

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：

92132407

※申請日期：

92-11-19

※IPC 分類：C07C 51/08, 61/39, 255/47, 255/50,

壹、發明名稱：(中文/英文)

製備茛滿-1,3-二羧酸之方法

A METHOD FOR PREPARING INDAN-1,3-DICARBOXYLIC ACID

貳、申請人：(共 1 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

美商輝瑞產品公司

PFIZER PRODUCTS INC.

代表人：(中文/英文)

J. 崔佛 盧

J. TREVOR LUMB

住居所或營業所地址：(中文/英文)

美國康乃狄克州葛羅頓市東點路

EASTERN POINT ROAD GROTON, CONNECTICUT 06340,

U.S.A.

國籍：(中文/英文)

美國 U.S.A.

參、發明人：(共 3 人)

姓 名：(中文/英文)

1.派翠斯 雅頻

PATRICE ARPIN

2.馬克 克里斯托夫 谷思曼

MARK CHRISTOPHER GUZMAN

3.堤摩西 詹姆斯 諾曼 瓦特森

TIMOTHY JAMES NORMAN WATSON

住居所地址：(中文/英文)

1.-3.均美國康乃狄克州葛羅頓市東點路

EASTERN POINT ROAD, GROTON, CONNECTICUT 06340,
U.S.A.

2.美國加州聖地牙哥市聖亞特米克斯廣場 3565 號

3565 GENERAL ATOMICS COURT, SAN DIEGO, CALIFORNIA
92121, U.S.A.

國 籍：(中文/英文)

1.加拿大 CANADA

2.3.均美國 U.S.A.

肆、聲明事項：

☐ 本案係符合專利法第二十條第一項 ☐ 第一款但書或 ☐ 第二款但書規定之期間，其日期為： 年 月 日。

☒ 本案申請前已向下列國家（地區）申請專利：

1. 美國；2002年11月20日；60/427,981

2.

3.

4.

5.

☒ 主張國際優先權(專利法第二十四條)：

【格式請依：受理國家（地區）；申請日；申請案號數 順序註記】

1. 美國；2002年11月20日；60/427,981

2.

3.

4.

5.

☐ 主張國內優先權(專利法第二十五條之一)：

【格式請依：申請日；申請案號數 順序註記】

1.

2.

☐ 主張專利法第二十六條微生物：

☐ 國內微生物 【格式請依：寄存機構；日期；號碼 順序註記】

☐ 國外微生物 【格式請依：寄存國名；機構；日期；號碼 順序註記】

☐ 熟習該項技術者易於獲得，不須寄存。

玖、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

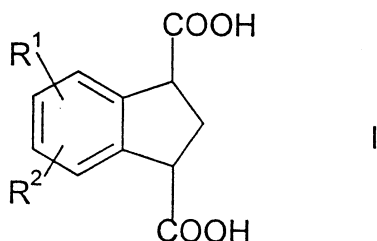
本發明指示製備茛滿-1,3-二羧酸及其衍生物之方法，係合成芳屬稠合氮雜多環化合物之有效中間物。2000年2月25日收文的美國專利申請案09/514002號透露合成精選中間物有效於製備芳屬稠合氮雜多環化合物。

【先前技術】

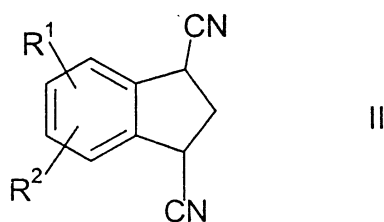
美國專利6,410,550 B1號揭示展現治療神經及心理病用劑活性之某些芳屬稠合氮雜多環化合物的合成，組合物與用法。本文引用上述專利申請案及專利全體資料參考。

