

公 告 本

第 87104896 號專利申請案
中文說明書修正頁 民國 88 年 9 月修正

418191

申請日期	87 年 4 月 1 日
案 號	87104896
類 別	C27D ²¹¹ / ₄₀ , 405/ ₄ , 409/ ₄

A4

C4

(以上各欄由本局填註)

發 明 型 專 利 說 明 書

一、發明 名稱	中 文	六氫吡啶羧酸衍生物之製造方法
	英 文	Process for producing piperidinecarboxylic acid amides
二、發明 人	姓 名	(1) 新井勲 (2) 山本崇 (3) 直良弘一
	國 籍	(1) 日本 (2) 日本 (3) 日本
	住、居所	(1) 日本國神奈川縣川崎市川崎區鈴木町一一一 味の素株式会社 中央研究所內 (2) 日本國神奈川縣川崎市川崎區鈴木町一一一 味の素株式会社 中央研究所內 (3) 日本國神奈川縣川崎市川崎區鈴木町一一一 味の素株式会社中央研究所內
三、申請人	姓 名 (名稱)	(1) 味之素股份有限公司 味の素株式会社
	國 籍	(1) 日本
	住、居所 (事務所)	(1) 日本國東京都中央區京橋一丁目一五番一號
	代 表 人 姓 名	(1) 江頭邦雄

裝

訂

線

418191

(由本局填寫)

承辦人代碼：
大 類：
I P C 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

日本 1997 年 4 月 9 日 9-90564

☒有主張優先權

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

像

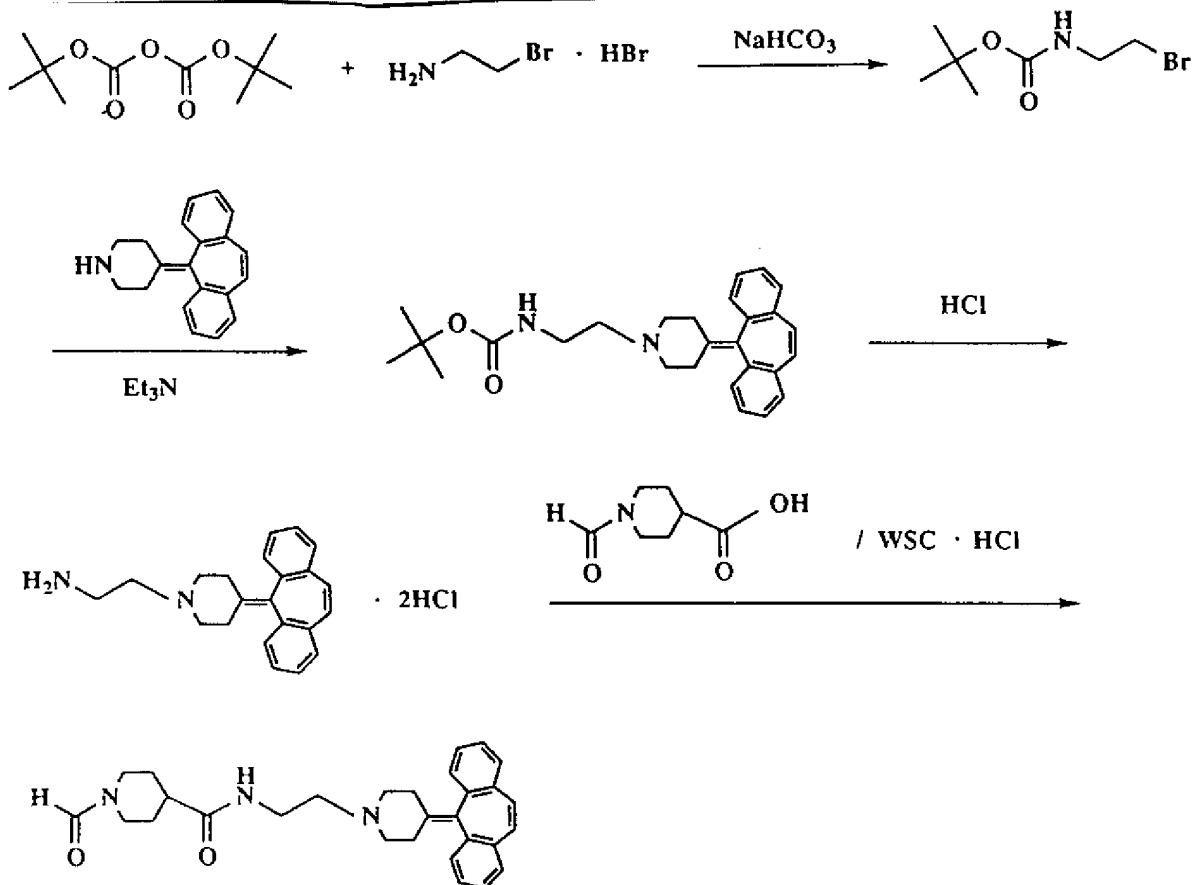
經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明(1)

本發明係有關做為血清素拮抗劑、抗血小板藥等或其中間體有效之六氫吡啶羧醯胺衍生物之製造方法者。

心肌梗塞、腦栓塞等缺血性疾病與血栓大有相關，特別是動脈之血栓其血小板為扮演著重要功能者，因此，各種抗血小板藥被陸續開發。例如：報告中特開平 8-3135 載有做為血清素拮抗藥、抗血小板藥有效之化合物。此化合物具六氫吡啶羧醯胺結構之化合物如下所示之製法被公開著。

惟，其中所使用之 2-胺乙基溴化物為有毒物質，且，反應中有可能造成致癌物質之氮雜環丙烷將產生，因此工業上並非適用之方法，被強烈期待製造更具安全性之製法。



五、發明說明(2)

