Z)-Pulvinones. 《J. CHEM. SOC. PERKIN TRANS. I》. RSC, 1985, (第 9-10 期), 第 1567-1576 页.

审查员 秦雪

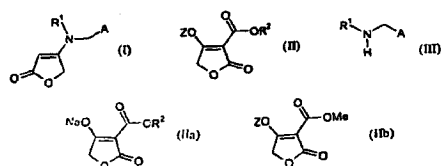
权利要求书3页 说明书11页

(54) 发明名称

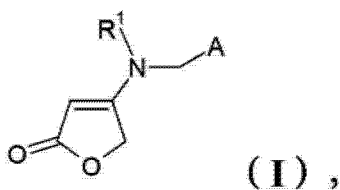
4-氨基丁-2-烯羟酸内酯的制备方法

(57) 摘要

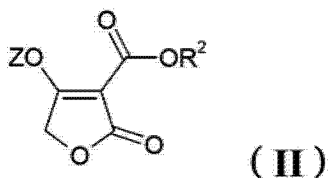
本发明公开了一种制备通式 (I) 的 4-氨基丁-2-烯羟酸内酯化合物的方法, 其特征在于使通式 (II) 的化合物与通式 (III) 的胺反应。



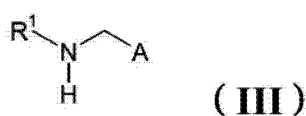
1. 制备通式(I)的 4-氨基丁-2-烯羧酸内酯化合物的方法：



其特征在于使通式(II)的化合物



与通式(III)的胺反应



其中各个基团定义如下：

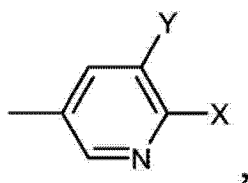
R¹ 为氢、C₁-C₁₂ 烷基或卤代 C₁-C₁₂ 烷基；

R² 为 C₁-C₁₂ 烷基；

Z 为氢或一种碱金属；

A 为吡啶-2-基或吡啶-4-基, 或为任选地被氟、氯、溴、甲基、三氟甲基或三氟甲氧基 6-位取代的吡啶-3-基, 或为任选地被氯或甲基 6-位取代的哒嗪-3-基, 或为吡嗪-3-基或为 2-氯吡嗪-5-基或为任选地被氯或甲基 2-位取代的 1,3-噻唑-5-基, 或

任选地被氟、氯、溴、氰基、硝基、任选地被氟和 / 或氯取代的 C₁-C₄ 烷基、任选地被氟和 / 或氯取代的 C₁-C₃ 烷基硫基、或任选地被氟和 / 或氯取代的 C₁-C₃ 烷基磺酰基取代的嘧啶基、吡唑基、噻吩基、噁唑基、异噁唑基、1,2,4-噁二唑基、异噻唑基、1,2,4-三唑基或 1,2,5-噻二唑基, 或

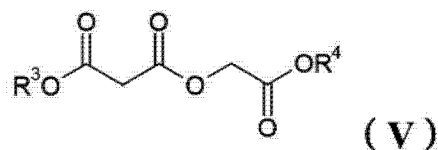


其中

X 为卤素、C₁-C₁₂ 烷基或卤代 C₁-C₁₂ 烷基, 和

Y 为卤素、C₁-C₁₂ 烷基、卤代 C₁-C₁₂ 烷基、卤代 C₁-C₁₂ 烷氧基、叠氮基或氰基。

2. 权利要求 1 的方法, 其特征在于通式(II)的化合物通过使通式(V)的化合物



与碱反应获得,

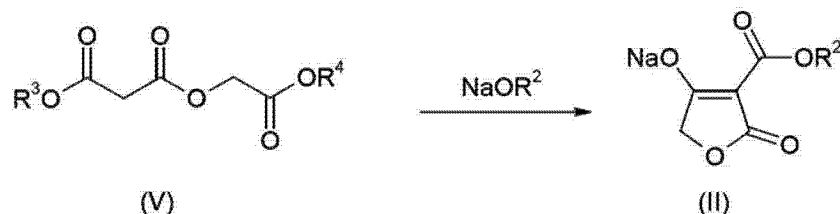
其中

R^3 为除了乙基的烷基、环烷基、卤代烷基、芳基或芳基烷基；

R^4 为烷基、环烷基、卤代烷基、芳基或芳基烷基。

3. 权利要求 2 的方法，其特征在于所述碱是醇盐碱。

4. 权利要求 2 的方法，其特征在于通式 (II) 的化合物通过下面方案获得：
使通式 (V) 的化合物与醇钠反应



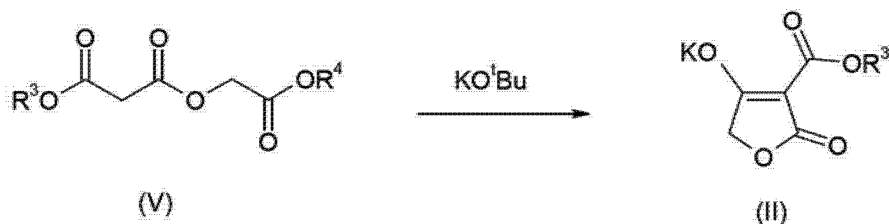
其中各个基团通常定义如下：

R^2 如在权利要求 1 中定义；

R^3 为除了乙基的烷基、环烷基、卤代烷基、芳基或芳基烷基；和

R^4 为烷基、环烷基、卤代烷基、芳基或芳基烷基。

5. 权利要求 2 的方法，其特征在于通式 (II) 的化合物通过下面方案获得：
使通式 (V) 的化合物与叔丁醇钾反应

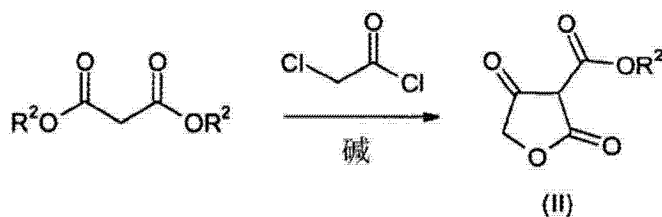


其中各个基团通常定义如下：

R^3 为除了乙基的 C_1-C_{12} 烷基；和

R^4 为烷基、环烷基、卤代烷基、芳基或芳基烷基。

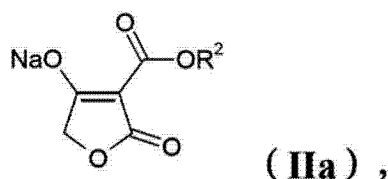
6. 权利要求 1 的方法，其特征在于通式 (II) 的化合物由丙二酸酯和氯乙酰氯通过下面方案获得：



