

公 告 本

394770

申請日期	84. 11. 01.
案 號	84111695
類 別	C07D401/06, A61K

A4
C4

31/435 Int. Cl.

394770

(以上各欄由本局填註)

發 明 專 利 說 明 書

一、發明 名稱	中 文	苄基六氫吡啶衍生物
	英 文	"BENZYLPIPERIDINE DERIVATIVES"
二、發明 創作人	姓 名	1.海莫特·布魯爾 2.魯道夫·高茲利奇 3.賈金·烈布拉克 4.哈利·西瓦茲
	國 籍	均德國
	住、居所	均德國達斯達特市法蘭克福路250號
三、申請人	姓 名 (名稱)	德商馬克專利公司
	國 籍	德國
	住、居所 (事務所)	德國達斯達特市法蘭克福路250號
	代 表 人 姓 名	1.舒特勒 博士 2.海曼 博士

(由本局填寫)

承辦人代碼：
大類：
I P C 分類：

A6

B6

本案已向：

德	國(地區)	申請專利，申請日期：	案號：	☐ 有	☐ 無主張優先權
德		1994.10.31	P4438810.1		
		1995.07.19	DE19526269		

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

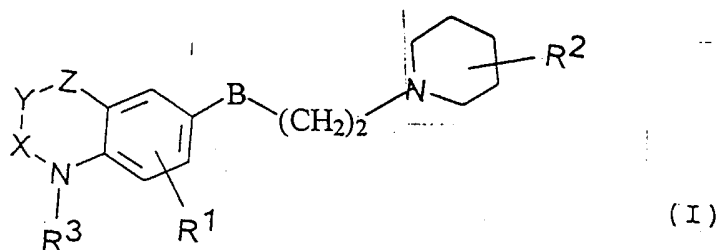
訂

線

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明 (1)

本發明係關於新穎的式I之苄基六氫吡啶衍生物



其中

R^1 為 H, Hal,

R^2 為苄基, 其為未經取代或在芳香環上經 F 所取代, 其限制條件為若 X 為

-CO-, Y 與 Z 為 -CH₂- 而 R^1 為 H 時, 則 $R^2 \neq$ 4-苄基,

R^3 為 H 或 A,

X 為 -CO-,

Y 為 -CH₂-、-NH- 或 -O-,

Z 為 -CH₂- 或一種鍵結,

A 為具有 1-6C 原子的烷基,

B 為 $\text{—}\overset{\text{O}}{\underset{\text{||}}{\text{C}}}\text{—}$ 或 $\text{—}\overset{\text{OH}}{\underset{|}{\text{CH}}}\text{—}$, 而

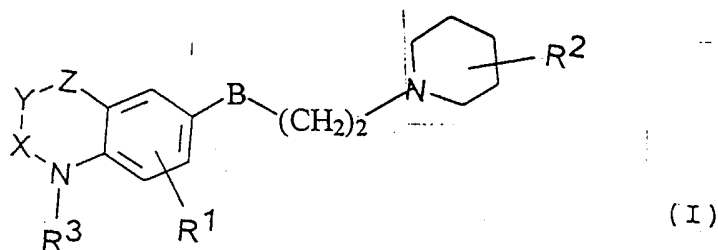
Hal 為 F、Cl、Br 或 I,

及其鹽類。

其它吡啶衍生物, 即(羥基-1-吡啶基-2-烷基)-吡啶酮-2, 苯并[b]吡啶酮-2, 苯并咪唑酮-2 及喹啉酮-2, 其製備方法及其於醫療上之用途, 已描述於 EP O 351 282 A1。

五、發明說明 (1)

本發明係關於新穎的式I之苄基六氫吡啶衍生物



其中

R^1 為 H, Hal,

R^2 為苄基, 其為未經取代或在芳香環上經 F 所取代, 其限制條件為若 X 為

-CO-, Y 與 Z 為 -CH₂- 而 R^1 為 H 時, 則 $R^2 \neq$ 4-苄基,

R^3 為 H 或 A,

X 為 -CO-,

Y 為 -CH₂-、-NH- 或 -O-,

Z 為 -CH₂- 或一種鍵結,

A 為具有 1-6C 原子的烷基,

B 為 $\text{—}\overset{\text{O}}{\underset{\text{||}}{\text{C}}}\text{—}$ 或 $\text{—}\overset{\text{OH}}{\underset{|}{\text{CH}}}\text{—}$, 而

Hal 為 F、Cl、Br 或 I,

及其鹽類。

其它吡啶衍生物, 即(羥基-1-吡啶基-2-烷基)-吡啶酮-2, 苯并[b]吡啶酮-2, 苯并咪唑酮-2 及喹啉酮-2, 其製備方法及其於醫療上之用途, 已描述於 EP O 351 282 A1。

五、發明說明(2)

修正 本88年11月3日
補充

本發明係根據欲發現具有用性質的新穎化合物之目標特別是彼可用於製備藥物者。

吾人發現式I的化合物及其生理上可接受的鹽具有益的藥理性質。其顯現對胺基酸受體的結合位置之高親和力，特別是對NMDA受體之甘胺酸、多元胺與/或NMDA結合位置(NMDA=N-甲基-D-天冬胺酸鹽)，因而該化合物適合治療包括腦血管疾病之神經退化性疾病。該新穎的活性化合物亦可做鎮痛劑或抗焦慮藥之用以及治療癲癇、精神分裂症、阿茲海默症、巴金森氏或杭庭頓氏症、腦部缺血或梗塞。其亦適於治療因過量胺基酸所導致的精神病。