本發明係以提供於工業上可製造六氫吡啶羧醯胺衍生物之優異方法者為目的。

本發明提供新穎之六氫吡啶羧醯胺衍生物者。

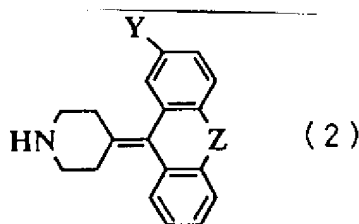
本發明其他目的可由以下記載及實施例中明示。

本發明者經精密研究結果發現 2-噁唑啉系化合物與目的物質之前驅物六氫吡啶衍生物於酸之存在下反應後，可取得安全，且較溫和之條件下取得高收率之該六氫吡啶羧醯胺衍生物，進而完成了本發明。

亦即，本發明係提供以一般式(1)所示之 2-噁唑啉系化合物與一般式(2)所示之六氫吡啶衍生物或其鹽於酸之共存下反應者為其特徵之製造一般式(9)所示之六氫吡啶羧醯胺衍生物之方法者。

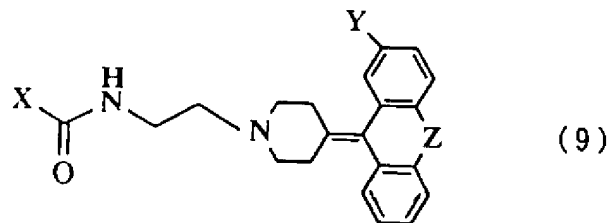
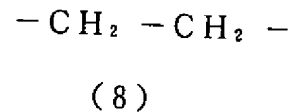
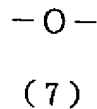
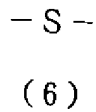
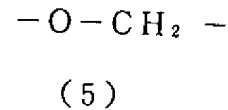
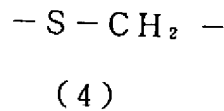
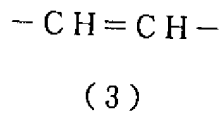


[式中，X 為具取代基亦可之複環，具取代基亦可之碳原子數 1 ~ 10 之烷基、具取代基亦可之碳原子數 1 ~ 10 之烷氧基，具取代基亦可之碳原子數 3 ~ 10 之環烷基、其取代基亦可之碳原子數 2 ~ 10 之脂烯基，具取代基亦可之碳原子數 1 ~ 6 之烷基部份之具碳原子數 7 ~ 12 之芳烷基或苯基者。]



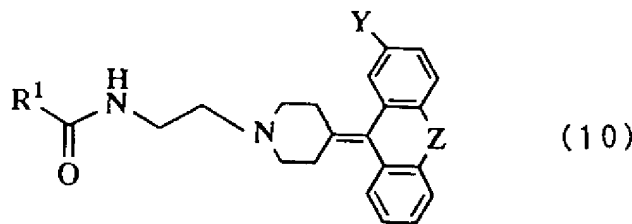
五、發明說明(3)

[式中，Y 為氫原子或鹵原子者，Z 為下式(3)、(4)、(5)、(6)、(7)、及(8)任一之有機基者]



[式中，X、Y、及Z與上述相同意義。]

本發明係提供一般式(10)所示之六氫吡啶羧醯胺衍生物者。



[實施本發明之最佳形態]

做為本發明所使用之一般式(1)所示之2-噁唑啉系化合物X者如：具取代基亦可之複環、具取代基亦可之碳原子數1~10之烷基，具取代基亦可之碳原子數1~10之烷氧基，具取代基亦可之碳原子數3~10之環烷基，具取代基亦可之碳原子2~10之脂烯基，具取代基

(請先閱讀
填寫本頁)

訂

五、發明說明(4)

亦可之碳原子數 1 ~ 6 之烷基部份之具碳原子數 7 ~ 12 之芳烷基或苯基者。

做為該複環之例如：吡啶基、哌啶基、1-哌啶基、嗎啉基、嗎啉代、硫代嗎啉基、硫代嗎啉代基、哌嗪基、硫茂基、呋喃基等等。

做為該碳原子數 1 ~ 10 之烷基例者可為直鏈亦可為分枝狀者，例如：甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、壬基、癸基等等。

該碳原子數 1 ~ 10 之烷氧基之例可為直鏈或分枝狀者如：甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基、戊氧基、己氧基、庚氧基、辛氧基等例。

該碳原子數 3 ~ 10 之環烷基之例如：環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、環辛基、環壬基、環癸基、等例。

做為該碳原子數為 2 ~ 10 之脂烯基之例者可為直鏈亦可為分枝狀者，如：乙烯基、丙烯基、丁烯基、戊烯基、己烯基、庚烯基、辛烯基、壬烯基、癸烯基等例。

具該碳原子數 1 ~ 6 烷基部份之碳原子數 7 ~ 12 之芳烷基之例者其烷基部份可為分枝狀或直鏈者，如：苯甲基、苯乙基、苯丙基、苯丁基、苯戊基、苯己基等例。

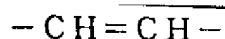
此等可為具取代基者，亦可不具取代基者。X 者具有苯基時，或複環、環烷基時，環上之取代位置可任意置放，取代基之例如：上述之烷基、烷氧基、脂烯基者。

一般式(1)所示之 2-噁唑啉系化合物可藉由

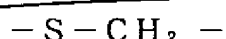
五、發明說明(5)

Journal of American Chemical Society (J. Am. Chem. Soc.)，第 82 卷、第 2032 頁，1960 年所載方法簡單製造之。例如：2 - (1 - 甲醯基 - 4 - 哌啶基) - 2 - 噁唑啉係由 1 - 甲醯異哌啶酸與 2 - 胺基乙醇所調製之醯胺化合物於鹼性條件下，使對甲苯磺醯氯化物作用後製造之。又，X 其甲基之 2 - 甲基 - 4, 5 - 二氫 - 1, 3 - 噁唑基及 X 其乙基之 2 - 乙基 - 4, 5 - 二氫 - 1, 3 - 噁唑基等被市販者，可以較廉價輕易到手。

