

發明專利說明書

※申請案號: 099102990

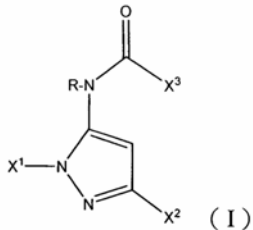
※IPC分類:

一、發明名稱:

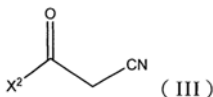
噁胺基吡唑生物之製備方法
METHOD FOR PREPARATION OF AMIDO PYRAZOLE

二、中文發明摘要:

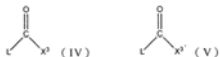
一種製備下式(I)噁胺基吡唑生物之方法



其係包含混合式(II)脛類化合物與式(III)噁乙腈化合物以進行縮合環化反應, 得到第一反應產物; 以及 X¹-NHNH₂ (II)



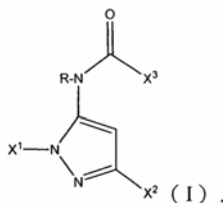
添加式(IV)及/或式(V)噁化試劑至該第一反應產物中以進行噁基噁化反應, 得到式(I)噁胺基吡唑生物:



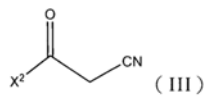
其中: R為H; X¹及X²係獨立為烷基、鹵素、氧基、硝基、磺基、由烷基、烷氧基、環烷基、由基、巯基、芳基、雜芳基、或雜環基; X³與X^{3'}係不同且獨立為烷基、芳基、雜環基、環烷基、雜芳基、或雜環基; 以及L為離去基。

三、英文發明摘要:

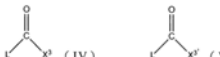
A method for the preparation of amido pyrazole derivatives of formula (I) is provided:



The method comprises mixing a hydrazine compound of formula (II) and an acylacetonitrile compound of formula (III) X¹-NHNH₂ (II)



to carry out a condensation-cyclization reaction to obtain a first resultant product; and adding at least one of acylation agents of formulas (IV) and (V) to the first resultant product



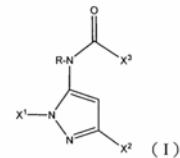
to carry out an acylation reaction on an amine group to obtain the amido pyrazole derivatives of formula (I), wherein: R is H; X¹ and X² are independently alkyl, halogen, cyano, nitro, thiol, haloalkyl, alkoxy, cyclic alkyl, haloalkoxy, aryl, heteroaryl, or heterocyclyl; X³ and X^{3'} are independently different alkyl, aryl, sulfonyl, cyclic alkyl, heteroaryl, or heterocyclyl; and L is a leaving group.

四、指定代表圖:

(一)本案指定代表圖為: 第()圖

(二)本代表圖之元件符號簡單說明:

五、本案若有化學式時, 請揭示最能顯示發明特徵的化學式:



六、發明說明:

【發明所屬之技術領域】

[0001] 本發明係關於一種製備噁胺基吡唑生物之方法, 尤其關於以一鍋法製備噁胺基吡唑生物。

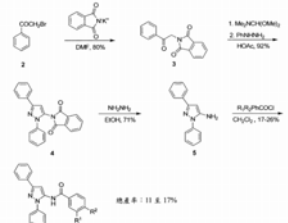
【先前技術】

[0002] 噁胺酸(Glutamate)於哺乳類動物的中樞神經系統中, 係作為一種興奮性神經傳導物質, 而哺乳類動物腦中之中樞神經系統內的代謝型噁胺酸受體(metabotropic glutamate receptor, mGluRs), 則係扮演於神經細胞中結合及傳輸噁胺酸之角色, 其藉由傳輸噁胺酸至細胞內, 以控制神經細胞之神經衝動。因此, 代謝型噁胺酸受體涉及許多腦部或神經之生理機制, 例如記憶、學習、及痛覺等, 其亦與憂慮或憂鬱等情緒感受有關。是故, 臨床許多關於神經性及精神性疾患之研究或治療, 皆係針對代謝型噁胺酸受體來進行。

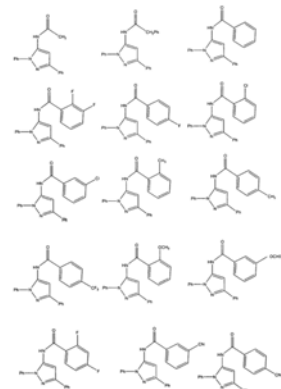
[0003] 已有文獻指出, 噁胺基吡唑生物可與第五型代謝型噁胺酸受體(metabotropic glutamate receptor 5, mGluR₅)結合, 造成治療精神分裂症之效果, 此可參見Lindsley et al., J. Med. Chem., 2004, 47, 5825及Paulis et al., Med. Chem., 2006, 49, 3332, 該等文獻全文併於此處以供參考。迄今, N-(1,3-二苯基-1H-吡唑-5-基)苯甲噁胺類之衍生物已被開發為第五型代謝型噁胺酸受體之正向異位調控之活化物質, 以作為治療精神分裂症之藥物。

[0004] 習知之製備噁胺基吡唑生物的方法主要有二種。第一種製備方法係利用如下反應歷程(此可參見Chenet et al., Tetrahedron Lett., 1998, 39, 8229, 該文獻全文併於此處以供參考):

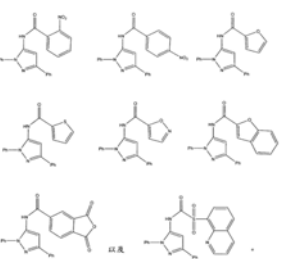
[0005]



[0039]



[0040]



[0041] 於本發明方法中，由於步驟(1)與步驟(2)之間的純化操作並非必需，故可以一鍋合成法(one-pot synthesis)之方式進行，亦即，於單一反應器中進行縮合反應與胺基化反應。因此，相較於習知之製備醯胺基咪唑衍生物的方法，本發明方法不僅步驟少、製程簡單，且因可免除反應過程中之重複純化步驟，故可以較低成本且相對簡易之方式製得所欲之醯胺基咪唑衍生物。如下述實施例顯示，利用本發明方法製備醯胺基咪唑衍生物，其產率可達70%，甚至90%以上。

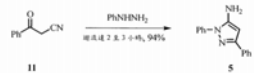
[0042] 綜上，本發明提供一種低成本且簡易之製備醯胺基咪唑衍生物的方法，其可用於藥廠中，以大量且經濟地製備供治療精神性疾患或神經性疾病的藥物。

[0043] 茲以下列具體實施例以進一步說明本發明製備醯胺基咪唑衍生物的方法。其中這些實施例係提供作為說明，而非用以限制本發明之範圍。

[0044] 直接混合法與苯甲醯乙炔(化合物11)，並加熱混合物至215至220°C，進行縮合反應2小時，以製備5-胺基-1,3-二苯基咪唑，供後續之醯胺基化反應，其反應流程係如下圖所示。之後，利用薄層層析法進行監測，可知反應已完成，且不需萃取、乾燥、過濾及濃縮等程序，即可製得產率為94%的5-胺基-1,3-二苯基咪唑(化合物5)。

[0045] 分析數據：5-胺基-1,3-二苯基咪唑(化合物5)：熔點：129至131°C；¹H NMR(CDCl₃, 200MHz) δ 3.82(s, 2H, NH₂), 5.88(s, 1H, Py-H), 7.32-7.49(m, 10H, ArH), 7.58(dd, 2H, J = 6.6, 1.2Hz, ArH), 7.80(dd, 2H, J = 6.6, 1.2Hz, ArH)；¹³C NMR(50MHz, CDCl₃) δ 88.1, 124.2, 125.6, 127.5, 127.8, 128.5, 129.5, 133.5, 138.7, 145.8, 151.5；IR(KBr)3427(brs, NH), 3337(brs, NH), 3059, 1616, 1598, 1558, 1505, 1456, 1375, 1070, 952, 758, 698cm⁻¹；MSm/z (相對強度)235(M⁺, 100), 207(20), 192(3), 180(3), 131(7), 117(4), 104(1), 102(10), 92(7), 77(17), 65(3), 51(8), C₁₅H₁₃N₃ 分析計算值：C:76.57;H:5.57;N:17.86；實際值：C:76.14;H:5.81;N:18.05。

