



(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 I665192 B

(45) 公告日：中華民國 108 (2019) 年 07 月 11 日

(21) 申請案號：104116745

(22) 申請日：中華民國 104 (2015) 年 05 月 26 日

(51) Int. Cl. : C07D261/04 (2006.01)

(30) 優先權：2014/05/28 歐洲專利局 14170155.7

(71) 申請人：德商拜耳作物科學股份有限公司 (德國) BAYER CROPSCIENCE
AKTIENGESELLSCHAFT (DE)

德國

(72) 發明人：漢伯格 岡特 HOEMBERGER, GUENTER (DE)；弗德 馬克詹姆斯 FORD, MARK
JAMES (GB)；胡格爾 安德列斯 HUEGEL, ANDREAS (DE)；土屋知己
TSUCHIYA, TOMOKI (JP)

(74) 代理人：林秋琴；陳彥希；何愛文

(56) 參考文獻：

TW 201341382A

審查人員：謝敏哲

申請專利範圍項數：5 項 圖式數：0 共 13 頁

(54) 名稱

製備二氫異噁唑啉衍生物之方法

PROCESS FOR PREPARING DIHYDROISOXAZOLE DERIVATIVES

(57) 摘要

本發明係關於用於製備二氫異噁唑啉衍生物之新穎方法。

The present invention relates to a novel process for preparing dihydroisoxazole derivatives.

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】 (中文/英文)

製備二氫異噁唑衍生物之方法

PROCESS FOR PREPARING DIHYDROISOXAZOLE
DERIVATIVES

【技術領域】

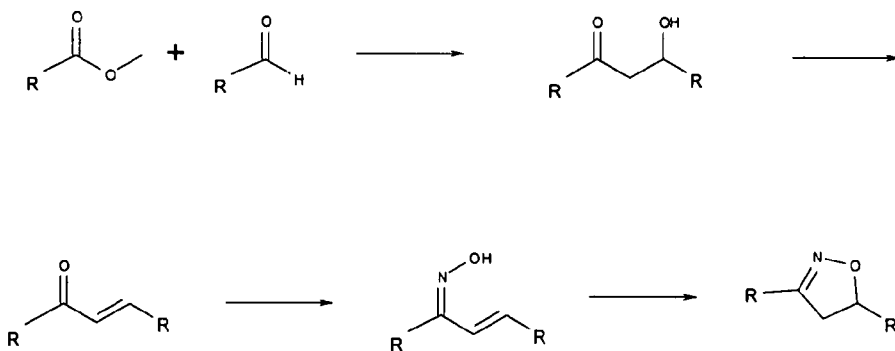
本發明係關於用於製備二氫異噁唑衍生物之新穎方法。

【先前技術】

二氫異噁唑為殺真菌或除莠活性組成份(US 2011/0223257 A1、WO 1995/007897 A1)或藥物像抗癌HDAC-抑制劑(WO 2008/006561 A1)之有價值的先質。

已知的二氫異噁唑衍生物係藉處理不飽和酮與異脛肪酸衍生物且接著閉環作用(程序圖1)而製備。實例可於A.A.R.穆罕默德及M.H.A.埃曼，Monatsh. Chem.，**140**，229 (2009)，T.沙哈及V.德塞，J. Serb. Chem. Soc.，**72**，443 (2007)，S.B.洛希亞及B.J.葛希亞，印度化學期刊(Indian J. Chem.)，**25B**，279 (1996)，S.R.莫哈尼，V.G.他卡雷及B.N.貝拉德，亞洲化學期刊((Asian J. Chem.)，**21**，7422 (2009)，V.蒂瓦里，P.阿里和J.美沙拉姆，超聲波化學(Ultrasonics Sonochem.)，**18**，911 (2011)或M.基德瓦，S.庫克雷佳及R.塔庫，有機化學快報(Lett. Org. Chem.)，**3**，135 (2006)中發現。

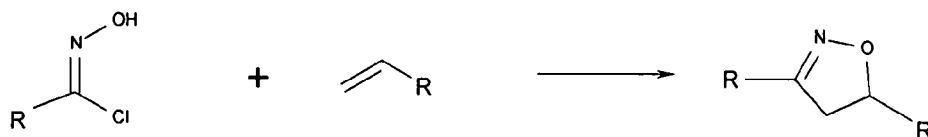
程序圖 1：



該方法之缺點係會出現位向異構體(regioisomers)且需要多重步驟以產生最終產物。

或者，二氫異噁唑衍生物可藉1,3-偶極加成作用製備(四面體 2000, 56, 1057 - 1064; 化學與醫藥公告(Chemical & Pharmaceutical Bulletin) 1976, 24, 1757或WO2011/085170) (程序圖2)：