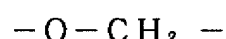
本發明所使用之一般式 (2) 所示之六氫吡啶衍生物之 Y 係為氫原子或鹵原子，Z 代表下式 (3) ~ (8) 任一之有機基者。



(3)



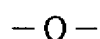
(4)



(5)



(6)



(7)



(8)

一般式 (2) 所示之六氫吡啶衍生物係 Journal of medicinal Chemistry、第 8 卷、第 829 頁、1965 年，特開昭 50 - 18478 號公報，特開平 3 - 12835 號公報及特開平 5 - 208976 號公報等所載之公知化合物者，可藉由特開平 3 - 128354 號公報，特開平 5 - 208976 號公報等所載之方法輕易製造之。例如：4 - (5 H 二苯並 [a, d] 環庚烯 - 5 - qridene) - 1 - 六氫吡啶係 4 - (5 H 二苯並 [a, d] 環庚烯 - 5

修正
補充 本 88.4.8

五、發明說明(6)

- gridene) - 1 - 甲基六氫吡啶與氯甲酸乙酯等相互反應後，以乙氧硫基取代甲基之後，於氫氧化鉀等下使乙氧碳基脫離後取得者。

本發明所使用之酸之路易斯酸之例如： BF_3 (CH_3CH_2) $_2\text{O}$ 、氯化鋅、做為氫核酸之例者如：對甲苯磺酸、甲磺酸、硫酸、硝酸等例。惟，為抑制副產物或為提高收率以對甲苯磺酸或其水和物者為最佳選擇。酸之用量可採較大範圍使用之，但以對 2 - 噁唑啉系化合物而言為 3 ~ 75 莫耳為佳，較佳為 4 ~ 70 莫耳%，更佳為 6 ~ 60 莫耳%，較理想者為 5 ~ 50 莫耳%，更理想者為 8 ~ 25 莫耳%，最理想者為 10 ~ 70 莫耳%者。小於 5 莫耳%則反應收率將降低，反之大於 100 莫耳%則不但不經濟，其收率亦不佳。

本發明之反應溫度依其原料種類、溶媒種類、其他條件不同而異，一般為 $50^\circ\text{C} \sim 140^\circ\text{C}$ ，較佳者為 $70^\circ\text{C} \sim 130^\circ\text{C}$ ，更理想者為 $80 \sim 125^\circ\text{C}$ 者。大於 140°C 時，因原料、溶媒等之氣化務必時用壓力容器，反之，小於 50°C 時，反應速度明顯下降於工業上實施有困難均不理想。

本發明所使用之反應溶媒可以氯仿、四氯化碳等鹵化烴基類、苯、甲苯、二甲苯、等之芳香族烴基類、庚烷、己烷等烴基類等使用之。水、醇類易導致 2 - 噁唑啉之分解故不理想。另外亦可不使用溶媒進行反應。

藉由本發明製造方法所取得之反應生成物可以自由體或其鹽被單離精製之。單離精製可藉由萃取、濃縮、餾去

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

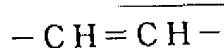
訂

線

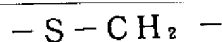
五、發明說明(7)

、結晶化、各種色譜法昇進行之。

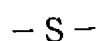
本發明製造方法所製造之一般式(9)所示之部分六氫吡啶羧醯胺衍生物由特開平8-3135號公報等公知可有效做為血清素拮抗劑，抗血小板藥等之用。如：特開平8-3135號公報中，被公開一般式(9)中，Y代表氫原子或鹵原子者，Z為下式(3)、(4)、(6)及(8)任一之有機基者，



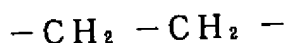
(3)



(4)



(6)

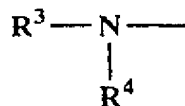


(8)

X為具取代基亦可之複環(較佳者以具有取代基亦可之吡啶基、哌啶基、1-哌啶基、嗎啉基、嗎啉代基、硫代嗎啉基、硫代嗎啉代基或哌嗪基)，具取代基亦可之碳數1~8烷基，具取代基亦可之碳原子數4~8之環烷基或具取代基亦可之碳原子數1~8之烷氧基之化合物者。根據所公開其X所具有之取代基以如下之(11)、(12)任一均為理想者。



(11)



(12)

上述取代基中， R^2 代表氫原子、碳原子數1~6之烷基或烷氧基、烷基被取代亦可之胺基、或醯胺烷基者， R^3

五、發明說明(8)

及 R^4 為相同或相異、氫原子、碳原子數 1 ~ 6 之烷基、醯基或烷氧碳基或烷基被取代亦可之胺碳基者。

X 所具取代基之具體例有甲醯基、乙醯基、丙醯基、丁醯基、異丁醯基、戊醯基、異戊醯基、三甲基乙醯、胺基甲醯基、正 - 甲基胺基甲醯基、正 - 乙基胺基甲醯基、正 - 丙基胺基甲醯基、N, N - 二甲基胺基甲醯基、正 - 甲醯縮水甘油基、正 - 乙醯縮水甘油基、正 - 甲醯基 - β - 胺基丙醯基、正 - 乙醯基 - β - 胺基丙醯基、正 - 甲基 - 正 - 甲醯基、正 - 甲基 - 正 - 乙醯基、正 - 甲基 - 正 - 丙醯基、正 - 乙基 - 正 - 甲醯基或正 - 乙基 - 正 - 乙醯基等例。

又，Z 具有式 (5)、(7) 時與 X 具取代基之碳原子數 2 ~ 10 之脂烯基、具取代基之碳原子數 1 ~ 6 之烷基部份之具碳原子數 7 ~ 12 之芳烷基或苯基亦同。