【發明內容】

本發明提供式I化合物之製法

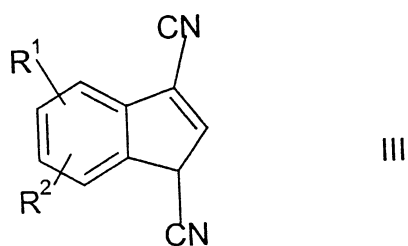


其中R¹與R²獨立選自氫，C₁-C₅烷基，C₁-C₅烷氧基，三氟甲基，鹵素，磺醯烷基，烷胺基，醯胺，酯，芳-烷基，雜烷基及芳烷氧基。式I化合物係由具下式II化合物經酸或鹼催化水解作用製備。

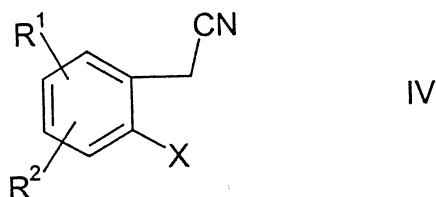


其中 R^1 與 R^2 獨立選自氫， C_1-C_5 烷基， C_1-C_5 烷氧基，三氟甲基，鹵素，磺醯烷基，烷胺基，醯胺，酯，芳烷基，雜烷基及芳烷氧基。

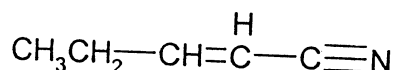
式II化合物可由式III化合物內 R^1 與 R^2 如上定義者於一適當氫化觸媒存在中氫化反應製得。