程序圖 2：

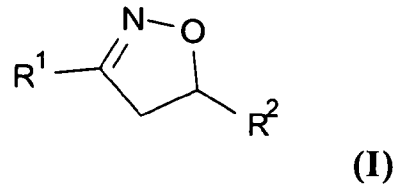


該方法之缺點為必須使用鹼(依不穩定官能度是否存在於起始物質中而定)，其會引起副反應。若該反應於所有的反應中進行，通常會導致產量減少。

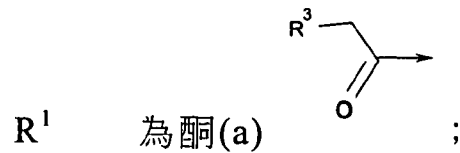
根據上述之先前技藝，本發明之目的係提供沒有上述缺點之方法且因此提供二氫異噁唑衍生物高產率之途徑。

【發明內容】

上述之目的係藉用於製備式(I)二氫異噁唑之方法來達成，



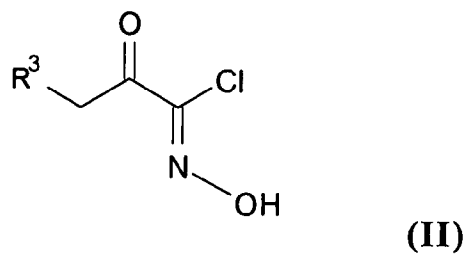
其中



R^2 為苯基，其係被鹵素及 C_1 - C_4 -烷基磺醯氧基所經常彼此獨立地任意取代一次或多次；

R^3 係選自於氯或溴；

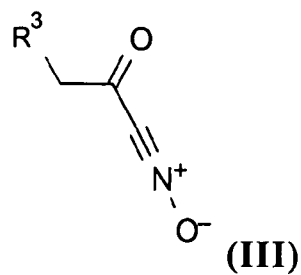
其特徵在於該式(II)之羥基亞胺基氯化物，



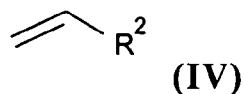
其中

R^3 係定義如前

係經由消去作用反應成式(III)化合物



其係於加添(IV)之後，於鹼、酸及溶劑於酸性 pH 中存在下，原位轉換成式(I)化合物

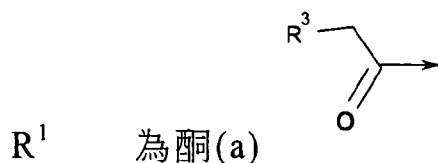


其中R²係定義如前。

令人驚奇地，該式(I)吡唑可於本發明之條件下製備具有良好產率且高純度者，其意指根據本發明之方法可克服上述於先前技術中所說明之製備方法的缺點。

該反應可視為令人驚奇地，因為 HCl 由式(II)化合物中消去應該不會於 pH 低於 7 (酸性)之條件下作用。恰巧相反地，此等條件為正常情況下用於製備經基亞胺基氯化物，例如於有機化學期刊(J. Org. Chem.) **45**, 3916 (1980)或 US 5,064,844 中所說明者。因此，非常令人驚奇地發現，於 pH 值明顯低於 7，較佳於 pH 3 及 pH 5 之間，該 1,3-偶極(式 III)可有效地產生且接著被鏈烯衍生物所捕捉而形成式(I)化合物。