其中 R^2 基团如权利要求 1 中定义。

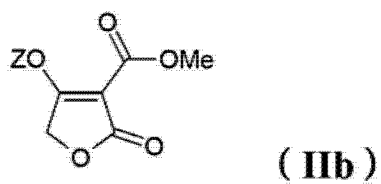
7. 权利要求 2 至 5 中任一项的方法，其特征在于将通式 (V) 的化合物用作权利要求 2-5 中任一项的方法中的起始化合物。

8. 通式 (IIa) 的化合物



其中取代基 R^2 选自 C_1-C_{12} 烷基。

9. 通式(IIb)的化合物



其中取代基 Z 选自碱金属。

4-氨基丁-2-烯羧酸内酯的制备方法

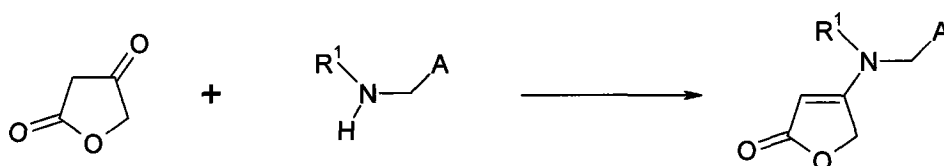
[0001] 本发明涉及一种制备 4-氨基-丁-2-烯羧酸内酯的方法,和本发明方法中经过或使用的相应中间体或起始化合物。本发明还提供了制备所述中间体和起始化合物的方法。

[0002] 一些具体的被取代的 4-氨基丁-2-烯羧酸内酯化合物作为杀虫活性化合物已知于 EP 0 539 588 A1。另外,国际专利申请 WO 2007/115644、WO 2007/115643 和 WO 2007/115646 描述了相应的杀虫活性的 4-氨基丁-2-烯羧酸内酯化合物。

[0003] 通常,烯胺羰基化合物根据下面的方案 1 由特窗酸和一种胺合成。该方法描述于例如 EP 0 539 588 A1 和 Heterocycles,第 27 卷,第 8 期,1907 至 1923 页 (1988) 中。

[0004] 方案 1:

[0005]



[0006] 该方法的一个缺陷更具体而言是需要用无水特窗酸作起始化合物,而无水特窗酸的制备不方便且费用高。

[0007] 例如,特窗酸通常由乙酰乙酸乙酯通过溴化并随后进行氢化而制备 (参见 Synthetic Communication,11(5),385-390 页 (1981))。以乙酰乙酸乙酯为原料的特窗酸的总收率低于 40%,这使得该方法从工业角度看是相对没有吸引力的。

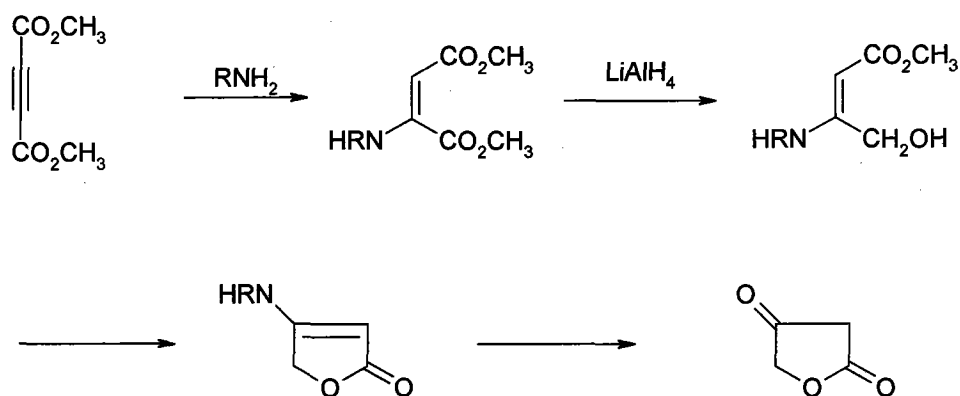
[0008] 瑞士专利 503 722 描述了另一种制备特窗酸的方法。在该方法中,使 4-氯乙酰乙酸乙酯与一种芳香胺反应得到 3-芳基氨基巴豆酸内酯,然后通过用无机酸处理而释放出特窗酸。该方法的缺陷是特窗酸的分离仅可通过高真空升华进行,这也使得该方法从工业角度看是相对没有吸引力的。

[0009] 另一种制备特窗酸的方法描述于 EP 0 153 615 A 中,其中原料是 2,4-二氯乙酰乙酸酯。该同样是多级复杂的方法,同样仅能得到 65%中等总收率的所需化合物。

[0010] Tetrahedron Letters,第 31 期,2683 和 2684 页 (1974) 描述了特窗酸和一种相应烯胺羰基化合物的制备。其中描述的合成在下面的方案 2 中再现。所用的反应物是乙炔二羧酸二甲酯。

[0011] 方案 2:

[0012]



[0013] 该方法的一个缺陷是仅为 30% 的较低总收率, 以及必须使用昂贵反应物例如氢化铝锂 (LiAlH_4) 作试剂。

[0014] 在现有技术中还公开了一种由 4-甲氧基呋喃-2(5H)-酮来制备 4-氨基丁-2-烯羟酸内酯的方法 (J. Heterocyclic Chem., 21, 1753 (1984))。对于该方法, 所用的原料是昂贵的 4-溴-3-甲氧基丁-3-烯羧酸酯。

[0015] 另一种方法由一种 4-氯乙酰乙酸酯开始, 其与胺反应 (Heterocycles, Vol. 27, No. 8, 1988, 1907-1923 页)。得到氨基呋喃的反应在一个步骤中进行。将胺与冰醋酸加入 4-氯乙酰乙酸酯的苯溶液中, 并将形成的混合物加热回流几小时。该合成方法中 4-甲基氨基-2(5H)-呋喃酮的收率仅为 40%。

