

(由本局填寫)

承辦人代碼：
大類：
IPC分類：

A6

B6

本案已向：

國(地區) 申請專利，申請日期： 案號： ，有 無主張優先權歐洲 1997年08月19日 97114250.0 有 無主張優先權

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

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明(1)

發明背景

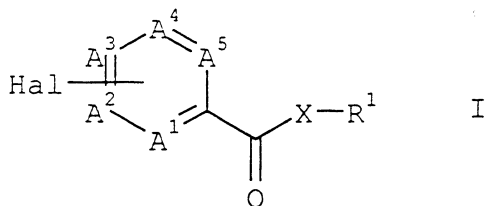
雜芳基羧醯胺及酯為製備作為農化物或藥劑之範圍廣泛之合適中間體。特別的是，其係為製備除草芳氧基雜芳基羧醯胺之關鍵中間體，例如於 EP 0447004 或 WO 94/27974 中有記載。

歐洲專利申請案 EP 0646566A 建議三氯甲基雜芳烴與水在氯化烴及路易酸存在下進行水解，接著使所得雜芳基羧基氯化物與胺反應。然而，此方法造成速率及正確等莫耳添加水之問題。任何過量水將會造成所要酸氯化物化合物之水解，因此降低產率。再者，由於環保問題，以及需要大量溶劑，所以不希望使用氯化烴。又，必須使用水/1,2-二氯乙烷之冗長(24小時)反應時間。

吡啶羧酸可於強酸如硫酸或硝酸中藉水解相對應(三氯甲基)吡啶化合物而製備(美國專利第 3,317,549 號)係習知的。德國專利申請案 DE 28 40 924 揭示一種苯并三鹵化物經濃或發烟硫酸處理之方法。此方法產製苯甲醯鹵化物及鹵磺醯苯甲醯鹵化物之混合物。

發明概要

本發明提供一種製備式 I 雜芳基羧醯胺及酯之有效及具效率方法



五、發明說明(2)

其中一或二個 A^1 , A^2 , A^3 , A^4 及 A^5 代表氮原子，
其它各獨立代表 CR^3 ，

Hal 代表鹵原子，

X 代表氧或 NR^2 ，

R^1 代表選擇性經取代之烷基，芳基，雜芳基或環烷基，

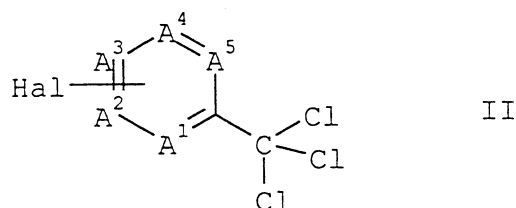
R^2 代表氫原子或烷基，或

R^1 及 R^2 一起與鄰接環形成雜環基，

R^3 各獨立代表氫原子或烷基，

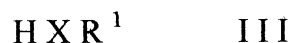
其包括以下步驟：

a) 加熱主要由式 II 之雜芳基三氯甲烷化合物



其中 Hal 與 A^1 至 A^5 定義同前，與 1.0 至 1.5 當量濃硫酸所組成之混合物，

b) 步驟 a) 所得中間產物與式 III 醇或胺



其中 X 及 R^1 定義同上，

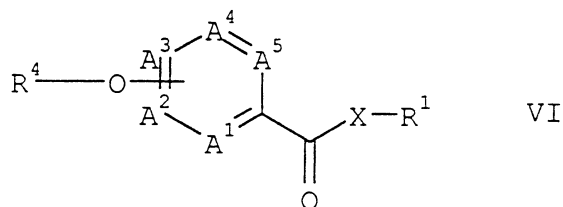
選擇性在稀釋劑及/或鹼存在下反應。

因此，本發明目的係提供一種以高產率及純度製備雜芳基羧醯胺及酯之有效新穎方法。

本發明另一目的係一種製備式 VI(雜)芳氧基雜芳基羧

五、發明說明(3)

醃胺及酯之方法



其中 A^1 至 A^5 ， R^1 及 X 定義同上， R^4 代表選擇性經取代芳基或雜芳基，其中式 I 雜芳基羧醃胺或酯或其鹽，係製備於式 II 三氯甲基-雜芳系化合物且與式 VII 芳系或雜芳羥基化合物

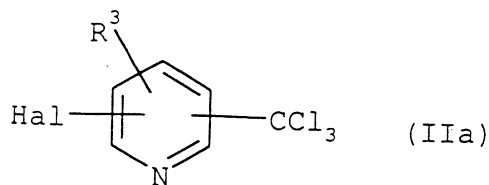


其中 R^4 定義同上，選擇性於鹼存在下反應。

熟習此項技藝人士從以下敘述及所附申請專利範圍可清楚本發明其它目的及優點。

發明詳述

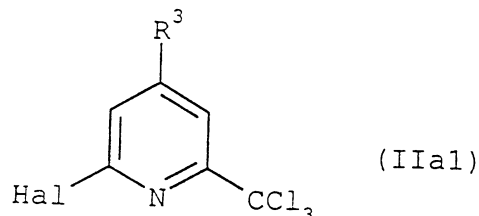
式 II 雜芳基三氯甲烷化合物包括吡啶，嘧啶及吡嗪，其係經一個三氯甲基，一個鹵原子及選擇性經一至三個烷基取代。式 IIa 吡啶較佳；



其中 R^3 代表氫原子或烷基， Hal 代表鹵原子，較佳為

五、發明說明(4)

氯原子，特別是那些式 IIa1 者：



其中 Hal 及 R^3 定義同上；最佳為硝基吡寧(nitrapyrin, NP)，式 IIa1 化合物，其中 Hal 為氯且 R^3 為 H。

一般用語中，除非另外說明，此處關於 R^1 或 R^4 之“選擇性經取代之烷基，芳基或環烷基”指的是烷基，苯基，吡啶，嘧啶或 C_{3-8} 環烷基，其選擇性經一或多個鹵原子，硝基，氰基，烷基，較佳為 C_{1-6} 烷基，烷氧基，較佳為 C_{1-6} 烷氧基，或鹵烷基，較佳 C_{1-6} 鹵烷基所取代。