做為如上述之自體血清素拮抗劑，抗血小板藥等有效之公知化合物可藉由本發明方法經一般反應後簡易製造之。

另外，一般式 (9) 所示之六氫吡啶羧醯胺者，上述以外之化合物如 X 未具取代基碳數為 1 ~ 10 之烷基，未具取代基之碳原子數 3 ~ 10 之環烷基，未具取代基之碳原子數 2 ~ 10 之脂烯基、未具取代基之碳原子數 1 ~ 6 之烷基部份具碳原子 7 ~ 12 之芳烷基或苯基時（較理想為未取代基之碳原子數 1 ~ 10 之烷基，特別理想者為未具取代基之碳原子數 1 ~ 3 之烷基）之化合物可做為有效之

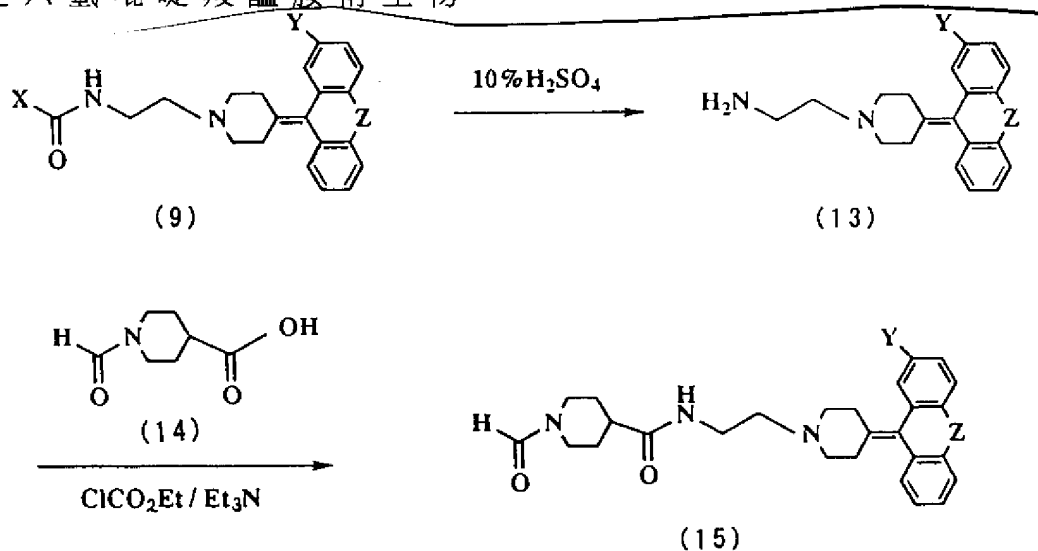
(請先閱讀)

訂

象

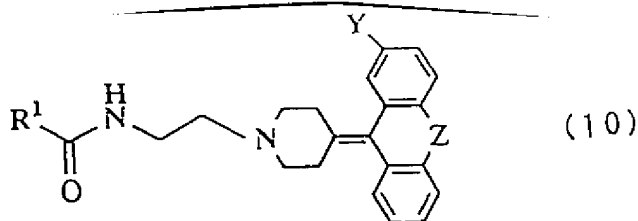
五、發明說明(9)

前述血清素拮抗劑、抗血小板藥等之中間體之用。做為中間體使用時，一般式(9)所示六氫吡啶羧醯胺衍生物藉由酸，如10%硫酸水溶液等水解後，做成一般式(13)所示之化合物後，X之羧酸衍生物，如與1-甲醯異哌啶酸(14)等縮聚後，可取得做為血清素拮抗藥、抗血小板藥有效之六氫吡啶羧醯胺衍生物，如一般式(15)所示之六氫吡啶羧醯胺衍生物。



上述反應中，X、Y、Z與上述意義相同。

如上述經過中間體時，做為中間體者，由市販之2-噁唑啉系化合物可簡單合成之點，以下述一般式(10)所示之六氫吡啶羧醯胺衍生物為特別理想。



式中， R^1 為甲基或乙基、Y及Z與上述意義相同。

如上述，製造含於一般式(9)所示化合物之該做為

五、發明說明(10)

血清素拮抗劑、抗血小板藥有效之六氫吡啶羧醯胺衍生物時，做為取代基 X 之導入方法者可適宜選擇如上述之經由中間體導入者或預先導入 2-噁唑啉系化合物藉由一段反應後，直接製造目的化合物之方法。

另外，本發明中，做為有效之一般式(9)所示之血清素拮抗劑、抗血小板藥之六氫吡啶羧醯胺衍生物藉由一段反應後製造之後，此做為中間體使用後，藉由上述方法導入其他取代基後，製造出其他作用之血清素拮抗劑、抗血小板藥者亦可。

實施例

藉由以下實施例進行本發明之詳細說明，惟，本發明並未僅限此實施例中。

參考例 1：2-(1-甲醯基-4-哌啶基)-2-噁唑啉之製造

於 1-甲醯異哌啶酸 5.02 g (32.0 mmol) 中加入 100 ml 甲苯，更於 45℃ 下加入氯化亞硫醯 2.8 ml (38.4 mmol) 與 N,N-二甲基甲醯胺 0.1 ml，於 60℃ 下攪拌 30 分鐘後，調製酸氯化物。

先於 2-胺乙醇 1.95 g (32.0 mmol) 中 30℃ 下將乙腈 100 ml、三乙胺 14.7 ml (105.6 mmol) 依序調製為酸氯化物後，攪拌 3 小時。濾別不溶物後，濃縮濾液之後取得精油。

取得之油溶於乙腈 70 ml 與甲苯 70 ml 中。之後，加

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

製

五、發明說明(11)

入對甲苯磺酸氯化物 6.10 g (32.0 mmol) 與吡啶 10.12 g (128.0 mmol) 後，於 -30℃ 下攪拌 1 小時之後，加熱迴流攪拌 1 晚。反應液加入乙腈 35 ml，濾別不溶物後，濃縮濾液。取得精油以矽膠柱體色譜法（氯仿：甲醇 = 9：1）精製之後，取得標題化合物 2.45 g (13.4 mmol)（收率 42%）。

¹H NMR (CDCl₃)