[0016] EP 0 123 095 A 公开了一种由 3-氨基-4-乙酰氧基巴豆酸酯制备特窗酰胺的方法。3-氨基-4-乙酰氧基巴豆酸酯昂贵且制备不方便, 所以用此方法进行经济上可行的合成并不可行。

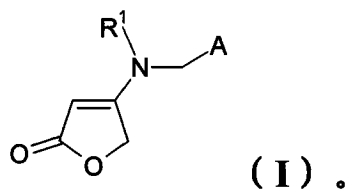
[0017] 另一种由丙二酸酯和氯乙酰氯制备特窗酸的方法从 J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1 (1972), No. 9/10, 1225-1231 页中获知。该方法得到产率仅为 43% 的所需目标化合物。

[0018] 上述国际专利申请 WO 2007/115644 描述了 4-氨基丁-2-烯羟酸内酯的制备, 例如通过 4-[[(6-氯吡啶-3-基) 甲基] 氨基] 呋喃-2(5H)-酮与 3-溴-1,1-二氯丙-1-烯反应制备 4-[[(6-氯吡啶-3-基) 甲基] (3,3-二氯丙-2-烯-1-基) 氨基] 呋喃-2(5H)-酮 (参见制备实施例, 方法 2, 实施例 (3))。WO 2007/115644 也描述了 4-氨基丁-2-烯羟酸内酯的制备, 例如通过 4-[[(2-氟乙基) 氨基] 呋喃-2(5H)-酮与 2-氯-5-氯甲基吡啶反应制备 4-[[(6-氯吡啶-3-基) 甲基] (3,3-二氯丙-2-烯-1-基) 氨基] 呋喃-2(5H)-酮 (参见制备实施例, 方法 3, 实施例 (4))。所述反应优选使用锂或钠的氢化物进行。这些底物通常昂贵, 同时出于安全原因而难以处理。

[0019] 从该现有技术出发, 本发明的一个目的是提供一种实施优选简单且便宜的制备 4-氨基丁-2-烯羟酸内酯化合物的方法。通过该期望的方法可获得的 4-氨基丁-2-烯羟酸内酯化合物应优选以高收率和高纯度获得。更具体地, 期望的方法应使得无需复杂的纯化方法而获得所需目标化合物。

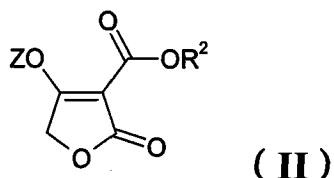
[0020] 该目的通过一种制备通式 (I) 的 4-氨基丁-2-烯羟酸内酯化合物的方法实现:

[0021]



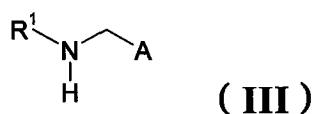
[0022] 本发明方法的特征在于使通式 (II) 的化合物

[0023]



[0024] 与通式 (III) 的胺反应

[0025]



[0026] 其中各个基团定义如下：

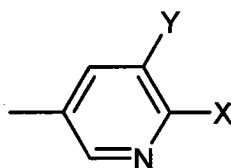
[0027] R¹ 为氢、烷基、卤代烷基、烯基、卤代烯基、炔基、环烷基、环烷基烷基、卤代环烷基、烷氧基、烷氧基烷基、卤代环烷基烷基或芳基烷基；

[0028] R² 为烷基、芳基或芳基烷基；

[0029] Z 为氢、一种碱金属或一种碱土金属；

[0030] A 为吡啶 -2- 基或吡啶 -4- 基, 或为任选地被氟、氯、溴、甲基、三氟甲基或三氟甲氧基 6- 位取代的吡啶 -3- 基, 或为任选地被氯或甲基 6- 位取代的哒嗪 -3- 基, 或为吡嗪 -3- 基或为 2- 氯吡嗪 -5- 基或为任选地被氯或甲基 2- 位取代的 1,3- 噻唑 -5- 基, 或任选地被氟、氯、溴、氰基、硝基、C₁-C₄ 烷基 (其任选地被氟和 / 或氯取代)、C₁-C₃ 烷基硫基 (其任选地被氟和 / 或氯取代)、或 C₁-C₃ 烷基磺酰基 (其任选地被氟和 / 或氯取代) 取代的嘧啶基、吡唑基、噻吩基、噁唑基、异噁唑基、1,2,4- 噁二唑基、异噻唑基、1,2,4- 三唑基或 1,2,5- 噻二唑基, 或

[0031]



[0032] 其中

[0033] X 为卤素、烷基或卤代烷基, 和

[0034] Y 为卤素、烷基、卤代烷基、卤代烷氧基、叠氮基或氰基。

[0035] 本发明由此提供了通过使通式 (II) 的相应特窗酸酯与通式 (III) 的胺进行反应而制备所需的通式 (I) 的 4- 氨基丁 -2- 烯羟酸内酯化合物。所需的通式 (I) 的 4- 氨基丁 -2- 烯羟酸内酯化合物在本发明反应条件下和在下面详细指出的优选的反应条件下以良好收率和高纯度获得, 由此本发明方法克服了现有技术方法的上述缺陷。所需化合物以通常无需对直接反应产物进行全面后处理的纯度获得。