我們可根據 M.A. Stills 等人，於 Eur. J. Pharmacol. 192, 19-24 (1991) 中所述方法進行 [^3H]-CGP-39653 對 NMDA 受體之麩胺酸結合位置的結合試驗。可據 M.B. Baron 等人，於 Eur. J. Pharmacol. 206, 149-154 (1991) 中所述方法進行對 NMDA 受體之甘胺酸結合位置的試驗。可根據 D. Lobner 與 P. Lipton (Neurosci. Lett. 117, 169-174 (1990)) 所述方法決定體外的胺基酸釋放情形。

吾人可藉 U. Ungerstedt 與 G.W. Arbuthnott, Brain Res 24, 485 (1970) 的方法決定對抗巴金森氏症的作用，亦即在半巴金森的大白鼠身上 L-DOPA 誘發的對側的轉動之增強作用。

該化合物特別適合治療或預防中風、並治療或保護免於腦水腫及中樞神經系統之供氧不足的病症，特別是氧不足

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

知

五、發明說明(2)

修正 88年11月3日
補充

本發明係根據欲發現具有用性質的新穎化合物之目標特別是彼可用於製備藥物者。

吾人發現式I的化合物及其生理上可接受的鹽具有益的藥理性質。其顯現對胺基酸受體的結合位置之高親和力，特別是對NMDA受體之甘胺酸、多元胺與/或NMDA結合位置(NMDA=N-甲基-D-天冬胺酸鹽)，因而該化合物適合治療包括腦血管疾病之神經退化性疾病。該新穎的活性化合物亦可做鎮痛劑或抗焦慮藥之用以及治療癲癇、精神分裂症、阿茲海默症、巴金森氏或杭庭頓氏症、腦部缺血或梗塞。其亦適於治療因過量胺基酸所導致的精神病。

我們可根據 M.A. Stills 等人，於 Eur. J. Pharmacol. 192, 19-24 (1991) 中所述方法進行 [³H]-CGP-39653 對 NMDA 受體之麩胺酸結合位置的結合試驗。可據 M.B. Baron 等人，於 Eur. J. Pharmacol. 206, 149-154 (1991) 中所述方法進行對 NMDA 受體之甘胺酸結合位置的試驗。可根據 D. Lobner 與 P. Lipton (Neurosci. Lett. 117, 169-174 (1990)) 所述方法決定體外的胺基酸釋放情形。

吾人可藉 U. Ungerstedt 與 G.W. Arbuthnott, Brain Res 24, 485 (1970) 的方法決定對抗巴金森氏症的作用，亦即在半巴金森的大白鼠身上 L-DOPA 誘發的對側的轉動之增強作用。

該化合物特別適合治療或預防中風、並治療或保護免於腦水腫及中樞神經系統之供氧不足的病症，特別是氧不足

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

知

五、發明說明 (3)

修正
補充

本 87 年 4 月 12 日

或缺氧症。

上面提及的作用亦可另外地以下列參考資料中所述方法決定或調查而得：

J.W. McDonald, F.S. Silverstein 與 M.V. Johnston, Eur. J. Pharmacol. 140, 359 (1987); R. Gill, A.C. Foster 與 G.N. Woodruff, J. Neurosci. 7, 3343 (1987); S.M. Rothmann, J.H. Thurston, R.E. Hauhart, G.D. Clark 與 J.S. Soloman, Neurosci. 21, 73 (1987) 或 M.P. Goldbert, P.-C Pham 與 D.W. Choi, Neurosci. Lett. 80, 11 (1987)。

因此，該代合物可在人與獸醫學中做醫藥活性化合物之用。其亦適於做具有益性質之其他化合物製備時之中間產物。

本發明係關於式 I 的化合物及其鹽類。

A 基團係具 1、2、3、4、5 或 6 個 C 原子之烷基，特別是甲基或乙基但亦可為丙基、異丙基、丁基、異丁基、二級-丁基或三級-丁基。

Hal 基團以 Cl 較佳甚且 F 更佳。

R¹ 基以 H 或 Cl 較佳。

R² 基以未經取代的苄基較佳，2-、3-或 4-氟苄基更佳。

X 基以 -CO- 較佳。

Y 基以 -NH- 較佳，-CH₂- 或 -O- 亦佳。

Z 基以一種鍵結較佳，-CH₂- 亦佳。

五、發明說明 (3)

修正
補充

本 87 年 4 月 12 日

或缺氧症。

上面提及的作用亦可另外地以下列參考資料中所述方法決定或調查而得：

J.W. McDonald, F.S. Silverstein 與 M.V. Johnston, Eur. J. Pharmacol. 140, 359 (1987); R. Gill, A.C. Foster 與 G.N. Woodruff, J. Neurosci. 7, 3343 (1987); S.M. Rothmann, J.H. Thurston, R.E. Hauhart, G.D. Clark 與 J.S. Soloman, Neurosci. 21, 73 (1987) 或 M.P. Goldbert, P.-C Pham 與 D.W. Choi, Neurosci. Lett. 80, 11 (1987)。

因此，該代合物可在人與獸醫學中做醫藥活性化合物之用。其亦適於做具有益性質之其他化合物製備時之中間產物。

本發明係關於式 I 的化合物及其鹽類。

A 基團係具 1、2、3、4、5 或 6 個 C 原子之烷基，特別是甲基或乙基但亦可為丙基、異丙基、丁基、異丁基、二級-丁基或三級-丁基。

Hal 基團以 Cl 較佳甚且 F 更佳。

R¹ 基以 H 或 Cl 較佳。

R² 基以未經取代的苄基較佳，2-、3-或 4-氟苄基更佳。

X 基以 -CO- 較佳。

Y 基以 -NH- 較佳，-CH₂- 或 -O- 亦佳。

Z 基以一種鍵結較佳，-CH₂- 亦佳。

五、發明說明 (4)