[0046]



[0047] 於氬氣系統下，於一反應器中，將實施例1所製得之5-胺基-1,3-二苯基咪唑(化合物5)溶解於無水四氫呋喃，再以冰浴降溫至0至10°C，接著將氫化乙醯緩慢逐滴加入至反應器中，待氫化乙醯添加完成後，撤除冰浴，並回溫至室溫，再攪拌約2小時，並以薄層層析法監測反應進行。當反應終止後，以濃縮乾燥器除去四氫呋喃，再加入二氯甲烷溶解反應混合物，經水萃取洗滌後，收集有機層，再以飽和食鹽水洗滌，經過過濾及濃縮，最後進行層析純化，即製得產率為85%的N-(1,3-二苯基-1H-咪唑-5-基)乙醯胺(化合物12)產物，如表1所示。

[0048] 分析數據：N-(1,3-二苯基-1H-咪唑-5-基)乙醯胺(化合物12)：熔點(經砂膠管柱層析純化，黃色固體)148至150°C；¹H NMR(CDCl₃, 200MHz) δ 2.06(s, 3H, Me), 6.95(s, 1H, Py-H), 7.32-7.84(m, 8H, ArH), 7.81(dd, 2H, J = 6.6, 1.7Hz, ArH)；¹³C NMR(50MHz, CDCl₃) δ 23.7, 96.4, 124.2, 125.9, 125.9, 128.1, 129.8, 133.0, 136.5, 137.9, 151.8, 167.0；IR(KBr)3230(brs, NH), 3061, 1681, 1595, 1560, 1505, 1496, 1468, 1367, 1267, 1072, 954, 763, 692cm⁻¹；MSm/z (相對強度)277(M⁺, 14), 235(24), 207(6), 180(2), 131(5), 102(23), 77(45), 65(5), 51(34), 43(100), C₁₇H₁₅N₃ 分析計算值：C:73.63;H:5.45;N:15.15；實際值：C:73.52;H:5.64;N:15.49。

[0049] 於氬氣系統下，將實施例1所製得之5-胺基-1,3-二苯基咪唑(化合物5)溶解於無水四氫呋喃，並直接添加乙酐加以混合，接著加熱回流，並利用薄層層析法監測。待反應完成後(約2小時)，以濃縮乾燥器除去四氫呋喃，再加入二氯甲烷溶解反應混合物，以水萃取，收集有機層，再以飽和食鹽水洗滌後，經過過濾及濃縮，最後進行層析純化，即可製得產率為83%的N-(1,3-二苯基-1H-咪唑-5-基)乙醯胺(化合物12)產物，如表1所示。

[0050] 於氬氣系統下，將實施例1所製得之5-胺基-1,3-二苯基咪唑(化合物5)溶解於無水四氫呋喃，再直接添加乙酐加以混合，加熱回流2小時後，利用薄層層析法監測。於反應終止後，以濃縮乾燥器除去四氫呋喃，再加入二氯甲烷溶解反應混合物，以水萃取，收集有機層後，以飽和食鹽水洗滌，經過過濾及濃縮，最後進行層析純化，即可製得產率為小於10%的N-(1,3-二苯基-1H-咪唑-5-基)乙醯胺(化合物12)產物，如表1所示。

[0051] 於上述實施例2至4之醯胺基化反應中，5-胺基-1,3-二苯基咪唑(化合物5)分別與醯胺類、醯酐類、醯肟三種醯化劑進行反應，其反應流程係如下圖所示。由於醯酐類和醯肟衍生物必須在高溫迴流之條件下始能進行反應，故於製程中較耗能，相對於此，醯胺類試劑則可在0至10°C之反應條件下進行。

[0052]

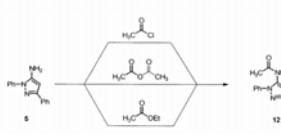
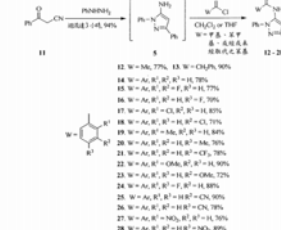


表1：5-胺基-1,3-二苯基咪唑(化合物5)進行各種醯化反應製得N-(1,3-二苯基-1H-咪唑-5-基)乙醯胺。

醯化試劑	N-(1,3-二苯基-1H-咪唑-5-基)乙醯胺	產率(%)
氫化乙醯	12	85
醯酐類	12	83
乙醯乙酐	12	<10

[0054] 實施例5至21係結合縮合反應及醯胺基化反應，利用一鍋合成法製備一系列N-(1,3-二苯基-1H-咪唑-5-基)苯甲醯胺衍生物，其反應流程係如下圖所示。

[0055]



[0056] 於氬氣系統下，取苯甲醯乙炔(化合物11)與等當量的苯胺，在無溶劑條件下反應2小時後，於冰浴下降溫並攪拌反應混合物，再緩慢逐滴加入氫化乙醯，待氫化乙醯添加完成後，撤除冰浴，回溫至室溫，再攪拌約2小時，利用薄層層析法監測反應進行。當反應終止後，以濃縮乾燥器除去四氫呋喃，再加入二氯甲烷溶解反應混合物，經水萃取洗滌，收集有機層，再以飽和食鹽水洗滌，經過過濾及濃縮後，最後進行層析純化，即可製得產率為77%的N-(1,3-二苯基-1H-咪唑-5-基)乙醯胺(化合物12)。

[0057] 於氬氣系統下，取苯甲醯乙炔(化合物11)與等當量的苯胺，在無溶劑條件下反應2小時後，於冰浴下降溫並攪拌反應混合物，再緩慢逐滴加入氫化乙醯，待氫化乙醯添加完成後，撤除冰浴，回溫至室溫，再攪拌約2小時，以薄層層析法監測反應進行。當反應終止後，以濃縮乾燥器除去四氫呋喃，再加入二氯甲烷溶解反應混合物，經水萃取洗滌，收集有機層，再以飽和食鹽水洗滌，經過過濾及濃縮，最後進行層析純化，即可製得產率為90%的2-苯基-N-(1,3-二苯基-1H-咪唑-5-基)乙醯胺(化合物13)。

[0058] 分析數據：2-苯基-N-(1,3-二苯基-1H-咪唑-5-基)乙醯胺(化合物13)：(經砂膠管柱層析純化，黃色固體)132至134°C；¹H NMR(CDCl₃, 200MHz) δ 3.69(s, 2H, CH₂), 7.05(s, 1H, Py-H), 7.09-7.43(m, 13H, ArH), 7.83(dd, 2H, J = 6.6Hz, ArH)；¹³C NMR(50MHz, CDCl₃) δ 29.7, 94.9, 123.66(2xCH), 124.2, 125.7(2xCH), 128.1(2xCH), 128.6, 129.5(4xCH), 129.6, 129.8(2xCH), 132.9, 133.5, 136.5, 137.4, 151.8, 167.3；IR(KBr)3268(brs, NH), 3064, 2924, 1700, 1559, 1486, 1458, 1368, 1158, 1073, 954cm⁻¹；MSm/z (相對強度)353(M⁺, 8), 269(1), 235(18), 207(3), 180(1), 167(1), 131(3), 102(17), 91(100), 77(40), 65(29), 51(18), C₂₃H₁₉N₃ 分析計算值：C:78.16;H:5.42;N:11.89；實際值：C:78.01;H:5.34;N:11.69。

[0059] 於氬氣系統下，取苯甲醯乙炔(化合物11)與等當量的苯胺，在無溶劑條件下反應2小時後，於冰浴下降溫並攪拌反應混合物，再緩慢逐滴加入氫化乙醯，待氫化乙醯添加完成後，撤除冰浴，回溫至室溫，再攪拌約2小時，以薄層層析法監測反應進行。當反應終止後，以濃縮乾燥器除去四氫呋喃，再加入二氯甲烷溶解反應混合物，經水萃取洗滌，收集有機層，再以飽和食鹽水洗滌，經過過濾及濃縮，最後進行層析純化，即可製得產率為78%的N-(1,3-二苯基-1H-咪唑-5-基)苯醯胺(化合物14)，如表2所示。