[0036] 上述通式 (I) 和 (III) 中所示的 A 基团的优选、特别优选和极特别优选定义阐明于下。

[0037] A 优选选自 6- 氟吡啶 -3- 基、6- 氯吡啶 -3- 基、6- 溴吡啶 -3- 基、6- 甲基吡啶 -3- 基、6- 三氟甲基吡啶 -3- 基、6- 三氟甲氧基吡啶 -3- 基、6- 氯 -1,4- 吡嗪 -3- 基、6- 甲基 -1,4- 吡嗪 -3- 基、2- 氯 -1,3- 噻唑 -5- 基或 2- 甲基 -1,3- 噻唑 -5- 基、2- 氯嘧啶 -5- 基、2- 三氟甲基嘧啶 -5- 基、5,6- 二氟吡啶 -3- 基、5- 氯 -6- 氟吡啶 -3- 基、5- 溴 -6- 氟吡啶 -3- 基、5- 碘 -6- 氟吡啶 -3- 基、5- 氟 -6- 氯吡啶 -3- 基、5,6- 二氯吡啶 -3- 基、5- 溴 -6- 氯吡啶 -3- 基、5- 碘 -6- 氯吡啶 -3- 基、5- 氟 -6- 溴吡啶 -3- 基、5- 氯 -6- 溴吡啶 -3- 基、5,6- 二溴吡啶 -3- 基、5- 氟 -6- 碘吡啶 -3- 基、5- 氯 -6- 碘吡啶 -3- 基、5- 溴 -6- 碘吡啶 -3- 基、5- 甲基 -6- 氟吡啶 -3- 基、5- 甲基 -6- 氯吡啶 -3- 基、5- 甲基 -6- 溴吡啶 -3- 基、5- 甲基 -6- 碘吡啶 -3- 基、5- 二氟甲基 -6- 氟吡啶 -3- 基、5- 二氟甲基 -6- 氯吡啶 -3- 基、5- 二氟甲基 -6- 溴吡啶 -3- 基和 5- 二氟甲基 -6- 碘吡啶 -3- 基。

[0038] A 更优选选自 6- 氟吡啶 -3- 基、6- 氯吡啶 -3- 基、6- 溴吡啶 -3- 基、6- 氯 -1,4- 吡嗪 -3- 基、2- 氯 -1,3- 噻唑 -5- 基、2- 氯嘧啶 -5- 基、5- 氟 -6- 氯吡啶 -3- 基、5,6- 二氯吡啶 -3- 基、5- 溴 -6- 氯吡啶 -3- 基、5- 氟 -6- 溴吡啶 -3- 基、5- 氯 -6- 溴吡啶 -3- 基、5,6- 二溴吡啶 -3- 基、5- 甲基 -6- 氯吡啶 -3- 基、5- 氯 -6- 碘吡啶 -3- 基和 5- 二氟甲基 -6- 氯吡啶 -3- 基。

[0039] A 最优选选自 6- 氯吡啶 -3- 基、6- 溴吡啶 -3- 基、6- 氯 -1,4- 吡嗪 -3- 基、2- 氯 -1,3- 噻唑 -5- 基、5- 氟 -6- 氯吡啶 -3- 基和 5- 氟 -6- 溴吡啶 -3- 基。

[0040] 上述通式 (II) 中所示的 Z、R¹ 和 R² 基团的优选、特别优选和极特别优选定义阐明于下。

[0041] Z 优选选自碱金属和氢；

[0042] Z 更优选选自氢、钠和钾；

[0043] Z 最优选选自钠或氢；

[0044] R¹ 优选选自氢、烷基、卤代烷基、烯基、卤代烯基、炔基、环烷基、环烷基烷基、卤代环烷基、卤代环烷基烷基和烷氧基烷基。

[0045] R¹ 更优选选自甲基、乙基、丙基、乙基烯基、烯丙基、炔丙基、环丙基、烷氧基烷基、2- 氟乙基、2,2- 二氟乙基和 2- 氟环丙基。

[0046] R¹ 最优选选自甲基、乙基、正丙基、正丙 -2- 烯基、正丙 -2- 炔基、环丙基、甲氧基乙基、2- 氟乙基和 2,2- 二氟乙基。

[0047] R² 优选选自 C₁-C₁₂ 烷基、C₆ 芳基和芳烷基。

[0048] R² 更优选选自 C₁-C₁₂ 烷基。

[0049] R² 最优选选自甲基和乙基。

[0050] 在本发明的一个优选实施方案中，其中取代基 A、Z、R¹ 和 R² 各自具有上述优选定义的通式 (II) 和 (III) 的起始化合物用于本发明方法中。

[0051] 在本发明的一个特别优选实施方案中，其中取代基 A、Z、R¹ 和 R² 各自具有上述特别优选定义的通式 (II) 和 (III) 的起始化合物用于本发明方法中。

[0052] 在本发明的一个极特别优选实施方案中，其中取代基 A、Z、R¹ 和 R² 各自具有上述极特别优选定义的通式 (II) 和 (III) 的起始化合物用于本发明方法中。

[0053] 在本发明的上下文中——不论是上述优选的、特别优选的还是极特别优选的各种定义——下列定义通常适用于各种情况下所用的基团：

[0054] 在本文的上下文中，术语“烷基”，无论单独地或与其他术语结合，例如卤代烷基、烷氧基烷基、环烷基烷基、卤代环烷基烷基和芳基烷基，应理解是指一种具有 1 至 12 个碳原子且可以是带支链的或不带支链的饱和的脂族烃基团。 C_1 - C_{12} 烷基的实例有甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、正戊基、异戊基、新戊基、叔戊基、1-甲基丁基、2-甲基丁基、1-乙基丙基、1,2-二甲基丙基、己基、正庚基、正辛基、正壬基、正癸基、正十一烷基和正十二烷基。在这些烷基中， C_1 - C_6 烷基是特别优选的。尤其优选的是 C_1 - C_4 烷基，尤其是甲基和乙基。

[0055] 根据本发明，术语“烯基”应理解是指一种含有至少一个双键的直链或支链 C_1 - C_{12} 烯基，例如乙烯基、烯丙基、1-丙烯基、异丙烯基、1-丁烯基、2-丁烯基、3-丁烯基、1,3-丁二烯基、1-戊烯基、2-戊烯基、3-戊烯基、4-戊烯基、1,3-戊二烯基、1-己烯基、2-己烯基、3-己烯基、4-己烯基、5-己烯基和 1,4-己二烯基。其中，优选 C_2 - C_6 烯基，特别优选 C_2 - C_4 烯基。

[0056] 根据本发明，术语“炔基”应理解是指一种含有至少一个三键的直链或支链 C_3 - C_{12} 炔基，例如乙炔基、1-丙炔基和炔丙基。其中，优选 C_3 - C_6 炔基，特别优选 C_3 - C_4 炔基。炔基也可含有至少一个双键。

[0057] 根据本发明，术语“环烷基”应理解是指一种 C_3 - C_8 环烷基，例如环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基和环辛基。其中，优选 C_3 - C_6 环烷基。