式III化合物可由一式IV化合物



與3-乙氧基丙烯腈



於醋酸鈹II，三環己膦及一鹼存在下於一能與水混溶之溶劑內的反應製備。 R^1 與 R^2 同上釋義，X係選自氯，溴與碘。

茛滿II水解成相應二羧酸的反應係於隨意一酸或鹼觸媒存在中進行。酸觸媒由隨意單一酸或酸混合物組成。適宜酸類為冰醋酸，濃鹽酸及硫酸。

較佳觸媒為冰醋酸與濃鹽酸之混合物。水解反應在約25°C至約100°C範圍內溫度進行約1小時至約20小時期間。

較佳溫度約100°C 歷時約2小時。

鹼性水解反應下時間及溫度條件約同酸性水解作用。適宜鹼性觸媒包括第1族金屬烷氧化物，氫氧化鈉，氫氧化鋰與氫氧化鉀。

水解反應通常可包括適量的水，為業界技術人士所週知。

化合物III之氫化作用可於約14至約50 psi氫壓進行。壓力較佳約40 psi。適宜氫化觸媒包括披鈀碳，披鉑碳及雷尼鎳。較佳觸媒為5%披鈀碳。

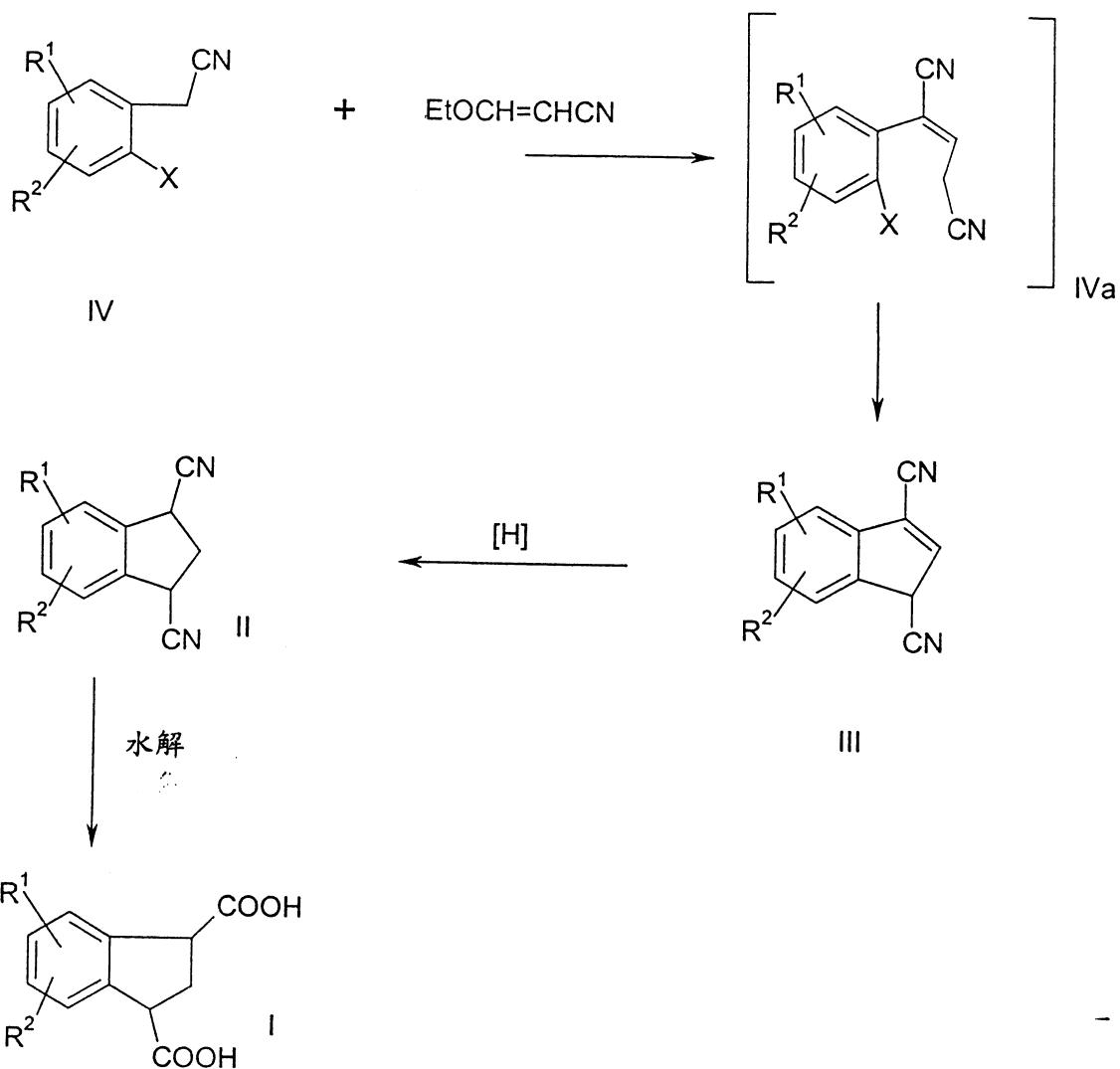
實現合成式III化合物首先縮合一式IV化合物與3-乙氧基丙烯腈，然後就地加熱完成閉環作用。反應於醋酸鈹II，三環己腈，一種鹼與一能與水混溶的溶劑存在中實現。

一較佳具體例內式I化合物為茛滿-1,3-二羧酸。

【實施方式】

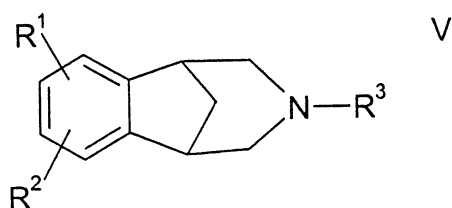
本發明提供根據企劃1製備茛滿-1,3-二羧酸及其衍生物之方法。製程第一步內一式IV化合物與3-乙氧基丙烯腈於醋酸鈹II、三環己腈及一鹼在一水能混溶的溶劑存在中縮合。起初生成式IVa的中間物二腈，但未離析。加熱後式IVa之二腈環化成式III化合物。所得茛二腈(III)隨後氫化為相應茛滿化合物II。式II化合物於一含水酸或鹼觸媒存在中水解結果形成式I的二羧酸。

企劃 1



其中 R^1 與 R^2 獨立選自氫， C_1 - C_5 烷基， C_1 - C_5 烷氧基，三氟甲基，鹵素，磺醯烷基，烷胺基，醯胺，酯，芳烷基，雜烷基及芳烷氧基。