1.7 ppm (2H, m: 六氫吡啶環 CH₂)

2.0 ppm (2H, m: 六氫吡啶環 CH₂)

2.6 ppm (1H, m: 六氫吡啶環 CH₂)

2.9 ppm (1H, m: 六氫吡啶環 CH₂)

3.2 ppm (1H, m: 六氫吡啶環 CH₂)

3.7 ppm (1H, m: 六氫吡啶環 CH₂)

3.9 ppm (2H, t: 噁唑啉環 CH₂)

4.3 ppm (2H, t: 噁唑啉環 CH₂)

4.3 ppm (1H, m: 六氫吡啶環 CH₂)

8.1 ppm (1H, s: 甲醯基 CHO)

MS (ESI) 計算值 C₉H₁₄N₂O₂ (M⁺)

183 實測值 183

實施例 1

正〔2-〔4-〔5H-二苯並〔a,d〕環庚烯-5-ylidene〕吡啶基〕乙基〕-1-甲醯基-4-六氫吡啶羧醯胺之製造

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

原

五、發明說明(12)

將 2 - (1 - 甲 醯 基 - 4 - 哌 啶 基) - 2 - 噁 唑 啉
 0 . 5 0 g (2 . 7 m m o l)、甲 苯 1 2 m l、4 - (5
 H - 二 苯 並 [a , d] 環 庚 烯 - 5 - qridene) - 1 - 六 氫
 吡 啶 0 . 5 0 g (1 . 8 m m o l)、對 甲 苯 磺 酸 - 水 和
 物 0 . 3 5 g (1 . 8 m m o l) 加 熱 迴 流 攪 拌 1 晚。溶
 媒 餾 去 後，接 種 於 加 入 乙 腈 6 m l、水 1 8 m l、6 M 氫 氧 化
 鈉 水 溶 液 0 . 2 m l 之 溶 液 中。將 析 出 結 晶 冷 卻 後 濾 取，藉
 由 減 壓 乾 燥 後 取 得 標 題 化 合 物 0 . 5 3 g (收 率 : 6 5 %
)。

¹H NMR (C D C l ₃)

1 . 5 p p m ~ 2 . 6 p p m

(1 5 H , m : 乙 烯 鏈 C H ₂、六 氫 吡 啶 環、
 六 氫 吡 啶 環 (異 哌 啶 酸))

2 . 7 p p m (1 H , d : 六 氫 吡 啶 環 (異 哌 啶 酸)
)

3 . 1 p p m (1 H , d : 六 氫 吡 啶 環 (異 哌 啶 酸)
)

3 . 3 p p m (2 H , q : 乙 烯 鏈 C H ₂)

3 . 7 p p m (1 H , d : 六 氫 吡 啶 環 (異 哌 啶 酸)
)

4 . 4 p p m (1 H , d : 六 氫 吡 啶 環 (異 哌 啶 酸)
)

6 . 2 p p m (1 H , b r : 醯 胺 N H)

6 . 9 p p m (2 H , s : 環 庚 烯 環 2 重 結 合 C H)

五、發明說明(13)

7 . 3 p p m (8 H , m : 苯環 C H)

8 . 0 p p m (1 H , s : 甲 醯 基 C H O)

M S (E S I) 計 算 值 $C_{29}H_{33}N_3O_2$ (M^+) 4 5 6 實
測 值 4 5 6

實施例 2

正 - [2 - [(4 , 5 H - 二 苯 並 [a , d] 環 庚 烯
- 5 - gridene) 哌 啶 基] 乙 基] 乙 醯 胺 之 製 造

將 4 - (5 - 二 苯 並 [a , d] 環 庚 烯 - 5 - gridene
) - 1 - 六 氫 吡 啶 5 2 . 8 g (1 9 3 m m o l) 、 2 -
甲 基 - 2 - 噁 唑 啉 2 5 . 0 m l (2 8 9 m m o l) 與 對 甲
苯 磺 酸 - 水 和 物 7 . 3 4 g (3 8 . 6 m m o l) 於 甲 苯
(1 8 5 m l) 中 進 行 加 熱 迴 流 6 小 時 。 反 應 液 冷 卻 後 加 入
甲 苯 6 4 0 m l 、 水 4 0 5 m l 與 6 M 氫 氧 化 鈉 水 溶 液 9 . 7
m l 後 , 於 7 5 ° C 下 萃 取 後 去 除 水 層 。 更 將 有 機 層 以 1 6 2
m l 之 水 2 次 水 洗 後 , 於 6 5 ° C 下 接 種 後 冷 卻 至 1 0 ° C 。 濾
取 析 出 之 結 晶 後 減 壓 乾 燥 之 後 , 取 得 標 題 化 合 物 6 4 . 3
g (1 7 9 m m o l) (收 率 9 3 %) 。

1H N M R ($CDCl_3$)

2 . 0 p p m (3 H , s : 乙 醯 基 C H ₃)

2 . 1 p p m (4 H , m : 六 氫 吡 啶 環 C H ₂)

2 . 3 p p m (2 H , m : 六 氫 吡 啶 環 C H ₂)

2 . 4 p p m (2 H , t : 乙 烯 鏈 C H ₂)

2 . 5 p p m (2 H , m : 六 氫 吡 啶 環 C H ₂)

五、發明說明 (14)

3 . 3 p p m (2 H , m : 乙 烯 鏈 C H ₂)

6 . 1 p p m (1 H , b r : 鹽 胺 N H)

6 . 9 p p m (2 H , s : 環 庚 烯 環 2 重 結 合 C H)

7 . 2 p p m (8 H , m : 苯 環 C H)

M S (E S I) 計 算 值 C ₂₄ H ₂₆ N ₂ O (M ⁺)