[0058] 根据本发明，术语“芳基”应理解是指一种具有 6 至 14 个碳原子的芳香族基团，优选苯基。

[0059] 术语“芳基烷基”应理解是指一种本发明定义的“芳基”和“烷基”的结合，其中所述基团通常通过烷基连接；其实例有苯甲基、苯乙基或 α -甲基苯甲基，特别优选苯甲基。

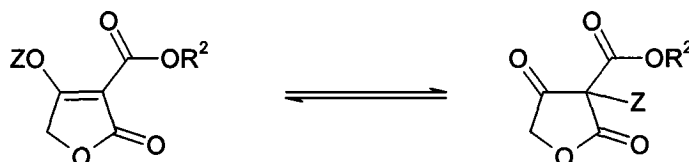
[0060] 在本发明的上下文中，卤素取代的基团例如卤代烷基应理解是指卤代一次或一次以上直至最大可能数量取代基的基团。在多卤代的情况下，卤素原子可以是相同的或不同的。卤素为氟、氯、溴或碘，尤其是氟、氯或溴。

[0061] 术语“烷氧基”，无论单独地或与其他术语结合，例如卤代烷氧基，在本文上下文中应理解是指一种 O-烷基，其中术语“烷基”如上述定义。

[0062] 任选地取代的基团可以被取代一次或一次以上，在多取代的情况下取代基可以是相同的或不同的。

[0063] 通式 (II) 的化合物可以以不同的互变异构形式存在：

[0064]

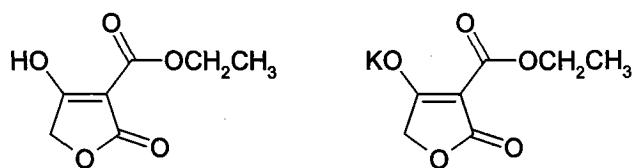


[0065] 尤其当 Z 是氢时，由于酮烯醇互变异构，所述化合物以不同形式存在。在本发明的上下文中——不管代表式 (II) 化合物的方式——涵盖通式 (II) 的所有互变异构结构。

[0066] 通式 (II) 化合物中至少部分已知于现有技术中。例如，下面的通式 (II) 化合物——其中 Z 是氢或钾并且 R^2 是乙基——以及这些化合物的制备记载于 J. Chem. Soc.，

Perkin Trans. 1, 1985, 1567-1576 页中：

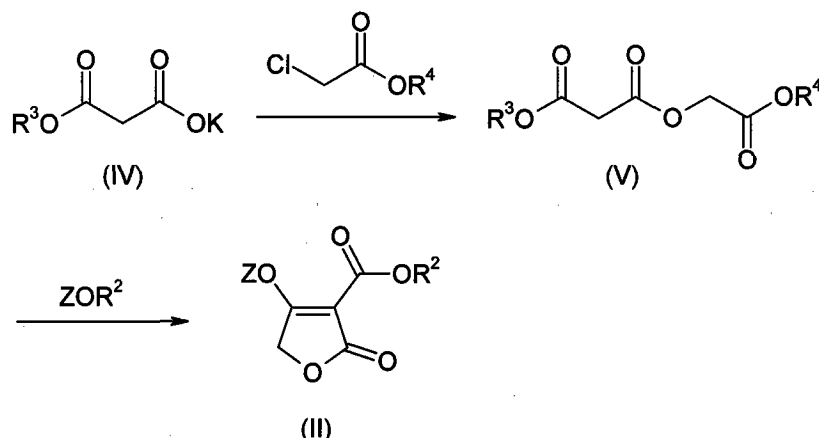
[0067]



[0068] 通式 (II) 化合物的相应改性衍生物的合成可以根据下面的方案 3 进行, 例如从通式 (IV) 的丙二酸酯的钾盐开始, 经通式 (V) 的化合物, 通过使用醇盐碱例如其中 $R^2 = CH_3$ 且 $Z = Na$ 的甲醇钠 $NaOCH_3$ 进行：

[0069] 方案 3：

[0070]

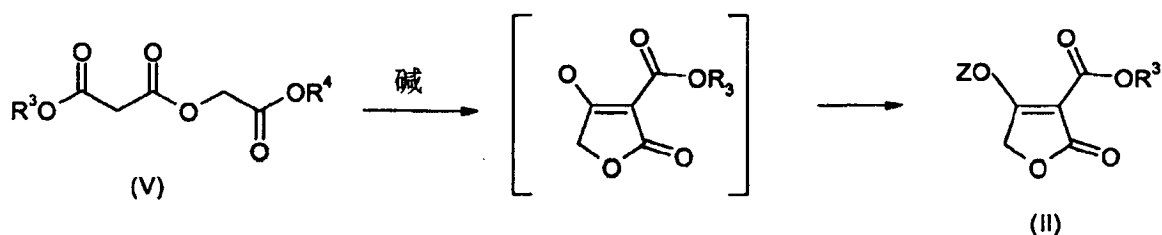


[0071] 根据醇盐基团的空间大小, 可发生酯基的交换, 如方案 3 中烷醇钠的情况下 (在方案 3 中, 通式 (V) 化合物中的酯基被交换为 R^2)。然而, 当选择一种空间要求更高的基团时, 所述酯交换可被减少或甚至被抑制。

[0072] 例如, 当在该合成中使用叔丁醇钾作碱时, 没有取代基 R^3 的交换, 因此其保留在目标化合物中 (方案 4)。

[0073] 方案 4：

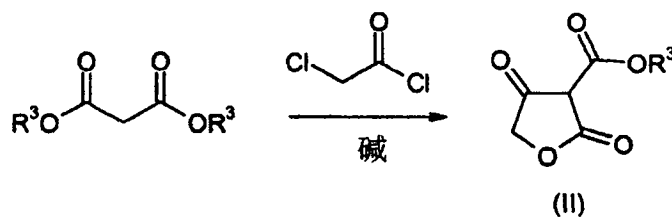
[0074]



[0075] 另外, 其中 $Z = H$ 的通式 (II) 化合物以丙二酸酯和氯乙酰氯为原料根据下面的方案 5 制备: 按照现有技术 *Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft* (1911), 44, 1759-1765 (在通式 (II) 化合物中, 示出了酮基形式, 即 Z 为氢) 制备：

[0076] 方案 5：

[0077]



[0078] 在该方案中,如果存在,各个基团通常如下定义:

[0079] R^2 如上定义;