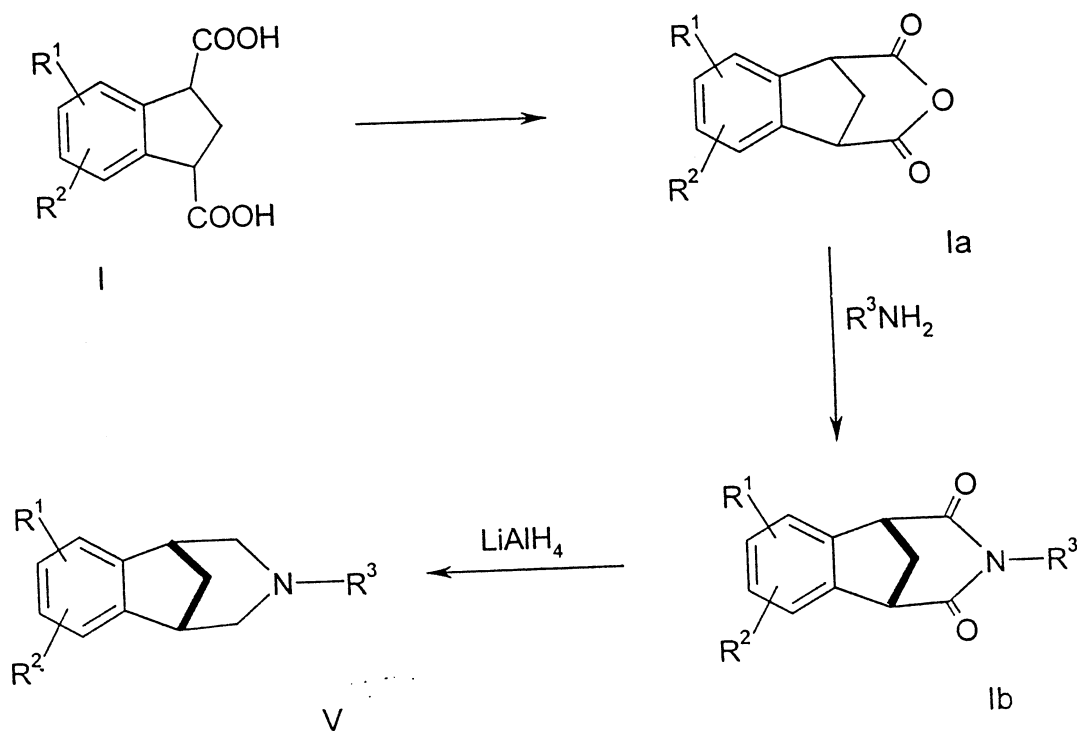
本發明之二羧酸類為合成某些式V芳基稠合氮雜多環化合物時的有效中間物



其中 R^1 與 R^2 獨立選自氫， C_1 - C_5 烷基， C_1 - C_5 烷氧基，三氟甲基，鹵素，磺鹽烷基，烷胺基，鹽胺，酯，芳烷基，雜烷基，及芳烷氧基，又其中 R^3 係 C_1 - C_6 烷基。此乃在美國專利6,410,551 B1中揭示，本文引用參考。

本文透露之茛滿-1,3-二羧酸類根據企劃2概述的反應步驟為式V化合物製備之有效中間物。產生式V化合物另一途徑的建議方法係以Mazzocchi, P.H., J. Med. Chem. Vol. 22, 4期455頁(1979)所報反應程序為基礎。

企劃2



參閱企劃2，具式I之二羧酸於 $100^\circ C$ 以醋酐處理後環化成相應酸酐。此式II酐在濃 NH_4OH 中轉化為環鹽亞胺III。此鹽亞胺III隨後以氫化鋰鋁還原成式V環胺。