3 5 9 實 測 值 3 5 9

參 考 例 : 正 - 2 - (4 - (5 H - 二 苯 並 [a , b] 環 庚 烯 - 5 - qridene) 哌 啶 基) 乙 胺 之 製 造

於 正 - 2 - (4 - (5 H - 二 苯 並 [a , b] 環 庚 烯 - 5 - qridene) 哌 啶 基) 乙 鹽 胺 5 7 . 4 g (1 6 0 m m o l) 中 加 入 5 6 0 ml 之 水 及 9 5 % 硫 酸 6 2 ml 後 , 進 行 6 小 時 加 熱 迴 流 。 反 應 液 冷 卻 後 以 6 M 氫 氧 化 鈉 水 溶 液 4 1 0 ml 中 和 之 。 於 6 2 2 ml 甲 苯 將 析 出 結 晶 溶 解 後 去 除 水 層 , 取 得 含 標 題 化 合 物 4 9 . 0 g (1 5 5 m m o l) 之 甲 苯 溶 液 (收 率 9 6 . 5 %) 。

¹ H N M R (C D C l ₃)

1 . 4 p p m (2 H , b r : 胺 N H ₂)

2 . 1 p p m (4 H , m : 六 氫 吡 啶 環 C H ₂)

2 . 3 p p m (4 H , m : 乙 烯 鏈 C H ₂ 、 六 氫 吡 啶 環 C H ₂)

2 . 6 p p m (2 H , m : 六 氫 吡 啶 環 C H ₂)

2 . 7 p p m (2 H , m : 乙 烯 鏈 C H ₂)

6 . 9 p p m (2 H , s : 環 庚 烯 環 2 重 結 合 C H)

五、發明說明 (15)

7 . 3 p p m (8 H , m : 苯環 C H)

M S (E S I) 計算值 $C_{22}H_{24}N_2 (M^+)$ 317

實測值 317

參考例 3 : 正 - 2 - (4 - (5 H - 二苯並 [a , b] 環庚烯 - 5 - qridene) 哌啶基) 乙基] - 1 - 甲醯基 - 4 - 六氫吡啶羧醯胺之製造

於 1 - 甲醯基異哌啶酸 28 . 7 g (182 mmol) 之甲苯懸浮液中加入氯甲酸乙酯 17 . 4 ml (182 mmol) 之後，於 5 °C 下滴入三乙胺 25 . 4 ml (182 mmol)，攪拌 1 小時。於此液中滴入正 - 2 - (4 - (5 H - 二苯並 [a , b] 環庚烯 - 5 - qridene) 哌啶基) 乙胺之甲苯溶液 327 g (15 % 濃度，155 mmol)，攪拌 1 小時。將反應液以 pH 3 之水萃取後去除有機層，更調整為 pH 7 之後以醋酸乙酯再萃取後去除水層。有機層經加熱後冷卻晶析，濾取析出之結晶。減壓乾燥後，取得標題化合物 59 . 1 g (134 mmol) (收率 : 86 . 5 %)。

實施例 3

正 - 2 - [(4 - (5 H - 二苯並 [a , b] 環庚烯 - 5 - qridene) 哌啶基) 乙基] 乙醯胺之製造

將 4 - (5 H - 二苯並 [a , b] 環庚烯 - 5 - qridene) - 1 - 哌啶 1 . 36 g (5 . 0 mmol)、2

五、發明說明 (16)

— 甲基 — 2 — 噁唑啉 0 . 8 4 ml (1 0 . 0 m m o l) 與三氟化硼 醯鹵化物 0 . 6 1 ml (5 . 0 m m o l) 於甲苯 (1 0 ml) 中進行加熱迴流 3 小時。反應液冷卻後，以 3 0 ml 之二氯甲烷、4 0 ml 飽和蘇打水 1 7 5 °C 下萃取後去除水層。將有機層濃縮乾固後，取得結晶化之標題化合物 1 . 2 4 g (3 . 5 m m o l) (收率 6 9 %)。

參考例 4

利用實施例 3 所取得化合物與參考例 2 及 3 同法取得正 — 2 — [(4 — (5 H — 二苯並 [a , b] 環庚烯 — 5 — qridene) 哌啶基) 乙基] — 1 — 甲醯基 — 4 — 六氫吡啶羧醯胺。

實施例 4

正 — 2 — (4 — (5 H — 二苯並 [a , b] 環庚烯 — 5 — qridene) 哌啶基) 乙基] 丙醯胺之製造

將 4 — (5 H — 二苯並 [a , b] 環庚烯 — 5 — qridene) — 1 — 哌啶 1 3 . 7 g (5 0 . 0 m m o l)、2 — 乙基 — 2 — 噁唑啉 7 . 6 ml (7 5 . 0 m m o l) 與對甲苯磺酸一水和物 1 . 9 0 g (1 0 . 0 m m o l) 於甲苯 (5 0 ml) 中進行加熱迴流 6 小時。反應液冷卻後，加入 1 5 ml 之水與 1 M 氫氧化鈉水溶液 1 5 ml，萃取後去除水層。更將有機層以 3 0 ml 水做 2 次水洗後，6 5 °C 下接種後冷卻至 1 0 °C。濾取析出之結晶後，減壓乾燥之，

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

象

五、發明說明 (17)

取得標題化合物 17 . 1 g (4 . 5 m m o l) (收率 89 %) 。

¹H NMR (C D C l ₃)

1 . 1 p p m (3 H , t : 乙基 C H ₃)

2 . 1 p p m (4 H , m : 六氫吡啶環 C H ₂)

2 . 2 p p m (2 H , q : 乙基 C H ₂)

2 . 3 p p m (2 H , m : 六氫吡啶環 C H ₂)

2 . 4 p p m (2 H , t : 乙烯鏈 C H ₂)

2 . 5 p p m (2 H , m : 六氫吡啶環 C H ₂)

3 . 3 p p m (2 H , m : 乙烯鏈 C H ₂)

6 . 1 p p m (1 H , B r : 鹽胺 N H)

6 . 9 p p m (2 H , s : 環庚烯環 2 重結合 C H)