[0060] 分析數據：N-(1,3-二苯基-1H-咪唑-5-基)苯醯胺(化合物14)：熔點(經砂膠管柱層析純化，白色固體)171至173°C；¹H NMR(CDCl₃, 200MHz) δ 7.20(s, 1H, Py-H), 7.30-7.64(m, 9H, ArH), 7.88(dd, 2H, J = 6.6, 1.6Hz, ArH), 7.87(dd, 2H, J = 6.6, 1.6Hz, ArH), 8.06(dd, 2H, J = 6.6, 1.6Hz, ArH)；¹³C NMR(50MHz, CDCl₃) δ 95.9, 124.9(2xCH), 125.8(2xCH), 127.1(2xCH), 128.2, 128.5(2xCH), 129.0(2xCH), 130.1(2xCH), 130.2, 132.5, 133.0, 133.7, 136.7, 137.9, 171.1；IR(KBr)3275(brs, NH), 3062, 1645, 1558, 1365, 1258, 1072, 954, 763, 711, 698cm⁻¹；MSm/z (相對強度)339(M⁺, 74), 294(2), 206(2), 165(100), 77(45), 51(5), C₂₂H₁₇N₃ 分析計算值：C:77.88;H:5.05;N:12.38；實際值：C:77.56;H:5.05;N:12.47。

[0061] 於氬氣系統下，取苯甲醯乙炔(化合物11)與等當量的苯胺，在無溶劑條件下反應2小時後，於冰浴下降溫並攪拌反應混合物，再緩慢逐滴加入間氯苯甲醯，待間氯苯甲醯添加完成後，撤除冰浴，回溫至室溫，再攪拌約2小時，以薄層層析法監測反應進行。當反應終止後，以濃縮乾燥器除去四氫呋喃，再加入二氯甲烷溶解反應混合物，經水萃取洗滌，收集有機層，再以飽和食鹽水洗滌，經過過濾及濃縮，最後進行層析純化，即可製得產率為77%的3-氯-N-(1,3-二苯基-1H-咪唑-5-基)苯醯胺(化合物15)產物，如表2所示。

[0062] 分析數據：3-氯-N-(1,3-二苯基-1H-咪唑-5-基)苯醯胺(化合物15)：熔點(自CH₂Cl₂/MeOH中再結晶，白色固體)175至177°C；¹H NMR(CDCl₃, 200MHz) δ 7.18(s, 1H, Py-H), 7.31-7.41(m, 8H, ArH), 7.57(dd, 4H, J = 4.2, 1.4Hz, ArH), 7.88(dd, 2H, J = 6.6, 1.4Hz, ArH), 8.21(cb, 1H, NH), ¹³C NMR(50MHz, CDCl₃) δ 96.4, 114.5, 114.9, 119.4, 119.8, 122.4(2xCH), 124.2, 125.7(2xCH), 128.6, 128.7, 128.7(2xCH), 130.1(2xCH), 130.6, 130.8, 132.9, 135.3, 135.4, 136.3, 137.8, 152.0, 160.4, 162.6, 165.3；IR(KBr)3269(brs, NH), 3064, 1684, 1589, 1458, 1365, 1290, 1072, 956, 692cm⁻¹；MSm/z (相對強度)357(M⁺, 15), 356(15), 206(2), 123(100), 101(18), 95(35), 77(17), 51(10), C₂₂H₁₆FN₃ 分析計算值：C:73.94;H:4.51;N:11.76；實際值：C:73.66;H:4.46;N:11.41。

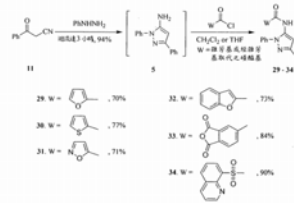
[0063] 於氬氣系統下，取苯甲醯乙炔(化合物11)與等當量的苯胺，在無溶劑條件下反應2小時後，於冰浴下降溫並攪拌反應混合物，再緩慢逐滴加入對氯苯甲醯，待對氯苯甲醯添加完成後，撤除冰浴，回溫至室溫，再攪拌約2小時，以薄層層析法監測反應進行。當反應終止後，以濃縮乾燥器除去四氫呋喃，再加入二氯甲烷溶解反應混合物，經水萃取洗滌，收集有機層，再以飽和食鹽水洗滌，經過過濾及濃縮，最後進行層析純化，即可製得產率為70%的4-氯-N-(1,3-二苯基-1H-咪唑-5-基)苯醯胺(化合物16)，如表2所示。