[0080] R^3 是除了乙基的烷基、环烷基、卤代烷基、芳基或芳基烷基;

[0081] R^4 是烷基、环烷基、卤代烷基、芳基或芳基烷基;和

[0082] Z 如上定义。

[0083] 用作反应物的通式 (IV) 的丙二酸酯的钾盐市售可得,或可通过现有技术已知的方法制备(参见 J. Am. Chem. Soc., 1944, No. 66, 1286 页)。

[0084] 现有技术既没公开通式 (II) 的钠盐 ($Z = Na$), 也没公开相应的甲酯 ($R^2 = CH_3$), 因此,它们作为本发明合成的中间体——描述如下——构成本发明主题的另一部分。

[0085] 更具体地,在本发明方法中使用通式 (II) 的相应钠盐 ($X = Na$) 是优选的,因为所述钠盐——与从现有技术中已知的钾盐相比——由于用甲醇钠代替了叔丁醇钾碱而可被便宜地合成。

[0086] 另外——同样描述如下——本发明还提供了上述方案 3 中描述的、制备以上所示方案中的通式 (II) 的相应钠盐 ($Z = Na$) 和 / 或甲酯 ($R^2 = CH_3$) 的方法。

[0087] 本发明反应所需的通式 (III) 的胺市售可得,或可通过从文献中已知的方法制备(参见,例如 S. Patai “The Chemistry of Amino Group”, Interscience Publishers, New York, 1968)。

[0088] 通式 (II) 的酯化合物与通式 (III) 的胺的反应可以在溶剂(稀释剂)的存在下进行。溶剂有利地以反应混合物在全过程中保持易于搅拌的量使用。可用于实施本发明方法的溶剂包括在反应条件下呈惰性的所有有机溶剂。

[0089] 实例包括:卤代烃,尤其是氯代烃,如四氯乙烯、四氯乙烷、二氯丙烷、二氯甲烷、二氯丁烷、氯仿、四氯化碳、三氯乙烷、三氯乙烯、五氯乙烷、二氟苯、1,2-二氯乙烷、氯苯、溴苯、二氯苯、氯甲苯、三氯苯;醚,如乙基丙基醚、甲基叔丁基醚、甲基正丁基醚、苯甲醚、苯乙醚、环己基甲基醚、二甲醚、乙醚、二甲基乙二醇、二苯醚、丙醚、二异丙醚、二正丁基醚、二异丁基醚、二异戊基醚、乙二醇二甲醚、异丙基乙基醚、甲基叔丁基醚、四氢呋喃、甲基四氢呋喃、二氧杂环己烷、二氯二乙基醚;甲基 THF 和环氧乙烷和 / 或环氧丙烷的聚醚;硝基烃,如硝基甲烷、硝基乙烷、硝基丙烷、硝基苯、氯硝基苯、邻硝基甲苯;腈,如乙腈、甲基腈、丙腈、丁腈、异丁腈、苄腈、苯基腈、间氯苄腈,和化合物如二氧化四氢噻吩和二甲亚砷、四甲撑亚砷、二丙基亚砷、苯甲基甲基亚砷、二异丁基亚砷、二丁基亚砷、二异戊基亚砷;砷如二甲基砷、二乙基砷、二丙基砷、二丁基砷、二苯基砷、二己基砷、甲基乙基砷、乙基丙基砷、乙基异丁基砷和五甲撑砷;脂族、脂环族或芳香族烃,如戊烷、正己烷、正庚烷、正辛烷、壬烷、例如含有沸点在例如 40°C 至 250°C 的范围内的成分的石油溶剂、甲基异丙苯、在 70°C 至 190°C 的沸程内的石油馏分、环己烷、甲基环己烷、石油醚、挥发油、辛烷、苯、甲苯、二甲苯;酯,如乙酸甲酯、乙酸乙酯、乙酸丁酯和乙酸异丁酯、还有碳酸二甲酯、碳酸二丁酯和碳酸亚乙酯;酰

胺,如六亚甲基磷酰胺、甲酰胺、N,N-二甲基乙酰胺、N-甲基甲酰胺、N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二丙基甲酰胺、N,N-二丁基甲酰胺、N-甲基吡咯烷、N-甲基己内酰胺、1,3-二甲基-3,4,5,6-四氢-2(1H)-嘧啶、辛基吡咯烷酮、辛基己内酰胺、1,3-二甲基-2-咪唑啉二酮、N-甲酰哌啶、N,N'-1,4-二甲酰哌嗪;和脂族醇,如甲醇、乙醇、正丙醇和异丙醇和正丁醇。

[0090] 本发明的反应优选在选自二氧杂环己烷、丁腈、丙腈、乙腈、DME、甲苯、甲基 THF、二氯苯、氯苯、正庚烷、异丁醇、正丁醇、乙醇、甲基叔丁基醚、异丙基乙基醚和它们的混合物的溶剂中进行。

[0091] 在一些情况下,根据具体的起始化合物,也可进行本体反应,即不加溶剂。

[0092] 通式 (II) 化合物与通式 (III) 的胺的反应优选在布朗斯台德酸 (**Brønsted acid**) 存在下进行。

[0093] 可使用或者有机酸或者无机酸。优选使用无机酸,例如磷酸 (H_3PO_4)、硫酸 (H_2SO_4)、盐酸 (HCl)、氢溴酸 (HBr)、氢氟酸 (HF) 或硫酸氢钾 (KHSO_4)。各种酸可以或者以无水形式或者以含水形式使用,例如以 85% 磷酸或 37% 盐酸形式,即更特别以其中所述酸市售可得的形式。合适的有机酸的实例有三氟乙酸、乙酸、甲磺酸和对甲苯磺酸。在上述酸中,尤其优选磷酸、硫酸、硫酸氢钾和三氟乙酸。

[0094] 制备通式 (I) 化合物的反应通常可在降低的压力、标准压力和升高的压力下进行。同样,所用的温度可根据所用的底物变化,且本领域的技术人员易于通过常规试验确定。例如,制备通式 (I) 化合物的反应可以在 20–200°C、优选 20–150°C 的温度进行。特别优选在 20–150°C 的温度进行该反应。