循往例，以芳香基或雜芳基較佳，其至少經一個吸電子基取代，特別是經一或多個鹵原子，硝基，氰基或鹵烷基取代。

一般用語，除非另外說明，此處關於基或部份之“烷基”或“鹵烷基”指的是直鏈或支鏈基或部份。循往例，此基含多達 10 個，特別是多達 6 個碳原子。典型者，烷基或鹵烷基部份含 1 至 6 個碳原子，較佳 1 至 3 個碳原子。較佳之烷基部份為甲基，乙基或異丙基。

若 R^1 及 R^2 一起與相鄰環形成雜環基，其較佳為含 5 至 8 個環原子之雜環基，較佳為哌啶-1-基或嗎啉-1-基。

較佳鹵烷基為式 $-(CX_2)_n-Y$ 之聚-或過鹵化烷基，其中

五、發明說明(5)

n 為 1 至 10 之整數，較佳 1 至 6，特別是 1 至 3，X 代表氟或氯，Y 為氫或 X。較佳之過鹵化烷基部份為五氟乙基，或特別是二氟或三氟甲基。

選擇性經取代部份為未經取代或含一至最大可能數目取代基。典型者，有 0 至 2 個取代基。

本發明方法之另外較佳具體實施例為一種方法，其中；在約 110 至 150 °C 之間將濃硫酸慢慢添加至式 II 化合物(步驟 a)；

式 II 雜芳基三氯甲烷化合物與 1.0 至 1.5 當量濃硫酸之混合物被保持於約 110 及 150 °C 間之溫度(步驟 a)；

將步驟 a) 所形成中間產物添加入呈溶化形態式 III 胺或醇(步驟 b)；

雜芳基三氯甲烷化合物經含水量小於 3 重量之濃硫酸處理；

步驟 a) 所形成中間產物經含 1 至 6 個碳原子之直鏈或支鏈脂肪醇處理，特別是以乙醇或異丙醇處理；

若步驟 a) 之中間體未經醇處理，步驟 b) 之反應係在作為鹼之三級胺及作為稀釋劑之芳烴存在下進行的；

若步驟 a) 之中間體經醇處理(步驟 b)，與式 III 胺之反應係在作為鹼之金屬烷氧化物及作為稀釋劑之芳烴存在下進行的；

步驟 a) 所形成中間產物包括式 I 及/或式 V 之化合物

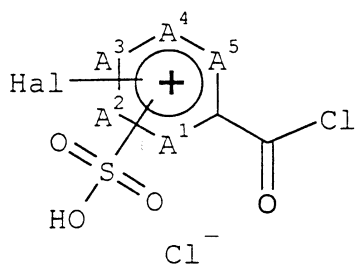
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

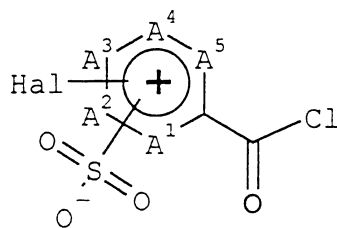
訂

線

五、發明說明(6)

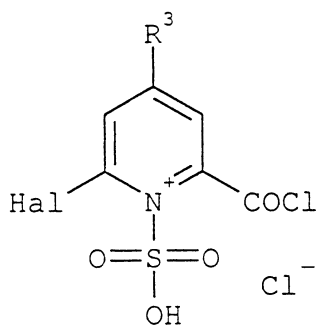


IV

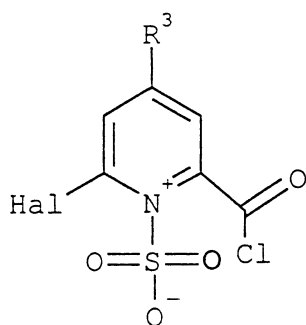


V

或其結構異構形式；或較佳者，該中間體主要由式 IVa1 及/或 Va1 化合物所組成



(IVa1)



(Va1)

若 X 代表 NR^2 ， R^1 較佳代表經一或二個鹵原子及/或鹵烷基取代之苯基， R^2 較佳代表氫原子。

本發明另一目的係一種自本發明所製得之式 I 雜芳基羧醯胺或酯或其鹽製備式 VI(雜)芳氧基雜芳基羧醯胺或酯之方法。

製備根據本發明式 VI 化合物之方法之另一較佳具體實施例為一種方法，其中：

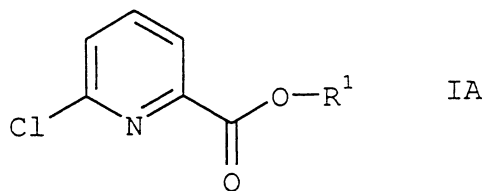
根據本發明所得到式 I 雜芳基羧醯胺或酯或其鹽與式 VII 芳系或雜芳羰基化合物反應而未經純化；或

五、發明說明(7)

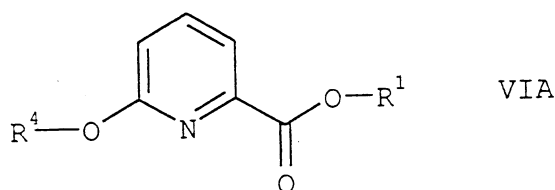
式 I 雜芳基羧醯胺之鹽，其中 X 代表 NH，經式 VII 醇處理；

其包括以下步驟；

在鹼存在下以式 VII 醇處理式 I 酯，其中 X 代表氧，特別是式 IA 化合物，



其中 R¹ 代表異丙基，在鹼存在下以式 III 胺處理所得到式 VI 酯，其中 X 代表氧，特別是式 VIA 酯



其中 R⁴ 定義同上，R¹ 代表異丙基。

式 I 及式 VI 酯(其中 X 為氧)部份為習知，部份為新穎的。據上所述，本發明係關於式 I 及 VI 之新穎酯，較佳者，其中 R¹ 代表異丙基，特別是式 IA 及 VIA 之化合物。

根據本發明之反應步驟(a)，其一般係在無溶劑下進行的。反應係在室溫及反應混合物完全熔融之溫度間進行的

五、發明說明(8)

，較佳在高溫下，較佳約 100 至 160 °C，特別是約 110 至 150 °C，最佳在約 135 °C 進行。循往例，反應可在減壓或高壓下進行，但是較佳在室溫下進行。