7 . 2 p p m (8 H , m : 苯環 C H)

M S (E S I) 計算值 C ₂₅ H ₂₈ N ₂ O (M ⁺) 373 實測值 373

參考例 5

利用實施例 4 所取得之化合物與參考例 2 及 3 同法取得正 - 2 - [(4 - (5 H - 二苯並 [a , b] 環庚烯 - 5 - gridene) 哌啶基) 乙基] - 1 - 甲鹽基 - 4 - 六氫吡啶羧鹽胺。

本發明可取得做為血清素拮抗劑、抗血小板藥等或其中間體之有效六氫吡啶羧鹽胺衍生物於安全且較溫和條件下取得較佳之收率。

四、中文發明摘要(發明之名稱: 六氫吡啶羧醯胺衍生物之製造方法)

提供一以2-噁唑啉系化合物與六氫吡啶衍生物於酸共存下與之反應者為特徵之做為血清素拮抗劑、抗血小板藥等或其中間體有效之六氫吡啶羧醯胺衍生物之製造方法。該製造方法做為血清素拮抗劑、抗血小板等或其中間體極有效之六氫吡啶羧醯胺衍生物之工業上為極佳之製造方法者。

11-8-9-8
11-8-9-8

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

英文發明摘要(發明之名稱: PROCESS FOR PRODUCING PIPERIDINECARBOXYLIC ACID AMIDES)

An industrially excellent process for producing piperidinecarboxylic acid amides which are useful as serotonin antagonists, thrombocytic agents, etc. or intermediates of the same, characterized by reacting 2-oxazoline compounds with piperidine derivatives in the presence of acids.

六、申請專利範圍

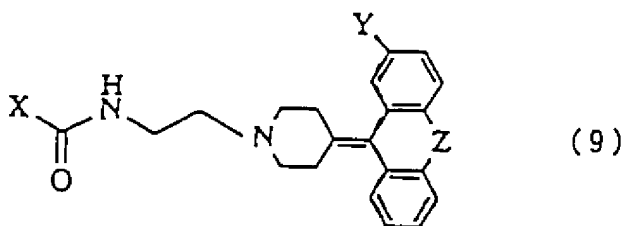
公告 第 87

104896 號專利申請案

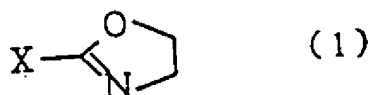
中文申請專利範圍修正本

民國 89 年 8 月修正

1. 一種以一般式 (9) 所示的六氫吡啶羧醯胺衍生物之製造方法，

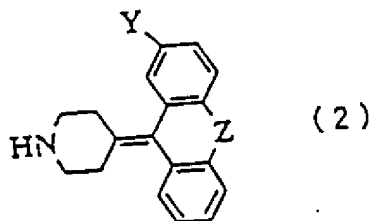


[式中，X、Y、Z 與下述意義相同者]，其特徵係以一般式 (1)



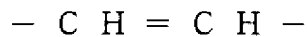
[式中，X 為可具有取代基之哌啶基，碳原子數 1 ~ 6 之烷基、碳原子數 1 ~ 6 之烷氧基，碳原子數 3 ~ 6 之環烷基、碳原子數 2 之脂烯基，作為取代基有甲醯基、乙醯基、丙醯基、丁醯基、異丁醯基、戊醯基、異戊醯基、三甲基乙醯基、胺基甲醯基、正 - 甲基胺基甲醯基、正 - 乙基胺基甲醯基、正 - 丙基胺基甲醯基、N，N - 二甲基胺基甲醯基、正 - 甲醯縮水甘油基]

所示之 2 - 噁唑啉系化合物與一般式 (2)



[式中，Y 為氫原子，Z 為下式 (3) 之有機基者]

六、申請專利範圍



(3)

所示之嘓啖衍生物或其鹽於選自於三氟化硼乙醚化合物、氯化鋅、對甲苯磺酸、對甲苯磺酸水和物以及甲磺酸所成的群之酸共存下，再於選自於鹵素烴類、芳香族烴類、以及烴類所成的群之溶媒中，於 50 ~ 140 °C 下進行反應。

2. 如申請專利範圍第 1 項之製造方法，其中，一般式 (1) 之 X 為可具有取代基之嘓啖基。

3. 如申請專利範圍第 1 項之製造方法，其中使用對一般式 (1) 所示的噁唑啉系化合物而言為 3 ~ 75 莫耳 % 之酸。

4. 如申請專利範圍第 1 項之製造方法，其中酸為選自於三氟化硼乙醚化合物、對甲苯磺酸以及對甲苯磺酸水和物所成的群。

5. 如申請專利範圍第 1 項之製造方法，其中，一般式 (1) 之 X 為碳數 1 ~ 6 之烷基者。

6. 如申請專利範圍第 1 項之製造方法，其中，一般式 (1) 之 X 為甲基或乙基者。

7. 如申請專利範圍第 1 項之製造方法，其中，一般式 (1) 之 X 為具有甲醯基的嘓啖基，Z 為式 (3) 之有機基者。

8. 如申請專利範圍第 7 項之製造方法，其中，一般式 (1) 之 X 為甲基或乙基者。

六、申請專利範圍

9 . 如申請專利範圍第 1 項之製造方法，其中酸為對
甲苯磺酸或其水和物者。

10 . 如申請專利範圍第 9 項之製造方法，其中對甲
苯磺酸或其水和物為 2 - 噁唑啉系化合物之 8 ~ 25 莫耳
% 使用之。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

泉

公告本

第 87104896 號專利申請案
中文說明書修正頁 民國 88 年 9 月修正

418191

申請日期	87 年 4 月 1 日
案 號	87104896
類 別	C27D ²¹¹ / ₄₀ , 405/ ₄ , 409/ ₄

A4

C4

(以上各欄由本局填註)