式V的特效化合物實例為以下化合物：

4-乙炔基-5-氯-10-氮雜-三環[6.3.0^{2.7}]十二碳-2(7),3,5-三烯；

3-三氟甲基-10-氮雜-三環[6.3.0^{2.7}]十二碳-2(7),3,5-三烯；

4,5-雙(三氟甲基)-10-氮雜-三環[6.3.10^{2.7}]十二碳-2(7),3,5-三烯；

4-氯-5-三氟甲基-10-氮雜-三環[6.3.1.0^{2.7}]十二碳-2(7),3,5-三烯；

4-胺基-10-氮雜-三環[6.3.1.0^{2.7}]十二碳-2(7),3,5-三烯；

4-硝基-10-氮雜-三環[6.3.0^{2.7}]十二碳-2(7),3,5-三烯；

4-甲基-10-氮雜-三環[6.3.0^{2.7}]十二碳-2(7),3,5-三烯；

4-氟-10-氮雜-三環[6.3.0^{2.7}]十二碳-2(7),3,5-三烯；

4-三氟甲基-10-氮雜-三環[6.3.0^{2.7}]十二碳-2(7),3,5-三烯；

4,5-二氟-10-氮雜-三環[6.3.0^{2.7}]十二碳-2(7),3,5-三烯；及其藥物合格鹽類。

式V化合物結合於神經細胞菸乙醯膽素特定接受器位置，有益緩和膽素導性功能。此等化合物能有效治療炎症腸病(包括而不限於潰瘍的結腸炎，膿皮病壞疽及局部性迴腸炎)，刺激性腸徵狀群，痙攣性緊張異常，慢性疼痛，急性疼痛，腹瀉，小囊炎症，血管緊縮，焦慮驚懼病，抑鬱，雙極病，孤僻性，噴氣遲滯，肌萎縮性脊髓側索硬化(ALS)，認識力機能障礙，高血壓，善飢癖，厭食，肥胖病，心律不整，胃酸分泌過多，潰瘍，親鉻細胞瘤，進行性核上麻

痺，化學品倚賴性與嗜好(例如對菸鹼(與/或菸草製品)，酒精，苯并二氮雜草，巴比土酸鹽，鴉片癮或古柯鹼癮)，頭痛，偏頭痛，中風，外傷性腦損害(TBI)，強迫觀念及強迫行為的病(OCD)，精神病，慢性舞蹈病，遲延的運動困難，運動過強，讀字困難，精神分裂，多重梗塞痴呆，年齡相關的認識衰頹，癲癇，包括無小發作癲癇，阿茲海默型老人痴呆(AD)，帕金森病(PD)，注意力不足活動過多(ADHD)及Tourette氏徵狀群。

式V化合物及其等藥物合格鹽類(後文稱"活性化合物")能隨意經過口，經過皮(例如通過用貼藥)，鼻內，舌下，直腸，不經消化道或局部路線投藥。以經皮及口服為佳。此等化合物最適宜投藥每天劑量範圍自約0.01 mg以上至約1500 mg，以每日單劑或分服約0.1至約300 mg為佳，雖然視治療病人體重與情況及投藥所選特別途徑一定出現變動。不過，最期望採用劑量範圍為每日每公斤體重約0.001 mg至約10 mg。但仍可視所治人士之體重與病況及對該藥物的個別反應與所選藥劑配製型式及執行投藥時期與間隔而發生變化。有些案例中劑量水準在上述範圍低限以下可能足夠有餘，而其他個案內仍可用較大劑量不致引起有害副作用，只要此較大劑量先分成數小劑供整天投服。

活性化合物能用前文指示幾種路線中任一途徑單獨或與藥物合格之載劑或稀釋劑合併投服。更詳言之，活性化合物能以多種不同藥劑形成投服，例如可與各種藥劑合格的情性載劑混合成平片、膠囊、經皮的貼藥、錠劑、片劑、

硬糖、粉末、噴霧、乳劑、軟膏、栓劑、凍、膠、糊、洗劑、油膏、懸浮水液、注射溶液、酏劑及糖漿等。此類載劑包括固體稀釋劑或填料、滅菌含水介質與多種無毒性有機溶劑。此外，口服藥劑組合物能適當變甜與/或使香。通常，活性化合物存在此類藥劑形式中濃度水準範圍自重量比約5.0%至約70%。