在一特佳具體實施例中，在約 100 及 130 °C 間、特別是約 110 及 125 °C 間，將 0.5 當量硫酸(約 98% 重量)加入式 II 化合物，較佳式 IIa 化合物，特別是硝基吡寧(NP)。接著，在約 110 及 140 °C 間、特別是約 120 及 135 °C 間將剩餘數量硫酸(約 0.5 當量)加入。循往例，以約 2 至 6 小時將總量硫酸加入式 II 化合物。然後，較佳在 110 及 140 °C 間攪拌反應混合物。

根據本發明方法另一特佳具體實施例，在 110 至 140 °C 間、特別在約 135 °C，於約 1.5 至 4.0 小時內，將 1.1 至 1.4 當量，特別是約 1.3 當量硫酸(約 98% 重量)加入式 II、較佳是式 IIa，特別是硝基吡寧(NP)之三氯甲基雜芳系化合物。接著，使反應混合物持溫於此較佳溫度達 2 至 4 小時。

在這些較佳反應條件下，反應步驟(a)典型於約 3 至 8 小時內、特別在約 4 至 6 小時內完成。

包含式 IV 化合物及/或式 V 化合物或其互變異構物之所得反應混合物較佳被加入溶化形式或經惰性溶劑稀釋之式 III 之胺或醇中。稀釋所得式 IV 及/或式 V 之中間體之較佳溶劑為高度極性溶劑，例如硝基烷，如硝基乙烷。在一具體實施例中，包含式 IV 及/或式 V 之中間體之溶化之團塊被轉移至式 III 之胺或醇。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明(9)

根據本發明之反應步驟(b)可在有或無促進反應或至少不會干擾反應之稀釋劑中進行。較佳者為非極性溶劑，合適者為脂肪烴，例如己烷或環己烷，氯化烴，例如二氯甲烷或1,2-二氯乙烷，或芳烴，例如甲苯或二甲苯，或其混合物。若步驟(a)中所形成中間體與式 III 醇(X 為)反應，反應典型以過量該醇進行。一般而言，與式 III 胺(X 為 NR^2)之反應係在鹼存在下進行。合適鹼為三級有機胺，例如三烷基胺，特別是三乙胺。反應係在室溫及反應混合物之回流溫度間進行的，較佳為約 50 至 140 °C 間、特別為約 60 至 120 °C 間、最佳為約 80 °C 高溫。

步驟(b)反應可在減壓或高壓下進行，但是較佳在室溫壓力下進行。

在較佳反應條件下，反應一般在約 0.5 至 5 時，特別是在約 1 至 4 小時內完成的。

或者，步驟(a)所得中間產物可經使用過量式 III 醇或者在惰性稀釋劑(如甲苯)存在下經處理，較佳經含 1 至 6 個碳原子、特別是 1 至 3 個碳原子，最佳經乙醇或異丙醇處理。步驟(b)與式 III 醇(X 為氧)之反應一般係在約 0 °C 及 +120 °C、較佳在約 20 至 85 °C 之高溫、特別是約 40 至 70 °C、最佳在約 65 °C 進行。

所得式 I 酯，其中 X 代表氧，較佳與式 III 胺在鹼及促進反應或至少不會干擾反應之惰性溶劑存在下反應。較佳鹼為金屬烷氧化物，例如甲氧化鈉或乙氧化鈉。較佳之非極性溶劑，特別是脂肪烴，例如己烷或環己烷，氯化烴，

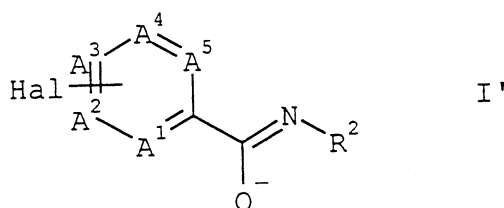
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明(10)

例如二氯甲烷或 1,2-二氯乙烷，或芳烴，例如甲苯或二甲苯，或任何這些溶劑之混合物。

當式 III 之一級胺 (R^2 代表氫原子) 用於將式 I 轉移成式 I' 之鹽胺之步驟，形成式 I' 鹽



其中 A^1 ， A^2 ， A^3 ， A^4 ， A^5 ，Hal 及 R^2 定義同上。

所得到式 I 雜芳基羧鹽胺或酯可藉標準程序如結晶或層析法，特別是以結晶予以純化。然而，因為本發明方法所得為高純度式 I 化合物，也可以不需進一步純化而使用所得產物製備式 I (雜) 芳氧基雜芳基羧鹽胺或酯。

在本發明一較佳方法中，式 I 酯與式 III (R^2 為 H) 一級胺反應所得到式 I' 鹽直接被轉化成為式 VI 化合物而未使用任何額外鹼。

在本發明一特佳具體實施例中，在 2 至 4 小時內及約 135°C 之下將濃硫酸 (98% 重量) 加入式 II 化合物，特別是硝基吡寧 (NP)。所得到混合物在約 135°C 攪拌 2 至 4 小時。在 60°C 以下，所得由中間體 IVa1 及 Va1 中間體混合物組成之熔化團塊被加入芳烴，特別是甲苯及二甲苯，之混合物，加入 3 當量醇，特別是乙醇或異丙醇。所得反

五、發明說明⁽¹¹⁾

應混合物經水洗滌。在約 70 至 100 °C 下，將式 III 一級胺 (0.9 至 1.2 當量)，較佳為鹵化苯胺，特別是 4-氟苯胺，接著將烷氧化鈉，特別是甲氧化鈉 (甲醇中) 加入溶液中，並攪拌約 1 至 3 小時。然後蒸發除去溶劑。所得式 I' 鈉鹽為高產率之芳烴混合物，係用於製備式 VI 化合物，較佳為 N-(鹵苯基)2-(鹵烷苯氧基)-吡啶-6-基羧醯胺，特別是 N-(4-氟苯基)2-(3-三氟甲基苯氧基)-吡啶-6-基羧醯胺，不需要進一步純化。

根據本發明所得到式 I 或 I' 化合物較佳經式 VII 醇，較佳經芳醇處理，其中 R⁴ 代表經取代苯基，特別是鹵烷苯基，最佳經 3-三氟甲基酚，選擇性在鹼及惰性稀釋劑中進行。

較佳鹼為金屬烷氧化物或金屬氫氧化物如甲氧化鈉，乙氧化鈉，氫氧化鈉或氫氧化鉀。較佳者為非極性溶劑或極性非質子溶劑，較佳為脂肪烴，例如己烷或環己烷，氯化烴，例如二氯甲烷或 1,2-二氯乙烷，或芳烴，例如甲苯或二甲苯，或醯胺如二甲基甲醯胺，N,N-二甲基乙醯胺或 N-甲基吡咯烷酮，或任何這些溶劑之混合物。