較佳者為根據本發明之方法，其中式(I)、(II)、(III)及(IV)化合物之殘質的定義係定義如下：



R² 為經氯及甲基磺醯氧基取代之苯基；

R³ 為氯。

一般定義

任意經取代之基團可為單-或多取代者，其中該取代基於多取代之情況中可為相同或不同。

於上式中給定符號之定義中係使用集體名詞，其通常代表下列取代基：

鹵素： 氟、氯、溴及碘且較佳為氟、氯、溴且更佳為氯。

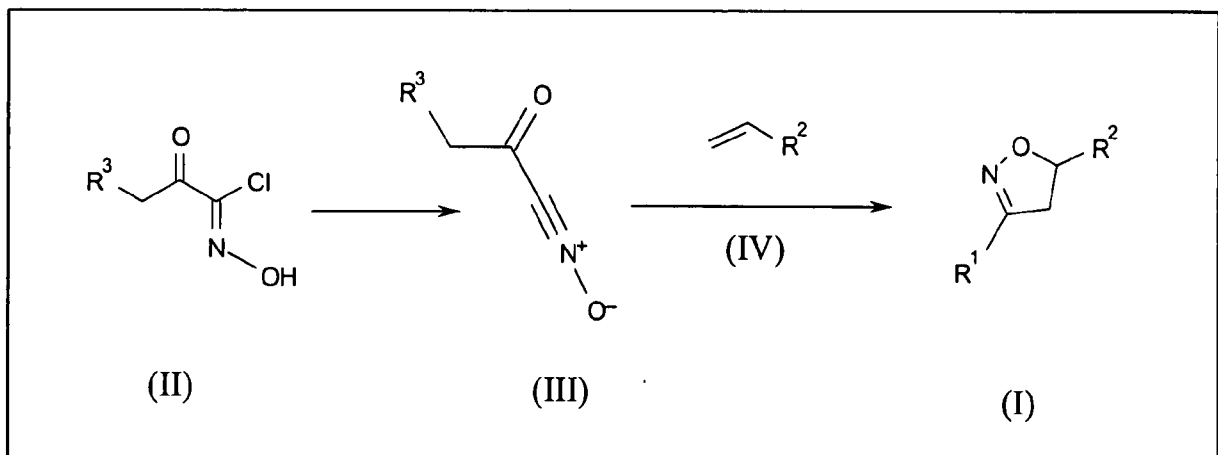
烷基： 具有 1 至 4 個碳原子之飽和，直鏈或分支的烴基，例如 (但非侷限於) C₁-C₄-烷基，如甲基、乙基、丙基、1-甲基乙基、丁基、1-甲基丙基、2-甲基丙基、1,1-二甲基乙基。該定義亦適用於作為併合取代基之一部分的烷基，例如，烷基磺醯基、烷氧基。

本發明之化合物可以可能之任何不同異構體形式的混合物，尤其是立體異構體，例如E及Z異構體，蘇式及赤式異構體，及旋光異構體，但如果適當亦可以互變異構體呈現。所揭示及請求之E及Z異構體二者係蘇式及赤式異構體，以及旋光異構體，此等異構體之任何混合物，以及亦可能之互變異構體形式。

方法說明

該方法係於程序圖 3 中闡明：

程序圖 3



式(II)之羥基亞胺基氯化物係經由消去作用反應成式(III)化合物，其係於加添(IV)之後，於鹼、酸及溶劑於酸性 pH 中存在下，原位轉換成式(I)化合物。

於根據本發明之反應時，關鍵在於控制 pH 值。該反應係於酸性條件下藉由添加緩衝系統或藉由添加弱鹼來捕捉自發消除之 HCl 而進行，因而確保式(IV)、(III)或(I)化合物不會發生進一步之去保護作用。較佳，該 pH 值係於 pH 3 與 pH 5 之間，更佳其係於 pH 3.5 與 pH 4.5 之間。

該弱鹼可例如，取自於碳酸氫鹽之群組，像碳酸氫鈉或碳酸氫鉀，或取自於磷酸氫鹽之群組，像磷酸(二)氫(二)鈉或磷酸(二)氫(二)鉀或取自於有機酸之鹼金屬鹽之群組，像乙酸鈉或苯甲酸鈉。較佳者為碳酸氫鈉。

該緩衝系統包括弱酸及弱酸的鹽，其可例如取自於，酸酸/酸酸鈉或乙酸/乙酸鈉或甲酸/甲酸鈉或磷酸二氫鈉/磷酸一氫鈉。較佳者為乙酸/乙酸鈉。

該反應可於取自於鹵烷之群組像二氯甲烷或 1,2-二氯乙烷或取自於芳族化合物之群組像苯、甲苯、二甲苯、氯苯、二氯苯或取自於極性非質子性溶劑之群組像 N,N-二烷基甲醯胺、-乙醯胺、N-甲基吡咯烷酮、二甲基丙烯脲、四甲基脲之溶劑中，或於腈類像乙腈、丙腈或丁腈中，於醇類像甲醇、乙醇、正丙醇、異丙醇、正丁醇或異丁醇中，於醚類像二乙醚、第三丁基甲基醚、二異丙醚中，於酮類像丙酮、甲基異丁基酮中，於羧酸酯像乙酸乙酯、乙酸丁酯中進行。該反應可於此等溶劑之混合物中進行。較佳該反應可於乙腈、乙酸乙酯中或於其混合物中進行。有利的是，該反應可於水存在下