- [0064] 分析數據：4-羰基-N-(1,3-二羰基-1H-吡唑-5-基)苯醌(化合物6)：熔點(自CH₂Cl₂/MeOH中再結晶，白色固體)187至189°C；¹H NMR(CDCl₃, 200MHz)δ 7.12(t, 1H, J=8.7Hz, ArH), 7.18(s, 1H, Py-H), 7.32-7.48(m, 4H, ArH), 7.55-7.58(m, 4H, ArH), 7.70-7.77(m, 2H, ArH), 7.88(dd, 4H, J=7.9, 9.1, 3Hz, ArH), 8.12(bc, 1H, NH); ¹³C NMR(50MHz, CDCl₃) δ 96.0, 116.0, 116.4, 124.8(2xC), 125.8(2xC), 128.2, 129.4, 129.6, 130.1(2xC), 132.9, 136.5, 137.0, 146.2, 152.1, 162.6; IR(KBr)3217(brs, NH), 3045, 1685, 1529, 1504, 1460, 1367, 1286, 1234, 1072, 918, 760, 694cm⁻¹; MS_m/z (相對強度)357(M⁺, 15), 234(1), 206(1), 123(100), 102(24), 95(46), 77(24), 51(12); C₂₂H₁₆F₃N₃O₂ 分析計算值：C:73.94;H:4.51;N:11.76; 實際值：C:73.87;H:4.67;N:11.35。
- [0065] 於氬氣系統下，取羰基乙氧(化合物11)與等當量的羰基，在無溶劑條件下反應2小時後，於冰浴下降低溫並攪拌反應混合物，再緩慢逐滴加入鄰基甲醯基，待鄰基甲醯基反應完成後，撤除冰浴，回溫至室溫，再攪拌約2小時，以薄層層析法監測反應進行。當反應終止後，以濃縮乾燥劑除四氫呋味，再加入二氫甲醇溶解反應混合物，經水萃取洗滌，收集有機層，再以飽和食鹽水洗滌，經過過濾和濃縮後，最後進行層析純化，即製得產率為85%的2-羰基-N-(1,3-二羰基-1H-吡唑-5-基)苯醌(化合物17)，如表2所示。
- [0066] 分析數據：2-羰基-N-(1,3-二羰基-1H-吡唑-5-基)苯醌(化合物17)：熔點(經砂膠柱層析純化，黃色固體)147至149°C；¹H NMR(CDCl₃, 200MHz)δ 7.14(s, 1H, Py-H), 7.22-7.68(m, 11H, ArH), 8.64(bc, 1H, NH); ¹³C NMR(50MHz, CDCl₃) δ 96.2, 125.5(2xC), 125.8(2xC), 127.5, 128.2, 128.6(2xC), 128.9, 129.5(2xC), 130.5, 131.2, 132.2, 132.5, 132.6, 137.6, 137.6, 152.9, 162.7, 168.9; IR(KBr)3256(brs, NH), 3066, 1666, 1566, 1502, 1460, 1369, 1283, 1117, 1051, 765, 696cm⁻¹; MS_m/z (相對強度)373(M⁺, 10), 338(18), 234(1), 206(2), 141(44), 139(100), 110(36), 102(34), 77(36), 51(16); C₂₂H₁₆ClN₃O₂ 分析計算值：C:70.68;H:4.31;N:11.24; 實際值：C:70.29;H:4.51;N:11.14。
- [0067] 於氬氣系統下，取羰基乙氧(化合物11)與等當量的羰基，在無溶劑條件下反應2小時後，於冰浴下降低溫並攪拌反應混合物，再緩慢逐滴加入鄰基甲醯基，待鄰基甲醯基反應完成後，撤除冰浴，回溫至室溫，再攪拌約2小時，以薄層層析法監測反應進行。當反應終止後，以濃縮乾燥劑除四氫呋味，再加入二氫甲醇溶解反應混合物，經水萃取洗滌，收集有機層，再以飽和食鹽水洗滌，經過過濾和濃縮後，最後進行層析純化，即製得產率為71%的3-羰基-N-(1,3-二羰基-1H-吡唑-5-基)苯醌(化合物18)，如表2所示。
- [0068] 分析數據：3-羰基-N-(1,3-二羰基-1H-吡唑-5-基)苯醌(化合物18)：熔點(經砂膠柱層析純化，黃色固體)168至170°C；¹H NMR(CDCl₃, 200MHz)δ 7.14(s, 1H, Py-H), 7.22-7.61(m, 10H, ArH), 7.65-7.94(m, 3H, ArH), 8.04(bc, 1H, NH); ¹³C NMR(50MHz, CDCl₃) δ 96.4, 124.8(2xC), 124.9, 125.8(2xC), 127.1, 128.2, 128.6(2xC), 128.8, 130.1(2xC), 130.3, 132.6, 133.7, 137.6, 169.6; IR(KBr)3248(brs, NH), 3052, 1675, 1573, 1498, 1455, 1341, 1358, 1292, 1252, 1061, 758, 692cm⁻¹; MS_m/z (相對強度)373(M⁺, 15), 343(1), 234(2), 206(3), 141(33), 139(100), 111(46), 102(32), 77(33), 51(19); C₂₂H₁₆ClN₃O₂ 分析計算值：C:70.68;H:4.31;N:11.24; 實際值：C:70.29;H:4.51;N:11.14。
- [0069] 於氬氣系統下，取羰基乙氧(化合物11)與等當量的羰基，在無溶劑條件下反應2小時後，於冰浴下降低溫並攪拌反應混合物，再緩慢逐滴加入鄰基甲醯基，待鄰基甲醯基反應完成後，撤除冰浴，回溫至室溫，再攪拌約2小時，以薄層層析法監測反應進行。當反應終止後，以濃縮乾燥劑除四氫呋味，再加入二氫甲醇溶解反應混合物，經水萃取洗滌，收集有機層，再以飽和食鹽水洗滌，經過過濾和濃縮後，最後進行層析純化，即製得產率為84%的4-羰基-N-(1,3-二羰基-1H-吡唑-5-基)苯醌(化合物19)，如表2所示。
- [0070] 分析數據：2-羰基-N-(1,3-二羰基-1H-吡唑-5-基)苯醌(化合物19)：熔點(自CH₂Cl₂ /乙烷中再結晶，白色固體)187至189°C；¹H NMR(CDCl₃, 200MHz)δ 2.17(s, 3H, CH₃), 6.82(s, 1H, Py-H), 6.91-7.56(m, 12H, ArH), 7.86(dd, 2H, J=7.1, 1.0Hz, ArH); ¹³C NMR(50MHz, CDCl₃) δ 19.7, 102.8, 125.2, 125.7, 125.9, 127.3, 128.2, 128.6, 129.1, 129.4, 131.3(5xC), 132.8, 134.3(2xC), 137.6, 138.3(2xC), 151.8, 172.1; IR(KBr)3064(brs, NH), 1718, 1683, 1599, 1549, 1501, 1458, 1383, 1319, 1233, 1140, 1108, 1078, 953, 901, 841cm⁻¹; MS_m/z (相對強度)354(M⁺, 6), 233(2), 205(2), 177(1), 167(1), 130(3), 119(100), 107(36), 91(79), 77(50), 69(43), 55(50); C₂₃H₁₉N₃O₂ 分析計算值：C:78.16;H:5.42;N:11.89; 實際值：C:78.19;H:5.47;N:11.69。
- [0071] 於氬氣系統下，取羰基乙氧(化合物11)與等當量的羰基，在無溶劑條件下反應2小時後，於冰浴下降低溫並攪拌反應混合物，再緩慢逐滴加入鄰基甲醯基，待鄰基甲醯基反應完成後，撤除冰浴，回溫至室溫，再攪拌約2小時，以薄層層析法監測反應進行。當反應終止後，以濃縮乾燥劑除四氫呋味，再加入二氫甲醇溶解反應混合物，經水萃取洗滌，收集有機層，再以飽和食鹽水洗滌，經過過濾和濃縮後，最後進行層析純化，即製得產率為70%的4-羰基-N-(1,3-二羰基-1H-吡唑-5-基)苯醌(化合物20)，如表2所示。
- [0072] 分析數據：4-羰基-N-(1,3-二羰基-1H-吡唑-5-基)苯醌(化合物20)：熔點(自CH₂Cl₂ /乙烷中再結晶，白色固體)181至183°C；¹H NMR(CDCl₃, 200MHz)δ 2.39(s, 3H, CH₃), 7.19(s, 1H, Py-H), 7.24-7.65(m, 12H, ArH), 7.89(dd, 2H, J=7.3, 1.4Hz, ArH), 8.12(bc, 1H, NH); ¹³C NMR(50MHz, CDCl₃) δ 21.5, 95.7, 124.8(2xC), 125.8(2xC), 127.1(2xC), 128.1, 128.6(2xC), 129.6, 129.7(2xC), 130.0(2xC), 130.3, 133.0, 136.8, 137.9, 143.2, 152.0, 163.6; IR(KBr)3277(brs, NH), 1654, 1558, 1505, 1459, 1387, 1282, 1074, 1018, 953, 915, 834cm⁻¹; MS_m/z (相對強度)354(M⁺, 6), 233(2), 205(2), 177(1), 167(1), 130(3), 119(100), 107(36), 91(79), 77(50), 69(43), 55(50); C₂₃H₁₉N₃O₂ 分析計算值：C:78.16;H:5.42;N:11.89; 實際值：C:78.19;H:5.47;N:11.71。
- [0073] 於氬氣系統下，取羰基乙氧(化合物11)與等當量的羰基，在無溶劑條件下反應2小時後，於冰浴下降低溫並攪拌反應混合物，再緩慢逐滴加入對基甲醯基，待對基甲醯基反應完成後，撤除冰浴，回溫至室溫，再攪拌約2小時，以薄層層析法監測反應進行。當反應終止後，以濃縮乾燥劑除四氫呋味，再加入二氫甲醇溶解反應混合物，經水萃取洗滌，收集有機層，再以飽和食鹽水洗滌，經過過濾和濃縮後，最後進行層析純化，即製得產率為84%的2-羰基-N-(1,3-二羰基-1H-吡唑-5-基)苯醌(化合物21)，如表2所示。
- [0074] 分析數據：3-羰基-N-(1,3-二羰基-1H-吡唑-5-基)苯醌(化合物21)：熔點(自CH₂Cl₂ /乙烷中再結晶，黃色固體)196至198°C；¹H NMR(CDCl₃, 200MHz)δ 1.96(t, 3H, Py-H), 7.29-7.49(m, 4H, ArH), 7.56-7.58(m, 4H, ArH), 7.71(d, 2H, J=8.7Hz, ArH), 7.82-7.91(m, 4H, ArH), 8.21(bc, 1H, NH); ¹³C NMR(50MHz, CDCl₃) δ 96.4, 124.0, 124.7, 128.5(2xC), 128.6, 129.7(2xC), 128.8, 129.4, 130.1(2xC), 130.5, 131.1, 133.8, 136.1, 137.8, 152.1, 162.6; IR(KBr)3205(brs, NH), 3051, 1658, 1593, 1537, 1498, 1460, 1367, 1234, 1164, 1178, 1066, 854, 758, 688cm⁻¹; MS_m/z (相對強度)407(M⁺, 30), 377(2), 234(4), 206(4), 173(100), 145(54), 131(6), 102(38), 77(33), 51(15); C₂₃H₁₉F₃N₃O₂ 分析計算值：C:67.81;H:3.96;N:10.31; 實際值：C:68.12;H:4.10;N:10.21。
- [0075] 於氬氣系統下，取羰基乙氧(化合物11)與等當量的羰基，在無溶劑條件下反應2小時後，於冰浴下降低溫並攪拌反應混合物，再緩慢逐滴加入鄰基甲醯基，待鄰基甲醯基反應完成後，撤除冰浴，回溫至室溫，再攪拌約2小時，以薄層層析法監測反應進行。當反應終止後，以濃縮乾燥劑除四氫呋味，再加入二氫甲醇溶解反應混合物，經水萃取洗滌，收集有機層，再以飽和食鹽水洗滌，經過過濾和濃縮後，最後進行層析純化，即製得產率為90%的2-羰基-N-(1,3-二羰基-1H-吡唑-5-基)苯醌(化合物22)，如表2所示。
- [0076] 分析數據：2-羰基-N-(1,3-二羰基-1H-吡唑-5-基)苯醌(化合物22)：熔點(經砂膠柱層析純化，白色固體)190至192°C；¹H NMR(CDCl₃, 200MHz)δ 6.32(s, 3H, Me), 6.91(d, 1H, J=6.9Hz, ArH), 7.10(t, 1H, J=4.6Hz, ArH), 7.13(s, 1H, Py-H), 7.33-7.89(m, 8H, ArH), 7.91(dd, 2H, J=6.7, 1.3Hz, ArH), 8.43(dd, 1H, J=6.7, 1.3Hz, ArH); ¹³C NMR(50MHz, CDCl₃) δ 55.6, 94.6, 111.4, 120.1, 121.8, 125.8(2xC), 125.9(2xC), 128.0, 129.8(2xC), 132.7(2xC), 133.1, 133.9, 135.1, 136.7, 138.1, 152.1, 157.2, 161.2; IR(KBr)3306(brs, NH), 3062, 2924, 1674, 1598, 1570, 1496, 1483, 1371, 1296, 1244, 1163, 1108, 759, 694cm⁻¹; MS_m/z (相對強度)369(M⁺, 2), 206(1), 135(100), 120(3), 105(129), 92(25), 77(49), 67(51); C₂₃H₁₉N₃O₂ 分析計算值：C:74.78;H:5.18;N:11.37; 實際值：C:74.98;H:5.43;N:11.48。