式 I 或 I' 化合物與式 VII 醇反應一般係在約 0 °C 及 +250 °C 之間，較佳在約 60 及 200 °C 之高溫，特別是約 140 至 180 °C 之間，最佳在約 160 °C 進行。

在一特佳具體實施例中，在約 100 至 140 °C，將根據本發明所得式 I 化合物，特別是 N-(4-氟苯基)2-(氯-吡啶-6-基羧醯胺於芳烴中溶液加入鹼，較佳為氫氧化物鹼，特

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (12)

別是氫氧化鉀，極性非質子溶劑，特別是 N,N-二甲基乙醯胺及式 VII 芳醇，特別是 3-羥基苯并三氟化物之混合物。所得到混合物被加熱於 140 至 200 °C 間，蒸餾除去反應期間形成之芳烴及水。接著，在高溫下攪拌混合物約 1 至 4 小時。在減壓下蒸餾除去溶劑。殘留物經非極性溶劑，特別是芳烴及脂肪烴之混合物稀釋，以水或含水鹼氫氧化物洗滌。分離、除去水相，乾燥有機相。過濾收集所得結晶，洗滌及在高溫及減壓下乾燥。

在本發明另一較佳具體實施例中，式 I 酯 (X 為氧) 與式 VII 醇 (步驟 (c)) 反應，所得到式 VI 酯 (X 為氧) 接著經式 III 胺 (X 為 NR²) 處理 (步驟 (d))。

在本發明此內容之一特佳具體實施例中，在約 20 至 85 °C 間，將所得到由 IVa 及 Va1 中間體混合物所組成之溶化團塊加入 5 至 15 當量醇，特別是異丙醇。所得到反應混合物經芳烴稀釋，並經水洗滌。

在 120 至 160 °C 將所得到溶液加入酚鹽中，該酚鹽係得自於在 100 至 140 °C 處理式 VII 醇 (1.01 至 1.30，特別是約 1.22 當量) 及烷氧化鈉，特別是甲氧化鈉於醇 (1.01 至 1.30，特別是約 1.22 當量烷氧化鈉) 於芳烴，特別是二甲苯中之溶液 (步驟 (c))。較佳者，過量之殘留醇在式 I 酯加入酚鹽之前經蒸餾除去。反應混合物被加熱至約 140 至 160 °C，並持溫約 2 至 8 小時以完成反應。在 120 至 150 °C，特別是約 135 °C，將式 III 胺 (0.8 至 1.2 當量)，較佳為鹵化苯胺，特別是 4-氟苯胺加入所得反應混合物

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明(13)

，在 10 至 60 分鐘內選擇性接著加入烷氧化鈉，特別是甲氧化鈉溶液(觸媒數量，較佳 0.05 至 0.20 當量，特別是約 0.13 當量)，同時蒸餾所用醇(步驟(d))。在 120 至 150 °C，特別在約 135 °C，攪拌反應混合物約 1 至 4 小時而完成反應。

新穎方法能夠於技術規模及高產率下使用現有試劑進行雜芳基羧醯胺之製造。

爲了便利進一步了解本發明，提供以下例示性實例。本發明並不侷限於所述或例示之特定具體實施例，而是涵蓋所附申請專利範圍之所有範圍。

實例

實例 1

製備 N-(4-氟苯基) 2-氯吡啶-6-基羧醯胺

[式 I 化合物中 A¹ 爲 N，A² 爲 Cl-C，A³，A⁴ 及 A⁵ 爲 CH，R¹ 爲 4-氟苯基，X 爲 NR²，R² 爲 H]

4 小時內將濃硫酸(98%重量，98.1 克，1 莫耳)加入 2-氯-6-三氯甲基吡啶(NP，231 克，1 莫耳)。在 120 °C 加入 50% 硫酸，125 °C 加入 38% 硫酸及在 130 °C 加入 12% 硫酸。在 130 °C 攪拌所得混合物 40 分鐘。得到包含 90% 由 IVa1 及 Va1(R1 爲 H，Hal 爲氯)中間體混合物之黏性熔團塊。

在 20 及 100 °C 間及 45 分鐘內，將此團塊加入 4-氟苯胺(122.0 克，1.1 莫耳)，三乙胺(202.0 克，2 莫耳)及甲苯(752 克)混合物。加熱所得反應混合物至 80 至

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明(14)

120 °C 間，攪拌 1 小時。在 80 °C 以 500 毫升氫氯酸 (7.5% 重量) 處理混合物，分離各相。用所得 N-(4-氟苯基) 2-氯-吡啶-6-基羧醯胺於甲苯中之溶液製備 N-(4-氟苯基) 2-(3-三氟甲基苯氧基)-吡啶-6-基羧醯胺而不需進一步純化。

實例 2

製備 N-(4-氟苯基) 2-氯吡啶-6-基羧醯胺

[式 I 化合物中 A¹ 為 N，A² 為 Cl-C，A³，A⁴ 及 A⁵ 為 CH，R¹ 為 4-氟苯基，X 為 NR²，R² 為 H]

135 °C 下於 3 小時內將濃硫酸(98% 重量，127.5 克，1.3 莫耳)加入 2-氯-6-三氟甲基吡啶(NP，231 克，1 莫耳)。在 135 °C 攪拌所得混合物 3 小時。製得包含 IVa1 及 Val(R1 為 H，Hal 為氯)中間體混合物之黏性熔團塊，以 NP 為基準相當於產率大於 95%。此中間產物在代表羰基氯化物之 1770 cm⁻¹ 顯示強紅外帶。¹³C-NMR (TMS/硝基甲烷-d₃)；δ=130.2(CH-5)，135.3(CH-3)，143.7(C-2)，151.4(CCl-6)，151.5(CH-4)，164.1(C=O)ppm。

在 20 及 100 °C 間及 45 分鐘內，將此團塊加入 4-氟苯胺(166.4 克，1.5 莫耳)，三乙胺(202.0 克，2 莫耳)及甲苯(752 克)混合物。加熱所得到反應混合物至 80 至 120 °C 間，攪拌 1 小時。在 80 °C 以 500 毫升氫氯酸 (1.0% 重量) 處理混合物，分離各相。用所得 N-(4-氟苯基) 2-氯-吡啶-6-基羧醯胺於甲苯中之溶液製備 N-(4-氟

