

附件 A：第 86114472 號專利申請案中文說明書(含申請專利範圍)修正本
民國 88 年 3 月呈

申請日期	86 年 10 月 3 日
案 號	86114472
類 別	C07D ²⁰⁹ / ₃₄ , C07C ²⁰¹ / ₁₂ , 205/ ₁₁

公 告 本

A4
C4

修正
補充

本 88 年 3 月 3 日

(以上各欄由本局填註)

發明專利說明書 457233

一、發明 名稱	中 文	3-氟基合氧吲哚衍生物之製備方法
	英 文	Preparation of 3-fluoro oxindole derivatives
二、發明 創作人	姓 名	(1) 亞達吉利·潘德利 Pendri, Yadagiri (2) 愛德華多·馬登尼茲 Martinez, Eduardo J. (3) 約翰·克林·泰德席爾 Thottathil, John K.
	國 籍	(1) 美國 (2) 美國 (3) 美國
	住、居所	(1) 美國新澤西州馬塔瓦恩溫斯頓道一〇八號 108 Winston Drive, Matawan, NJ, USA (2) 美國加州湖林戴許伍德街五八三七號 5837 Dashwood Street, Lakewood, CA 90713, U. S. A. (3) 美國新澤西州普林斯頓克里斯多夫路四十二號 42 Christopher Drive, Princeton, NJ 08540, U. S. A.
	三、申請人	
	姓 名 (名稱)	(1) 必治妥施貴寶公司 Bristol-Myers Squibb Company
	國 籍	(1) 美國
	住、居所 (事務所)	(1) 美國新澤西州·普林斯頓·勞倫斯維勒/普林 斯頓路 Lawrenceville-Princeton Road, Princeton, NJ, U.S.A.
	代 表 人 姓 名	(1) 史蒂芬·戴維斯 Davis, Stephen B.

裝

訂

線

457233

申請日期	86 年 10 月 3 日
案 號	86114472
類 別	

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	
	英 文	
二、發明人 創作人	姓 名	(4) 派亞賽納·希樺華森 Hewawasam, Piyasena
	國 籍	(4) 美國
	住、居所	(4) 美國康乃狄格州·彌敦城·布魯薇巷三十一號 31 Brookview Lane, Middletown, CT 06457, USA
三、申請人	姓 名 (名稱)	
	國 籍	
	住、居所 (事務所)	
	代 表 人 姓 名	

裝

訂

線

457233

(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

美國	1996 年 10 月 15 日	60/027,543
美國	1996 年 10 月 11 日	60/028,296
美國	1997 年 5 月 30 日	60/048,218

☒有主張優先權
☒有主張優先權
☒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

線

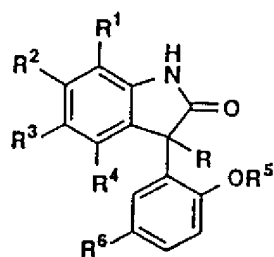
五、發明說明(1)

發明領域

本發明係提供新穎性中間產物而且製備 3-氟基合氧吡啶衍生物之方法，其中該 3-氟基合氧吡啶衍生物係為高傳導性經鈣活化之鉀 (Maxi-K) 管的調節體，因此可用於保護神經細胞，尤其是治療或避免絕血性腦溢血。本發明也提供製備 3-氟合氧吡啶及製成其對掌性中間產物之簡單且方便對掌性方法。

發明背景

許多經 3-芳基取代的合氧吡啶已由 P. Hewawasam 等人提出在美國專利 5,565,483 和 5,602,169 - 分別在 1996 年 10 月 15 日和 1997 年 2 月 11 日發證，這些化合物可用於治療對高傳導性經鈣活化之鉀 (Maxi-K) 管的調節體回應錯亂，而且具有下列通式



其中 R 定義為氫，羥基或氟。那些由 P. Hewawasam 等人所述的化合物通常以眾所週知的程序使用靛紅當做中間產物而得。也可以經由苯胺基酯中間產物環化作用的更迭路徑來製備其中 R 是氫的化合物。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

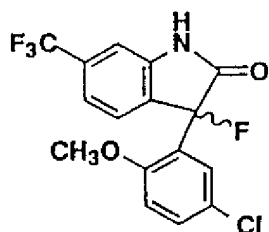
五、發明說明(2)

因爲一般方法產生化合物的外消旋混合物，所以也提出一種經由以適當對掌性氧化劑進行選擇性氧化作用而立體有擇地插入3-羥基分子部分以具有(3R)或(3S)構型之化合物的方法。然而，在其中R是氟而且以三氟化二乙基胺基硫(DAST)進行氟化作用的例證裡，述敘經3-芳基取代3-氟吲哚的外消旋混合物，而且鏡像形式化合物的分離係藉由使用高壓液相色層分析法分離外消旋混合物而達成。藉由對掌性管柱色層分析法分離鏡影異構物的方法不是有效率的方法，尤其對生產單一鏡影異構物的商業規模而言。

本發明人傾發現經3-芳基取代-3-氟合氧吲哚的幾乎完全純鏡影異構物及製成其對掌性中間產物之簡單且方便對掌性方法。

發明摘要

本發明提供一種使用新穎外消旋和對掌性經氟取代的中間產物製備下列化學式之合氧吲哚化合物的新穎方法。



其中波浪的化學鍵(～)表示外消旋物，(R)-鏡影異構物或(S)-鏡影異構物，及關於其異構物的製法。

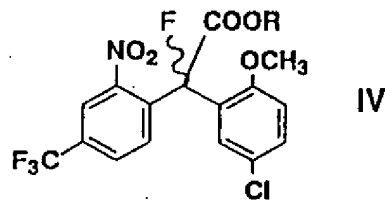
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明(3)

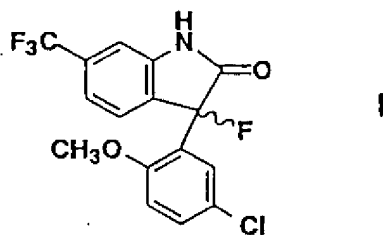
發明內容的詳細描述

本發明係提供新穎性外消旋和對掌性中間產物，其可用於製備此處所述高傳導性經鈣活化之鉀 (Maxi-K) 管的調節體，並具有下列化學式



其中波浪的化學鍵 (~) 表示外消旋物，(R) - 鏡影異構物或 (S) - 鏡影異構物；而 R 是氫，羧基保護基或加成鹽的陽離子；或其溶劑合物。

本發明也提供一種製備化學式 I V 化合物的方法，而且提供一種製備下列化學式 3 - 氟合氧吲哚衍生物的方法



其中波浪的化學鍵 (~) 表示外消旋物，(R) - 鏡影異構物或 (S) - 鏡影異構物。

此處所用和申請專利範圍裡所謂 "C₁₋₆ 烷基" 和 "C₁₋₄ 烷基" (除非上下文另有指示) 係指直鏈或支鏈烷

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明(4)

基，例如甲基，乙基，丙基，異丙基，丁基，異丁基，三級丁基，戊基，己基和相似基。最好，這些基團包含1或2個碳原子。

此處所用和申請專利範圍裡所謂“加成鹽的陽離子”包括例如鈉，鉀，鈣和鎂等鹼金屬鹽，銨鹽，具無毒性胺的鹽，例如三烷基胺，吡啶，甲基吡啶，二基吡啶，乙醇胺，N-甲基六氫吡啶，N-甲基葡萄糖胺，賴胺酸，精胺酸，具在此所述光學活性鹽形成劑的鹽，和一直用來形成羧酸鹽的其他胺。

可以用於本發明的適當還原劑係為有效將硝基還原成胺基的而不會影響其他官能基的還原劑。例如連二亞硫酸鈉，在乙酸裡的鐵或相似物等還原劑係較佳。此處所用和申請專利範圍裡所謂接連氟原子的“波浪的化學鍵(—)”係包括外消旋混合物和在此稱為(R)-鏡影異構物和(S)-鏡影異構物的二個各別立體異構物。熟習此項技藝者應知，該定義適用於環狀3-氟合氧吡啶化合物和無環的 α -氟苯乙酸化合物。此處所用和申請專利範圍裡所謂接連氟原子的“波浪的化學鍵(—)”(除非上下文或化學結構另有指示)係表示外消旋混合物。

當本發明的化合物在合氧吡啶環的3-位置具有不對稱碳原子的時候，本發明包括製備外消旋物 and 此處所用和申請專利範圍裡所謂之化學式I各別鏡像形式化合物的方法。單獨使用例如(R)或(S)係指大部分是一種立體異構物。異構物的混合物可以根據本身已知的方法，例如

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明(5)

部分結晶，吸附層析術或其他適當的分離方法分離成各別異構物。所得的外消旋物可以利用一般方式在例如藉由用對掌性解析劑形成非對映立體異構性鹽混合物，將混合物分離成非對映立體異構性鹽並將已分離之鹽轉化成自由態化合物的方式將適當鹽形成基導入之後分離成對映體。雖然鏡像形式可以經過對掌性高壓液相色層分析柱分級分離，化學式 I 化合物的光學活性鏡影異構物最好藉由在此處描述的立體選擇性合成程序製備。使用適當的在此描述之化學式 V 中間產物及對掌性解析試劑的組合是製造化學式 I 化合物之所需鏡影異構物的較佳方法。

本發明的某些中間產物可以以非溶劑合物形式和包括例如單水合物，二水合物，半水合物，三水合物，四水合物和相似物等水合形式的溶劑合物形式存在。那些產物可以是真實的溶劑合物，而在其他情況裡，那些產物可以僅保有外來的溶劑或溶劑加上一些外來溶劑的混合物。熟習此項技藝者而言，溶劑合物形式相當於非溶劑合物形式並包含在本發明的範疇裡。

可以用於本發明以阻斷或者保護羧酸官能的羧基保護基係為熟習此項技藝者所知，而且最好該基團必要時可以藉由不造成分子其餘部分明顯破壞的方法，例如藉由或酵素水解去除，在溫和條件下以化學還原劑處理，照射紫外光或催化氫化。如此等可迅速地去除羧基保護基的例子包括例如 C₁-₆ 烷基，2，2，2-三氯乙基等分子部分，例如三甲基甲矽烷基和三級丁基二甲基等甲矽烷基甲矽烷

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明(6)

基，苯基，例如4-氯苯基，甲苯基和三級丁基苯基等環經取代的苯基，苯基(C₁₋₄)烷基，，例如苄基，4-甲氧基苄基，4-硝基苄基，苄基hydryl和三苯甲基等環經取代的苯基(C₁₋₄)烷基，甲氧基甲基，2，2，2-三氯乙氧基羰基，例如乙醯氧基甲基，丙醯氧基甲基等苄氧基甲基(C₁₋₄)烷醯氧基(C₁₋₄)烷基，例如乙烯基和丙烯基等(C₂₋₄)烯基，例如苄氧基羰基和4-硝基苄氧基羰基等未取代的或經取代的苯基(C₁₋₄)烷氧基羰基，及例如烯丙氧基羰基等(C₂₋₄)烯氧基羰基。特別有利的羧基保護基是C₁₋₆烷基，苯甲基，4-硝基苄基，2-硝基苄基，2，4-二甲氧基苄基，4-甲氧基苄基和相似基，而以甲基或乙基為較佳。其他適當的保護基係揭示於“有機合成裡的保護基”，Theodora W. Greene (John Wiley & Son, 1981) 羧基的第5章，該案在此併入本案以供參考。

可以用於本發明的氟化劑，例如是N-氟-雙(苯基磺醯基)胺(NFSi)，1-氟-4-羥基-1，4-重氮二環辛烷雙(四氟硼硼酸鹽)(NFTb)，1-氯甲基-4-氟-1，4-重氮二環[2.2.2]辛烷雙(四氟硼硼酸鹽)，2-氟-3，3二甲基-2，3-二氯-1，2-苯駢異噻唑1，1-二氧化物，三氟甲基磺酸1-氟-2，4，6-三甲基吡啶，三氟甲基磺酸3，5-二氯-1-氟吡啶，三氟甲基磺酸1-氟吡啶，四氟硼酸-1-氟吡啶，七氟二硼酸1-氟吡啶，N-氟-N

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明(7)

修正
補充 89年9月8日

— 甲基 — 對苯磺醯胺，和對掌性氟化劑：(—) — N — 氟 — 2，10 — (3，3 — 二氯樟腦蔡迫磺內醯胺) [F. A. Davis 等人，Tetrahedron Letters，第3971 — 3974，(1933)]。NF S I 和 NF T H 兩者皆為較佳並且可得自紐約水牛城皮巴街20號水牛研究實驗室。

可用於本發明藉由傳統解析方法（例如分級結晶）來解析外消旋混合物成各別鏡影異構物的對掌性解析劑係包括解析劑，例如：(S) — (—) — α — 甲基苄基胺，(R) — (+) — α — 甲基苄基胺和(S) 2 — 苯基甘氨酸，(R) 苯基麻黃素，D — 苯基丙氨酸 [(R) — 2 — 胺基 — 3 — 苯基 — 1 — 丙醇]，L — 苯基丙氨酸 [(S) — 2 — 胺基 3 — 苯基 — 1 — 丙醇]，(1R，2S) 原麻黃素，(1S，2R) 原麻黃素，(1R，2S) 麻黃素，(1S，2R) 麻黃素，(1R，2S) N — 甲基麻黃素，(1S，2R) N — 甲基麻黃素，(R) — 環己基乙基胺，(S) — 環己基乙基胺，(1R，2R) — 1，2 — 二胺基環己烷，(1S，2S) — 1，2 — 二胺基環己烷和相似物。

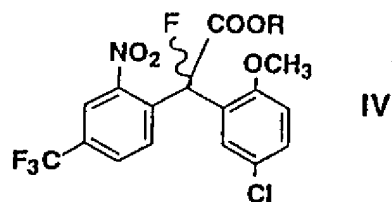
化學式 I 之高傳導性鉀管調節體化合物可以藉由各種程序製備，而較佳地藉由使用下列化學式的中間產物而得

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

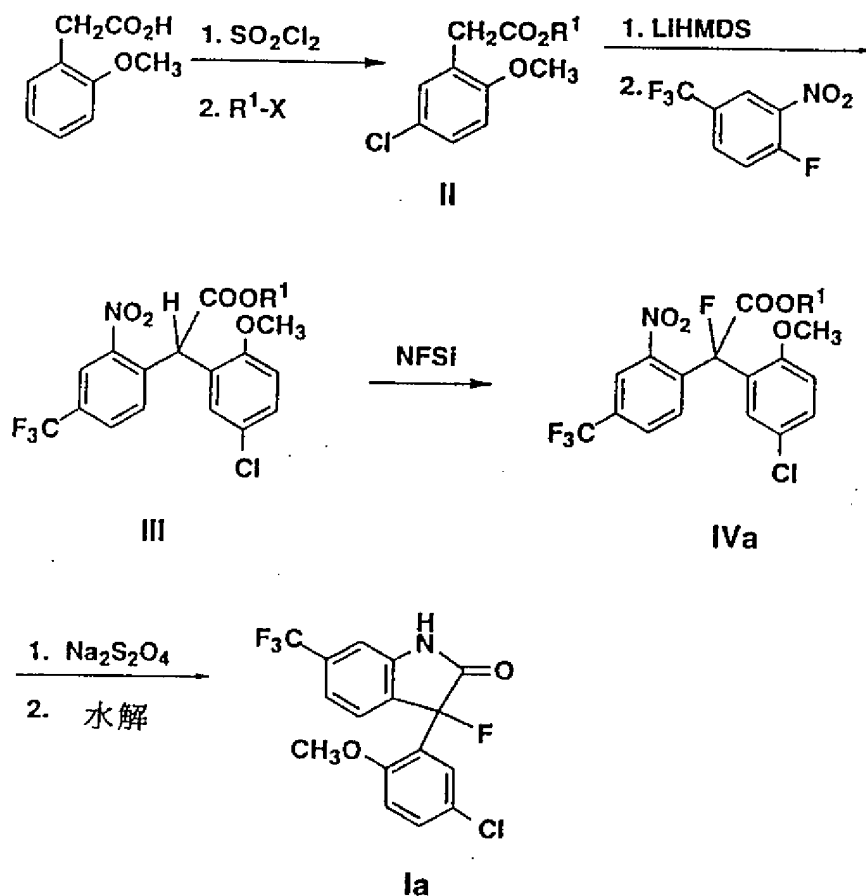
訂

五、發明說明(8)



其中 R 係如早先地定義。因此，本發明係提供一種製備化學式 I V 中間產物的方法而且也提供一種製備化學式 I 化合物的改良方法。

反應機構 1



(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明(9)

如反應機構 1 所舉例說明，化學式 I V 化合物可以藉由以氯化劑，例如硫酰氯在有機溶劑（例如四氫呋喃和乙酸）裡氯化市售可得的 2-甲氧基苯基酸，然後轉化成化學式 I I 的羧基保護化合物。在此處描述一些由可以用來阻斷或者保護羧酸分子部分之 R^1 所定義的羧基保護基，而且其他的羧基保護基對於熟悉此項技藝者而言係為已知。舉例來說，化學式 I I 的甲酯係藉由使用硫酸二甲酯和無水碳酸鉀在例如乙腈等有機溶劑裡從酸製得或藉由使用甲醇與催化數量的硫酸而製得。在大約 -10°C 到 -30°C THF 裡，一個當量之另外的六甲基二矽胺烷鋰存在下，化學式 I I 酯的烯醇化鋰與 4-氟-3-硝基苯駢三氟化物反應，得到化學式 I I I 的烯醇化鋰溶液，酸性單離純化後得到化學式 I I I 的酯。有利地，化學式 I V a 的外消旋氟酯化合物可以藉由用例如此處所述的親電性氟化劑，而較佳地用 N-氟-雙（苯基磺酰基）胺就地處理含化學式 I I I 之烯醇化鋰的溶液，以在酸性單離純化產生化學式 I V a 所需要的氟酯化合物。

當需要製備如反應機構 1 所顯示之化學式 I a 外消旋化合物時，化學式 I V a 的氟酯可以用此項技藝裡眾所週知的還原劑處理。最好，還原反應係用連二亞硫酸鈉或其它將還原硝基而不會影響氟取代基的還原劑進行。然後所得的苯胺基酯自發地環化而得到所需的化學式 I a 外消旋 3-氟合氧吡啶。

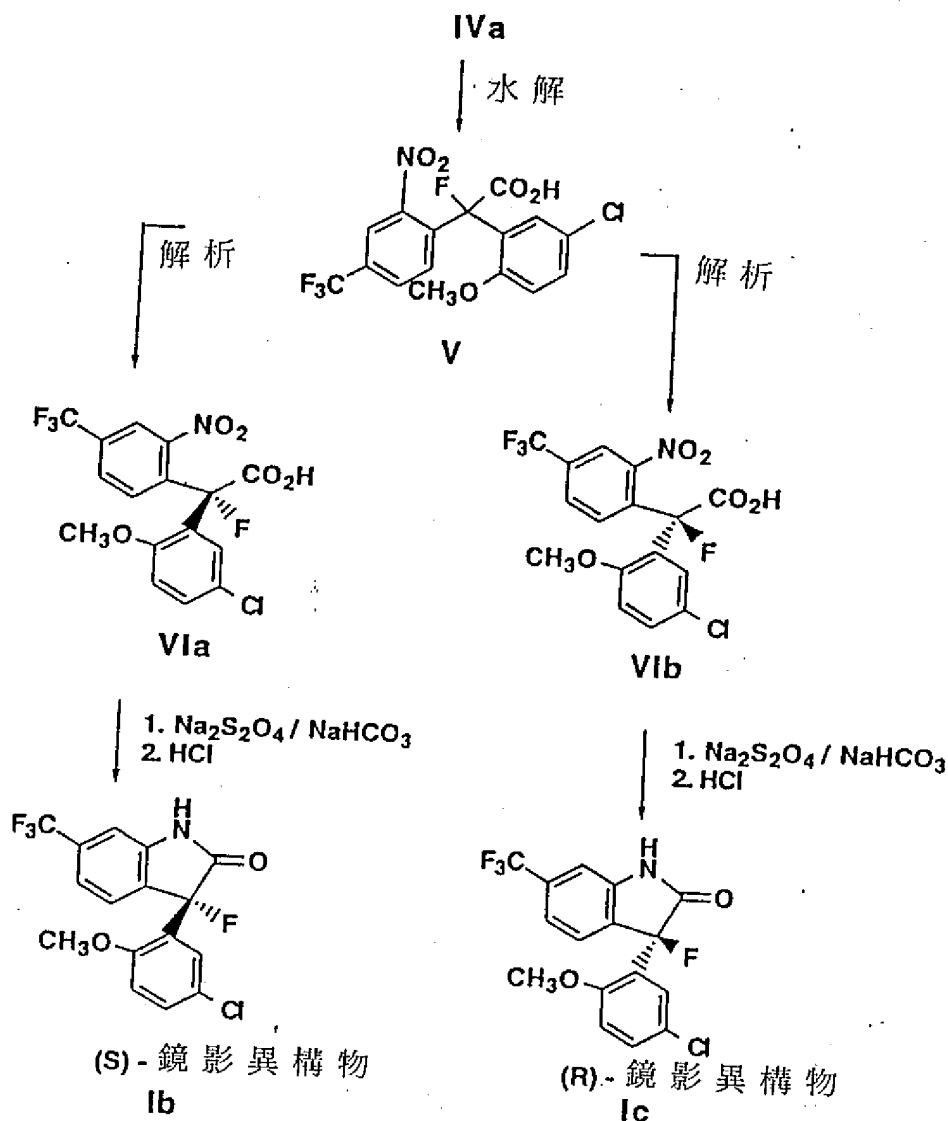
（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

五、發明說明 (10)

反應機構 2



化學式 1 b 和 1 c 幾乎完全純的鏡像形式 3 - 氟合氧
吡啶係有利地從分別如反應機構 2 所示之化學式 V I a 和
V I b 經解析的酸製得。化學式 I V a 的氟酯首先在鹼性
條件下水解，得到化學式 V 鏡影異構物。化學式 I b 的 (S) - 鏡影異構物和化學式 I c 的 (R) - 鏡影異構物可

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

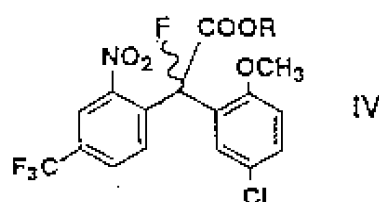
五、發明說明 (11)

589年9月8日
縮充

以從化學式 V 的對應外消旋酸藉由傳統解析方法（例如分級結晶）在導入適當的鹽形成基之後製得。將以此所述之對掌性解析劑形成之所得的非對映立體異構性鹽混合物分離，並將已分離之經溶解的鹽轉化成化學式 I b 或 I c 的化合物。最好，解析劑是 (S) - α - 甲基苄基胺和 (R) - α - 甲基苄基胺和分離方法是藉由分級結晶法。可以在惰性有機溶劑裡進行解析，而最好是在例如 2 - 丙醇等經解析之鹽可以從溶液結晶出來的醇溶劑。

當需要製備化學式 I b 幾乎完全純的 (S) 鏡影異構物時，首先使用 (S) - α - 甲基苄基胺來解析化學式 V 外消旋酸，並將所得的非對映立體異構性鹽轉化成化學式 V I a 光學活性酸，然後迅速還原並環化，得到化學式 I b 對掌性化合物。接著以化學式 V 外消旋酸，較佳以由解析化學式 V I a 而得之富足的母液進行上述相同的程序，並以 (R) - α - 甲基苄基胺處理酸，幾乎完全純的化學式 I c (R) - 鏡影異構物係從對應經分離的非對映立體異構性鹽製得。

在本發明的一個較佳具體實施例裡，化學式 I V 化合物具有下列化學式

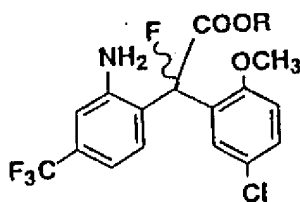


(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

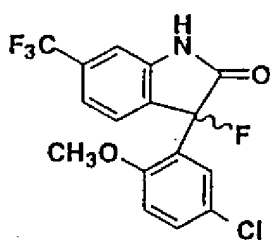
五、發明說明(12)

其中波浪的化學鍵(~~~~)表示外消旋物，(R) - 鏡影異構物或(S) - 鏡影異構物；而R是氫，羧機保護基或加成鹽的陽離子；或其溶劑合物；以還原劑製造下列化學式的化合物



而且，(b)在中性或酸性條件下環化來自步驟(a)的化合物，以產生化學式I含氧化合物。

在另一觀點，本發明係提供一種製備下列化學式之3-氟合氧吡啶化合物的方法



其中波浪的化學鍵(~~~~)表示外消旋物，(R) - 鏡影異構物或(S) - 鏡影異構物，其包括下列步驟：

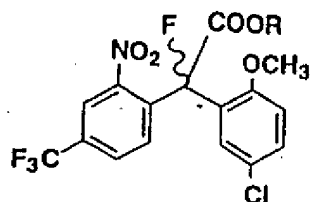
(a) 還原下列化學式的化合物

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

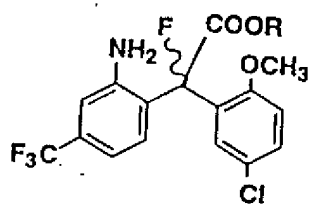
製

訂

五、發明說明 (13)



其中波浪的化學鍵 (~) 表示外消旋物，(R) - 鏡影異構物或 (S) - 鏡影異構物，而 R 是氫，羧基保護基或加成鹽的陽離子；或其溶劑合物；以還原劑產生下列化學式的化合物



和，(b) 環化步驟 (a) 已還原的化合物，得到化學式 I 合氧吡啶化合物。

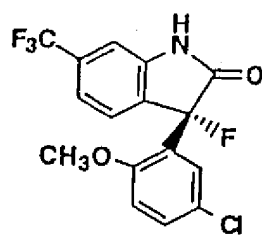
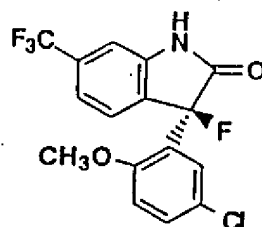
在較佳具體實施例裡，本發明係提供一種製備化學式 1 b (S) - 鏡影異構物和化學式 1 c (R) - 鏡影異構物的方法

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

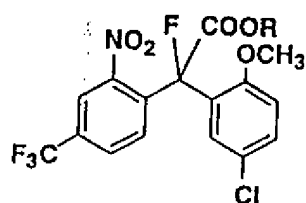
張

訂

五、發明說明 (14)

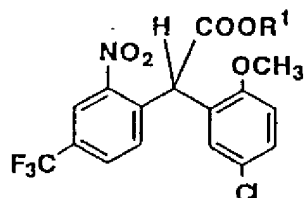
(S)-鏡影異構物
Ib(R)-鏡影異構物
Ic

在又一觀點裡，本發明係提供一種製備下列化學式之外消旋化合物的方法



IVa

其中 R 是氫，羧基保護基或加成鹽的陽離子；或其溶劑合物；或其包括步驟 (a) 以氟化劑氟化下列化學式之化合物的溶劑合物



其中 R¹ 是羧基保護基，和 (b) 視需要地，將羧基保護基水解以產生該外消旋化合物，其中 R 是氫或加成鹽的陽離

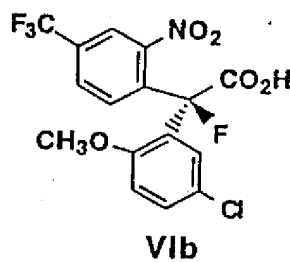
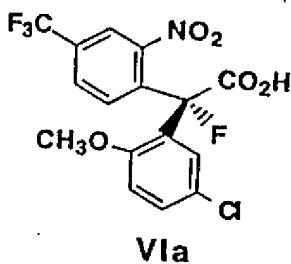
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (15)

子；或其溶劑合物。

在又進一步的觀點裡，本發明係提供以對掌性解析劑解析化學式 I V a 化合物以產生對應化學式 V I a (S) - 鏡影異構物和化學式 V I b (R) - 鏡影異構物的方法



(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

化學式 I 化合物是高傳導性經鈣活化之鉀管的調節體，而其用途更完整地敘述於 P. Hewawasam 等人美國專利第 5,565,483 號 (1996 年 10 月 15 日公告)。

特定具體實施例的描述

在下列各項實施例中，所有的溫度係為攝氏度數。熔點係以 Gailenkamp 毛細管熔點裝置記錄，而沸點係在特定壓力 (毫米 Hg) 測量，而且兩個溫度皆未校正。質磁共振 (^1H NMR) 和碳磁共振 (^{13}C NMR) 光譜在 Bruker AC 300 上記錄。所有的光譜係在指定的溶劑裡測定，而且異構位移係以來自內在標準四甲基矽烷 (TMS) 的 δ 單位下標記錄，而且質子間 (interproton) 交聯常數係以赫 (赫茲) 記錄。分離圖樣標明如下：s，單

五、發明說明 (16)

峰；d，雙峰；t，三重峰；q，四重峰；m，多重峰；br，寬廣的波峰；dd，雙峰之雙峰；bd，寬廣的雙峰；dt，三重峰之雙峰；bs，寬廣的單峰；dq，四重峰之雙峰。使用溴化鉀 (KBr) 的紅外線 (IR) 光譜係以 Perkin Elmer 781 分光計從 4000 公分^{-1} 到 400 公分^{-1} 測定，校準到聚苯乙烯薄膜 1601 公分^{-1} 吸收度而且以公分倒數 (公分^{-1}) 記錄。旋光度 $[\alpha]^{25}$ 係以 Perkin-Elmer 241 偏光計在指定的溶劑裡測定。低解析質量光譜 (MS) 和表觀分子 (MH^+) 係以 Finnigen TSQ 7000 測定。元素分析係以重量百分比記錄。毛細管電泳係以 Applied Biosystems 270A-HTC E 系統 ($72\text{ 公分} \times 50\text{ 微米}$ 內徑熔融矽石) 在 30°C 15 仟伏電壓 ($80 - 90\text{ 微安培}$) 以 0.1 M 牛膽去氧酸在 0.1 M 磷酸鈉二鹼價裡的實驗緩衝液裡和偵測器設定 220 毫微米 的條件下測定。

將樣品溶在甲醇裡進行高壓液相色層分析法 (HPLC)，並且使用 (A) 水／三氟乙酸重量比 0.1% 和 (B) 乙腈／三氟乙酸重量比 0.1% 當做溶劑注射在 YMC-Pack ODS-A， $150 \times 6\text{ 毫米}$ ， $5 - 5\text{ 毫米}$ ， 120 A 柱 (偵測器設定波長為 220 毫米) 上。流率設至每分鐘 1.0 毫升 ，而柱係設定在 20 分鐘 內以 50% (B) 到 90% (B) 的梯度沖提；保留 90% (B) 5 分鐘 ；步驟回到 50% (B) 並保留 5 分鐘 。對掌性 HPLC 係在 Chiracel-OD 柱上測定。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

聚

訂

五、發明說明 (17)

下列具體實施例係用來詳細說明本發明之目的，特徵及功效，對於熟習該項技藝者而言，根據此處說明可能對該具體實施例作部分變更或修改，而不脫離本發明之精神範疇。

實施例 1

5 - 氨基 - 2 - 甲氧基苯基乙酸甲酯

步驟 A : 5 - 氨基 - 2 - 甲氧基苯基乙酸

將設有塞子、攪拌棒、氬入口、熱電偶和覆以塞子之加液漏斗的經火焰乾燥三頸 3 升圓底細頸瓶抽成真空並以氬清淨。細頸瓶裡導入市售可得的 2 - 甲氧基苯基乙酸 (300 克，1.81 莫耳) 和無水 THF (2 升) 。並將混合物冷卻到大約 - 15 °C，攪拌溶液直到變成均勻。將乾淨的硫醯氯 (205 毫升，2.55 莫耳) 經由加液漏斗邊攪拌逐滴加入超過一個小時。將內部溫度維持低於 - 5 °C (在 - 15 和 - 5 °C 之間) 。就在磺醯氯完全加入之後，HPLC 分析顯示反應完全。將反應混合物倒入冷水 (16 升) 並劇烈攪拌。將所得的泥漿攪拌 3 個小時，並過濾收集白色沈澱物，用水 (2 升) 沖洗，風乾大約 24 小時，並且真空乾燥，得到 345.3 克 (95 % 產率，HPLC 97 %) 非純白色固體的目標化合物，該化合物不用作進一步純化使用在下個步驟中。

步驟 B : 5 - 氨基 - 2 - 甲氧基苯基乙酸甲酯

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (18)

將設有塞子、機械攪拌器、氬入口、熱電偶和回流冷凝器的經火焰乾燥三頸 3 升圓底細頸瓶抽成真空並以氬清淨。細頸瓶裡導入步驟 A 所得的產物 (3 4 5 克，

1 . 7 2 莫耳) 和無水碳酸鉀 (2 8 5 克，2 . 0 6 莫耳) 。將硫酸二甲酯 (2 0 0 毫升，2 . 1 1 莫耳) 邊攪拌邊加入所得的懸浮液超過 5 分鐘，然後加熱到大約 8 2 °C 回流 1 . 5 小時以完成酯化反應。將反應混合物冷卻到室溫，而且將過多的硫酸二甲酯以三乙基胺 (7 0 毫升) 驟冷。將所得的沈澱物過濾並用乙酸乙酯 (2 升) 沖洗，並將合併的濾液在旋轉蒸發器上濃縮，得到殘餘物。將該殘餘物分配在乙酸乙酯 (2 升) 和 0 . 2 5 N H C l (1 升) 之間。將有機層分離，以飽和碳酸氫鈉 (2 x 2 升)，5 0 % 飽和氯化鈉溶液 (2 升) 沖洗而且以硫酸鎂乾燥。將溶液過濾，而且將溶劑在旋轉蒸發器上去除，得到暗棕色油狀原始酯。該剩餘油在真空 (1 7 0 °C，大約 2 5 毫米 H g) 下蒸餾，得到 3 1 0 克 (大約 8 5 % 產率，H P L C 9 7 %) 黏性淡黃色油的化合物。

實施例 2

5 - 氨基 - α - 氟 - 2 - 甲氧基 - α - [2 - 硝基 - 4 - (三氟甲基) 苯基] 苯乙酸甲酯

將設有塞子、機械攪拌器、氬入口、熱電偶和覆以塞子之 2 升加液漏斗的經火焰乾燥四頸 1 2 升圓底細頸瓶抽成真空並以氬清淨。將來自實施例 1 的 5 - 氨基 - 2 - 甲氧

五、發明說明 (19)

基苯基乙酸甲酯 (3 0 9 . 1 5 克 , 1 . 4 4 莫耳) 和 4 - 氟 - 3 - 硝基三氟甲苯 (2 0 7 . 5 毫升 , 3 1 0 . 0 克 , 1 . 4 8 莫耳) 經由套管置入細頸瓶內並且溶解在無水 T H F (7 5 0 毫升) 。將清澈淡黃色溶液在丙酮 / 乾冰浴裡冷卻到大約 - 2 0 ° C 。將 T H F 裡六甲基二矽胺烷鋰溶液 (1 . 0 N , 3 . 1 6 升 , 3 . 1 6 莫耳 ; 暗橘黃色) 置入另外的漏斗 , 然後加入反應混合物經過共 1 . 5 個小時。反應混合物的內在溫度保持在 - 2 6 和 - 1 6 ° C 之間。在 1 0 分鐘之後的 H P L C 分析顯示反應完全。從完全加入六甲基二矽胺烷鋰後共 4 0 分鐘之後 , 將無水 T H F (1 . 2 5 升) 裡的 N - 氟 - 雙 (苯基磺醯基) 胺 (4 6 7 . 1 克 , 1 . 4 8 莫耳 , 粉紅色 , Allied Signal , 水牛研究實驗室紐約水牛城皮巴街 2 0 號) 溶液經套管加入反應混合物超過 2 0 分鐘。在 N - 氟 - 雙 (苯基磺醯基) 胺 (Accufluor™) 溶液發熱加入期間反應混合物的溫度維持大約 - 1 0 ° C 。將冷卻浴移開 , 而且使反應混合物回溫到大約 0 ° C 經過大約 1 個小時 , 而 H P L C 分析顯示反應完全。將反應混合物以乙酸 (2 0 0 毫升) 中斷 , 造成放熱到 4 0 ° C , 使 N - 氟苯磺化物 (Accufluor™) 副產物沉澱而且顏色從暗紅棕色變成橘色。將混合物以水 (4 升) 稀釋並用乙酸乙酯 (2 x 4 升) 萃取。將合併的有機層用 1 0 % 碳酸鈉 (4 x 4 升) , 5 0 % 飽和氯化鈉溶液 (1 x 4 升) , 0 . 5 N H C l (1 x 4 升) 及飽和氯化鈉溶液 (1 x 4 升) 沖洗。首先用二種鹼沖洗 , 用 5 0

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明(20)

%飽和氯化鈉溶液沖洗和用H C 1沖洗係為以乙酸乙酯(2升)回沖萃取，而該有機層係用飽和氯化鈉溶液(1升)沖洗。然後將那些合併的有機層在大約35℃旋轉蒸發器上真空濃縮，得到半固體黑色殘餘物(H P L C 87%)。將剩餘油以乙醇(2 x 500毫升)共沸乾燥以在結晶之前除去水和乙酸乙酯。在設有機械攪拌器的5升細頸瓶裡裝入該殘餘物並一邊在沸水浴裡攪拌及加熱時溶解於乙醇(1.5升)。將庚烷(2.6升)慢慢地加入，而且將熱水浴移走。使溶液慢慢地冷卻到室溫(超過2個小時)以使產物結晶。在攪拌16個小時之後，將懸浮液冷卻到0℃而且攪拌2.5小時。將冷懸浮液過濾，以冷1:1乙醇/庚烷(1升)沖洗。將固體風乾大約2小時，然後真空乾燥，得到478.2克(78.8%產率，H P L C 99.3%)非純白桃色固體的化合物。

熔點 = 125 - 127℃ (d e c .)。

C₁₇H₁₂O₅N C l F₄的分析計算值：C，48.42；H，2.87；N，3.32；C l，8.41；F，18.02

實驗值：C，48.35；H，2.69；N，3.23；C l，8.34；F，18.49；H₂O，0.60

實施例3

(±) - 3 - (5 - 氯基2 - 甲氧基苯基) - 3 - 氟 - 1，3 - 二氫 - 6 (三氟甲基) - 2 - 吡啶 - 2 - 酮

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

表

訂

五、發明說明(21)

在設有攪動棒和熱電偶的 250 - 毫升 3 頸圓底細頸瓶裡，裝入 5 - 氨基 - α - 氟 - 2 - 甲氧基 - α - [2 - 硝基 4 - (三氟甲基) - 苯基] 苯乙酸甲酯 (12 . 5 克，29 . 64 毫莫耳) 而且溶解在 THF (50 毫升) 。將氯化四丁基銨 (0 . 84 克，3 . 01 毫莫耳) 溶解於水 (50 毫升) 並加入 THF 溶液。將反應混合物加熱到大約 60 °C，並將連二亞硫酸鈉 (24 . 0 克，118 毫莫耳) 在一邊劇烈攪拌時以固體形式分次加入超過 75 分鐘。在 5 分鐘之後 HPLC 分析顯示反應完全。將反應混合物冷卻到室溫，而且將那些層分離。水相係以乙酸乙酯 (50 毫升) 萃取。那些合併的有機層以 1 N 甲醇的 HCl (15 毫升) 處理並且加熱到 55 °C 數分鐘。HPLC 分析顯示環化作用完全。THF 和甲醇係藉由旋轉蒸發器上濃縮而去除，而將所得的殘餘物溶解在乙酸乙酯 (100 毫升) 和己烷 (100 毫升) 。有機層係以 1 N NaOH (2 x 50 毫升)，1 N HCl (2 x 50 毫升)，水 (2 x 50 毫升)，飽和氯化鈉溶液 (50 毫升) 沖洗，而且經 MgSO₄ 乾燥。溶液然後用己烷 (100 毫升) 稀釋，用活性碳 (5 . 0 克) 處理，加熱到大約 60 °C 5 分鐘，冷卻到室溫，經過賽力特矽藻土過濾，和在旋轉蒸發器上濃縮，得到泡沫的原始產物 10 . 54 克 (99 %) 。將該物質溶解在乙醇 (20 毫升) 裡並且加熱回流，而且將水慢慢地加入 (10 毫升) 。最好，將目標化合物的晶種加入，造成產物在大約 75 °C 結晶。將物

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

表

訂

五、發明說明(22)

質在室溫下攪拌 16 個小時，然後過濾，以 1 : 1 乙醇 / 水 (40 毫升) 沖洗，空氣及真空乾燥，得到 7.77 克白色結晶固體的化合物 (73% 產率，HPLC 97.5%)。

熔點 = 165 - 170 °C (dec.)。

C₁₆H₁₀O₂NClF₄: C, 53.43; H, 2.80; N, 3.89; Cl, 9.86; F, 21.13

實驗值: C, 53.36; H, 2.75; N, 3.77; Cl, 10.00; F, 21.03; H₂O, 0.10

實施例 4

5-氨基- α -氟-2-甲氧基- α -(2-硝基4-(三氟甲基)苯基)苯乙酸

在設有攪動棒和熱電偶的 5 升三頸圓底細頸瓶裡，將 5-氨基- α -氟-2-甲氧基- α -(2-硝基4-(三氟甲基)-苯基)苯乙酸甲酯 (450 克，1.067 莫耳) 懸浮在甲醇 (2.0 升) 和 1.0 N 氫氧化鈉水溶液 (1.10 升，1.10 莫耳) 裡。反應混合物在大約 50 °C 攪拌 4.5 個小時以完成水解 (由 HPLC 分析測定)。將反應混合物冷卻到室溫並在旋轉蒸發器上濃縮以除去大部份甲醇。殘餘物分配在三級丁基甲基醚 / 己烷 (1.2 升 / 0.5 升) 和水 (1.4 升) 之間並萃取。有機層係以水 (500 毫升) 萃取。在一邊劇烈攪拌時將合

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (23)

併的水層在冰浴裡冷卻，以濃鹽酸酸化到大約 pH 1（大約 110 毫升）。最好，將目標化合物的晶種加入，造成產物結晶／沈澱。該物質在 0℃ 攪拌 3 個小時之後過濾，空氣和真空乾燥隔夜，得到 418.1 克目標化合物（當以溶劑校正時產率為 96%，HPLC 99.6%）。樣品係從甲苯／己烷（當大約 5 毫升／克時為 1：1.25）再結晶，得到純的目標化合物。

實施例 5

(S) - (-) - 5-氯基 - 2-甲氧基 - α -氟 - α -[2-硝基 - 4-(三氟甲基)苯基]苯乙酸鹽

在設有攪動棒和熱電偶的 5 升三頸圓底細頸瓶裡，導入實施例 4 外消旋酸（392.87 克，0.964 莫耳）並溶解於異丙醇（2.0 升），得到淡黃色的溶液。一邊劇烈攪拌時，一邊將反應混合物加熱到 50℃，然後將 (S) - α -甲基苄基胺加入超過五分鐘，使得反應顏色些微地變成綠色。中止加熱，並較佳地將晶種加入。觀察 15 分鐘裡的結晶情形。將反應混合物冷卻到室溫超過 2 個小時，然後藉由過濾收集結晶，並用異丙醇（500 毫升）沖洗。在真空乾燥之後，獲得 208 克具 (S) - α -甲基苄基胺之 1：1 鹽的絨白色固體狀目標化合物（由 ^1H NMR 測定以大約 9% 2-丙醇校正的產率為 41%；HPLC 99.9%）。毛細管電泳測定產物，發現鏡影異構物純度是 99.3%。

五、發明說明(24)

$$[\alpha]^{25}_D = -20.3^\circ (c = 1, MeOH)$$

$$C_{16}H_{10}O_5NClF_4 \cdot C_8H_{11}N \cdot C_3H_8O$$

C, 55.06; H, 4.96; N, 4.76; Cl, 6.02; F, 12.90

實驗值: C, 54.94; H, 4.88; N, 4.69
; Cl, 6.15; F, 12.91; H₂O, 0.11

實施例 6

(3S) - (+) - (5-氯基-2-甲氧基苯基) - 3-氟-1,3-二氫-6-(三氟甲基)-2H-吡啶-2-酮

步驟 A: (S) - (-) - 5-氯基-2-甲氧基- α -氟- α -(2-硝基-4-(三氟甲基)苯基)苯乙酸

將實施例 5 的鹽 (8.83 克, 16.70 毫莫耳) 溶解在三級丁基甲基醚 (125 毫升) 並以 1N HCl (2 x 120 毫升), 水 (120 毫升) 及飽和氯化鈉溶液 (120 毫升) 沖洗。將有機層在旋轉蒸發器上濃縮, 得到定量產率之白色固體狀目標化合物的自由態酸。

步驟 B: (3S) - (+) - (5-氯基-2-甲氧基苯基) - 3-氟-1,3-二氫-6-(三氟甲基)-2H-吡啶-2-酮

將步驟 A 所得的自由態酸溶解在 THF (42 毫升), 然後將水加入 (42 毫升)。將碳酸氫鈉 (5.63 克, 66.83 毫莫耳) 慢慢地加入 (觀察氣體的變化),

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

表

訂

五、發明說明 (25)

得到均勻的溶液。一邊劇烈攪拌時，一邊將連二亞硫酸鈉 (10 . 32 克，50 . 41 毫莫耳) 以固體形式一次加入超過 60 分鐘 (觀察氣體的變化) 。在 15 分鐘之後，H P L C 分析顯示反應完全。反應混合物係以飽和氯化鈉溶液 (42 毫升) 和乙酸乙酯 (42 毫升) 稀釋，並將那些層分離。將有機層以 1 N 甲醇的 H C l (17 毫升) 處理而且加熱到 60 °C 5 分鐘，再慢慢地冷卻到室溫。將反應混合物在旋轉蒸發器上濃縮，並將所得的殘餘物分配在乙酸乙酯 (100 毫升) 和水 (100 毫升) 之間。有機層係以飽和碳酸氫鈉溶液 (2 x 100 毫升) 沖洗並在旋轉蒸發器上濃縮，得到黃色半固體的原始產物 5 . 53 克 (92 %) 。將該物質溶解在乙醇 (24 毫升) 並且加熱回流，而且將水慢慢地加入 (24 毫升) 。最好，當仍然是熱時候將目標化合物的晶種加入，造成產物結晶。將物質在室溫下攪拌 2 個小時並且過濾，以 1 : 3 乙醇 / 水 (50 毫升) 沖洗，空氣和真空乾燥，得到 4 . 95 克淡黃色結晶固體狀目標化合物 (83 % 產率，H P L C 99 %) ，該固體可以容易地以中性木炭脫色。

熔點 = 202 °C (d e c .)

$[\alpha]^{25}_D = +156^\circ$ (c = 1 , M e O H)

鏡影異構物的 ^1H 和 ^{13}C N M R ，質量光譜，I R 和元素分析與實施例 3 的外消旋物相符，並且經由對掌性 H P L C 測定發現鏡影異構物純度為 99 . 9 % 。

五、發明說明(26)

實施例 7

(R) - (+) - 5 - 氯基 - 2 - 甲氧基 - α - 氟 - α - [2 - 硝基 - 4 - (三氟甲基) - 苯基] 苯乙酸鹽

將實施例 5 以 (S) - α - 甲基苄基胺溶解所得的母液在旋轉蒸發器上濃縮至乾，並將所得的殘餘物溶解在三級丁基甲基醚（大約 1.2 升）。將溶液以 1 N HCl (2 x 500 毫升) 沖洗。有機層係以 0.5 N 氫氧化鈉水溶液 (2 x 500 毫升) 和己烷（大約 500 毫升）稀釋並萃取。將有機層丟棄。將水層冷卻到大約 0 °C，並在一邊劇烈攪拌時一邊以濃 HCl 慢慢地酸化至酸鹼值

11.4 到 1.0（在調整 pH 值期間最好加入產物的晶種）。在 0 °C 攪拌大約 1 個小時之後，將固體過濾而且用水沖洗，得到淡黃色固體的酸（195 克，以溶劑校正時產率為大約 49.5 %）。

在設有攪動棒和熱電偶的 2 升三頸圓底細頸瓶裡，導入上述所得的固體（195 克，0.48 莫耳）並溶解於異丙醇（600 毫升），得到淡黃色的溶液。一邊劇烈攪拌時，一邊將反應混合物加熱到 50 °C，然後將 (R) - α - 甲基苄基胺加入超過五分鐘。中止加熱，結晶立即形成。一邊攪拌，一邊將反應混合物冷卻到室溫超過 2 個小時，然後藉由過濾收集結晶，並用異丙醇（300 毫升）沖洗。在真空乾燥之後，獲得 203 克具 (R) - α - 甲基苄基胺之 1 : 1 鹽的絨白色固體狀目標化合物（由 ¹H NMR 測定以大約 12.7 %，2 - 丙醇校正的產率為

五、發明說明(27)

40% ; HPLC 大約 99.9%) 。毛細管電泳測定產物，發現鏡影異構物純度是 99.7% 。

$[\alpha]^{25}_D = +204^\circ (c = 1, MeOH)$

實施例 8

(3R) - (-) - (5 - 氯基 - 2 - 甲氧基苯基) - 3 - 氟 - 1, 3 - 二氫 - 6 - (三氟甲基) - 2H - 吡啶 - 2 - 酮

步驟 A : (R) - (+) - 5 - 氯基 - 2 - 甲氧基 - α - 氟 - α - [2 - 硝基 - 4 - (三氟甲基) 苯基] 苯乙酸

將實施例 7 的鹽 (12.24 克, 23.6 毫莫耳) 溶解在三級丁基甲基醚 (125 毫升) 並以 1N HCl (2 x 120 毫升) , 水 (120 毫升) 及飽和氯化鈉溶液 (120 毫升) 沖洗。將有機層在旋轉蒸發器上濃縮，得到定量產率之非純白色固體狀目標化合物的自由態酸。

步驟 B : (3R) - (-) - (5 - 氯基 - 2 - 甲氧基苯基) - 3 - 氟 - 1, 3 - 二氫 - 6 - (三氟甲基) - 2H - 吡啶 - 2 - 酮

將步驟 A 所得的自由態酸溶解在 THF (60 毫升) , 然後將水加入 (60 毫升) 。將碳酸氫鈉 (8.1 克, 96.2 毫莫耳) 慢慢地加入 (觀察氣體的變化) , 得到均勻的溶液。一邊劇烈攪拌時，一邊將連二亞硫酸鈉 (15.04 克, 73.47 毫莫耳) 以固體形式一次加入超過 60 分鐘 (觀察氣體的變化) 。在 15 分鐘之後，

五、發明說明(28)

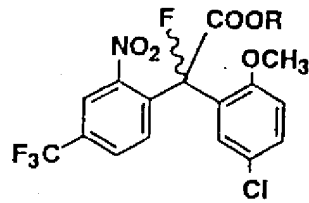
H P L C 分析顯示反應完全。反應混合物係以飽和氯化鈉溶液(60毫升)和乙酸乙酯(60毫升)稀釋，並將那些層分離。將有機層以1N甲醇的HCl(17毫升)處理而且加熱到60℃5分鐘，再慢慢地冷卻到室溫。將反應混合物在旋轉蒸發器上濃縮，並將所得的殘餘物分配在乙酸乙酯(100毫升)和水(100毫升)之間。有機層係以飽和碳酸氫鈉溶液(2 x 100毫升)沖洗並在旋轉蒸發器上濃縮，得到黃色半固體的原始產物7.45克(86%)。將該物質溶解在乙醇(32毫升)並且加熱回流，而且將水慢慢地加入(20毫升)。最好，當仍是熱的時候將目標化合物的晶種加入，造成產物結晶。將物質在室溫下攪拌2個小時並且過濾，以2:1乙醇/水(20毫升)沖洗，空氣和真空乾燥，得到5.26克淡黃色結晶固體狀目標化合物(61%產率，H P L C 99.6%)，該固體可以容易地以中性木炭脫色。

熔點 = 203℃ (dec.)

$[\alpha]^{25}_D = -158^\circ$ (c = 1, MeOH)

鏡影異構物的 ^1H 和 ^{13}C NMR，質量光譜，IR和元素分析與實施例3的外消旋物相符，並且經由對掌性H P L C測定發現鏡影異構物純度為99.9%。

四、中文發明摘要 (發明之名稱：3-氟基合氧吲哚衍生物之製備方法)
本發明係關於下列化學式之新穎性中間產物

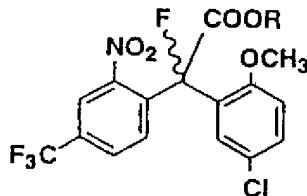


其中波浪的化學鍵 (~) 表示外消旋物，(R) - 鏡影異構物或 (S) - 鏡影異構物，而 R 是氫，羧基保護基或加成鹽的陽離子；或其溶劑合物；及關於其在 3-氟基合氧吲哚衍生物之製備方法中的用途。

英文發明摘要 (發明之名稱：

PREPARATION OF 3-FLUORO OXINDOLE DERIVATIVES

The present invention relates to novel intermediates of the formula



wherein the wavy bond (~) represents the racemate, the (R)-enantiomer or the (S)-enantiomer; and R is hydrogen, a carboxyl-protecting group or a cation of an addition salt; or solvate thereof; and to the use thereof in a process for the preparation of certain 3-fluoro oxindole derivatives.

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

裝

訂

錄

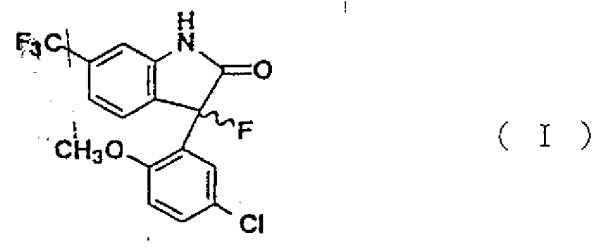
六、申請專利範圍

附件 B：第 86114472 號專利申請案

公告本

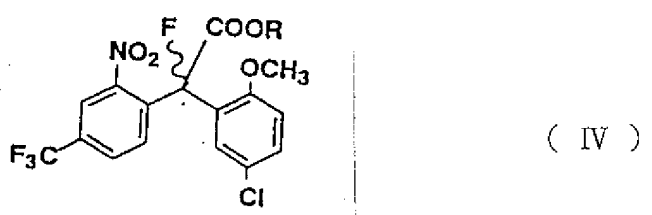
中文申請專利範圍修正本 88.12.31
民國 88 年 12 月修正

1. 一種製備下列式 (I) 之合氧吡啶化合物之方法



其中波浪的化學鍵 (~) 表示外消旋物，(R) - 鏡影異構物或 (S) - 鏡影異構物，該方法包括下列步驟：

令下列化學式 (IV) 的化合物



其中波浪的化學鍵 (~) 表示外消旋物，(R) - 鏡影異構物或 (S) - 鏡影異構物，而 R 是氫，羧基保護基或加成鹽的陽離子；或其溶劑合物；與還原劑反應，然後以酸處理，得到化學式 (I) 合氧吡啶化合物，其任意地包括以對掌性解析劑解析化學式 (IV) 化合物，

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝訂線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

六、申請專利範圍

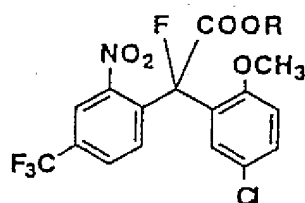
以產生化學式 (IV) 化合物對應的 (R) - 鏡影異構化合物或 (S) - 鏡影異構化合物。

2. 根據申請專利範圍第 1 項之方法，其中含氧吡啶化合物係為外消旋物。

3. 根據申請專利範圍第 1 項之方法，其中含氧吡啶化合物係為 (R) - 鏡影異構物。

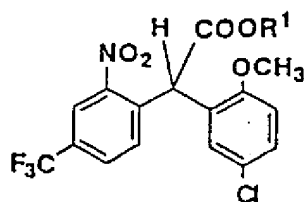
4. 根據申請專利範圍第 1 項之方法，其中含氧吡啶化合物係為 (S) - 鏡影異構物。

5. 一種製備下列化學式 (IV a') 之外消旋化合物之方法，



(IV a')

其中 R 是氫，羧基保護基或加成鹽的陽離子；或其溶劑合物；其包括步驟 (a) 以氟化劑氟化下列化學式 (III) 之化合物



(III)

其中 R' 是羧基保護基，和 (b) 視需要地，將羧基保護基

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

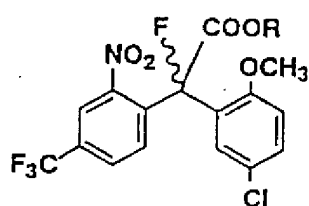
線

六、申請專利範圍

水解以產生該外消旋化合物，其中 R 是氫或加成鹽的陽離子；或其溶劑合物。

6．根據申請專利範圍第 5 項之方法，其中氟化劑為 N-氟-雙(苯基磺醯基)胺。

7．一種下列化學式(IV)的化合物



(IV)

其中波浪的化學鍵(~~~~)表示外消旋物，(R)-鏡影異構物或(S)-鏡影異構物，而 R 是氫，羧基保護基或加成鹽的陽離子；或其溶劑合物。

8．根據申請專利範圍第 7 項之化合物，其中化合物為外消旋物，而 R 是氫或加成鹽的陽離子；或其溶劑合物。

9．根據申請專利範圍第 7 項之化合物，其中化合物為(S)-鏡影異構物，而 R 是氫或加成鹽的陽離子；或其溶劑合物。

10．根據申請專利範圍第 7 項之化合物，其中化合物為(R)-鏡影異構物，而 R 是氫或加成鹽的陽離子；或其溶劑合物。

11．根據申請專利範圍第 8 項之化合物，其中 R 是氫。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

六、申請專利範圍

1 2 . 根據申請專利範圍第 9 項之化合物，其中 R 是氫。

1 3 . 根據申請專利範圍第 1 0 項之化合物，其中 R 是氫。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

附件 A：第 86114472 號專利申請案中文說明書(含申請專利範圍)修正本
民國 88 年 3 月呈

申請日期	86 年 10 月 3 日
案 號	86114472
類 別	C07D ²⁰⁹ / ₃₄ , C07C ²⁰¹ / ₁₂ , 205/ ₁₁

公 告 本

A4
C4

修正
補充

本 88 年 3 月 3 日

(以上各欄由本局填註)

發明專利說明書 457233

一、發明 名稱	中 文	3-氟基合氧吲哚衍生物之製備方法
	英 文	Preparation of 3-fluoro oxindole derivatives
二、發明 創作人	姓 名	(1) 亞達吉利·潘德利 Pendri, Yadagiri (2) 愛德華多·馬登尼茲 Martinez, Eduardo J. (3) 約翰·克林·泰德席爾 Thottathil, John K.
	國 籍	(1) 美國 (2) 美國 (3) 美國
	住、居所	(1) 美國新澤西州馬塔瓦恩溫斯頓道一〇八號 108 Winston Drive, Matawan, NJ, USA (2) 美國加州湖林戴許伍德街五八三七號 5837 Dashwood Street, Lakewood, CA 90713, U. S. A. (3) 美國新澤西州普林斯頓克里斯多夫路四十二號 42 Christopher Drive, Princeton, NJ 08540, U. S. A.
	三、申請人	
	姓 名 (名稱)	(1) 必治妥施貴寶公司 Bristol-Myers Squibb Company
	國 籍	(1) 美國
	住、居所 (事務所)	(1) 美國新澤西州·普林斯頓·勞倫斯維勒/普林 斯頓路 Lawrenceville-Princeton Road, Princeton, NJ, U.S.A.
	代 表 人 姓 名	(1) 史蒂芬·戴維斯 Davis, Stephen B.

裝

訂

線

五、發明說明(5)

部分結晶，吸附層析術或其他適當的分離方法分離成各別異構物。所得的外消旋物可以利用一般方式在例如藉由用對掌性解析劑形成非對映立體異構性鹽混合物，將混合物分離成非對映立體異構性鹽並將已分離之鹽轉化成自由態化合物的方式將適當鹽形成基導入之後分離成對映體。雖然鏡像形式可以經過對掌性高壓液相色層分析柱分級分離，化學式 I 化合物的光學活性鏡影異構物最好藉由在此處描述的立體選擇性合成程序製備。使用適當的在此描述之化學式 V 中間產物及對掌性解析試劑的組合是製造化學式 I 化合物之所需鏡影異構物的較佳方法。

本發明的某些中間產物可以以非溶劑合物形式和包括例如單水合物，二水合物，半水合物，三水合物，四水合物和相似物等水合形式的溶劑合物形式存在。那些產物可以是真實的溶劑合物，而在其他情況裡，那些產物可以僅保有外來的溶劑或溶劑加上一些外來溶劑的混合物。熟習此項技藝者而言，溶劑合物形式相當於非溶劑合物形式並包含在本發明的範疇裡。

可以用於本發明以阻斷或者保護羧酸官能的羧基保護基係為熟習此項技藝者所知，而且最好該基團必要時可以藉由不造成分子其餘部分明顯破壞的方法，例如藉由或酵素水解去除，在溫和條件下以化學還原劑處理，照射紫外光或催化氫化。如此等可迅速地去除羧基保護基的例子包括例如 C₁-₆ 烷基，2，2，2-三氯乙基等分子部分，例如三甲基甲矽烷基和三級丁基二甲基等甲矽烷基甲矽烷

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明(7)

修正
補充 89年9月8日

— 甲基 — 對苯磺醯胺，和對掌性氟化劑：(—) — N — 氟 — 2，10 — (3，3 — 二氯樟腦蔡迫磺內醯胺) [F. A. Davis 等人，Tetrahedron Letters，第3971 — 3974，(1933)]。NF S I 和 NF T H 兩者皆為較佳並且可得自紐約水牛城皮巴街20號水牛研究實驗室。

可用於本發明藉由傳統解析方法（例如分級結晶）來解析外消旋混合物成各別鏡影異構物的對掌性解析劑係包括解析劑，例如：(S) — (—) — α — 甲基苄基胺，(R) — (+) — α — 甲基苄基胺和(S) 2 — 苯基甘氨酸，(R) 苯基麻黃素，D — 苯基丙氨酸 [(R) — 2 — 胺基 — 3 — 苯基 — 1 — 丙醇]，L — 苯基丙氨酸 [(S) — 2 — 胺基 3 — 苯基 — 1 — 丙醇]，(1R，2S) 原麻黃素，(1S，2R) 原麻黃素，(1R，2S) 麻黃素，(1S，2R) 麻黃素，(1R，2S) N — 甲基麻黃素，(1S，2R) N — 甲基麻黃素，(R) — 環己基乙基胺，(S) — 環己基乙基胺，(1R，2R) — 1，2 — 二胺基環己烷，(1S，2S) — 1，2 — 二胺基環己烷和相似物。

化學式 I 之高傳導性鉀管調節體化合物可以藉由各種程序製備，而較佳地藉由使用下列化學式的中間產物而得

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

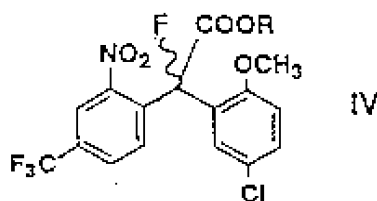
五、發明說明 (11)

發明
完成
日期
1991年9月8日

以從化學式 V 的對應外消旋酸藉由傳統解析方法（例如分級結晶）在導入適當的鹽形成基之後製得。將以此所述之對掌性解析劑形成之所得的非對映立體異構性鹽混合物分離，並將已分離之經溶解的鹽轉化成化學式 I b 或 I c 的化合物。最好，解析劑是 (S) - α - 甲基苄基胺和 (R) - α - 甲基苄基胺和分離方法是藉由分級結晶法。可以在惰性有機溶劑裡進行解析，而最好是在例如 2 - 丙醇等經解析之鹽可以從溶液結晶出來的醇溶劑。

當需要製備化學式 I b 幾乎完全純的 (S) 鏡影異構物時，首先使用 (S) - α - 甲基苄基胺來解析化學式 V 外消旋酸，並將所得的非對映立體異構性鹽轉化成化學式 V I a 光學活性酸，然後迅速還原並環化，得到化學式 I b 對掌性化合物。接著以化學式 V 外消旋酸，較佳以由解析化學式 V I a 而得之富足的母液進行上述相同的程序，並以 (R) - α - 甲基苄基胺處理酸，幾乎完全純的化學式 I c (R) - 鏡影異構物係從對應經分離的非對映立體異構性鹽製得。

在本發明的一個較佳具體實施例裡，化學式 I V 化合物具有下列化學式



(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

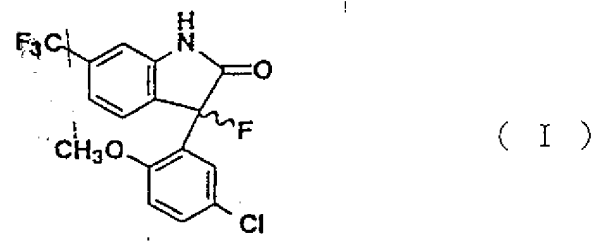
六、申請專利範圍

附件 B：第 86114472 號專利申請案

公告本

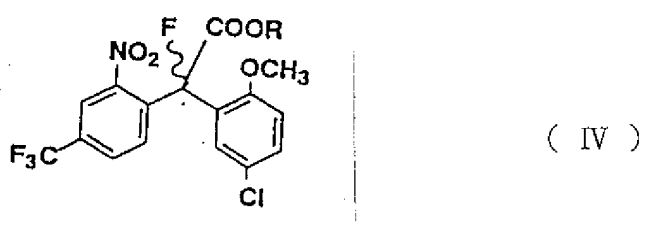
中文申請專利範圍修正本 88.12.31
民國 88 年 12 月修正

1. 一種製備下列式 (I) 之合氧吡啶化合物之方法



其中波浪的化學鍵 (~) 表示外消旋物，(R) - 鏡影異構物或 (S) - 鏡影異構物，該方法包括下列步驟：

令下列化學式 (IV) 的化合物



其中波浪的化學鍵 (~) 表示外消旋物，(R) - 鏡影異構物或 (S) - 鏡影異構物，而 R 是氫，羧基保護基或加成鹽的陽離子；或其溶劑合物；與還原劑反應，然後以酸處理，得到化學式 (I) 合氧吡啶化合物，

其任意地包括以對掌性解析劑解析化學式 (IV) 化合物，

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝訂線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製