- [0077] 於氬氣系統下，取羰基乙氧(化合物11)與等當量的羰基，在無溶劑條件下反應2小時後，於冰浴下降低溫並攪拌反應混合物，再緩慢逐滴加入鄰基甲醯基，待鄰基甲醯基反應完成後，撤除冰浴，回溫至室溫，再攪拌約2小時，以薄層層析法監測反應進行。當反應終止後，以濃縮乾燥劑除四氫呋味，再加入二氫甲醇溶解反應混合物，經水萃取洗滌，收集有機層，再以飽和食鹽水洗滌，經過過濾和濃縮後，最後進行層析純化，即製得產率為72%的3-羰基-N-(1,3-二羰基-1H-吡唑-5-基)苯醌(化合物23)，如表2所示。
- [0078] 分析數據：3-羰基-N-(1,3-二羰基-1H-吡唑-5-基)苯醌(化合物23)：熔點(經砂膠柱層析純化，黃色固體)175至177°C；¹H NMR(CDCl₃, 200MHz)δ 3.84(s, 3H, Me), 7.19(s, 1H, Py-H), 7.28-7.72(m, 12H, ArH), 7.88(dd, 2H, J=8.0Hz, ArH), 8.21(bc, 1H, NH); ¹³C NMR(50MHz, CDCl₃) δ 55.5, 96.1, 112.6, 118.6, 118.7, 124.4(2xC), 124.8, 125.9(2xC), 128.2, 128.6(2xC), 129.6, 130.0(2xC), 133.0, 134.6, 136.6, 137.9, 152.0, 160.1, 163.7; IR(KBr)3257(brs, NH), 3066, 2843, 1667, 1597, 1560, 1502, 1460, 1369, 1284, 1230, 1041, 769, 702cm⁻¹; MS_m/z (相對強度)369(M⁺, 1), 234(2), 206(2), 135(100), 107(27), 92(25), 77(52), 64(13), 51(12); C₂₃H₁₉N₃O₂ 分析計算值：C:74.78;H:5.18;N:11.37; 實際值：C:74.55;H:5.64;N:11.72。
- [0079] 於氬氣系統下，取羰基乙氧(化合物11)與等當量的羰基，在無溶劑條件下反應2小時後，於冰浴下降低溫並攪拌反應混合物，再緩慢逐滴加入鄰基甲醯基，待對二羰基甲醯基反應完成後，撤除冰浴，回溫至室溫，再攪拌約2小時，以薄層層析法監測反應進行。當反應終止後，以濃縮乾燥劑除四氫呋味，再加入二氫甲醇溶解反應混合物，經水萃取洗滌，收集有機層，再以飽和食鹽水洗滌，經過過濾和濃縮後，最後進行層析純化，即製得產率為88%的2-羰基-N-(1,3-二羰基-1H-吡唑-5-基)苯醌(化合物24)，如表2所示。
- [0080] 分析數據：2-羰基-N-(1,3-二羰基-1H-吡唑-5-基)苯醌(化合物24)：熔點(自CH₂Cl₂ /乙烷中再結晶，黃色固體)162至164°C；¹H NMR(CDCl₃, 200MHz)δ 6.74-6.89(m, 1H, ArH), 7.92-7.10(m, 1H, ArH), 7.26(s, 1H, Py-H), 7.31-7.51(m, 4H, ArH), 7.55-7.59(m, 4H, ArH), 7.88(dd, 2H, J=6.7, 1.4Hz, ArH), 8.14-8.39(m, 1H, ArH), 8.74(bc, 1H, NH); ¹³C NMR(50MHz, CDCl₃) δ 95.5, 104.0, 104.5, 105.0, 112.9, 113.3, 116.7, 116.9, 117.0, 125.1(2xC), 125.8(2xC), 128.2, 128.6(2xC), 128.8, 130.0(2xC), 133.0, 134.6, 136.6, 137.9, 152.0, 160.1, 163.7; IR(KBr)3257(brs, NH), 3066, 2843, 1667, 1597, 1560, 1502, 1460, 1369, 1284, 1230, 1041, 769, 702cm⁻¹; MS_m/z (相對強度)379(M⁺, 1), 358(3), 336(3), 304(3), 282(5), 262(3), 234(6), 219(4), 207(5), 154(5), 141(98), 113(7), 92(4), 77(12), 57(4); C₂₂H₁₅F₃N₃O₂ 分析計算值：C:70.39;H:4.03;N:11.19; 實際值：C:70.81;H:4.19;N:11.54。
- [0081] 於氬氣系統下，取羰基乙氧(化合物11)與等當量的羰基，在無溶劑條件下反應2小時後，於冰浴下降低溫並攪拌反應混合物，再緩慢逐滴加入鄰基甲醯基，待鄰基甲醯基反應完成後，撤除冰浴，回溫至室溫，再攪拌約2小時，以薄層層析法監測反應進行。當反應終止後，以濃縮乾燥劑除四氫呋味，再加入二氫甲醇溶解反應混合物，經水萃取洗滌，收集有機層，再以飽和食鹽水洗滌，經過過濾和濃縮後，最後進行層析純化，即製得產率為90%的3-羰基-N-(1,3-二羰基-1H-吡唑-5-基)苯醌(化合物25)，如表2所示。
- [0082] 分析數據：3-羰基-N-(1,3-二羰基-1H-吡唑-5-基)苯醌(化合物25)：熔點(經砂膠柱層析純化，褐色固體)207至208°C；¹H NMR(CDCl₃, 200MHz)δ 6.90(s, 1H, Py-H), 7.26-7.45(m, 11H, ArH), 7.79-7.92(m, 3H, ArH); ¹³C NMR(50MHz, CDCl₃) δ 100.5, 112.7, 117.1, 124.3(2xC), 125.3(2xC), 128.3(2xC), 128.7, 129.5(2xC), 129.6, 131.2, 131.8, 134.4, 135.3, 135.7, 138.6, 151.7, 164.3; IR(KBr)3309(brs, NH), 3068, 2922, 2852, 2232, 1689, 1654, 1560, 1498, 1458, 1363, 1292, 1190, 1072, 916cm⁻¹; MS_m/z (相對強度)384(M⁺, 59), 234(11), 207(6), 147(8), 130(100), 102(49), 91(2), 77(15), 64(1), 51(8); C₂₃H₁₉N₃O₂ 分析計算值：C:75.81;H:4.43;N:15.38; 實際值：C:75.49;H:4.65;N:15.18。
- [0083] 於氬氣系統下，取羰基乙氧(化合物11)與等當量的羰基，在無溶劑條件下反應2小時後，於冰浴下降低溫並攪拌反應混合物，再緩慢逐滴加入對基甲醯基，待對基甲醯基反應完成後，撤除冰浴，回溫至室溫，再攪拌約2小時，以薄層層析法監測反應進行。當反應終止後，以濃縮乾燥劑除四氫呋味，再加入二氫甲醇溶解反應混合物，經水萃取洗滌，收集有機層，再以飽和食鹽水洗滌，經過過濾和濃縮後，最後進行層析純化，即製得產率為78%的4-羰基-N-(1,3-二羰基-1H-吡唑-5-基)苯醌(化合物26)，如表2所示。
- [0084] 分析數據：4-羰基-N-(1,3-二羰基-1H-吡唑-5-基)苯醌(化合物26)：熔點(經砂膠柱層析純化，黃色固體)207至209°C；¹H NMR(CDCl₃, 200MHz)δ 7.02(s, 1H, Py-H), 7.35-7.49(m, 6H, ArH), 7.66-7.72(m, 3H, ArH), 7.90-7.95(m, 3H, ArH), 8.12-8.20(m, 2H, ArH), 8.27(bc, 1H, NH); ¹³C NMR(50MHz, CDCl₃) δ 99.7, 112.7, 117.7, 124.0(2xC), 125.3(2xC), 127.1, 127.9, 128.6(2xC), 129.9(2xC), 129.9, 131.3, 132.1, 133.4, 134.9, 135.3, 136.8, 139.2, 152.0, 150.7, 163.8; IR(KBr)3250(brs, NH), 3087, 1686, 1578, 1501, 1296, 769, 699cm⁻¹; MS_m/z (相對強度)364(M⁺, 100), 335(6), 262(3), 234(12), 206(7), 147(16), 51(5); C₂₂H₁₆N₃O₂ 分析計算值：C:75.81;H:4.43;N:15.38; 實際值：C:76.12;H:4.42;N:15.14。
- [0085] 於氬氣系統下，取羰基乙氧(化合物11)與等當量的羰基，在無溶劑條件下反應2小時後，於冰浴下降低溫並攪拌反應混合物，再緩慢逐滴加入鄰基甲醯基，待鄰基甲醯基反應完成後，撤除冰浴，回溫至室溫，再攪拌約2小時，以薄層層析法監測反應進行。當反應終止後，以濃縮乾燥劑除四氫呋味，再加入二氫甲醇溶解反應混合物，經水萃取洗滌，收集有機層，再以飽和食鹽水洗滌，經過過濾和濃縮後，最後進行層析純化，即製得產率為70%的2-羰基-N-(1,3-二羰基-1H-吡唑-5-基)苯醌(化合物27)，如表2所示。
- [0086] 分析數據：2-羰基-N-(1,3-二羰基-1H-吡唑-5-基)苯醌(化合物27)：熔點(自CH₂Cl₂ /乙烷中再結晶，白色固體)229至231°C；¹H NMR(CDCl₃, 200MHz)δ 7.00(s, 1H, Py-H), 7.36-7.89(m, 12H, ArH), 8.08-8.26(m, 3H, ArH); ¹³C NMR(50MHz, CDCl₃) δ 100.1, 124.4(2xC), 124.8, 125.7(2xC), 128.3, 128.6, 129.2(2xC), 129.7, 130.2(2xC), 132.0, 133.1, 134.6, 135.6, 137.0, 138.9, 144.4, 147.0, 150.8, 167.8; IR(KBr)3261(brs, NH), 3061, 1718, 1533, 1502, 1354, 1249, 757, 690cm⁻¹; MS_m/z (相對強度)385(M⁺, 66), 370(27), 339(22), 323(10), 307(45), 289(38), 285(18), 262(15), 234(32), 206(22), 178(31), 165(48), 154(100); C₂₂H₁₆N₃O₂ 分析計算值：C:68.74;H:4.20;N:14.58; 實際值：C:68.81;H:4.15;N:14.81。
- [0087] 於氬氣系統下，取羰基乙氧(化合物11)與等當量的羰基，在無溶劑條件下反應2小時後，於冰浴下降低溫並攪拌反應混合物，再緩慢逐滴加入對基甲醯基，待對基甲醯基反應完成後，撤除冰浴，回溫至室溫，再攪拌約2小時，以薄層層析法監測反應進行。當反應終止後，以濃縮乾燥劑除四氫呋味，再加入二氫甲醇溶解反應混合物，經水萃取洗滌，收集有機層，再以飽和食鹽水洗滌，經過過濾和濃縮後，最後進行層析純化，即製得產率為89%的4-羰基-N-(1,3-二羰基-1H-吡唑-5-基)苯醌(化合物28)，如表2所示。
- [0088] 分析數據：4-羰基-N-(1,3-二羰基-1H-吡唑-5-基)苯醌(化合物28)：熔點(自CH₂Cl₂ /乙烷中再結晶，黃色固體)221至223°C；¹H NMR(CDCl₃, 200MHz)δ 7.23(s, 1H, Py-H), 7.37(t, 1H), 7.43(t, 1H), 7.51(q, 1H), 7.60(d, 2H, J=4.5Hz, ArH), 7.36-7.89(m, 12H, ArH), 8.08-8.26(m, 3H, ArH); ¹³C NMR(50MHz, CDCl₃) δ 100.1, 122.9(2xC), 123.0(2xC), 124.7(2xC), 126.9, 127.5, 128.1(2xC), 128.6(2xC), 128.8(2xC), 132.3, 136.1, 138.3, 138.5, 150.8, 162.0, 163.5; IR(KBr)3250(brs, NH), 3087, 1686, 1578, 1501, 1296, 769, 699cm⁻¹; MS_m/z (相對強度)364(M⁺, 100), 335(6), 262(3), 234(12), 206(7), 130(98), 102(44), 77(16), 51(5); C₂₂H₁₆N₃O₂ 分析計算值：C:75.81;H:4.43;N:15.38; 實際值：C:76.12;H:4.42;N:15.14。