口服投藥用片劑可含多種賦形劑、分散劑、潤滑劑及填料。口服用懸浮水液可混合香味劑、色料與稀釋劑。

不經消化道投藥時活性化合物溶液可經適當緩衝及以植物油或丙二醇稀釋。

以下實例提供目的在進一步例證，非欲限制申請專利發明之範圍。

實例 1

節-1,3-二腈

在一火焰乾燥的三頸燒瓶中加醋酸鈹 II(0.175 g, 0.78 mmol)與三環己基膦(0.328 g, 1.17 mmol)，以氮沖洗半小時後加 20 ml 無水 THF，再攪 30 分鐘。冷至 0°C 後徐緩加特丁醇鈉(9.41 g, 96.5 mmol)，並於 0°C 攪 1 小時。以 2-溴苯化氰(5.06 ml, 39 mmol)，3-乙氧基丙烯腈(4.01 ml, 30 mmol)與 5 ml 無水 THF 之溶液裝入注液漏斗。極緩逐滴加此液於鈹液。室溫中攪 30 分鐘。

將此液在油浴內熱至 70°C 溶液達 45°C 時出現發熱反應。等待起泡停止，續熱至 70°C 反應在 30 分鐘內完全。冷至室溫。

加 70 ml 水與 75 ml CH_2Cl_2 。分離有機層，用另加 25 ml CH_2Cl_2 清洗含水層，以 5M HCl 水液降低水層 pH 至 1。用 4×30 ml 的 EtOAc 萃取水層，合併萃出液以鹽水洗。用 MgSO_4 乾燥後經 Celite 濾過，減壓下濃縮得一棕色固體 (13.8 g)。自 MeOH 中重結晶得灰白色粉末 (7.062 G, 54.5%)。

按 $\text{C}_{11}\text{H}_6\text{N}_2$ 計算成分：C, 79.44；H, 3.61；N, 16.85。

分析結果：C, 79.41；H, 3.61；N, 16.60。

^1H NMR 光譜分析

化學移動 ppm	複度	偶聯常數 Hz	集合	分配
12.96	單一	-	1	e, e'
7.35	多重	-	2	b, b'
7.23	單一	-	1	g
6.87	多重	-	2	a, a'

實例 2

節滿-1,3-二腈

在一含 Pd/C (10% wt) 之帕氏瓶內加 1 (5.00 g, 30.08 mmol) 與 200 ml 的 EtOAc 。以 N_2 與 H_2 沖洗，於 40 psi 氫壓下室溫中氫化。2 小時內反應完全。溶液經 Celite 濾過，減壓濃縮得棕色固體 (5.63 g, 111.2%)。在 MeOH 中重結晶得淺紅色固體 (2.56 g, 50.59%)。減壓下濃縮濾液，再度重結晶棕色固體得淺紅色固體 0.576 g, 11.38%，全部 61.97%。

按 $\text{C}_{11}\text{H}_8\text{N}_2$ 計算成分：C, 78.55；H, 4.79；N, 16.66。

分析結果：C, 78.55；H, 4.55；N, 16.37。

¹H NMR光譜分析

化學移動 ppm	複度	偶聯常數Hz	集合	分配
7.49	多重	-	2	b, b'
7.43	多重	-	2	a, a'
4.58	三重	8.089	2	e, e'
2.99	三重之二重	12.857 8.502	2	g

實例3節-1,3-二羧酸

在一圓底燒瓶內加2 (1.50 g, 9.03 mmol)帶冰醋酸(7.5 ml)與濃鹽酸(7.5 ml)。加熱至100℃。2小時後反應冷卻至室溫，加50 ml水稀釋。水層以EtOAc(30, 2×20 ml)萃提。有機層以飽和碳酸氫鹽液(5×30 ml)萃提。以HCl 5M降低pH至1並以EtOAc(30, 2×20 ml)萃提。用鹽水洗後使乾，減壓濃縮得黃色固體(1.23 g, 66.1%)。懸浮此黃色固體(1.23 g)於50 ml熱二甲苯(98℃)內徑2小時。冷至0℃，濾後以己烷清洗得淡黃色固體(1.03 g, 55.3%)。