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (15)

苯基) 2-(3-三氟甲基苯氧基)-吡啶-6-基羧醯胺而不需進一步純化。

實例 3

製備 N-(4-氟苯基) 2-氯吡啶-6-基羧醯胺

[式 I 化合物中 A^1 為 N, A^2 為 Cl-C, A^3 , A^4 及 A^5 為 CH, R^1 為 4-氟苯基, X 為 NR^2 , R^2 為 H]

6 小時內將濃硫酸(98%重量, 310 克, 1 當量)加入 2-氯-6-三氟甲基吡啶(NP, 730 克, 1 當量)。在 120 °C 加入 50% 硫酸, 125 °C 加入 35% 硫酸, 130 °C 加入 15% 硫酸。在 130 °C 攪拌所得混合物 30 分鐘。製得黏性熔團塊於 80 至 90 °C 經硝基乙烷(500 毫升)稀釋。在 50 至 80 °C 將所得溶液加入 4-氟苯胺(122.0 克, 1.1 當量), 三乙胺(202.0 克, 2 當量)及硝基乙烷(250 毫升)混合物。接著, 加熱混合物至 90 °C, 同時攪拌 1 小時。在 70 °C 加入氫氟酸(1.0%重量, 700 毫升), 分離各相。所得產物為在硝基甲烷中之溶液, 用於製備 N-(4-氟苯基) 2-(3-三氟甲基苯氧基)-吡啶-6-基羧醯胺而不需進一步純化。

實例 4

製備 N-(4-氟苯基) 2-氯吡啶-6-基羧醯胺之鈉鹽

[式 I 化合物中 A^1 為 N, A^2 為 Cl-C, A^3 , A^4 及 A^5 為 CH, R^1 為 4-氟苯基, X 為 NR^2 , R^2 為 H]

3 小時內於 135 °C 將濃硫酸(98%重量, 127.5 克, 1.3 莫耳)加入 2-氯-6-三氟甲基吡啶(NP, 231 克, 1 莫耳)。在 135 °C 攪拌反應混合物 3 小時。得到包含 IVa1 及

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (18)

基乙醯胺(200 毫升)及 3-羥基苯并三氟化物(0.291 莫耳)。將所得混合物加熱至 160 °C，蒸餾除去反應期間形成之甲苯及水。接著，在 160 °C 攪拌混合物 2 小時。於 140 °C 及減壓下(30 毫巴)以蒸餾除去溶劑。殘留物在 80 °C 下經二甲苯(150 毫升)及異辛烷(550 毫升)稀釋。分離並除去水相，乾燥有機相，以異辛烷(80 毫升)予以稀釋，在 4 小時內內予以冷卻至 10 °C。過濾收集所得結晶，以異辛烷洗滌，於 45 °C 及 100 毫巴下乾燥。所得 N-(4-氟苯基) 2-(3-三氟甲基苯氧基)-吡啶-6-基羧醯胺(73.2 克)為白色固體，純度為 97%，以實例 2 所得醯胺為基準，代表總產率為 83.5%。

使用根據實例 3 所得 N-(2,4-二氟苯基) 2-氯-吡啶-3-基羧醯胺於甲苯中之溶液，以類似方法得到 N-(2,4-二氟苯基) 2-(3-三氟甲基苯氧基)吡啶-3-基羧醯胺。

實例 8

製備 N-(4-氟苯基) 2-(3-三氟甲基苯氧基)-吡啶-6-基羧醯胺

[式 VI 化合物中 A¹ 為 N，A² 為 C，A³，A⁴ 及 A⁵ 為 CH，R¹ 為 4-氟苯基，X 為 NR²，R² 為 H，R⁴-O 為接於 A² 之 3-三氟甲基苯氧基]

將 3-羥基苯并三氟化物(0.291 莫耳)加入根據實例 4 所得 N-(4-氟苯基) 2-氯-吡啶-6-基羧醯胺(30%，0.226 莫耳)之鈉鹽及甲苯混合物，接著，在 80 °C 之下，一邊攪拌一邊加入 N,N-二甲基乙醯胺(200 毫升)。於減壓以蒸

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明(19)

餾除去甲苯。接著，在 160 °C 攪拌混合物 2 小時。於 140 °C 及減壓(30 毫巴)蒸餾除去溶劑。殘留物在 80 °C 下經二甲苯(150 毫升)及異辛烷(550 毫升)稀釋，並經水洗滌。分離並除去水相，乾燥有機相，以異辛烷(80 毫升)予以稀釋，在 4 小時內予以冷卻至 10 °C。過濾收集所得結晶，以異辛烷洗滌，於 45 °C 及 100 毫巴下乾燥。所得 N-(4-氟苯基) 2-(3-三氟甲基苯氧基)-吡啶-6-基羧醯胺(73.2 克)為白色固體，純度為 97%，以 NP 為基準，代表總產率為 70.0%。

實例 9

製備 2-(3-三氟甲基苯氧基)-吡啶-6-基碳酸異丙酯

[式 VI 化合物中 A¹ 為 N，A² 為 C，A³，A⁴ 及 A⁵ 為 CH，R¹ 為異丙基，X 為 O，R² 為 H，R⁴-O 為接於 A² 之 3-三氟甲基苯氧基]

在 120 至 110 °C 下，1 小時內將 30% 重量甲氧化鈉於甲醇中之溶液(212.5 克；1.22 當量 NaOMe)加入 3-羥基苯并三氟化物(194.5 克；1.24 當量)於二甲苯(856 克；8.31 當量)之溶液中，並同時蒸餾甲醇。所得到酚鹽混合物緩慢地被加熱至 140 °C 以除去殘留甲醇。在 140 °C 下於 30 分鐘內，將 2-氟-吡啶-6-基羧酸異丙酯在二甲苯中之溶液(實例 6；194.5 克 CPAPE；0.97 莫耳)加入酚鹽混合物，接著再予以加熱並蒸餾二甲苯至批式溫度為 150 至 155 °C，保持 4 至 6 小時使反應完成。冷卻所得反應混合物至 135 °C，直接供實例 10 使用。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明(21)