表 2. 利用一銲合成法製備 N-(1,3-二羰基-1H-吡唑-5-基)甲醯衍生物

羰基類別	基	產率 (%)	熔點 (°C)	主要雜質 (%)
7	H	78	14	78
8	H	77	15	77
9	H	16	70	16
10	Cl	18	71	18
11	H	85	17	85
12	Me	74	20	74
13	H	76	20	76
14	H	78	21	78
15	OMe	22	90	22
16	H	72	72	72
17	H	88	74	88
18	H	90	78	90
19	H	78	78	78
20	NO ₂	27	76	27
21	H	89	28	89

[0090] 實施例25至27係利用一銲合成法製備一系列含雜取代之基-N-(1,3-二羰基-1H-吡唑-5-基)甲醯衍生物，其反應條件如下圖所示。



- [0092] 於氬氣系統下，取羰基乙氧(化合物11)與等當量的羰基，在無溶劑條件下反應2小時後，於冰浴下降低溫並攪拌反應混合物，再緩慢逐滴加入2-呋喃甲醯基，待2-呋喃甲醯基反應完成後，撤除冰浴，回溫至室溫，再攪拌約2小時，以薄層層析法監測反應進行。當反應終止後，以濃縮乾燥劑除四氫呋味，再加入二氫甲醇溶解反應混合物，經水萃取洗滌，收集有機層，再以飽和食鹽水洗滌，經過過濾和濃縮後，最後進行層析純化，即製得產率為70%的N-2-呋喃-