進行。

該反應可於溫度由 -10°C 至所使用之溶劑的沸點範圍內，較佳於由 0°C 至 50°C 範圍內，更佳於由 5°C 至 40°C 範圍內進行。

式(II)化合物係已知且可如有機化學期刊(J. Org. Chem.) **45**, 3916 (1980)或於 US 5,064,844 中所說明者製備。

式(IV)化合物係已熟知。彼等係市售可得或可根據標準文獻像“有機合成法”，例如於有機合成法**1928**，8，84；有機合成法**1948**，28，31；有機合成法**1953**，33，62；有機合成法**1966**，46，89；有機合成法**2006**，83，45中所說明之方法來製備。

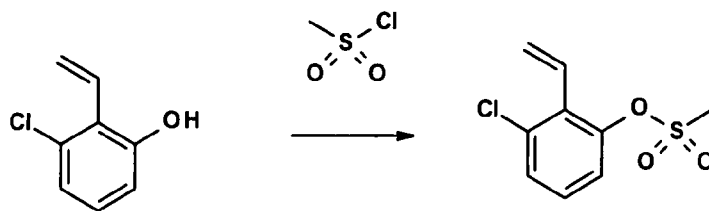
【圖式簡單說明】

無

【實施方式】

實例

3-氯-2-乙烯基苯基甲磺酸酯之製備

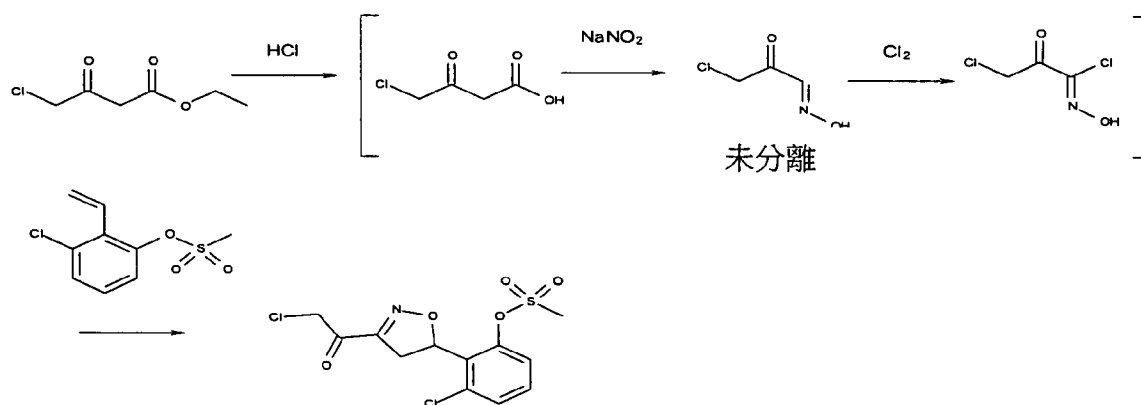


將溶解於 50 毫升甲苯中之 6 克(0.038 莫耳) 3-氯-2-乙烯基苯酚冷卻至 $0-5^{\circ}\text{C}$ 。添加 4.4 克(0.043 莫耳)三乙胺且然後於 $0-5^{\circ}\text{C}$ 於 15 分鐘內添加含有 4.9 克(0.043 莫耳)甲磺酸氯化物於 5 毫升甲苯中之溶液。於攪拌 1 小時後，將該反應混合物倒在冰上。各相分離且將含水相

用 25 毫升甲苯萃取。將合併的有機相用 25 毫升水洗滌。將該溶劑於真空下於 30°C 蒸餾且該殘質由庚烷/第三丁基甲基醚中結晶出來 (crystallised)。

獲得具有 95% 純度之 5 克 3-氯-2-乙烯基苯基甲磺酸酯(產率：56%)。

3-氯-2-[3-(氯乙醯)-4,5-二氫-1,2-噁唑-5-基]苯基甲磺酸鹽之製備



將含有 92 克(0.55 莫耳)乙基-4-氯乙醯乙酸酯與 542 克 37% 氫氯酸之混合物於 25°C 攪拌達 24 小時。將該混合物於真空下於 40°C 濃縮至 320 克且冷卻至 5°C。加入 215 克之 20% 氫氧化鈉，使內部溫度不超過 10°C。將該混合物冷卻至 0°C 且於 15 分鐘期間添加 159 克之 20% 亞硝酸鈉溶液。觀察到放出氣體且最後)-1-氯-3-(經基亞胺基)丙酮沉澱。於 0°C 攪拌 30 分鐘後，將該混合物各自用 360 毫升乙酸乙酯萃取一次且用 120 毫升乙酸乙酯萃取二次。於合併的有機相中添加 51 克碳酸氫鈉及 29 克水。將 37.6 克氯氣於溫度 0-5°C 於 30 分鐘期間引入。於 0-5°C 攪拌 30 分鐘後，將一半的混合物分離且於此加入 46.4 克之 3-氯-2-乙烯基苯基甲磺酸酯(0.199 莫耳)。將該混合物溫熱至 35°C 且攪拌，同時將該混合物之 pH 藉添加 25% 碳酸氫鉀水溶液予以調整於 4.3 至 4.5 之間。將第二個一半之氯胍溶