[0095] 所用的通式 (II) 和 (III) 的起始化合物的化学计量可以在较宽范围内变化,且通常不受任何特定限制。所用的通式 (II) 和 (III) 的起始化合物的合适化学计量可以由本领域技术人员通过常规试验容易地确定。例如,所用的通式 (II) 化合物与通式 (III) 的胺的摩尔比可以为,例如 0.5–10,特别是 1–6,尤其是 1.05–2。原则上使用更大量的通式 (III) 化合物也是可行的,但不能得到一个优选实施方案,且由于经济原因是不利的。

[0096] 接近反应结束,反应的水可通过蒸馏一部分溶剂而以共沸混合物形式除去。在高沸点溶剂的情况下,这可在降低的压力下进行。借助于该操作,通常实现定量转化。

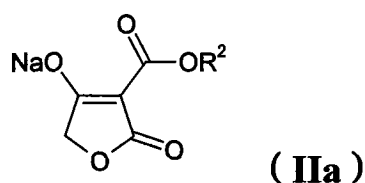
[0097] 如果所述反应在溶剂中进行,可以在反应结束后通过蒸馏除去溶剂。这可在室温或在升高的温度、在标准压力或降低的压力下进行。

[0098] 所需的通式 (I) 化合物也可例如通过结晶分离。

[0099] 如上文所述,一些通式 (II) 化合物是现有技术中未知的。这些用作本发明方法起始化合物的新化合物构成了本发明主题的另一部分。

[0100] 因此,在第一个进一步的实施方案中,本发明也涉及通式 (IIa) 化合物

[0101]



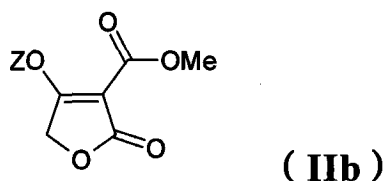
[0102] 其中

[0103] R^2 如上定义。

[0104] 通式 (IIa) 化合物以钠盐形式存在。

[0105] 在第二个进一步的实施方案中, 本发明还涉及通式 (IIb) 化合物

[0106]



[0107] 其中

[0108] Z 选自碱金属和碱土金属。

[0109] 通式 (II) 化合物——尤其是式 (IIa) 和 (IIb) 的化合物——由通式 (IV) 化合物通过环化获得。

[0110] 对于环化本身, 可使用任何所需的碱, 例如叔丁醇钾或甲醇钠, 但出于经济原因优选甲醇钠。

[0111] 对于环化反应而言合适的溶剂有, 例如也用于本发明的通式 (I) 的 4-氨基-丁-2-烯羧酸内酯化合物的制备的那些。

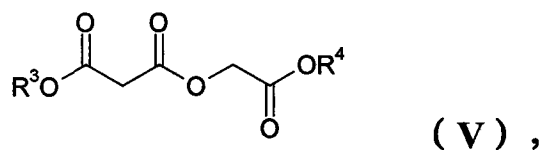
[0112] 所述环化通常可在降低的压力、标准压力或升高的压力下进行。所用的温度同样可根据所用底物变化, 且本领域技术人员易于通过常规试验确定。例如, 制备通式 (V) 化合物的反应可以在 20-200°C、优选 20-150°C 的温度下进行。特别优选在标准压力和 20-150°C 的温度进行该反应。

[0113] 相对于所用碱, 所用通式 (V) 的起始化合物的化学计量可以在较宽范围内变化, 且通常不受任何特定限制。所用通式 (V) 的起始化合物和碱的合适化学计量可由本领域技术人员通过常规试验容易地确定。例如, 通式 (V) 化合物与碱的摩尔比可以为, 例如 0.9-10, 特别是 1-5, 尤其是 1-2。

[0114] 通式 (V) 化合物可转而通过使已知的或市售可得的丙二酸酯的钾盐与卤代乙酸烷基酯反应制备。通常, 可使用溴乙酸烷基酯 (尤其是溴乙酸乙酯) 和氯乙酸烷基酯 (尤其是氯乙酸乙酯)。合适的氯衍生物是特别优选的, 因为相应的溴衍生物更昂贵。

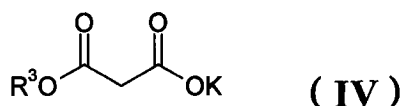
[0115] 因此, 本发明也涉及通式 (V) 化合物的制备

[0116]



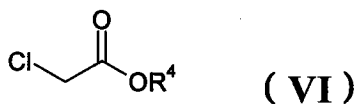
[0117] 其特征在于通式 (IV) 化合物

[0118]



[0119] 与通式 (VI) 的氯乙酸烷基酯 (尤其是氯乙酸乙酯) 反应

[0120]



[0121] 其中

[0122] 各取代基 R^3 和 R^4 如上定义。

[0123] 得到通式 (V) 化合物的这些反应通常在溶剂中进行。

[0124] 合适的溶剂为,例如也用于本发明的通式 (I) 的 4-氨基丁-2-烯羧酸内酯化合物的制备的那些。其中特别优选二甲基甲酰胺和二甲基乙酰胺。

[0125] 制备通式 (V) 化合物的反应通常可在降低的压力、标准压力或升高的压力下进行。所用的温度可同样根据所用的底物变化,且本领域技术人员通过常规试验容易地确定。例如,制备通式 (V) 化合物的反应可以在 20-200°C、优选 20-150°C 的温度进行。特别优选在标准压力和 20-150°C 的温度进行该反应。

[0126] 所用的通式 (IV) 和 (VI) 的起始化合物的化学计量可以在较宽范围内变化,且通常不受任何特定限制。所用的通式 (IV) 和 (VI) 的起始化合物的合适化学计量可以由本领域技术人员通过常规试验容易地确定。例如,所用的通式 (IV) 化合物与通式 (VI) 的酯的摩尔比可以为,例如 5-0.8,特别是 3-0.9,尤其是 2-1。