- 1.8Hz, 異噁唑-H), 8.51(CH, 1H NH); ¹³C NMR(CDCl₃): 96.2, 107.9, 124.7(2xCH), 125.8(2xCH), 128.3, 128.6(2xCH), 128.9, 130.2(2xCH), 132.7, 135.0, 137.5, 151.4, 151.7, 152.0, 161.5; IR(KBr)3399(brs, NH), 3306, 3151, 3085, 1700, 1559, 1498, 1457, 1418, 1364, 1330, 1270, 1204, 1162, 1073, 1018, 825cm⁻¹; MS*m/z* (相對強度)331(M⁺, 62), 262(15), 236(11), 203(11), 169(12), 154(22), 121(21), 119(41), 95(74), 79(53), 69(96), 55(100). C₁₉H₁₄N₄O₂ HRMS計算值: 330.1117; 實際值: 330.1187; C₁₉H₁₄N₄O₂ 分析計算值: C: 69.68; H: 4.27; N: 16.96; 實際值: C: 69.91; H: 4.54; N: 17.21.
- [0098] 於氫氣系統下, 取苯甲酰乙氧(化合物11)與等當量的苯胺, 在無溶劑條件下反應2小時後, 於冰浴下降溫並攪拌反應混合物, 再緩慢逐滴添加2-苯基吡嗪, 待2-苯基吡嗪添加完成後, 撤除冰浴, 回溫至室溫, 再攪拌約2小時, 以薄層層析法監測反應進行, 當反應停止後, 以蒸餾水稀釋反應混合物, 經水萃取洗滌, 收集有機層, 再以飽和食鹽水洗滌, 經過濾和濃縮後, 最後進行層析純化, 即製得產率為73%的*N*-2-苯基吡嗪-1,3-二羰基-5-胺基-1*H*-吡啶(化合物32), 如表3所示。
- [0099] 分析數據: *N*-2-苯基吡嗪-1,3-二羰基-5-胺基-1*H*-吡啶(化合物32): 熔點(經砂膠管柱層析純化, 深紅色固體)164至166°C; ¹H NMR(CDCl₃): 7.24-7.72(m, 14H, ArH), 7.90(dd, 2H, *J* = 8.1, 1.6Hz, ArH), 8.62(b, 1H, NH); ¹³C NMR(CDCl₃): 95.8, 111.9, 112.5, 123.0, 124.2, 124.7(2xCH), 125.8(2xCH), 127.3, 127.5, 127.7(2xCH+CH), 128.2, 128.6(2xCH), 130.1, 132.9, 135.8, 137.8, 147.2, 152.1, 154.8; IR(KBr)3061(brs, NH), 2922, 2850, 1554, 1504, 1365, 1282, 1170, 1142cm⁻¹; MS*m/z* (相對強度)370(M⁺, 47), 351(16), 246(4), 233(2), 206(3), 180(1), 145(100), 131(4), 102(15), 89(33), 77(14), 63(5), 51(4). C₂₄H₁₇N₃O₄ HRMS計算值: 379.1321; 實際值: 379.1315; [實例26]合成*N*-5-脒基三甲胺基-1,3-二羰基-5-胺基-1*H*-吡啶
- [0100] 於氫氣系統下, 取苯甲酰乙氧(化合物11)與等當量的苯胺, 在無溶劑條件下反應2小時後, 於冰浴下降溫並攪拌反應混合物, 再緩慢逐滴添加脒基三甲胺, 待脒基三甲胺添加完成後, 撤除冰浴, 回溫至室溫, 再攪拌約2小時, 以薄層層析法監測反應進行, 當反應停止後, 濃縮乾燥四氫呋, 再加入二氧甲烷溶解反應混合物, 經水萃取洗滌, 收集有機層, 再以飽和食鹽水洗滌, 經過濾和濃縮後, 最後進行層析純化, 即製得產率為84%的*N*-5-脒基三甲胺基-1,3-二羰基-5-胺基-1*H*-吡啶(化合物33), 如表3所示。
- [0101] 分析數據: *N*-5-脒基三甲胺基-1,3-二羰基-5-胺基-1*H*-吡啶(化合物33): 黃色膠體; ¹H NMR(CDCl₃): 6.78(s, 1H, Py-H), 6.95(s, 1H, 異苯基吡嗪-H(異苯基吡嗪-H)), 7.27-7.50(m, 8H, ArH), 7.72-7.89(m, 3H, ArH), 8.06(d, 1H, *J* = 6.4Hz, 異苯基吡嗪-H), 8.5(b, 1H, NH); ¹³C NMR(CDCl₃): 97.6, 104.1, 122.7, 124.4(2xCH), 124.8, 125.7(2xCH), 128.5, 128.7, 129.4(2xCH+CH), 129.8, 130.0, 131.8, 132.4, 133.9, 135.7, 137.9, 139.4, 151.9, 152.1165.0; IR(KBr)3062(brs, NH), 2924, 1735, 1674, 1558, 1497, 1458, 1367, 1087cm⁻¹; MS*m/z* (相對強度)409(M⁺, 4), 364(100), 336(5), 313(6), 262(4), 234(12), 206(12), 180(5), 131(4), 103(10), 91(9), 77(27), 55(6). C₂₄H₁₉N₃O₄ 分析計算值: C: 70.41; H: 3.69; N: 10.26; 實際值: C: 70.27; H: 3.78; N: 11.22.
- [0102] 於氫氣系統下, 取苯甲酰乙氧(化合物11)與等當量的苯胺, 在無溶劑條件下反應2小時後, 於冰浴下降溫並攪拌反應混合物, 再緩慢逐滴添加噁唑-8-磺酰基, 待噁唑-8-磺酰基添加完成後, 撤除冰浴, 回溫至室溫, 再攪拌約2小時, 以薄層層析法監測反應進行, 當反應停止後, 以濃縮乾燥四氫呋, 再加入二氧甲烷溶解反應混合物, 經水萃取洗滌, 收集有機層, 再以飽和食鹽水洗滌, 經過濾和濃縮後, 最後進行層析純化, 即製得產率為90%的*N*-噁唑-8-磺酰基-1,3-二羰基-5-胺基-1*H*-吡啶(化合物34), 如表3所示。
- [0103] 分析數據: *N*-噁唑-8-磺酰基-1,3-二羰基-5-胺基-1*H*-吡啶(化合物34): 深紅色膠體; ¹H NMR(CDCl₃, 200MHz) 6.38(s, 1H, Py-H), 7.25-7.68(m, 12H, ArH+噁唑-H), 8.01(dd, 1H, *J* = 8.4, 1.4Hz, 噁唑-H), 8.20(dd, 1H, *J* = 8.4, 1.7Hz, 噁唑-H), 8.35(dd, 1H, *J* = 7.3, 1.4Hz, 噁唑-H), 8.47(dd, 1H, *J* = 4.3, 1.7Hz, 噁唑-H); ¹³C NMR(500MHz, CDCl₃): 69.6, 4, 122.3, 123.7, 125.2(2xCH), 125.5(2xCH), 125.7, 127.4, 128.1, 128.3, 128.5(2xCH), 129.3(2xCH), 131.5, 132.6, 134.0, 135.0, 136.4, 137.1, 137.8, 151.0, 151.4; IR(KBr)3450(brs, NH), 3061, 1597, 1544, 1502, 1460, 1379, 1173, 1146, 766, 696cm⁻¹; MS*m/z* (相對強度)427(M⁺, 86), 395(59), 337(13), 289(13), 281(20), 235(59), 221(23), 207(28), 194(15), 185(46), 176(38), 165(32), 154(80), 109(86), 83(100), 71(100), 57(100). C₂₄H₁₈N₄O₂S HRMS計算值: 427.1150; 實際值: 427.1123; C₂₄H₁₈N₄O₂S 分析計算值: C: 67.59; H: 4.25; N: 13.14; 實際值: C: 67.25; H: 4.56; N: 12.97.