液於 1 小時後添加。於 35°C 繼續攪拌另外 4 小時，同時將該 pH 用總數量 129 克之 25%碳酸氫鉀保持於 4.3 及 4.5 之間。將該混合物冷卻至 20°C 且各相分離。將有機相於真空下於 30°C 濃縮至 106 克。將 160 毫升乙醇加至殘餘的油且將該混合物加熱至 70°C，然後將該混合物緩慢冷卻至 20°C 中間放下晶種。該產物沉澱且於 0°C 繼續攪拌達 1 小時。將該產物過濾出來，用冷乙醇洗滌且於真空中於 30°C 乾燥。

獲得具有 97%純度之 55.6 克 3-氯-2-[3-(氯乙醯)-4,5-二氫-1,2-噁唑-5-基]苯基甲磺酸酯(產率：77%)。

【符號說明】

無

【生物材料寄存】

國內寄存資訊【請依寄存機構、日期、號碼順序註記】

無

國外寄存資訊【請依寄存國家、機構、日期、號碼順序註記】

無

【序列表】(請換頁單獨記載)

無

發明摘要

※ 申請案號：104116745

※ 申請日：104年5月26日

※IPC 分類：C07D 261/04 (2006.01)

【發明名稱】（中文/英文）

製備二氫異噁唑衍生物之方法

PROCESS FOR PREPARING DIHYDROISOXAZOLE
DERIVATIVES

【中文】

本發明係關於用於製備二氫異噁唑衍生物之新穎方法。

【英文】

The present invention relates to a novel process for preparing dihydroisoxazole derivatives.

【代表圖】

【本案指定代表圖】：無

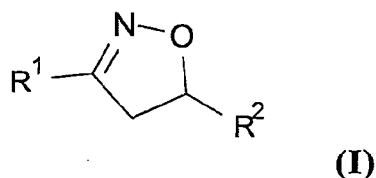
【本代表圖之符號簡單說明】：無

【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：

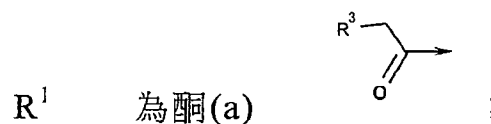
無

申請專利範圍

1. 一種用於製備式(I)之二氫異噁唑之方法，



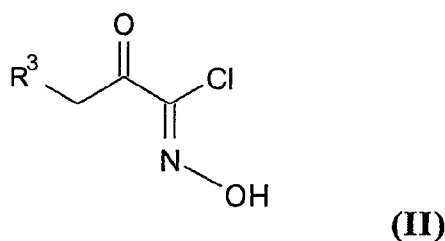
其中



R² 為苯基，其係被鹵素及 C₁-C₄-烷基磺醯氧基所經常彼此獨立地取代一次或多次；

R³ 係選自於氯或溴

其特徵在於使式(II)之羥基亞胺基氯化物，

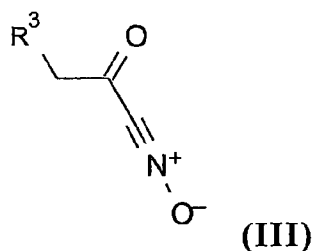


其中

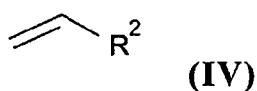
R³ 係定義如前

經由消去作用反應成式(III)化合物

108年04月26日修正

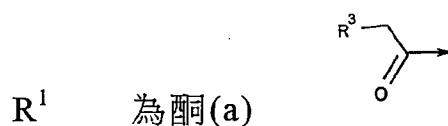


其係於加添(IV)之後，於鹼、酸及溶劑於酸性 pH 中存在下，原位轉換成式(I)化合物



其中 R² 係定義如前。

2. 如申請專利範圍第 1 項之方法，其特徵在於



R² 為經氯及甲基磺醯氧基取代之苯基；

R³ 為氯。

3. 如申請專利範圍第 1 或 2 項之方法，其中該 pH 為 3.5 至 4.5。

4. 如申請專利範圍第 1 或 2 項之方法，其中使用包含乙酸與乙酸钠之緩衝溶液。

5. 如申請專利範圍第 3 項之方法，其中使用包含乙酸與乙酸钠之緩衝溶液。