按C₁₁H₆O₄計算成分：C, 65.03；H, 3.47；N, 0.0。

分析結果：C, 63.86；H, 4.69；N, 0.37。

¹H NMR光譜分析

化學移動 ppm	複度	偶聯常數Hz	集合	分配
7.42	多重	-	2	b, b'
7.25	多重	-	2	a, a'
4.18	三重	7.051	2	e, e'
4.11	三重	8.089		
4.04	三重	8.502		
2.70	三重	8.502	2	g

伍、中文發明摘要：

一種製備茛滿-1,3-二羧酸化合物之方法，此等化合物為合成用於治療神經與心理病之用劑之芳屬稠合氮雜多環化合物的有效中間物。

陸、英文發明摘要：

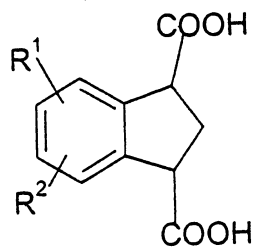
A method for preparing indan-1,3-dicarboxylic acid compounds which are useful intermediates in the syntheses of aryl fused azapolycyclic compounds as agents for the treatment of neurological and psychological disorders.

柒、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：(無)。

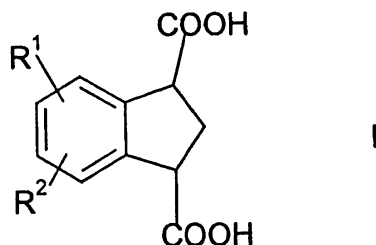
(二)本代表圖之元件代表符號簡單說明：

捌、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

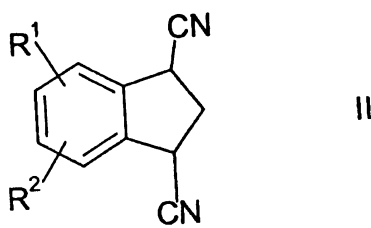


拾、申請專利範圍：

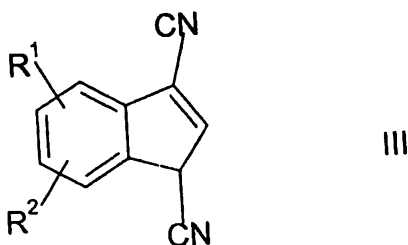
1. 一種式I化合物之製法



其中 R^1 與 R^2 係氫，其包括使一式II化合物於一酸或鹼觸媒存在中水解

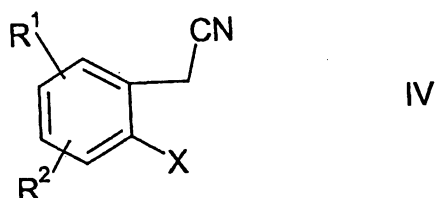


2. 如申請專利範圍第1項之方法，其中該觸媒係一含有冰醋酸與濃鹽酸的混合物之酸觸媒。
3. 如申請專利範圍第1項之方法，其中該式II化合物係由一式III化合物



與氫於一氫化反應觸媒存在中反應製備，其中 R^1 與 R^2 係氫。

4. 如申請專利範圍第3項之方法，其中該氫化觸媒為披鉑碳。
5. 如申請專利範圍第3項之方法，其中式III化合物係由一式IV化合物



與3-乙氧基丙烯腈於一含三環己基膦、醋酸鉀II與一鹼在一水能混溶的有機溶劑之觸媒存在中反應製備，

其中 R^1 與 R^2 係氫；且X係選自氯、溴、或碘。

6. 如申請專利範圍第5項之方法，其中該鹼為特丁醇鈉。
7. 如申請專利範圍第5項之方法，其中該水能混溶的溶劑為四氫呋喃。
8. 如申請專利範圍第4項之方法，其中該氫化觸媒係5%披鉑碳。
9. 如申請專利範圍第1項之方法，其中該觸媒為一選自第一族金屬烷氧化物，氫氧化鈉，氫氧化鋰及氫氧化鉀之鹼觸媒。