2-基羧酸。此產物經亞硫醯氯處理，然後經4-氯苯胺及3-羥基苯并三氟化物處理，如EP 0447 004所揭示，製得N-(4-氯苯基)2-(3-三氟甲基苯氧基)-吡啶-6-基羧醯胺(18.6克)，代表總產率為65%。

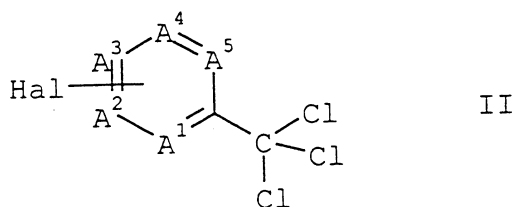
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

四、中文發明摘要(發明之名稱:)

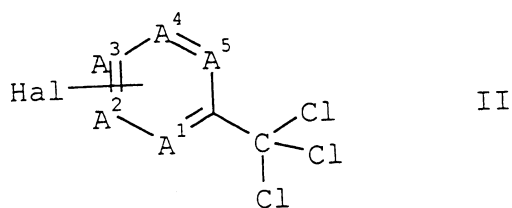
R^1 代表選擇性經取代之烷基，芳基，雜芳基或環烷基，
 R^2 代表氫原子或烷基，或
 R^1 及 R^2 一起與鄰接環形成雜環基，
 R^3 各獨立代表氫原子或烷基，
 其包括：加熱主要由式 II 雜芳基三氯甲烷化合物



其中 A^1 至 A^5 及 Hal 定義同前，與 1.0 至 1.5 當量濃

英文發明摘要(發明之名稱:)

R^1 represents an optionally substituted alkyl, aryl, heteroaryl or cycloalkyl group,
 R^2 represents a hydrogen atom or an alkyl group,
 or
 R^1 and R^2 together with the interjacent ring form a heterocyclic group, and
 R^3 each independently represent a hydrogen atom or an alkyl group,
 which comprises: heating a mixture consisting essentially of heteroaryltrichloromethane compound of formula II,



四、中文發明摘要 (發明之名稱:)

硫酸所組成之混合物，
使式 III 醇或胺與所得中間產物

$$\text{HXR}^1 \quad \text{III}$$
 選擇性在稀釋劑及/或鹼存在下反應。

英文發明摘要 (發明之名稱:)

in which A¹ through A⁵ and Hal are as hereinbefore defined,
and 1.0 to 1.5 equivalents of concentrated sulfuric acid,
and reacting the resulting intermediate product with an alcohol or amine of formula III

$$\text{HXR}^1 \quad \text{III}$$
 optionally in the presence of a diluent and/or a base.

公告本
 修正頁
 補定

申請日期	87.7.21
案號	87111870
類別	C07D 213/02, 213/79

A4
 C4
 中文說明書修正頁(91年3月)

(以上各欄由本局填註)

575563

發 明 專 利 說 明 書

一、發明名稱	中 文	吡啶基羧醯胺及酯之製備方法
	英 文	PROCESS FOR THE PREPARATION OF PYRIDYL CARBOXYLIC AMIDES AND ESTERS
二、發明人	姓 名	1.馬克斯尼爾 2.夢妮卡賓克 3.珍漢奇克威佛 4.威利漢茲
	國 籍	1.2.4.均德國 3.荷蘭
	住、居所	1.德國因格罕市太爾街122號 2.德國因格罕市歐柏-史奇威茲街3號 3.德國曼卡斯特市威貝尼爾街23號 4.德國曼茲市凱寇威茲街1號
三、申請人	姓 名 (名稱)	美國氰胺公司
	國 籍	美國
	住、居所 (事務所)	美國紐澤西州梅迪生市吉拉達農場5號
	代 表 人 姓 名	艾鳳斯.爾.諾伊

裝 訂 線

五、發明說明 (16)

Val(R1 為 H, Hal 為 氯) 中間體混合物之黏性熔團塊, 以 NP 為基準, 相當於產率大於 95%。在 60°C 以下之溫度將團塊劑量加入甲苯(500 毫升)及 3 當量乙醇之混合物。以水洗滌所得到反應混合物二次。所得含 30% w/v(甲苯中)之 2-氯吡啶-6-基羧酸乙酯溶液, 相當於以 NP 為基準 90% 之產率。在 85°C 先後將 4-氟苯胺(122.0 克, 1.1 當量)及甲醇中之甲氧化鈉(1.6 當量; 30% w/v)加入此溶液, 並一邊攪拌 2 小時。蒸餾除去溶劑。所得到鈉鹽產率為 95%, 為在甲苯中之混合物, 用於製備 N-(4-氟苯基) 2-(3-三氟甲基苯氧基)-吡啶-6-基羧醯胺而不需進一步純化。

實例 5

製備 N-(2,4-二氟苯基) 2-氯吡啶-6-基羧醯胺

[式 I 化合物中 A^2 為 N, A^1 為 Cl-C, A^3 , A^4 及 A^5 為 CH, R^1 為 2,4-二氟苯基, X 為 NR^2 , R^2 為 H]

類似實例 1 所述方法, 以濃硫酸(98% 重量, 98.1 克, 1 莫耳)處理 2-氯-3-三氟甲基吡啶(231 克, 1 莫耳), 接著與 2,4-二氟苯胺(142.0 克, 1.1 莫耳)於三乙胺及甲苯存在下反應。用所得 N-(2,4-二氟苯基) 2-氯-吡啶-3-基羧醯胺於甲苯中之溶液製備 N-(2,4-二氟苯基) 2-(3-三氟甲基苯氧基)-吡啶-3-基羧醯胺而不需進一步純化。

實例 6

製備 2-氯吡啶-6-基羧酸異丙酯

[式 I 化合物中 A^1 為 N, A^2 為 Cl-C, A^3 , A^4 及 A^5 為

五、發明說明 (17)

CH, X 為 O, R¹ 為異丙基]

3 小時內於 135°C 將濃硫酸(98%重量, 510.2 克, 5.2 莫耳)加入 2-氯-6-三氟甲基吡啶(NP, 924 克, 4 莫耳)。在 135°C 攪拌所得混合物 3 小時。得到由 IVa1 及