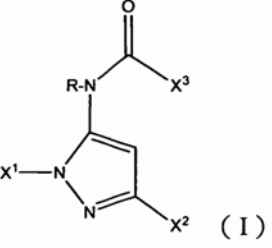
[0104] 表3-利用一縮合反應製成脒類取代基之*N*-(1,3-二羰基-1*H*-吡啶-5-基)脒類衍生物

縮合試劑	脒類取代基之 <i>N</i> -(1,3-二羰基-1 <i>H</i> -吡啶-5-基)脒類衍生物	產率(%)
2-噁唑甲酰基	29	70
2-噁唑甲酰基	30	77
異噁唑-5-基吡嗪基	31	71
2-噁唑甲酰基	32	73
脒基三甲胺基	33	84
噁唑-8-磺酰基	34	90

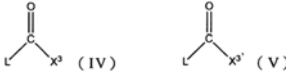
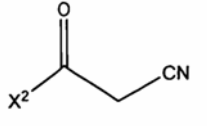
- [0105] 由以上實例可知, 本發明之方法可提供一簡易方便之製程以製備高產率之脒胺基吡啶衍生物。
- [0106] 上述實例僅係用以例示說明本發明之原理及功效, 而非用於限制本發明, 任何熟於此項技藝之人士均可在不違背本發明之技術原理及精神的情況下, 對上述實例進行修改及變化, 因此, 本發明之權利保護範圍應如後述之申請專利範圍所列者。

【圖式簡單說明】
【主要元件符號說明】

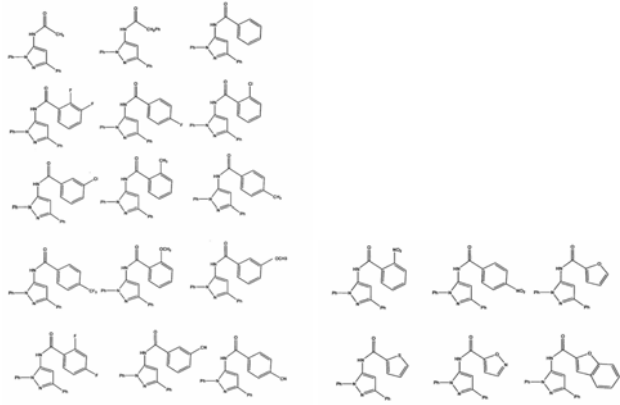
七、申請專利範圍:



- 1. 一種製備下式(I)脒胺基吡啶衍生物之方法, 其係包含以下步驟: (I)混合式(II)脒類(hydrazine)化合物與式(III)酰乙氧(acylacetone)化合物, 以進行縮合反應, 得到第一反應產物;



- 及X¹-NHNH₂ (II) (2)添加式(IV)及式(V)縮化試劑之至少一者以該第一反應產物中, 以進行脒胺化反應, 得到式(I)脒胺基吡啶衍生物;
- 其中: R為H, X¹及X²係獨立為C₁至C₂₀ 烷基, 鹵素, 氫基, 硝基, 磺基, 或(C₁至C₂₀) 烷基, C₁至C₂₀ 烷氧基, C₃至C₂₀ 環烷基, 鹵素(C₁至C₂₀) 烷氧基, 芳基, 雜芳基, 或雜環基; X³與X^{3'} 係不同且獨立為C₁至C₂₀ 烷基, 芳基, 磺酰基, C₃至C₂₀ 環烷基, 雜芳基, 或雜環基; 以及L為離去基。
- 2. 如請求項1之方法, 其中該式(I)脒胺基吡啶衍生物中之R為H。
- 3. 如請求項1之方法, 其中於該步驟(1)係使用符合以下條件之式(II)化合物及式(III)化合物: X¹及X²係獨立為鹵素、氫基、硝基、磺基、C₃至C₂₀ 環烷基、C₃至C₂₀ 芳基, 或視需要具一或多個鹵素取代基之C₁至C₂₀ 烷基或C₁至C₂₀ 烷氧基, 該環烷基或芳基之環中之一或多個碳原子可視需要獨立被N、O或S置換。
- 4. 如請求項3之方法, 其中於該步驟(1)係使用符合以下條件之式(II)化合物及式(III)化合物: X¹及X²係獨立為C₅至C₂₀ 芳基, 該芳基之環中之一或多個碳原子可視需要獨立被N、O或S置換。
- 5. 如請求項4之方法, 其中於該步驟(1)係使用X¹及X²為芳基之式(II)化合物及式(III)化合物。
- 6. 如請求項1至5中任一項之方法, 其中於該步驟(2)係使用符合以下條件之式(IV)及式(V)縮化試劑之至少一者: X³與X^{3'} 係獨立為視需要具一或多個取代基之C₁至C₂₀ 烷基, C₁至C₂₀ 磺酰基, C₃至C₂₀ 環烷基, 或C₃至C₂₀ 芳基, 其中, 該取代基係獨立為鹵素、氫基、硝基、C₂至C₁₀ 環烷基, C₅至C₂₀ 芳基, 或視需要具一或多個鹵素取代基之C₁至C₄ 烷氧基, 且該環烷基或芳基之環中之一或多個碳原子可視需要獨立被N、O或S置換。
- 7. 如請求項6之方法, 其中於該步驟(2)係使用符合以下條件之式(IV)及式(V)縮化試劑之至少一者: X³與X^{3'} 係獨立為視需要具一或多個取代基之C₁至C₁₀ 烷基, C₁至C₁₀ 磺酰基, C₃至C₁₀ 環烷基, 或C₃至C₁₀ 芳基, 其中, 該取代基係獨立為鹵素、甲基、三氟甲基、甲氧基、氫基、C₂環烷基、萘基、或噁唑基, 且該環烷基或芳基之環中之一或多個碳原子可視需要獨立被N、O或S置換。
- 8. 如請求項6之方法, 其中於該步驟(2)係至少使用式(IV)縮化試劑且X³為視需要具一或多個取代基之萘基, 其中, 該取代基係獨立為鹵素、氫基、C₂至C₁₀ 環烷基, C₅至C₂₀ 芳基, 或視需要具一或多個鹵素取代基之C₁至C₄ 烷氧基或C₁至C₄ 烷氧基, 且該環烷基或芳基之環中之一或多個碳原子可視需要獨立被N、O或S置換。
- 9. 如請求項7之方法, 其中於該步驟(2)係至少使用式(V)縮化試劑且X³為視需要具一或多個取代基之萘基, 其中, 該取代基係獨立為鹵素、甲基、三氟甲基、甲氧基、氫基、C₂環烷基、萘基, 或噁唑基, 且該環烷基或芳基之環中之一或多個碳原子可視需要獨立被N、O或S置換。
- 10. 如請求項1至5中任一項之方法, 其中於該步驟(2)所使用之式(IV)及/或式(V)縮化試劑中, L係選自以下群組之離去基: 鹵素、C₁至C₂₀ 烷氧基, 及C₁至C₂₀ 鹵基。
- 11. 如請求項10之方法, 其中L係選自以下群組之離去基: 鹵素、C₁至C₁₀ 烷氧基, 及C₁至C₁₀ 鹵基。
- 12. 如請求項1至5中任一項之方法, 其中於該步驟(2)所使用之式(IV)及/或式(V)縮化試劑中, L為Cl。
- 13. 如請求項12之方法, 其中該式(IV)及式(V)縮化試劑係獨立選自以下群組: 氯化乙醯、2-噁唑甲酰基、2-噁唑甲酰基, 異噁唑-5-基吡嗪基, 2-噁唑甲酰基, 脒基三甲胺基, 及噁唑-8-磺酰基。
- 14. 如請求項14之方法, 其中步驟(1)中, 式(III)化合物與式(II)化合物之其重量比為至少0.9:1。
- 15. 如請求項14之方法, 其中該其重量比為至少1:1。
- 16. 如請求項1至5中任一項之方法, 其中以步驟(1)式(II)化合物之用量為基準, 步驟(2)縮化試劑之總其重量為式(II)化合物之其重量之至少1.5倍。
- 17. 如請求項16之方法, 其中步驟(2)縮化試劑之總其重量為式(II)化合物之其重量之1.5倍至3.0倍。



- 18. 如請求項1至5中任一項之方法, 其係係獨立自以下群組之式(I)脒胺基吡啶衍生物, 其中Ph為萘基。

八、圖式: