

發明專利說明書

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※ 申請案號：

9611735

※ 申請日期：

96.5.16

※IPC 分類：

C07D 49/056 (2006.01)

C07D 319/20 (2006.01)

一、發明名稱：(中文/英文)

2-羥基吡啶二噁烷，其之合成，以及其所用之中間產物

OXINDOLEDIOXANS, SYNTHESIS THEREOF, AND INTERMEDIATES THERETO

二、申請人：(共 1 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

惠氏公司 / WYETH

代表人：(中文/英文)

卡南 威廉 H. / CALNAN, WILLIAM H.

住居所或營業所地址：(中文/英文)

美國紐澤西州麥迪遜市·吉拉達農場 5 號

Five Giralda Farms, Madison, NJ 07940, U.S.A.

國 籍：(中文/英文)

美國 / U.S.A.

三、發明人：(共 1 人)

姓 名：(中文/英文)

葛蘭特 洛可 J. / GALANTE, ROCCO J.

國 籍：(中文/英文)

美國 / U.S.A.

四、聲明事項：

☐ 主張專利法第二十二條第二項 ☐ 第一款或 ☐ 第二款規定之事實，其事實發生日期為：。

☒ 申請前已向下列國家（地區）申請專利：

【格式請依：受理國家（地區）、申請日、申請案號 順序註記】

☒ 有主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1. 美國、 2006/05/25、 60/808,394

☐ 無主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

☐ 主張專利法第二十九條第一項國內優先權：

【格式請依：申請日、申請案號 順序註記】

☐ 主張專利法第三十條生物材料：

☐ 須寄存生物材料者：

國內生物材料 【格式請依：寄存機構、日期、號碼 順序註記】

國外生物材料 【格式請依：寄存國家、機構、日期、號碼 順序註記】

☐ 不須寄存生物材料者：

所屬技術領域中具有通常知識者易於獲得時，不須寄存。

九、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

【有關申請案介紹】

[0001] 本申請案係主張2006年5月25日申請之美國臨時專利申請案系號60/808,394，其全文在此併入本案以為參考資料，之優先權。

發明領域

[0002] 本發明係有關於用於合成可作為多巴胺自體受體促效劑及於神經突觸後的多巴胺D₂受體之局部促效劑之化合物及其衍生物之方法，以及其所使用之中間產物。

【先前技術】

發明背景

[0003] 精神分裂症之臨床治療長久以來業經精神分裂症之多巴胺假說而定義，其認為精神分裂症為特別在大腦邊緣結構，諸如阿肯柏氏核(nucleus accumbens)(中腦邊緣多巴胺系統)，中之多巴胺激導性神經傳導的活動過度之結果。的確，精神分裂症之正性症狀(幻覺、妄想、思考障礙)可經能阻斷多巴胺受體之抗精神病藥劑成功地治療。然而，由於腦黑質的多巴胺受體之阻斷，所以此療法會一併產生活動障礙或運動障礙(錐體外束性副作用)。此外，抗精神病藥劑並不能治療精神分裂症之負性症狀(神交退縮症、愉快感缺失、語言缺乏)，該等負性症狀係與中腦皮質多巴胺系統中之神經傳導的相對活動不足有關且其對多巴胺促效劑之治療有反應。

[0004] 已成功地使用多巴胺自體受體促效劑以誘發抗精神病活性 (Corsini 等人, Adv. Biochem. Psychopharmacol. 16, 645-648, 1977; Tamminga 等人, Psychiatry 398-402, 1986)。最近已公佈用於測定於多巴胺 D₂受體之內源性活性的方法 [Lahti 等人, Mol. Pharm. 42, 432-438, (1993)]。如所揭示, 係使用該受體之”低親和力促效劑”(Low Ag)狀態與該受體之”高親和力促效劑”(High Ag)狀態的比率, 亦即 Low Ag/High Ag, 以預測內源性活性。這些比率與特定化合物之促效劑、局部促效劑, 及拮抗劑活性有關, 該等活性可表示化合物引發抗精神病效用之能力的特性。

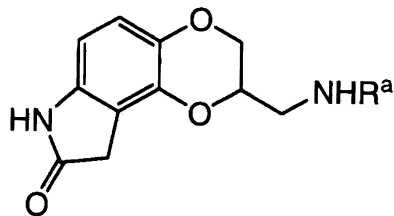
[0005] 多巴胺自體受體促效劑可藉神經元激勵之下降及多巴胺合成與釋放之抑制而產生多巴胺激導性神經傳導之機能性拮抗作用。由於多巴胺自體受體促效劑為於神經突觸後的多巴胺受體之局部促效劑, 所以其可提供足以防止運動障礙之產生的殘餘刺激程度。的確, 根據特定組織或腦區域內之多巴胺激導性刺激程度, 局部促效劑可具有促效劑或拮抗劑之功用, 因此預期能有效對抗精神分裂症之正性及負性症狀。所以, 就精神分裂症及相關障礙之治療而言, 新穎的多巴胺局部促效劑很重要。

【發明內容】

發明概要

[0006] 如文中所述, 本發明提供用於製備具有作為多巴胺自體受體促效劑及於神經突觸後的多巴胺 D₂受體之局

部促效劑之活性的化合物之方法。這些化合物適用於治療多巴胺激導性障礙，諸如精神分裂症、分裂情感性精神障礙、帕金森氏症、托雷德氏症、高催乳激素血症，及藥癮。此等化合物包括式1化合物：



5

1

或其藥學上可接受鹽，其中：

R^a 為 $-(CH_2)_n$ 苯基；且

n 為 1 或 2。

[0007] 本發明亦提供適用於製備此等化合物之合成性中間產物。

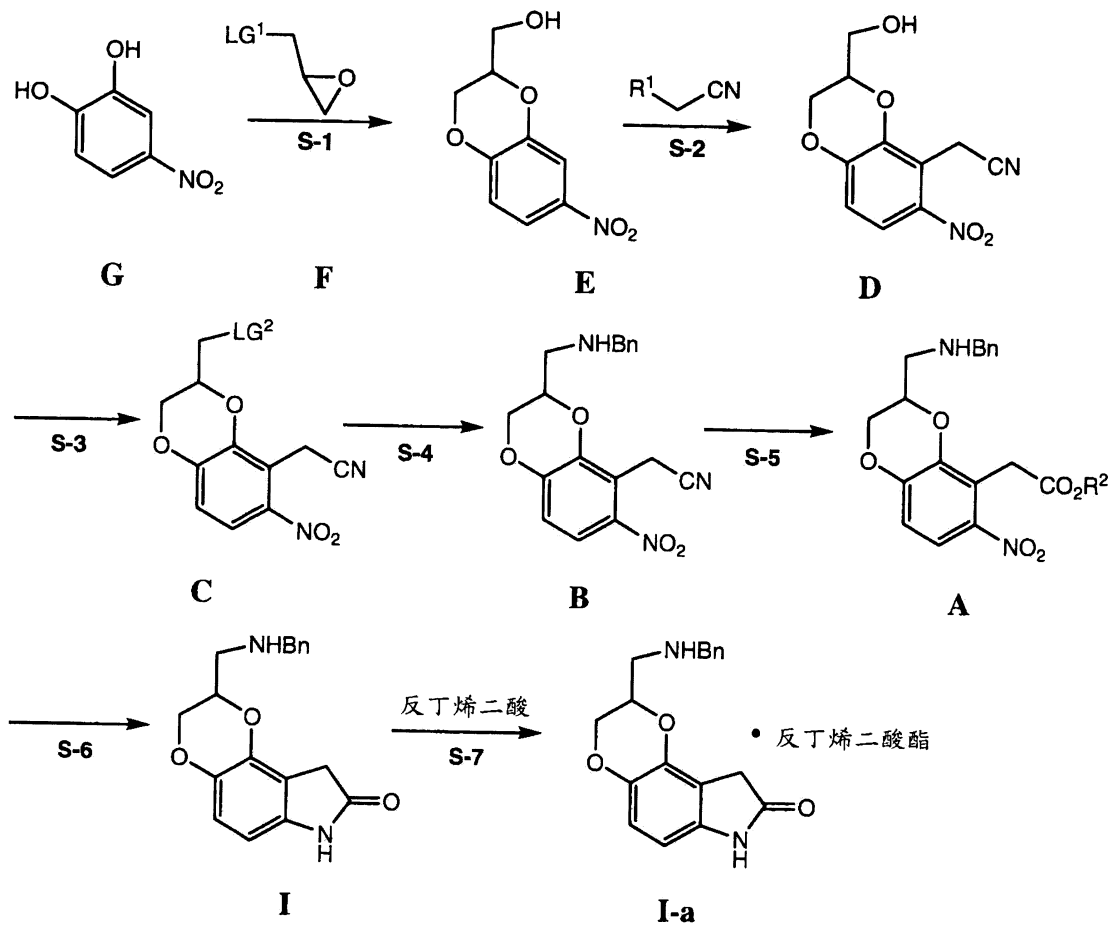
【實施方式】

較佳實施例之詳細說明

[0008] 本發明之方法及中間產物適用於製備如，例如頒予 Stack 等人之美國專利第 5,756,532 號，其全文在此併入
 15 本案以為參考資料，中所述之化合物。本合成法可使用容易取得之試劑以大規模的方式有利地製備此等化合物。在特定實施例中，本發明化合物通常係根據下述圖解 I 而製成：

20

圖解 I



[0009] 在上述圖解 I 中，R¹、R²、LG¹，及 LG² 係如下文及如文中所述之種類及亞種中的定義。

- 5 [0010] 在步驟 S-1 中，係以式 F 環氧化物，其中 LG¹ 為合適脫離基，處理 4-硝基兒茶酚 G 以形成式 E 化合物。合適的脫離基在本項技藝中已為吾人所熟知，見，例如 "Advanced Organic Chemistry," Jerry March, 第 5 版，第 445-448 頁，John Wiley and Sons, N.Y. 此等脫離基包括，
- 10 但不限於：鹵素、磺醯氧基、可選擇性經取代之烷磺醯氧基、可選擇性經取代之烯磺醯氧基、可選擇性經取代之芳磺醯氧基。合適的脫離基之實例包括氯基、碘基、溴基、

氣基、甲磺醯氧基(mesyloxy)、甲苯磺醯氧基、三氟甲磺醯氧基、硝基苯基磺醯氧基(nosyloxy)，及溴苯基磺醯氧基(brosyloxy)。在特定實施例中， LG^1 為鹵素。在其它實施例中， LG^1 為可選擇性經取代之烷磺醯氧基、可選擇性經取代之烯磺醯氧基或可選擇性經取代之芳磺醯氧基。在特定實施例中， LG^1 為鹵素。在其它實施例中， LG^1 為氯基。

[0011] 藉使用合適經取代乙腈化合物以處理式E化合物而進行步驟S-2中之氫反應的馬克斯紫(makosza)的替代性親核取代反應以形成式D化合物。如文中定義，該 R^1 基團為合適脫離基。在特定實施例中， R^1 為-氧苯基，其中該苯基環係經一或多個吸電子基團取代。在其它實施例中， R^1 為-氧苯基，其中該苯基環係經氯基取代。根據另一方面， R^1 為氯基。步驟S-2之反應係在合適鹼存在下進行。在特定實施例中，該合適鹼為強鹼。此等鹼包括金屬烷氧化物及金屬氫化物。在特定實施例中，該鹼為第三-丁氧基鉀。在特定實施例中，步驟S-2使用至少一當量鹼。在其它實施例中，係使用自約2至約5當量鹼。在又其它實施例中，係使用自約2.3至約4當量鹼。

[0012] 在步驟S-3中，係使化合物D之羥基轉化成合適脫離基， LG^2 。羥基轉化成脫離基之步驟為一般技術者所熟知且包括March中所述之方法。此等 LG^2 基團包括，但不限於：鹵素、烷氧基、磺醯氧基、可選擇性經取代之烷磺醯氧基、可選擇性經取代之烯磺醯氧基，及可選擇性經取代之芳磺醯氧基分子團。就上述”可選擇性經取代”分子團而

言，該等分子團可，例如選擇性經C₁₋₄脂肪族基團、經氟取代之C₁₋₄脂肪族基團、鹵素或硝基取代。合適的脫離基實例包括氯基、碘基、溴基、甲磺醯氧基(mesyloxy)、甲苯磺醯氧基、三氟甲磺醯氧基、硝苯基磺醯氧基(nosyloxy)，及溴基-苯磺醯氧基(brosyloxy)。根據本發明一方面，式D化合物中之LG²為甲苯磺醯氧基(tosyloxy)。根據本發明之另一方面，係使式E化合物與甲苯磺醯氯(tosyl chloride)反應以得到式D化合物，其中LG²為甲苯磺醯氧基(tosyloxy)。

[0013] 在特定實施例中，步驟S-3係在醚溶劑、酯溶劑、鹵化烴溶劑或腈溶劑中進行。在特定實施例中，本反應係在四氫呋喃(THF)、二氯甲烷、乙腈或乙酸異丙酯中進行。在其它實施例中，該反應係在THF中進行。根據本發明之一方面，該反應係在合適鹼存在下進行。代表性鹼包括三級胺，諸如三乙胺(TEA)、吡啶，及DIPEA。在特定實施例中，該反應係於介於約-20°C與40°C間之溫度下進行。在其它實施例中，該反應係於約0°C之溫度下進行。

[0014] 在步驟S-4中，式D之LG²基團係經苄胺置換以形成化合物B。在特定實施例中，係使用自約1至約5當量苄胺以進行該置換步驟。在其它實施例中，係使用自約1至約3.5當量苄胺以進行該步驟。根據另一方面，S-4係在合適介質內進行。

[0015] 合適的介質為溶劑或溶劑混合物，其與該等組合化合物一起可加速其間之反應的進行。該合適溶劑可溶解一或多種反應組份，或者該合適溶劑有助於含一或多種

反應組份之懸浮液的攪拌。可用於本發明之合適溶劑實例包括，但不限於：親質子性溶劑、鹵化烴、醚、酯、芳香烴、極性或非極性非質子性溶劑或彼等之任何混合物。這些及其它此等合適溶劑在本項技藝中已為吾人所熟知，例如見”Advanced Organic Chemistry”, Jerry March, 第5版, John Wiley and Sons, N.Y. 此等合適溶劑包括極性非質子性溶劑。在特定實施例中，步驟S-4係在DMSO中進行。

[0016] 在特定實施例中，步驟S-4中之置換反應可選擇性在合適鹼存在下進行。一般技術者瞭解可在或不在合適鹼之存在下，藉胺基分子團置換脫離基。此等合適鹼在本項技藝中已為吾人所熟知且包括有機鹼及無機鹼。

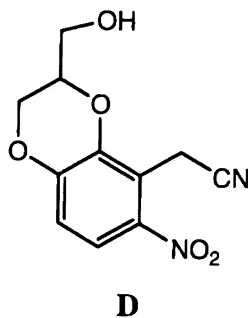
[0017] 在步驟S-5中，係藉水解作用而使式B之氰基轉化成式A之 $-\text{CO}_2\text{R}^2$ 基團。在特定實施例中，步驟S-5係在醇系溶劑中進行，因此可形成式A化合物，其中 R^2 可形成對應酯。根據本發明之一方面，步驟S-5中之該水解作用係藉在醇中以水性HCl處理式B化合物而進行。在特定實施例中，步驟S-5中之該水解作用係藉在低碳烷醇中以水性HCl處理式B化合物而進行。此等低碳烷醇包括甲醇、乙醇、丙醇，及異丙醇。

[0018] 在步驟S-6中，係還原式A之硝基以形成該胺。當場環化所形成化合物以形成式I化合物。一般技術者瞭解有許多用以將硝基還原成為對應胺之方法。在特定實施例中，該還原/環化步驟係在合適觸媒存在下藉氫化反應而進行。在其它實施例中，該合適觸媒為鉑觸媒、Fe/HCl或

Sn/HCl。在又其它實施例中，該合適觸媒為氧化鉑。

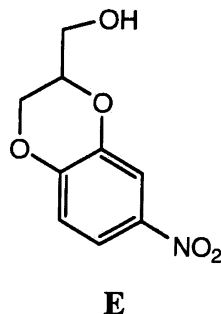
[0019] 在步驟S-7中，可選擇性以反丁烯二酸處理式 I 化合物以形成式 I -a化合物。

[0020] 在特定實施例中，本發明提供一種用於製備式 5 D化合物之方法：



其包括以下步驟：

(a) 提供式E化合物：



10 及

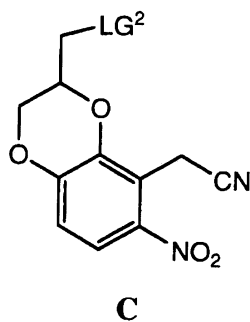
(b) 在合適鹼存在下，以式 R^1-CH_2-CN 化合物，其中 R^1 為合適脫離基，處理該式E化合物。

[0021] 如上文之廣泛定義， R^1 為合適脫離基。脫離基在本項技藝中已為吾人所熟知且包括 March 中所詳述之脫
15 離基。代表性脫離基包括鹵素、烷氧基，及苯氧基，其中

該苯基環可選擇性經鹵素、硝基，及酯基中之一或多種取代。在特定實施例中， R^1 為經鹵素取代之苯氧基。

[0022] 如上述，步驟(b)係在合適鹼存在下進行。在特定實施例中，該合適鹼為強鹼。代表性強鹼包括金屬烷氧化物及金屬氫化物。在特定實施例中，步驟(b)係在金屬烷氧化物存在下進行。在其它實施例中，步驟(b)係在第三-丁氧化鉀存在下進行。

[0023] 在其它實施例中，本發明提供一種用於製備式C化合物之方法：

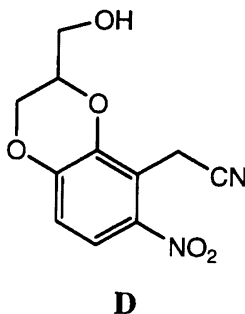


10

其中 LG^2 為合適脫離基，

其包括以下步驟：

(a) 提供式D化合物：



15

及

(b) 使該式D化合物之游離態羥基分子團轉化成合適脫

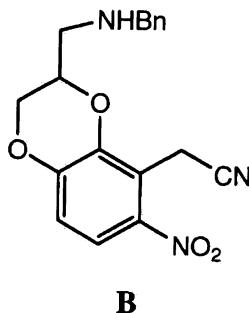
離基以得到式C化合物。

[0024] 步驟(b)中，係活化該化合物D之羥基，藉以使其變成容易進行親核置換反應之脫離基 LG^2 。”容易進行親核置換反應”之合適”脫離基”為容易藉所欲新組成之親核化學實體置換之化學基團。根據本發明一方面，係使式D
5 化合物與甲苯磺醯氯(tosyl chloride)反應以得到式C化合物，其中 LG^2 為甲苯磺醯氧基(tosyloxy)。

[0025] 在特定實施例中，該反應係在合適介質內進行。在特定實施例中，該合適介質為極性非質子性溶劑或
10 鹵化烴溶劑，諸如四氫呋(THF)、二氯甲烷、乙腈或乙酸異丙酯。在其它實施例中，該合適介質為二氯甲烷。

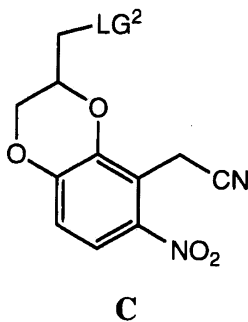
[0026] 根據本發明一方面，該反應係在合適鹼存在下進行。在特定實施例中，該合適鹼為三乙胺(TEA)。在其它實施例中，化合物D轉化成化合物C之步驟係在催化量之
15 4-(二甲胺基)吡啶存在下進行。

[0027] 本發明另一方面係提供一種用於製備式B化合物之方法：



其包括以下步驟：

20 (a) 提供式C化合物：



其中 LG^2 為合適脫離基：

及

(b) 以苄胺處理該式C化合物。

- 5 [0028] 在特定實施例中，係使用自約1至約5當量苄胺以進行該置換步驟(b)。在其它實施例中，係使用自約1至約3.5當量苄胺以進行該步驟。根據另一方面，步驟(b)係在合適介質內進行。

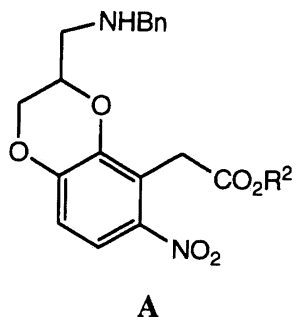
- 10 [0029] 合適的介質為溶劑或溶劑混合物，其與該等組合化合物一起可加速其間之反應的進行。該合適溶劑可溶解一或多種反應組份，或者該合適溶劑有助於含一或多種反應組份之懸浮液的攪拌。可用於本發明之合適溶劑實例為親質子性溶劑、鹵化烴、醚、酯、芳香烴、極性或非極性非質子性溶劑或彼等之任何混合物。此等混合物包括，
- 15 例如親質子性溶劑與非親質子性溶劑之混合物，諸如苯/甲醇/水；苯/水；DMF/水等。在其它實施例中，此等合適的溶劑包括極性非質子性溶劑。在特定實施例中，步驟(b)係在DMSO中進行。

- 20 [0030] 這些及其它此等合適溶劑在本項技藝中已為吾人所熟知，例如見”Advanced Organic Chemistry”, Jerry

March, 第5版, John Wiley and Sons, N.Y.。

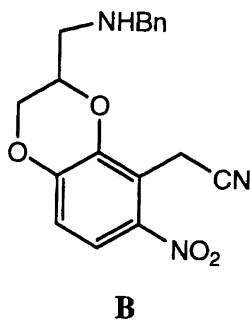
[0031] 在特定實施例中，步驟(b)中之置換反應可選擇性在合適鹼存在下進行。一步技術者瞭解可在或不在合適鹼存在下藉胺基分子團而置換脫離基。此等合適鹼在本項
5 技藝中已為吾人所熟知且包括有機鹼及無機鹼。

[0032] 在特定實施例中，本發明提供一種用於製備式A化合物之方法：



其中R²為羧酸根保護基團，其包括以下步驟：

10 (a) 提供化合物B：



及

(b) 水解該化合物B之腈分子團以形成式A化合物。

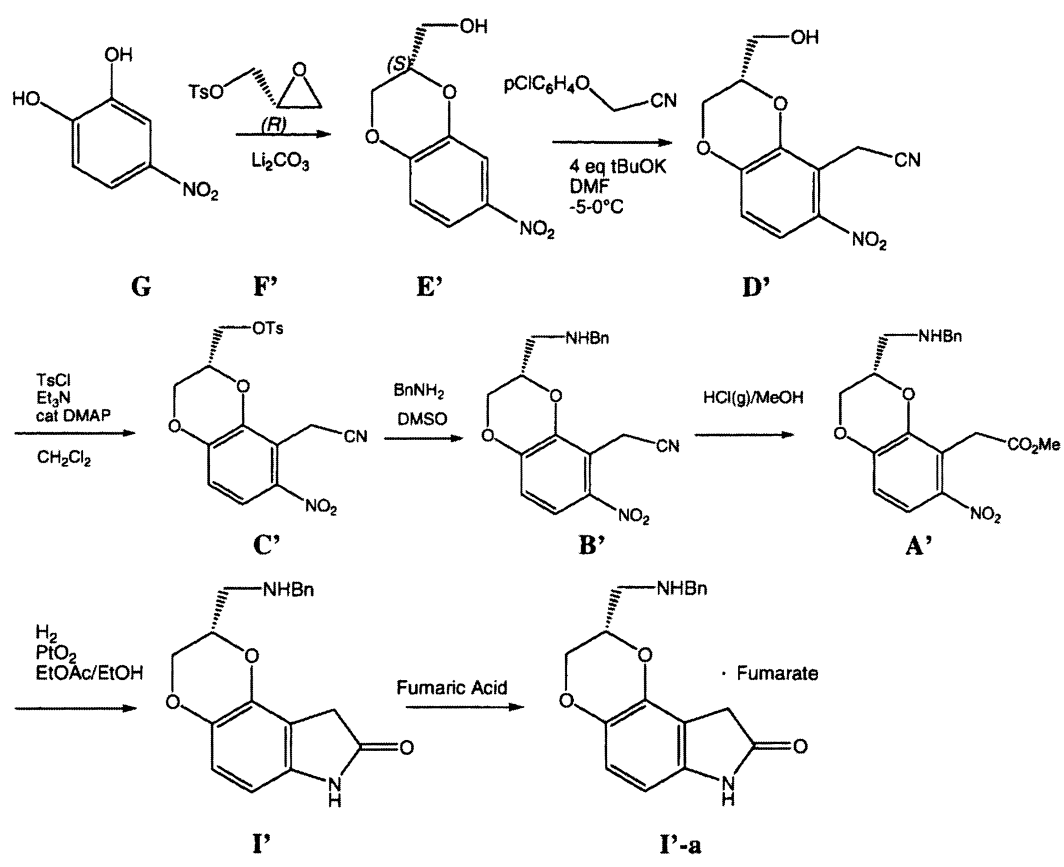
[0033] 如上文定義，R²為合適的羧酸根保護基團。經
15 保護之羧酸在本項技藝中已為吾人所熟知且包括 Greene(1999)中所詳述之經保護羧酸。合適的經保護羧酸進

一步包括，但不限於。可選擇性經取代之 C_{1-6} 脂肪族酯、可選擇性取代之芳酯、甲矽烷基酯、活化酯、醯胺、醯肼等。此等酯基團之實例包括甲酯、乙酯、丙酯、異丙酯、丁酯、異丁酯、苄酯，及苯酯，其中各基團可選擇性經取代。另
5 外的合適經保護羧酸包括噁唑啉及原酸酯。在特定實施例中， R^2 為可選擇性經取代之 C_{1-6} 脂肪族酯或可選擇性經取代之芳酯。在其它實施例中， R^2 為 C_{1-6} 脂肪族酯。此等 C_{1-6} 脂肪族酯類包括甲酯、乙酯、丙酯，及異丙酯。

[0034] 在步驟(b)中，係藉水解作用而使式B之氰基轉
10 化成式A之 $-CO_2R^2$ 基團。在特定實施例中，步驟(b)係在醇系溶劑中進行，因此可形成式A化合物，其中 R^2 可形成對應酯。根據本發明一方面，步驟(b)中之該水解作用係在醇中係使用水性HCl處理式B化合物而進行。在特定實施例中，
15 步驟(b)中之該水解作用係在低碳烷醇中藉使用水性HCl處理式B化合物而進行。此等低碳烷醇類包括甲醇、乙醇、丙醇，及異丙醇。

[0035] 本發明一方面係提供根據圖解 I 中所述之步驟以製備式 I -a對掌性化合物的方法。可知雖然圖解 I 描述製備式 I -a外消旋化合物之方法，可使用合適的式F對掌性
20 縮水甘油醚以類似方法製成所欲鏡像異構物。用於製備式 I -a對掌性化合物之一般方法描述在以下圖解 II 中。

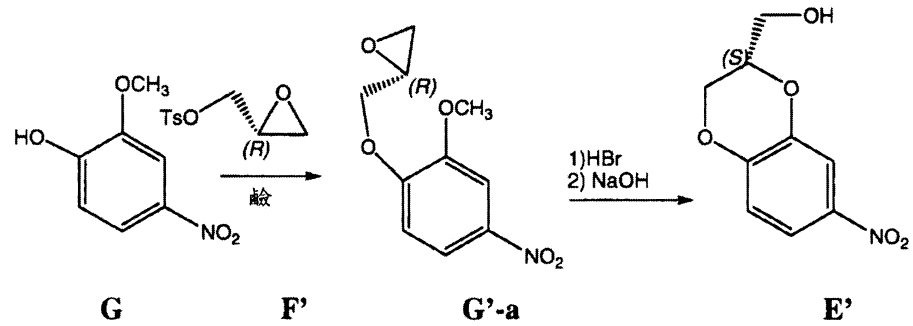
圖解 II



[0036] 另一種用於製備式E'化合物之方法描述在以下圖解 III 中。

5

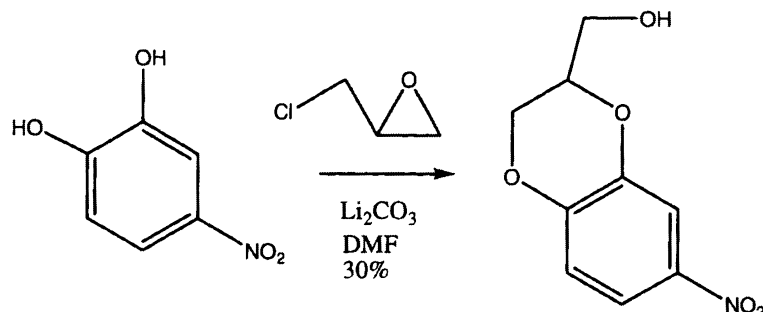
圖解 III



[0037] 在Buchi B-545熔點裝置上獲得熔點且其並未經校正。於300MHz下在Bruker DPX 301上獲得¹H NMR光譜且在Bruker DPX 301(75MHz)上獲得NMR光譜。該等化學

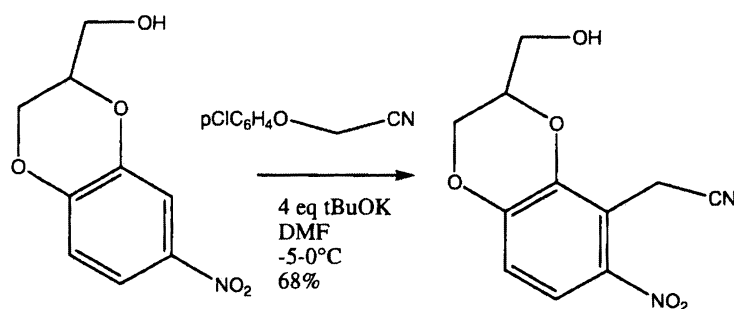
位移係以相對於TMS(內標準物)之ppm表示。鹼

實例1



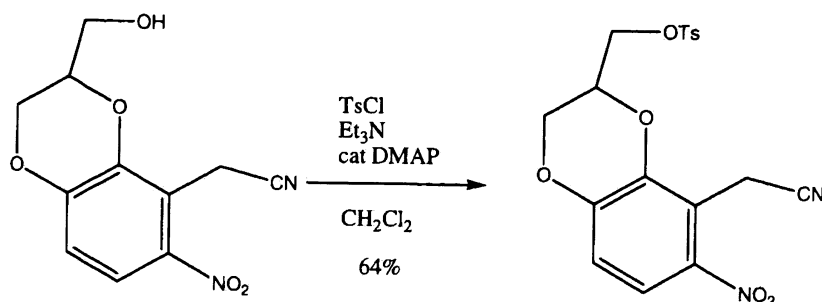
- (7-硝基-2,3-二氫苯并[b][1,4]戴奧辛-2-基)甲醇：將4-硝基兒茶酚(30克，0.19莫耳)、碳酸鋰(36克，0.49莫耳)，及環氧氯丙烷(38毫升，0.49莫耳)在DMF(180毫升)中之溶液加熱至70-85℃，費時47小時。添加水並以EtOAc(3x)萃取該混合物。濃縮該等合併EtOAc萃取物並自MeOH晶化以得到該標題化合物，第一次產量為，5.98克，14.7% 產率，
- 10 熔點131.8至135℃，而第二次產量為1.64克，4% 產率，熔點133.1至136.7℃(文獻的熔點為131至134℃)。 ^1H NMR($\text{d}_6\text{-DMSO}$) δ 7.78(1H, dd, $J=8.9, 2.7\text{Hz}$); 7.72(1H, d, $J=2.7\text{Hz}$); 7.11(1H, d, $J=8.9\text{Hz}$); 5.16(1H, br s); 4.48(1H, dd, $J=11.4, 2.1\text{Hz}$); 4.32-4.23(1H, m); 4.17(1H, dd, $J=11.4, 7.4\text{Hz}$); 3.66(2H, br s)。
- 15

實例2



2-(3-(羥甲基)-6-硝基-2,3-二氫苯并[b][1,4]戴奧辛-5-基)乙腈：於-5至0°C下一滴滴添加外消旋(7-硝基-2,3-二氫苯并[b][1,4]戴奧辛-2-基)甲醇(1.00克，4.73毫莫耳)及4-氯苯氧基乙腈(827毫克，4.94毫莫耳)在DMF(12毫升)中之溶液至第三-丁氧基鉀(2.12克，18.9毫莫耳)在DMF(20毫升)中之溶液內。完成添加(7分鐘)後，於-5至0°C下攪拌該反應混合物，費時一小時。以1N HCl酸化該反應混合物，然後浸沉入水(200毫升)中。以EtOAc(3×100毫升)萃取該混合物並使用1N NaOH(3×50毫升)清洗該等合併有機層以移除大部份4-氯酚。溶劑移除後，藉驟層分析法，在矽凝膠上使用2：3、1：1、3：2、100：0乙酸乙酯/己烷進行梯度溶析而純化殘留物以得到139毫克，14%回收起始物質及804毫克，68%產率之如固體的該標題化合物。¹H NMR(CDCl₃) δ 7.77(1H, d, J=9.12Hz); 7.01(1H, d, J=9.12Hz); 4.50-4.40(2H, m); 4.30-3.91(5H, m); 2.25-2.21(1H, m)。¹³C NMR(CDCl₃) δ 148.07、141.71、141.55、119.44、117.07、116.96、115.71、74.36、65.31、61.18、14.89。

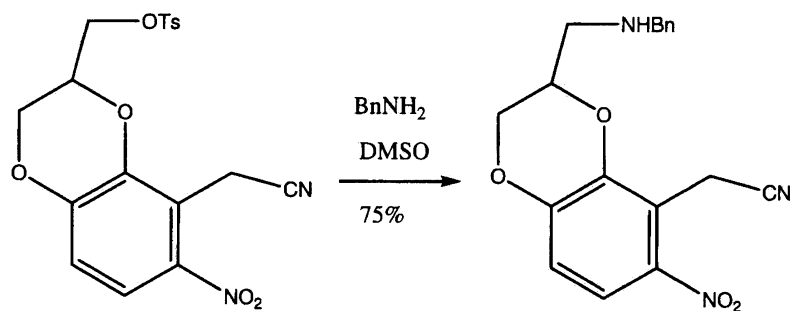
實例3



20 4-甲基苯磺酸(8-(氰基甲基)-7-硝基-2,3-二氫苯并

[b][1,4]戴奧辛-2-基)甲酯：以甲苯磺醯氯(604.7毫克，3.17毫莫耳)、三乙胺(602微升，4.32毫莫耳)，及催化性DMAP處理實例2所形成之2-(3-(羥甲基)-6-硝基-2,3-二氫苯并[b][1,4]戴奧辛-5-基)乙腈(721.5毫克，2.88毫莫耳)在CH₂Cl₂(30毫升)中之溶液。4小時後，藉TLC(100% CH₂Cl₂)顯示仍存在起始物質並再添加甲苯磺醯氯(60毫克)。18小時後，先後以10% 水性HCl及1N NaOH清洗該溶液。濃縮並經CH₂Cl₂濕磨得到746毫克，64% 產率之如固體的該標題化合物。1H NMR(d₆-DMSO) δ 7.82(2H, d, J=8.31Hz)；7.75(1H, d, J=9.09Hz)；7.48(2H, d, J=8.13Hz)；7.12(1H, d, J=9.12Hz)；4.74-4.66(1H, m)；4.49-4.42(2H, m)；4.30-4.15(2H, m)；3.94(2H, ab q, J_{ab}=16.83Hz)；2.41(3H, s)。

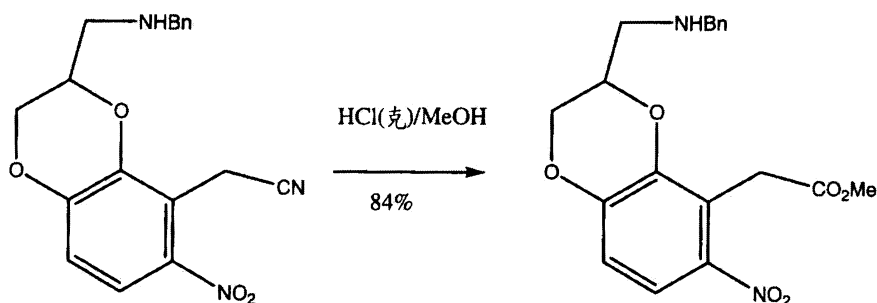
實例4



2-(3-((苄胺基)甲基)-6-硝基-2,3-二氫苯并[b][1,4]戴奧辛-5-基)乙腈：以苄胺(416微升，3.81毫莫耳)處理實例3所形成之甲苯磺酸酯化合物(700毫克，1.73毫莫耳)在DMSO(6毫升)中之溶液。一旦添加苄胺時，該溶液立即變成紫色。將該混合物加熱至85℃，費時23小時，再添加苄胺(200微升)。於85℃下經18小時後，使該溶液冷卻至室溫，經CH₂Cl₂

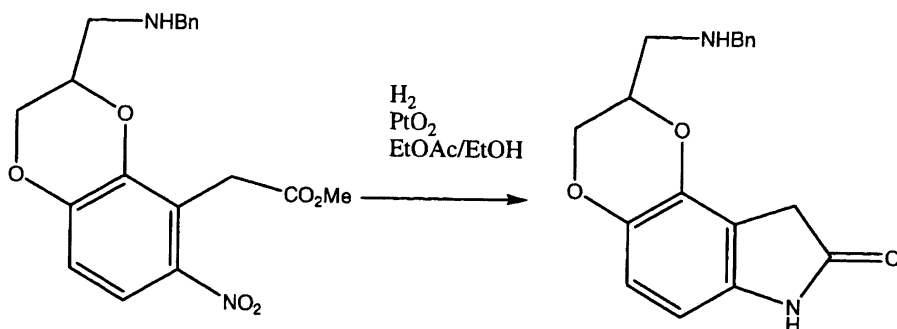
稀釋，經5% 水性NaHCO₃(3x)清洗並濃縮。驟層分析法(先後以CH₂Cl₂及40% EtOAc/CH₂Cl₂溶析)得到29.9毫克回收起始物質，440毫克，75% 該標題化合物。¹H NMR(CDCl₃) δ 7.75(1H, d, J=9.15Hz) ; 7.45-7.18(5H, m) ; 6.97(1H, d, J=9.12Hz) ; 4.43-4.34(2H, m) ; 4.21-4.01(3H, m) ; 3.68(2H, s) ; 3.05-2.93(2H, m) ; 1.85(1H, br s)。

實例5



2-(3-((苄胺基)甲基)-6-硝基-2,3-二氫苯并[b][1,4]戴奧辛-5-基)乙酸甲酯：於0℃下使氯化氫經由得自實例4之腈(374毫克，1.10毫莫耳)在MeOH(5毫升)中之溶液起泡，費時一小時。將燒瓶密封並放入冰箱內，費時一夜。濃縮該混合物，經EtOAc稀釋，並經稀水性NaOH清洗。使水性層經EtOAc萃取一次，並濃縮該等合併有機層以得到344毫克，84% 產率之如暗色油的該標題化合物。¹H NMR(CDCl₃) δ 7.67(1H, d, J=9.09Hz) ; 7.34-7.23(5H, m) ; 6.92(1H, d, J=9.09Hz) ; 4.40-4.30(2H, m) ; 4.17-4.11(1H, m) ; 3.93-3.80(4H, m) ; 3.67(3H, s) ; 2.98-2.89(2H, m)。

實例6



- 2-((苄胺基)甲基)-2,3-二氫-7H-[1,4]戴奧辛并[2,3-e]吡
 啉-8(9H)-酮：使得自實例5之甲酯(43毫克)溶解在1：1乙酸
 乙酯/乙醇(10毫升)中並經由注射濾器過濾以移除不可溶物
 質。添加氧化鉑(35重量%)並於50 psi氫氣下將該混合物放
 在Parr搖動器上，費時一夜。使用95：5 CH₂Cl₂/MeOH進行
 TLC分析顯示消耗具有業經形成之更極性之產物的起始物
 質。使該混合物經由0.5微米注射濾器過濾，經1：1
 EtOAc/EtOH清洗，並於減壓下濃縮該濾液以得到淺紅-褐色
 玻璃狀物。使該粗物質再溶解於乙醇(20毫升)中並添加20
 微升濃HCl。將該溶液溫熱至70°C並攪拌一夜。該反應混合
 物之TLC(96：4 CH₂Cl₂/MeOH)顯示新產物之形成且無殘留
 起始物質。使該反應混合物冷卻至環境溫度並於減壓下濃
 縮成淺橘色薄膜。使其在矽凝膠上使用96：4 CH₂Cl₂/MeOH
 溶析而進行層析。該標題產物以22% 產率經離析。

【圖式簡單說明】

(無)

【主要元件符號說明】

(無)

五、中文發明摘要：

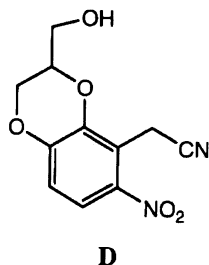
本發明提供用於製備具有作為多巴胺自體受體促效劑及於神經突觸後的多巴胺D₂受體之局部促效劑之活性的化合物之方法。這些化合物適用於治療多巴胺激導性障礙，諸如精神分裂症、分裂情感性精神障礙、帕金森氏症(Parkinson's disease)、托雷德氏症(Tourette's syndrome)、高催乳激素血症，及藥癮。

六、英文發明摘要：

The present invention provides methods for preparing compounds having activity as dopamine autoreceptor agonists and partial agonists at the postsynaptic dopamine D₂ receptor. These compounds are useful for treating dopaminergic disorders, such as schizophrenia, schizoaffective disorder, Parkinson's disease, Tourette's syndrome, hyperprolactinemia, and drug addiction.

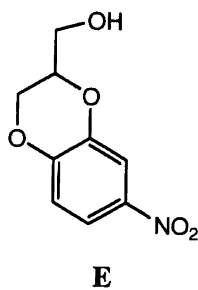
十、申請專利範圍：

1. 一種用於製備式D化合物之方法：



其包括以下步驟：

- 5 (a) 提供式E化合物：



及

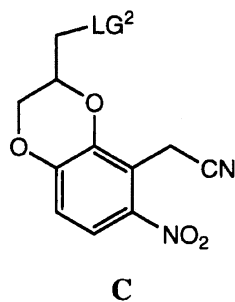
- (b) 在合適鹼存在下，使式 R^1-CH_2-CN 化合物，其中 R^1

為合適脫離基，處理該式E化合物。

- 10 2. 如申請專利範圍第1項之方法，其中 R^1 為鹵素或苯氧基，其中該苯基環可選擇性經鹵素、硝基或酯基中之一或多種取代。
3. 如申請專利範圍第2項之方法，其中 R^1 為經鹵素取代之苯氧基。
- 15 4. 如申請專利範圍第1至3項中任一項之方法，其中步驟(b)中之合適鹼為強鹼。
5. 如申請專利範圍第4項之方法，其中該強鹼為金屬烷氧

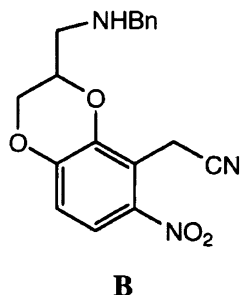
化物或金屬氫化物。

6. 如申請專利範圍第5項之方法，其中該強鹼為第三-丁氧
化鉀。
7. 如申請專利範圍第1至6項中任一項之方法，其進一步包
括以下步驟：將該式D化合物之游離態羥基分子團轉化
成合適脫離基以得到式C化合物：



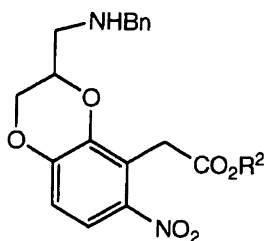
其中 LG^2 為合適脫離基。

8. 如申請專利範圍第7項之方法，其中 LG^2 為甲苯磺醯基。
9. 如申請專利範圍第8項之方法，其中該將式D化合物之游
離態羥基轉化成合適脫離基之步驟係在合適鹼存在下
進行。
10. 如申請專利範圍第9項之方法，其中該合適鹼為三乙胺。
11. 如申請專利範圍第7至10項中任一項之方法，其進一步
包括以下步驟：以苄胺處理式C化合物以形成化合物B：



12. 如申請專利範圍第11項之方法，其中係以約1至約5當量
 苄胺處理該式C化合物。

13. 如申請專利範圍第11至12項之方法，其進一步包括以下
 步驟：水解化合物B之腈基以形成式A化合物：



5

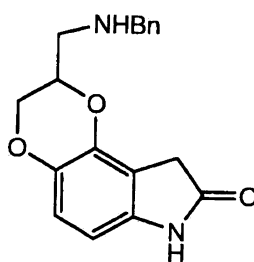
其中R²為羧酸根保護基團。

14. 如申請專利範圍第13之方法，其中R²為可選擇性經取代
 之C₁₋₆脂肪族酯或可選擇性經取代之芳酯。

15. 如申請專利範圍第14之方法，其中R²為甲基、乙基、丙
 基或異丙基。

10

16. 如申請專利範圍第13至15項中任一項之方法，其進一步
 包括以下步驟：還原該式A化合物之硝基以形成化合物
 I：



I.

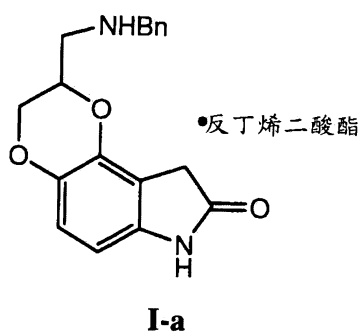
15 17. 如申請專利範圍第16項之方法，其中該還原反應係在合
 適觸媒存在下藉氫化反應而進行。

18. 如申請專利範圍第17項之方法，其中該合適觸媒為鉑觸

媒、Fe/HCl或Sn/HCl。

19. 如申請專利範圍第18項之方法，其中該合適觸媒為氧化鉑。

20. 如申請專利範圍第16至19項中任一項之方法，其進一步
5 包括以下步驟：使用反丁烯二酸處理該化合物 I 以形成
化合物I-a：



七、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：第 () 圖。 (無)

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

八、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