[0127] 如果所述反应在溶剂中进行,可以在反应结束后通过蒸馏除去溶剂。这可在室温或升高的温度、在标准压力或降低的压力下进行。

[0128] 所需的通式 (V) 化合物也可例如通过结晶分离。

[0129] 此外,也可将通式 (V) 化合物直接——即更具体而言无需纯化——转化为通式 (II) 化合物。

[0130] 本发明通过下列实施例详细地说明,但所述实施例不应解释为限制本发明。

[0131] 制备实施例

[0132] 实施例 1

[0133] 在室温下,向 10.4g 4-(乙氧基羰基)-5-氧代-2,5-二氢呋喃-3-氧化钾和 7.5g N-[(6-氯吡啶-3-基)甲基]-2,2-二氟乙胺在 68ml 丁腈中的悬浮液中加入 11.5g 硫酸氢钾。在 90-95°C 的温度将所述混合物搅拌 3 小时。接着,将所述混合物冷却至室温,加入 120ml 水和 120ml 二氯甲烷,除去有机相,并将水相用每次 120ml 二氯甲烷萃取两次。将合并的有机相浓缩至干。得到 11.4g 纯度为 84% 的 4-[(6-氯吡啶-3-基)甲基](2,2-二氟乙基)氨基]呋喃-2(5H)-酮(相当于 92% 收率)。

[0134] 实施例 2

[0135] 在室温下,向 5g 4-(甲氧基羰基)-5-氧代-2,5-二氢呋喃-3-氧化钠和 4.2g N-[(6-氯吡啶-3-基)甲基]-2,2-二氟乙胺在 35ml 丁腈中的悬浮液中加入 7.5g 硫酸氢钾。在 90°C 温度将所述混合物搅拌 3 小时。接着,将所述混合物冷却至室温,并与 60ml 水和 60ml 二氯甲烷混合。除去有机相,并将水相用每次 30ml 二氯甲烷萃取两次。将合并的有机相浓缩至干。得到 5.95g 纯度为 89% 的 4-[(6-氯吡啶-3-基)甲基](2,2-二氟乙基)氨基]呋喃-2(5H)-酮(相当于 91% 收率)。

[0136] 实施例 3

[0137] 在室温下,向 10g 4-(甲氧基羰基)-5-氧代-2,5-二氢呋喃-3-氧化钠和 4-(乙氧基羰基)-5-氧代-2,5-二氢呋喃-3-氧化钠(比例为 77 : 23)和 3.5g N-[(6-氯吡啶-3-基)甲基]甲胺在 35ml 丁腈中的悬浮液中加入 7.5g 硫酸氢钾。在 90°C 温度将所述混合物搅拌 3 小时。接着,将所述混合物冷却至室温,并完全除去溶剂。将剩余物与 50ml

水混合,并用每次 30ml 二氯甲烷萃取两次。将合并的有机相浓缩至干。得到 4.7g 纯度为 95%的 4-[(6-氯吡啶-3-基)甲基]甲基氨基]呋喃-2(5H)-酮(相当于 82%收率)。

[0138] 实施例 4

[0139] 在 35℃下,向 78.9g 单乙基丙二酸钾在 500ml 二甲基甲酰胺中的悬浮液中滴加 55g 氯乙酸甲酯,并在 35℃将所述混合物搅拌 8 小时。减压除去溶剂,并将剩余物与 100ml 水和 100ml 甲苯混合。分离所述相,并将水相用 100ml 甲苯洗涤。将合并的有机相用硫酸镁干燥并减压浓缩。得到 77.6g 纯度为 98%的 2-甲氧基-2-氧乙基丙二羧酸甲酯(相当于 80%收率)。

[0140] ^1H NMR(CDCl_3 , 298K) δ : 3.51s(2H), 3.77s(3H), 3.78s(3H), 4.69s(2H)

[0141] 实施例 5

[0142] 在 40℃下,向 19.6g 甲基 2-甲氧基-2-氧代乙基丙二羧酸酯中滴加 18g 30%的甲醇中的甲醇钠,并将所述混合物回流加热 3 小时。接着,将所述混合物冷却至室温,将固体通过抽吸而过滤出并用 20ml 甲醇洗涤。将该产物在 50℃、降低的压力下干燥。得到 15.6g 纯度为 99.9%的 4-(甲氧基羰基)-5-氧代-2,5-二氢呋喃-3-氧化钠(相当于 87%收率)。

[0143] ^1H NMR(D_2O , 298K) δ : 3.73s(3H), 4.42s(2H)

[0144] 实施例 6

[0145] 在 40℃下,向 23.1g 乙基 2-乙氧基-2-氧代乙基丙二羧酸酯中滴加 18g 30%的甲醇中的甲醇钠,并将所述混合物回流加热 2 小时。接着,将所述混合物冷却至 0℃,将固体通过抽吸而过滤出并用 10ml 甲醇洗涤。将该产物在 50℃、降低的压力下干燥。得到 15.7g 的 4-(甲氧基羰基)-5-氧代-2,5-二氢呋喃-3-氧化钠和 4-(乙氧基羰基)-5-氧代-2,5-二氢呋喃-3-氧化钠(比例为 77 : 23)的混合物(相当于 86%收率)。

[0146] 实施例 7

[0147] 在室温下,向 5.2g 4-(甲氧基羰基)-5-氧代-2,5-二氢呋喃-3-醇和 5g N-[(6-氯吡啶-3-基)甲基]-2,2-二氟乙胺在 70ml 丁腈中的悬浮液中加入 4.5g 硫酸氢钾。在 120℃温度将所述混合物搅拌 3 小时。接着,将所述混合物冷却至室温,并与 60ml 水和 60ml 二氯甲烷混合。除去有机相,并将水相用每次 30ml 二氯甲烷萃取两次。将合并的有机相浓缩至干。得到 7.6g 纯度为 85%的 4-[(6-氯吡啶-3-基)甲基]-(2,2-二氟乙基)氨基]呋喃-2(5H)-酮(相当于 94%收率)。

[0148] 实施例 8

[0149] 在室温下,向 18g 4-(甲氧基羰基)-5-氧代-2,5-二氢呋喃-3-醇和 15g N-[(6-氯吡啶-3-基)甲基]甲胺在 210ml 丁腈中的悬浮液中加入 16g 硫酸氢钾。在 115℃温度将所述混合物搅拌 5 小时。接着,将所述混合物冷却至室温,并与 150ml 水和 70ml 二氯甲烷混合。除去有机相,并将水相用每次 70ml 二氯甲烷萃取两次。将合并的有机相浓缩至干。得到 24g 纯度为 88%的 4-[(6-氯吡啶-3-基)甲基](甲基)氨基]呋喃-2(5H)-酮(相当于 92%收率)。