發明專利說明書

一、發明 名稱	中 文	六氫吡啶羧酸衍生物之製造方法
	英 文	Process for producing piperidinecarboxylic acid amides
二、發明 人	姓 名	(1) 新井勲 (2) 山本崇 (3) 直良弘一
	國 籍	(1) 日本 (2) 日本 (3) 日本
	住、居所	(1) 日本國神奈川縣川崎市川崎區鈴木町一一一 味の素株式会社 中央研究所內 (2) 日本國神奈川縣川崎市川崎區鈴木町一一一 味の素株式会社 中央研究所內 (3) 日本國神奈川縣川崎市川崎區鈴木町一一一 味の素株式会社中央研究所內
三、申請人	姓 名 (名稱)	(1) 味之素股份有限公司 味の素株式会社
	國 籍	(1) 日本
	住、居所 (事務所)	(1) 日本國東京都中央區京橋一丁目一五番一號
	代 表 人 姓 名	(1) 江頭邦雄

裝

訂

線

修正
補充 本 88.4.8

五、發明說明(6)

- gridene) - 1 - 甲基六氫吡啶與氯甲酸乙酯等相互反應後，以乙氧硫基取代甲基之後，於氫氧化鉀等下使乙氧碳基脫離後取得者。

本發明所使用之酸之路易斯酸之例如： BF_3 (CH_3CH_2) $_2\text{O}$ 、氯化鋅、做為氫核酸之例者如：對甲苯磺酸、甲磺酸、硫酸、硝酸等例。惟，為抑制副產物或為提高收率以對甲苯磺酸或其水和物者為最佳選擇。酸之用量可採較大範圍使用之，但以對 2 - 噁唑啉系化合物而言為 3 ~ 75 莫耳為佳，較佳為 4 ~ 70 莫耳%，更佳為 6 ~ 60 莫耳%，較理想者為 5 ~ 50 莫耳%，更理想者為 8 ~ 25 莫耳%，最理想者為 10 ~ 70 莫耳%者。小於 5 莫耳%則反應收率將降低，反之大於 100 莫耳%則不但不經濟，其收率亦不佳。

本發明之反應溫度依其原料種類、溶媒種類、其他條件不同而異，一般為 $50^\circ\text{C} \sim 140^\circ\text{C}$ ，較佳者為 $70^\circ\text{C} \sim 130^\circ\text{C}$ ，更理想者為 $80 \sim 125^\circ\text{C}$ 者。大於 140°C 時，因原料、溶媒等之氣化務必時用壓力容器，反之，小於 50°C 時，反應速度明顯下降於工業上實施有困難均不理想。

本發明所使用之反應溶媒可以氯仿、四氯化碳等鹵化烴基類、苯、甲苯、二甲苯、等之芳香族烴基類、庚烷、己烷等烴基類等使用之。水、醇類易導致 2 - 噁唑啉之分解故不理想。另外亦可不使用溶媒進行反應。

藉由本發明製造方法所取得之反應生成物可以自由體或其鹽被單離精製之。單離精製可藉由萃取、濃縮、餾去

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

四、中文發明摘要(發明之名稱: 六氫吡啶羧醯胺衍生物之製造方法)

提供一以2-噁唑啉系化合物與六氫吡啶衍生物於酸共存下與之反應者為特徵之做為血清素拮抗劑、抗血小板藥等或其中間體有效之六氫吡啶羧醯胺衍生物之製造方法。該製造方法做為血清素拮抗劑、抗血小板等或其中間體極有效之六氫吡啶羧醯胺衍生物之工業上為極佳之製造方法者。

11-8-9-8
11-8-9-8

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

英文發明摘要(發明之名稱: PROCESS FOR PRODUCING PIPERIDINECARBOXYLIC ACID AMIDES)

An industrially excellent process for producing piperidinecarboxylic acid amides which are useful as serotonin antagonists, thrombocytic agents, etc. or intermediates of the same, characterized by reacting 2-oxazoline compounds with piperidine derivatives in the presence of acids.

六、申請專利範圍

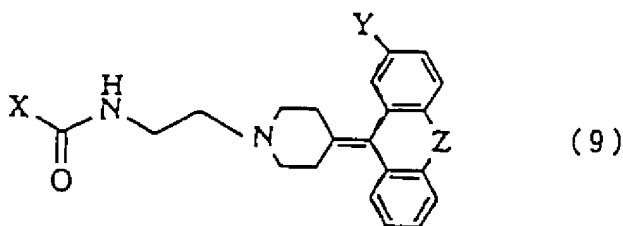
公告 第 87

104896 號專利申請案

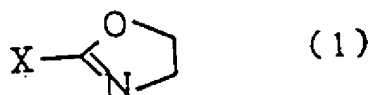
中文申請專利範圍修正本

民國 89 年 8 月修正

1. 一種以一般式 (9) 所示的六氫吡啶羧醯胺衍生物之製造方法，

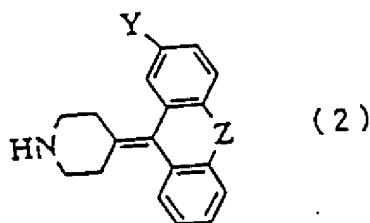


[式中，X、Y、Z 與下述意義相同者]，其特徵係以一般式 (1)



[式中，X 為可具有取代基之哌啶基，碳原子數 1 ~ 6 之烷基、碳原子數 1 ~ 6 之烷氧基，碳原子數 3 ~ 6 之環烷基、碳原子數 2 之脂烯基，作為取代基有甲醯基、乙醯基、丙醯基、丁醯基、異丁醯基、戊醯基、異戊醯基、三甲基乙醯、胺基甲醯基、正 - 甲基胺基甲醯基、正 - 乙基胺基甲醯基、正 - 丙基胺基甲醯基、N，N - 二甲基胺基甲醯基、正 - 甲醯縮水甘油基]

所示之 2 - 噁唑啉系化合物與一般式 (2)



[式中，Y 為氫原子，Z 為下式 (3) 之有機基者]