Val(R¹ 為 H, Hal 為氯)中間體混合物之黏性熔團塊, 以 NP 為基準, 幾乎相當大量產率。開始在室溫下, 於 30 分鐘升溫至 60 至 65°C 將團塊加入異丙醇(2145 克)。在 3 小時內於減壓下蒸發除去剩餘異丙醇。將所得產物混合物加入二甲苯(1800 克)及水(1500 克)混合物。在加熱至 50°C 時, 有機相被分離, 以水(1000 克)洗滌之。所得有機相經乾燥並於減壓下(250 毫巴)以蒸餾二甲苯而進行濃縮。所得產物(2070 克)含 34.1 重量% 於二甲苯中之 2-氯吡啶-6-基羧酸異丙酯, 以 NP 為基準相當於 88.4% 產率, 用於製備 N-(4-氟苯基) 2-(3-三氟甲基苯氧基)-吡啶-6-基羧醯胺而不需進一步純化(實例 9 及 10)。

實例 7

製備 N-(4-氟苯基) 2-(3-三氟甲基苯氧基)-吡啶-6-基羧醯胺

[式 VI 化合物中 A¹ 為 N, A² 為 C, A³, A⁴ 及 A⁵ 為 CH, R¹ 為 4-氟苯基, X 為 NR², R² 為 H, R⁴-O 為接於 A² 之 3-三氟甲基苯氧基]

將根據實例 2 所得 N-(4-氟苯基) 2-氯-吡啶-6-基羧醯胺(13.5%, 0.226 莫耳)於甲苯中之溶液, 於 120°C 及攪拌下加入氫氧化鉀(19.8 克, 0.300 莫耳), N,N-二甲

五、發明說明 (20)

實例 10

製備 N-(4-氟苯基) 2-(3-三氟甲基苯氧基)-吡啶-6-基羧
醯胺

[式 VI 化合物中 A¹ 為 N，A² 為 C，A³，A⁴ 及 A⁵ 為
CH，R¹ 為 4-氟苯基，X 為 NR²，R² 為 H，R⁴-O 為接於
A² 之 3-三氟甲基苯氧基]

於 135°C 將 4-氟苯胺(111.1 克；1.03 當量)加入實例
9 之反應混合物，接著於 30 分鐘內劑量加入甲氧化鈉溶液
(24.3 克；0.13 當量)，並同時蒸餾甲醇。於 135°C 攪拌
反應混合物 2 小時，完成反應。然後於 70°C 將反應混合物
加入異辛烷(1046 克)及水(500 克)，使最終溫度為 80°C。
分離除去水相，於 80°C 以水(250 克)洗滌有機相。在 Dean-
Stack 條件下乾燥共沸所得產物溶液至最終批式溫度為 105
至 110°C。5 小時內將產物溶液冷卻至 5°C，包括在 68°C
種晶。過濾結晶後產物，以異辛烷(410 克)洗滌，於 45°C
及 100 毫巴下乾燥。所得 N-(4-氟苯基) 2-(3-三氟甲基苯
氧基)-吡啶-6-基羧醯胺(316.5 克)為白色固體，純度為
99.3%，代表以 NP 為基準之總產率為 75.8%。

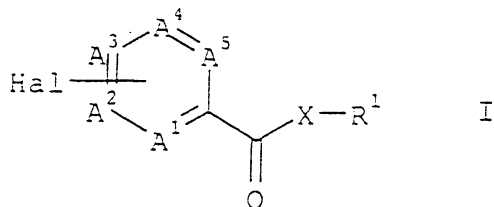
對照實例

依據美國專利第 3,317,549 號以硫酸處理 NP

加熱 20 克硝基吡寧(NP)及 70 克(7.9 當量)濃硫酸之混
合物至 125 至 130°C 達 60 鐘。以 8 克冰水冷卻並稀釋混
合物。接著，過濾任何固體材料，加入 70 毫升水。經結晶
及乾燥，得到 12.5 克白色固體，其包含 92% 6-氟吡啶-

四、中文發明摘要 (發明之名稱：吡啶基羧醯胺及酯之製備方法)

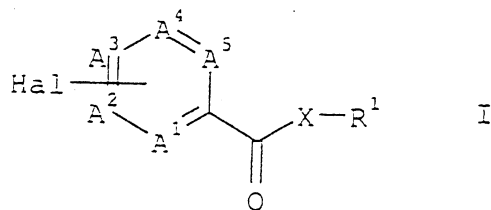
本發明係關於一種製備式 I 雜芳基羧醯胺及酯之方法



其中 A^1 至 A^5 , R^1 , Hal 及 X, 一或二個 A^1 , A^2 , A^3 , A^4 及 A^5 代表氮原子, 其它各獨立代表 CR^3 , Hal 代表鹵原子, X 代表氧或 NR^2 ,

英文發明摘要 (發明之名稱：PROCESS FOR THE PREPARATION OF PYRIDYL CARBOXYLIC AMIDES AND ESTERS)

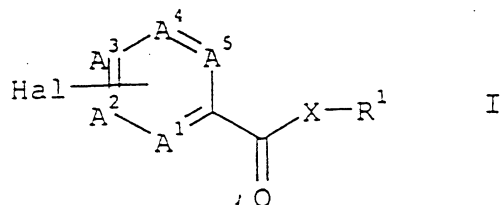
The invention relates to a process for the preparation of heteroarylcarboxylic amides and esters of formula I



in which A^1 through A^5 , R^1 , Hal and X one or two of the groups A^1 , A^2 , A^3 , A^4 and A^5 represent a nitrogen atom and the other groups each independently represent CR^3 , Hal represents a halogen atom, X represents oxygen or NR^2 ,

六、申請專利範圍

1. 一種製備式 I 吡啶基羧醯胺及酯之方法，



其中 A^1 及 A^2 代表氮原子或碳原子， A^3 ， A^4 及 A^5 代表 CR^3 ，

Hal 代表鹵原子，

X 代表氧或 NR^2 ，

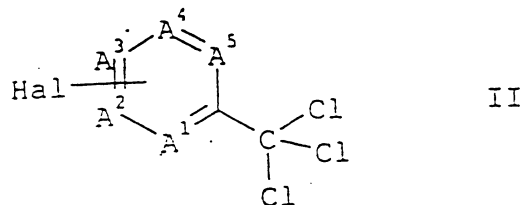
R^1 代表 C_1-C_6 -烷基，或苯基，其可經 1 至 5 個鹵原子取代，

R^2 代表氫原子，及

R^3 代表氫原子，

其包括以下步驟：

a) 加熱主要由式 II 之吡啶基三氯甲烷化合物



其中 Hal 與 A^1 至 A^5 定義同前，與 1.0 至 1.5 當量濃硫酸所組成之混合物，

六、申請專利範圍

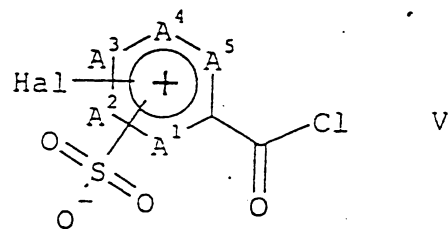
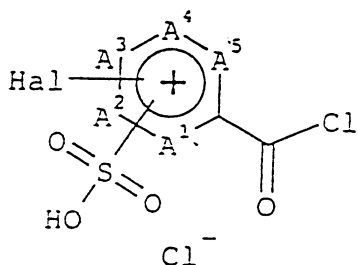
b) 步驟 a) 所得中間產物與式 III 之醇或胺



其中 X 及 R¹ 定義同上，

選擇性在稀釋劑及/或鹼存在下反應。

2. 根據申請專利範圍第 1 項之方法，其中係於 110 至 150°C 間將濃硫酸加入式 II 化合物。
3. 根據申請專利範圍第 1 項之方法，其中步驟 a) 所形成中間產物以溶化形式被加入式 III 胺或醇。
4. 根據申請專利範圍第 1 項之方法，其中所用硫酸 0 至 3% 重量水。
5. 根據申請專利範圍第 2 項之方法，步驟 a) 所形成中間產物包含式 IV 及或式 V 化合物

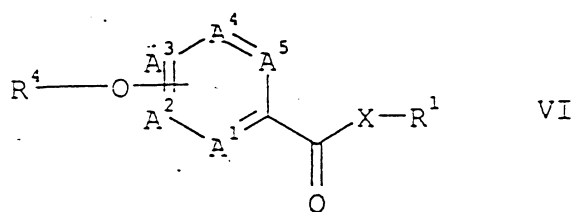


或其結構異構形式，其中 A¹ 及 A² 代表氮原子或碳原子，A³，A⁴ 及 A⁵ 代表 CR³，及 Hal 代表鹵原子。

6. 根據申請專利範圍第 1 項之方法，其中 A¹ 代表氮原子，及 Hal 連接於 A²。

六、申請專利範圍

7. 根據申請專利範圍第 1 項之方法，其中 X 代表氧，及 R¹ 代表直鏈或支鏈 C₁₋₆ 烷基。
8. 根據申請專利範圍第 7 項之方法，其中 R¹ 代表異丙基。
9. 根據申請專利範圍第 1 項之方法，其中 X 代表 NR²，R¹ 代表苯基，其經一或二個鹵原子。
10. 根據申請專利範圍第 9 項之方法，其中步驟 a) 所得中間體在作為溶劑之三級胺及芳烴存在下經式 III 胺處理。
11. 根據申請專利範圍第 1 項之方法，其中式 I 酯，其中 X 代表氧者，在金屬烷氧化物及作稀釋劑之芳烴存在下經式 III 胺處理。
12. 一種製備式 VI 苯氧基吡啶基羧醯胺或酯之方法，



A¹ 代表氮原子，A² 代表碳原子，及 A³，A⁴ 及 A⁵ 代表 CR³，
Hal 代表鹵原子，
X 代表氧或 NR²，

六、申請專利範圍

R^1 代表 C_1-C_6 -烷基，或苯基，其可 1 至 5 個鹵原子取代，

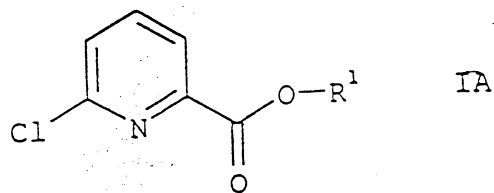
R^2 代表氫原子，及

R^3 代表氫原子，

及 R^4 代表苯基，其可經 1 至 5 個 C_1-C_6 鹵烷基取代，其特徵在於式 I 吡啶基羧醯胺或酯或其鹽係製備於根據申請專利範圍第 1 項之式 II 三氯甲基雜芳系化合物，且與式 VII 芳系化合物羰基化合物反應，



13. 根據申請專利範圍第 12 項之方法，其中根據申請專利範圍第 1 項所得式 I 吡啶基羧醯胺或酯或其鹽與式 VII 芳系或雜芳羰基化合物反應而不需進一步純化。
14. 根據申請專利範圍第 12 或 13 項之方法，其係用於製備式 VI 化合物，其中 X 代表 NH，其中式 I 吡啶基羧醯胺之鹽經式 VII 醇處理。
15. 根據申請專利範圍第 12 或 13 項之方法，其係用於製備式 VI 化合物，其中 X 代表 NH，其包括步驟為在鹼存在下以式 VII 醇處理式 I 酯(其中 X 代表 O)，及在鹼存在下以式 III 胺處理所得式 VI 酯。
16. 根據申請專利範圍第 15 項之方法，其中式 IV 化合物



六、申請專利範圍

其中 R^1 代表異丙基，經式 VII 醇處理。

裝

訂

線

91.3.6-修正 年 月 日 補充

第87111870號專利申請案
中文補充說明書(91年3月)

實 例	^1H NMR (DMSO- d_6) δ =
1, 2, 3, 4	7.22 (t 2H), 7.80 (m, 1H), 7.90 (m, 2H), 8.12 (d, 2H), 11.0 (s, 1H)
5	6.93 (m, 2H), 7.54 (d, 1H), 7.88 (t, 1H), 8.19 (d, 1H), 8.43 (m, 1H), 9.85 (s 1H)
6	1.34 (d, 6H), 5.18 (m, 1H), 8.05和8.20 (m, 3H)
7, 8, 10	7.17 (t, 2H), 7.29 (d, 1H), 7.6-7.9 (m, 4H), 7.67 (m, 2H), 7.90 (d, 1H), 8.11 (t, 1H), 9.93 (s, 1H)
9	1.26 (d, 6H), 5.09 (m, 1H), 7.35 (d, 1H), 7.5-7.7 (m, 4H), 7.83 (d, 1H), 8.07 (m, 1H)