修正

補充

本 87 年 4 月 2 日

據此 -X-Y-Z- 基以 -CO-NH- 較佳，-CO-CH₂-CH₂-、-CO-O-CH₂-、-CO-NH-CH₂- 或 -CO-O- 亦佳，再加 -CO-CH₂-。

據此本發明特別關於彼式 I 的化合物，其中至少有一個上面提及的基具一種上述之較佳的意義者。較佳類的化合物亦可以下列式 Ia 至 Ih 表示，其相當於式 I 而且其中未更詳細說明的基團便具式 I 下所給的意義，但其中

在 Ia 中 R¹ 為 H；

在 Ib 中 R¹ 為 H 或 Cl；

在 Ic 中 -X-Y-Z- 為 -CO-NH-、-CO-CH₂-CH₂-、-CO-O-CH₂-、
CO-NH-CH₂- 或 -CO-O-，亦可以是 -CO-CH₂-；

在 Id 中 -X-Y-Z- 為 -CO-NH- 或 -CO-CH₂-CH₂-；

在 Ie 中 -X-Y-Z- 為 -CO-NH- 或 -CO-CH₂-CH₂-；

在 If 中 R¹ 為 H 或 Cl 而且

-X-Y-Z- 為 -CO-NH- 或 -CO-CH₂-CH₂-；

在 Ig 中 R¹ 為 H 或 Cl 而且

-X-Y-Z- 為 -CO-NH- 或 -CO-CH₂-CH₂-；

在 Ih 中 R¹ 為 H 而且 -X-Y-Z- 為 -CO-NH-。

更佳的化合物係彼具式 I' 與 Ia' 至 Ih' 者，其相當於式 I 或 Ia 至 Ih，但其中 R² 為未經取代的苄基。

本發明進一步關於上述式 I 的苄基六氫吡啶衍生物及其

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (4)

修正

補充

本 87 年 4 月 2 日

據此 -X-Y-Z- 基以 -CO-NH- 較佳，-CO-CH₂-CH₂-、-CO-O-CH₂-、-CO-NH-CH₂- 或 -CO-O- 亦佳，再加 -CO-CH₂-。

據此本發明特別關於彼式 I 的化合物，其中至少有一個上面提及的基具一種上述之較佳的意義者。較佳類的化合物亦可以下列式 Ia 至 Ih 表示，其相當於式 I 而且其中未更詳細說明的基團便具式 I 下所給的意義，但其中

在 Ia 中 R¹ 為 H；

在 Ib 中 R¹ 為 H 或 Cl；

在 Ic 中 -X-Y-Z- 為 -CO-NH-、-CO-CH₂-CH₂-、-CO-O-CH₂-、
CO-NH-CH₂- 或 -CO-O-，亦可以是 -CO-CH₂-；

在 Id 中 -X-Y-Z- 為 -CO-NH- 或 -CO-CH₂-CH₂-；

在 Ie 中 -X-Y-Z- 為 -CO-NH- 或 -CO-CH₂-CH₂-；

在 If 中 R¹ 為 H 或 Cl 而且

-X-Y-Z- 為 -CO-NH- 或 -CO-CH₂-CH₂-；

在 Ig 中 R¹ 為 H 或 Cl 而且

-X-Y-Z- 為 -CO-NH- 或 -CO-CH₂-CH₂-；

在 Ih 中 R¹ 為 H 而且 -X-Y-Z- 為 -CO-NH-。

更佳的化合物係彼具式 I' 與 Ia' 至 Ih' 者，其相當於式 I 或 Ia 至 Ih，但其中 R² 為未經取代的苄基。

本發明進一步關於上述式 I 的苄基六氫吡啶衍生物及其

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

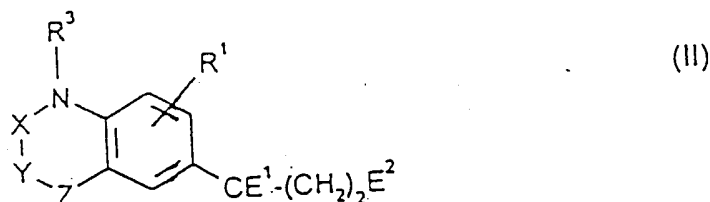
五、發明說明 (5)

修正

補充

本發明 4月2日

鹽類的製備方法，其特徵是在使式II的化合物



其中

E^1 為 O 或 $H+OH$ ，

E^2 為 Cl, Br, I 或一反應性酯化的 OH 基或

E^1 與 E^2 可共同表示一 O 原子

R^1 , R^3 , X, Y 與

Z 具所述的意義，

與式III的化合物反應



其中

R^2 具所述的意義，

與/或將所得之一種式I的鹼經酸處理轉化成其酸加成鹽。

通常製備式I的化合物係採本身即為人熟知的方法，如文獻中所述者(例如在諸如 Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie (Methods of Organic Chemistry)所述之

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

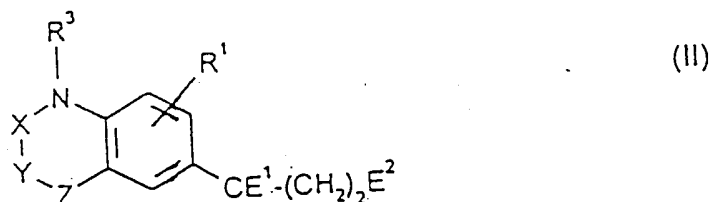
五、發明說明 (5)

修正

補充

本發明 4月2日

鹽類的製備方法，其特徵是在使式II的化合物



其中

E^1 為 O 或 $H+OH$ ，

E^2 為 Cl, Br, I 或一反應性酯化的 OH 基或

E^1 與 E^2 可共同表示一 O 原子

R^1 , R^3 , X, Y 與

Z 具所述的意義，

與式III的化合物反應



其中

R^2 具所述的意義，

與/或將所得之一種式I的鹼經酸處理轉化成其酸加成鹽。

通常製備式I的化合物係採本身即為人熟知的方法，如文獻中所述者(例如在諸如 Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie (Methods of Organic Chemistry)所述之

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (6)

修正
補充 本 88 年 10 月 7 日

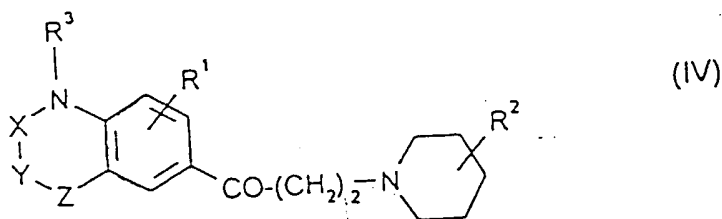
標準操作) Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart 或在 J. March, Adv. Org. Chem., 第三版 J. Wiley & Sons (1985)), 換言之即在已知並適於所述反應的反應條件下。當然亦可採用本身已為人熟知的變法但此文未更以詳述者。

通常起始物係已知者或者可採本身已知的方法製成類似已知物質。必要時, 其亦可就地形成, 因而便可不需將之由反應混合物分離, 但卻可即刻進行進一步反應以生成式 I 的化合物。

另一方面, 亦可能逐步的方式進行反應, 因其可進一步分離中間產物。

下文將就個別變法做更詳盡說明。

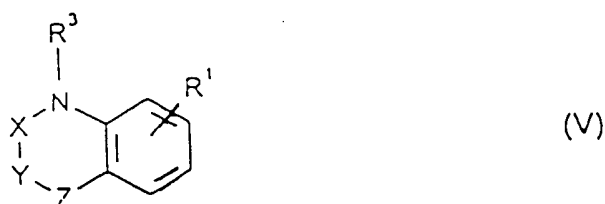
式 I 化合物而其中 B 為 $\begin{array}{c} \text{OH} \\ | \\ \text{—CH—} \end{array}$ 者之製法最好是經由還原含有還原基與/或另外的鍵結之適當的前驅物行之。其又以由式 IV 之對應的酮類製成較佳。



其中

R¹、R²、R³、X、Y與Z具有式 I 之下所述的意義。

其與式 I 所定義的酮可經由例如該類化合物, 其已知通常係為式 V 者



五、發明說明 (6)

修正
補充 本 88 年 10 月 7 日

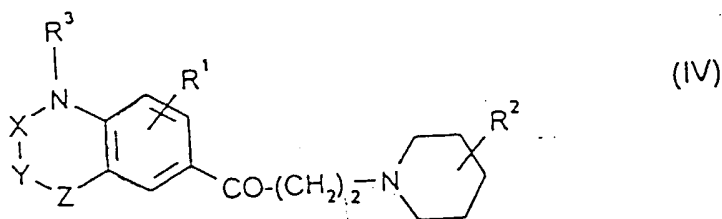
標準操作) Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart 或在 J. March, Adv. Org. Chem., 第三版 J. Wiley & Sons (1985)), 換言之即在已知並適於所述反應的反應條件下。當然亦可採用本身已為人熟知的變法但此文未更以詳述者。

通常起始物係已知者或者可採本身已知的方法製成類似已知物質。必要時, 其亦可就地形成, 因而便可不需將之由反應混合物分離, 但卻可即刻進行進一步反應以生成式 I 的化合物。

另一方面, 亦可能逐步的方式進行反應, 因其可進一步分離中間產物。

下文將就個別變法做更詳盡說明。

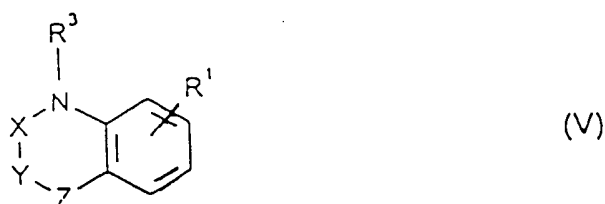
式 I 化合物而其中 B 為 $\begin{array}{c} \text{OH} \\ | \\ \text{—CH—} \end{array}$ 者之製法最好是經由還原含有還原基與/或另外的鍵結之適當的前驅物行之。其又以由式 IV 之對應的酮類製成較佳。



其中

R¹、R²、R³、X、Y與Z具有式 I 之下所述的意義。

其與式 I 所定義的酮可經由例如該類化合物, 其已知通常係為式 V 者



五、發明說明(8)

正
補充 本88年10月7日

相同結果，特別是使用 *Candida* 或 *Rhodotorula* 屬，例如 *Rhodotorula mucilaginosa* 的情形。

式 I 化合物而其中 B 為 $\begin{array}{c} \text{OH} \\ | \\ \text{—CH—} \end{array}$ 者亦可經由式 II 之環氧化物或鹵代醇與式 III 之 2-、3-或 4-R²-六氫吡啶反應而取得。

式 II 的起始物質可經由例如式 V 化合物之所謂的 Friedel-Crafts 鹼化反應而得，而且若適合時，可行後續的還原反應並且必要時經過氧化物形成反應消除 HCl。

通常式 III 化合物係已知且可由市面購得。

式 II 與式 III 的反應在含或不含所述的某種溶劑，含或不含縮合劑，例如鹼，溫度 -20~200° 間(以 0~100° 較佳)可很方便地進行。適合的鹼係例如鹼金屬氫氧化物諸如 NaOH、或 KOH，鹼金屬碳酸鹽諸如 Na₂CO₃ 或 K₂CO₃ 或三級胺諸如三乙胺或吡啶。做溶劑者以乙醇較佳而鹼則係三乙胺。

使用酸可將式 I 的鹼轉化成相關的酸加成鹽，對於此反應，適當的酸係彼會生成生理可接受的鹽者。因而可用無機酸，例如硫酸、硝酸、鹵酸諸如氫氯酸或氫溴酸、磷酸諸如正磷酸、胺基磺酸亦可用有機酸特別是脂肪酸、脂環酸、芳香脂肪酸、芳香或雜環的單或多元羧酸、磺酸或硫酸例如蟻(甲)酸、乙酸、丙酸、三甲基乙酸、二乙基乙酸、丙二酸、琥珀酸、庚二酸、反丁烯二酸、順丁烯二酸、乳酸、酒石酸、蘋果酸、苯甲酸、水楊酸、2-或3-苯基丙酸、檸檬酸、葡萄糖酸、抗壞血酸、菸鹼酸、異菸鹼酸、甲烷或乙烷磺酸、乙烷二磺酸、2-羥基乙烷磺酸、苯磺

五、發明說明(7)

與適合的終端帶氯之烷羰基氯化物，特別是與氯乙醯基氯化物、1-氯丙基氯化物或與1-氯丁基氯化物之Friedel-Crafts醯化反應，其後再與式III之2-，3-或4-R²-六氫吡啶反應而得。

適當的還原劑較佳者為可催化活化的或原生的氫而且亦可為複合金屬氫化物，例如鹼金屬鋁氫化物或鹼金屬硼氫化物。

適當的催化氫化催化劑以貴重金屬催化劑較佳，諸如鉑或鈀，其可存於諸如碳之支撐物上，亦可為雷尼金屬諸如雷尼鎳或銅/鉻氧化物。氫化以在0~200巴進行較佳，溫度為0-150°特別是15~100°。

適當的溶劑係例如醇類諸如甲醇、乙醇或異丙醇，醚類，諸如四氫呋喃(THF)或甲基三級-丁醚，酯類諸如乙酸乙酯、醯胺類諸如二甲基甲醯胺(DMF)或砜類，諸如二甲砜(DMSO)。

以複合金屬氫化物特別是NaBH₄還原IV的酮較佳。此又以在醇類諸如甲醇中，溫度0~30°之間(以5~15°間較佳)進行較方便。在起始物溶解度較差的情形，我們建議再加額外的溶劑，諸如THF。還原劑以使用過量者較方便，例如莫耳數比為1:1。

在IV的酮之還原反應，通常會生成二表異構物羥基化合物的混合物。若使用掌型還原劑，例如(+)-或(-)-β-氯二異松莪烯硼，亦可產生某一表異構物占多數或只生成其一的情形。以適於此目的利用微生物進行還原反應亦會發生

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

修正
補充
本88年10月7日

五、發明說明(9)

酸、對甲苯磺酸、苯單-與雙磺酸與十二烷硫酸。具生理可接受的酸之鹽例如苦味酸鹽可用以純化式I的化合物。

必要時可將式I的游離鹼經強鹼諸如氫氧化鈉或鉀或若是碳酸鈉或鉀處理由其鹽中釋出。

若 R^2 為 2-或 3-苄基而 B 為 $\begin{array}{c} \text{OH} \\ | \\ \text{—CH—} \end{array}$ 則式I的化合物至少有兩個不對稱中心。因此，製備可得消旋的混合物；若使用具光活性的起始物時替代地會生成具光活性的型式。經由例如自惰性溶劑中再結晶可將個別的消旋物自消旋物中分離出。必要時可將所得消旋物經由本身已為人熟知的方法機械地或化學地分成其對映體。立體異構物以經由與光活性的解旋劑反應由消旋物形成者較佳。適當的解旋劑為例如光活性的酸、諸如 D-與 L-型的酒石酸、二苯甲基酒石酸、二乙醯基酒石酸、樟腦磺酸、杏仁酸、蘋果酸或乳酸。我們可用本身已為人熟知的方法分離不同型式的立體異構物，例如經由分段結晶，而且可由本身已為人熟知的方法將式I的光活性化合物自立體異構物中釋放出來。

本發明亦關於利用式I化合物及其生理可接受的鹽以生產醫藥製劑，特別係彼經非化學途徑者。本文中，可將其製成適當的劑量型式加上至少一種固體、液體與/或半固體賦型劑或輔助劑且若合適的話可結合其他的一或多種活性化合物。

本發明亦關於醫藥製劑，其係含有至少一種式I的化合物與/或其生理可接受的鹽。

吾人可使用這些製劑於人體或獸醫學中。可能的載體係

五、發明說明(8)

正
補充 本88年10月7日

相同結果，特別是使用 *Candida* 或 *Rhodotorula* 屬，例如 *Rhodotorula mucilaginosa* 的情形。

式 I 化合物而其中 B 為 $\begin{array}{c} \text{OH} \\ | \\ \text{—CH—} \end{array}$ 者亦可經由式 II 之環氧化物或鹵代醇與式 III 之 2-、3-或 4-R²-六氫吡啶反應而取得。

式 II 的起始物質可經由例如式 V 化合物之所謂的 Friedel-Crafts 鹼化反應而得，而且若適合時，可行後續的還原反應並且必要時經過氧化物形成反應消除 HCl。

通常式 III 化合物係已知且可由市面購得。

式 II 與式 III 的反應在含或不含所述的某種溶劑，含或不含縮合劑，例如鹼，溫度 -20~200° 間(以 0~100° 較佳)可很方便地進行。適合的鹼係例如鹼金屬氫氧化物諸如 NaOH、或 KOH，鹼金屬碳酸鹽諸如 Na₂CO₃ 或 K₂CO₃ 或三級胺諸如三乙胺或吡啶。做溶劑者以乙醇較佳而鹼則係三乙胺。

使用酸可將式 I 的鹼轉化成相關的酸加成鹽，對於此反應，適當的酸係彼會生成生理可接受的鹽者。因而可用無機酸，例如硫酸、硝酸、鹵酸諸如氫氯酸或氫溴酸、磷酸諸如正磷酸、胺基磺酸亦可用有機酸特別是脂肪酸、脂環酸、芳香脂肪酸、芳香或雜環的單或多元羧酸、磺酸或硫酸例如蟻(甲)酸、乙酸、丙酸、三甲基乙酸、二乙基乙酸、丙二酸、琥珀酸、庚二酸、反丁烯二酸、順丁烯二酸、乳酸、酒石酸、蘋果酸、苯甲酸、水楊酸、2-或3-苯基丙酸、檸檬酸、葡萄糖酸、抗壞血酸、菸鹼酸、異菸鹼酸、甲烷或乙烷磺酸、乙烷二磺酸、2-羥基乙烷磺酸、苯磺

五、發明說明 (16)

補充

87年4月2日

6-(2-(3-苄基六氫吡啶基)-1-羥基乙基)-8-氯-1,2,3,4-四氫-4,4-二甲基喹啉-2-酮

6-(2-(3S-苄基六氫吡啶基)-1-羥基乙基)-8-氯-1,2,3,4-四氫-4,4-二甲基喹啉-2-酮

6-(2-(3R-苄基六氫吡啶基)-1-羥基乙基)-8-氯-1,2,3,4-四氫-4,4-二甲基喹啉-2-酮

6-(2-(3-苄基六氫吡啶基)-1-羥基乙基)-5-氯-1,2,3,4-四氫-4,4-二甲基喹啉-2-酮

6-(2-(3S-苄基六氫吡啶基)-1-羥基乙基)-5-氯-1,2,3,4-四氫-4,4-二甲基喹啉-2-酮

6-(2-(3R-苄基六氫吡啶基)-1-羥基乙基)-5-氯-1,2,3,4-四氫-4,4-二甲基喹啉-2-酮

6-(2-(3-苄基六氫吡啶基)-1-羥基乙基)-1,2-二氫-4H-3,1-苯并呔啶-2-酮

6-(2-(3S-苄基六氫吡啶基)-1-羥基乙基)-1,2-二氫-4H-3,1-苯并呔啶-2-酮

6-(2-(3R-苄基六氫吡啶基)-1-羥基乙基)-1,2-二氫-4H-3,1-苯并呔啶-2-酮

6-(2-(3-苄基六氫吡啶基)-1-羥基乙基)-1,2,3,4-四氫喹啉-2-酮

6-(2-(3S-苄基六氫吡啶基)-1-羥基乙基)-1,2,3,4-四氫喹啉-2-酮，熔點 157-160°； $[\alpha] +29.7^\circ$ ；

6-(2-(3R-苄基六氫吡啶基)-1-羥基乙基)-1,2,3,4-四氫喹啉-2-酮，熔點 158-162°； $[\alpha] -27.9^\circ$ ；

修正
補充
本88年10月7日

五、發明說明(9)

酸、對甲苯磺酸、苯單-與雙磺酸與十二烷硫酸。具生理可接受的酸之鹽例如苦味酸鹽可用以純化式I的化合物。

必要時可將式I的游離鹼經強鹼諸如氫氧化鈉或鉀或若是碳酸鈉或鉀處理由其鹽中釋出。

若 R^2 為 2-或 3-苄基而 B 為 $\begin{array}{c} \text{OH} \\ | \\ \text{—CH—} \end{array}$ 則式I的化合物至少有兩個不對稱中心。因此，製備可得消旋的混合物；若使用具光活性的起始物時替代地會生成具光活性的型式。經由例如自惰性溶劑中再結晶可將個別的消旋物自消旋物中分離出。必要時可將所得消旋物經由本身已為人熟知的方法機械地或化學地分成其對映體。立體異構物以經由與光活性的解旋劑反應由消旋物形成者較佳。適當的解旋劑為例如光活性的酸、諸如 D-與 L-型的酒石酸、二苯甲基酒石酸、二乙醯基酒石酸、樟腦磺酸、杏仁酸、蘋果酸或乳酸。我們可用本身已為人熟知的方法分離不同型式的立體異構物，例如經由分段結晶，而且可由本身已為人熟知的方法將式I的光活性化合物自立體異構物中釋放出來。

本發明亦關於利用式I化合物及其生理可接受的鹽以生產醫藥製劑，特別係彼經非化學途徑者。本文中，可將其製成適當的劑量型式加上至少一種固體、液體與/或半固體賦型劑或輔助劑且若合適的話可結合其他的一或多種活性化合物。

本發明亦關於醫藥製劑，其係含有至少一種式I的化合物與/或其生理可接受的鹽。

吾人可使用這些製劑於人體或獸醫學中。可能的載體係

五、發明說明(10)

適於腸的(例如口服)或非經腸施用或局部施用但不與該新穎化合物反應的有機或無機物,例如水、蔬菜油、苧醇、烷二醇、聚乙二醇、三乙酸甘油酯、明膠、碳水化合物諸如乳糖或澱粉、硬脂酸鎂、滑石與凡士林。口服時特別可用錠劑、藥片、塗覆錠劑、膠囊、粉末、顆粒、糖漿、漿汁或滴液;直腸施用時則使用栓劑,非經腸施用時則使用溶液、以油性或水性溶液較佳亦可用懸浮液、乳化液或植入劑,局部施用時則使用油膏、乳霜或粉末。亦可冷凍乾燥該新穎的化合物並利用所得之冷凍乾燥物於例如生產注射製劑。上述製劑可經滅菌與/或可含有輔助劑諸如潤滑劑、防腐劑、安定劑與/或溼潤劑、乳化劑、改變滲透壓的鹽、緩衝物質、著色劑、增味劑與/或芳香物質。必要時亦可含有一或多種其他活性化合物例如一或多種維生素。

我們可使用式I的化合物及其生理可接受的鹽以控制疾病特別是疼痛的病徵,但亦可減少因局部缺血造成的傷害。該化合物特別適於治療神經退化性疾病或因NMDA受體的甘胺酸、多元胺或麩胺酸結合位置功能不良造成的疾病。

通常根據本發明的物質施用時的劑量以介於約1~500毫克較佳,特別是每單位劑量介於5~100毫克。每日劑量以介於約0.02~10毫克/公斤體重較佳。然而,對每一接受治療病人的特定劑量視不同的因素而定,例如所有之特定化合物的效力、年齡、體重、通常的健康狀況與性別、膳

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(11)

食情形、時間與施用途徑，排泄率，醫藥組合與所欲治療的特定疾病之嚴重性。口服較佳。

此前與此後所示的全部溫度皆為攝氏。百分比為重量百分比。"S"與"R"的符合若未特加說明皆係指六氫吡啶環之不對稱性C原子。

下列實例中"習慣的操作法"意指：需要時，添加水或稀氫氧化鈉溶液，混合物經二氯甲烷萃取，分離有機層，經硫酸鈉脫水、過濾並蒸乾，殘渣經矽膠色析與/或結晶法加以純化。

$[\alpha] = [\alpha]_D^{20}$, $c = 1$ (DMSO)。

實例1

將36.2克1,2,3,4-四氫-6-(2-(3-苄基六氫吡啶基)-1-氧乙基)喹啉-2-酮之725毫升甲醇的溶液("A"，消旋物，經1,2,3,4-四氫-喹啉-2-酮與氯乙醯氯/ AlCl_3 /DMF反應生成6-氯乙醯基-1,2,3,4-四氫喹啉-2-酮("B")並於其後與含三乙胺之(消旋的)3-苄基-六氫吡啶的乙醇溶液反應而得)以3.8克 NaBH_4 處理，然後於 10° 攪拌2小時。經習慣操作法(氫氧化鈉溶液/二氯甲烷)生成6-(2-(3-苄基六氫吡啶基)-1-羥基乙基)-1,2,3,4-四氫喹啉-2-酮，消旋物("C")。

下列係利用 NaBH_4 以類似方法：

得自(S)-"A" (熔點 $155-157^\circ$ ， $[\alpha] + 18.8$ ，可由"B"與3S-苄基六氫吡啶而得)：

(S)-"C"鹽酸鹽，熔點 $209-211^\circ$ ， $[\alpha] + 30.4^\circ$ ；

得自(R)-"A" (可由"B"與3R-苄基六氫吡啶而得)：

五、發明說明(12)

(R)-"C"，熔點136-138°鹽酸鹽，熔點209-211°， $[\alpha]$
-37.5°，

得自 1,2,3,4-四氫-6-(2-(2-苄基六氫吡啶)-1-氧乙基)喹啉-
2-酮("D"；消旋物，可由"B"與2-苄基六氫吡啶反應而得)：

6-(2-(2-苄基六氫吡啶)-1-羥基乙基)-1,2,3,4-四氫喹啉-
2-酮，消旋物("E")；

得自 (S*)-"D" (可由"B"與2S*-苄基六氫吡啶而得)：

(S*)-"E"，樹脂；

得自 (R*)-"D" (可由"B"與2R*-苄基六氫吡啶而得)：

(S*)-"E"，樹脂；

得自 7-(2-(3-苄基六氫吡啶)-1-氧乙基)-2,3-二氫-1,4-苯并
喹啉-3-酮("F"；經2,3-二氫-1,4-苯并喹啉-3-酮與氯乙醯氯
反應生成7-氯乙醯-2,3-二氫-4H-1,4-苯并喹啉-3-酮("G")，
然後與3-苄基-六氫吡啶反應而得)：

7-(2-(3-苄基六氫吡啶)-1-羥基乙基)-2,3-二氫-4H-1,4-
苯并喹啉-3-酮，消旋物("H")；

得自 (S)-"F" (可由"G"與3S-苄基六氫吡啶而得)：

(S)-"H"，鹽酸鹽，非結晶，130°分解， $[\alpha]$ +25°；

得自 (R)-"F" (可由"G"與3R-苄基六氫吡啶而得)：

(R)-"H"，鹽酸鹽，非結晶，117°分解， $[\alpha]$ -24.5°；

得自 7-(2-(2-苄基六氫吡啶)-1-氧乙基)-2,3-二氫-4H-1,4-
苯并喹啉-3-酮("I"，消旋物，可由"G"與2-苄基六氫吡啶的
反應而得)：

7-(2-(2-苄基六氫吡啶)-1-羥基乙基)-2,3-二氫-4H-1,4-

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(13)

苯并喹啉-3-酮，消旋物("J")；

得自 (S*)-"I" (可由"G"與2S*-苄基六氫吡啶而得)：

(S*)-"J"，熔點132-135°； $[\alpha]$ -26.0°；

得自 (R*)-"I" (可由"G"與2R*-苄基六氫吡啶而得)：

(R*)-"J"，熔點135°(分解)； $[\alpha]$ +27.0°；

得自 5-(2-(3-苄基六氫吡啶)-1-氧乙基)-2,3-二氫-苯并咪唑-2-酮("K"；可經2,3-二氫苯并咪唑-2-酮與氯乙醯氯反應生成5-氯乙醯基-2,3-二氫-苯并咪唑-2-酮("L")，然後與3-苄基六氫吡啶反應而得)：

5-(2-(3-苄基六氫吡啶基)-1-羥基乙基)-2,3-二氫苯并咪唑-2-酮，消旋物("M")；

得自 (S)-"K" (可由"L"與3S-苄基六氫吡啶而得)：

(S)-"M"，熔點164-167°， $[\alpha]$ +30.7°；

得自 (R)-"K" (可由"L"與3R-苄基六氫吡啶而得)：

(R)-"M"，熔點163-166°， $[\alpha]$ -31.7°；

得自 5-(2-(2-苄基六氫吡啶基)-1-氧乙基)-2,3-二氫-苯并咪唑-2-酮("N"；可經"L"2-苄基六氫吡啶反應而得)：

5-(2-(2-苄基六氫吡啶基)-1-羥基乙基)-2,3-二氫苯并咪唑-2-酮，消旋物("O")；

得自 (S*)-"N" (可由"L"與2S*-苄基六氫吡啶而得)：

(S*)-"O"；

得自 (R*)-"N" (可由"L"與2R*-苄基六氫吡啶而得)：

(R*)-"O"；

得自 6-(2-(3-苄基六氫吡啶基)-1-氧乙基)-2,3-二氫-苯并

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (14)

嘮唑-2-酮("P"; 可藉 2,3-二氫苯并嘮唑-2-酮與氯乙醯氯反應生成 6-氯乙醯-2,3-二氫苯并嘮唑-2-酮("Q"), 然後與 3-苄基六氫吡啶反應而得):

6-(2-(3-苄基六氫吡啶基)-1-羥基乙基)-2,3-二氫苯并嘮唑-2-酮, 消旋物("R");

得自 (S)-"P" (可由 "Q" 與 3S-苄基六氫吡啶而得):

(S)-"R", 非結晶, 159° 分解, $[\alpha] +23.8^\circ$;

得自 (R)-"P" (可由 "Q" 與 3R-苄基六氫吡啶而得):

(R)-"R", 非結晶, 142° 分解, $[\alpha] -24.0^\circ$ 。

實例 2

類似實例 1, 以 NaBH_4 還原下列的酮

6-(2-(3-苄基六氫吡啶基)-1-氧乙基)-7-氯-1,2,3,4-四氫喹啉-2-酮

6-(2-(3-苄基六氫吡啶基)-1-氧乙基)-7-氯-1,2,3,4-四氫-4,4-二甲基喹啉-2-酮

6-(2-(2-苄基六氫吡啶基)-1-氧乙基)-7-氯-1,2,3,4-四氫-4,4-二甲基喹啉-2-酮

6-(2-(3-苄基六氫吡啶基)-1-氧乙基)-8-氯-1,2,3,4-四氫-4,4-二甲基喹啉-2-酮

6-(2-(3-苄基六氫吡啶基)-1-氧乙基)-5-氯-1,2,3,4-四氫-4,4-二甲基喹啉-2-酮

6-(2-(3-苄基六氫吡啶基)-1-氧乙基)-1,2-二氫-4H-3,1-苯并嘮唑-2-酮

6-(2-(3-苄基六氫吡啶基)-1-氧乙基)-1,2,3,4-四氫喹啉-

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (15)

2-酮

6-(2-(3-苄基六氫吡啶基)-1-氧乙基)-2,3-二氫-苯并噻唑-

2-酮

或其鏡像生成下列化合物：

6-(2-(3-苄基六氫吡啶基)-1-羥基乙基)-7-氯-1,2,3,4-四氫
喹啉-2-酮

6-(2-(3S-苄基六氫吡啶基)-1-羥基乙基)-7-氯-1,2,3,4-四氫
喹啉-2-酮

6-(2-(3R-苄基六氫吡啶基)-1-羥基乙基)-7-氯-1,2,3,4-四
氫喹啉-2-酮

6-(2-(3-苄基六氫吡啶基)-1-羥基乙基)-7-氯-1,2,3,4-四氫-
4,4-二甲基喹啉-2-酮

6-(2-(3S-苄基六氫吡啶基)-1-羥基乙基)-7-氯-1,2,3,4-四氫
-4,4-二甲基喹啉-2-酮，鹽酸鹽，熔點 221-222°， $[\alpha]$ +46.8
。

6-(2-(3R-苄基六氫吡啶基)-1-羥基乙基)-7-氯-1,2,3,4-四
氫-4,4-二甲基喹啉-2-酮，鹽酸鹽，熔點 201-203°， $[\alpha]$
-29.1°

6-(2-(2-苄基六氫吡啶基)-1-羥基乙基)-7-氯-1,2,3,4-四氫-
4,4-二甲基喹啉-2-酮

6-(2-(2S*-苄基六氫吡啶基)-1-羥基乙基)-7-氯-1,2,3,4-四
氫-4,4-二甲基喹啉-2-酮

6-(2-(2R*-苄基六氫吡啶基)-1-羥基乙基)-7-氯-1,2,3,4-四
氫-4,4-二甲基喹啉-2-酮

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (16)

補充

87年4月2日

6-(2-(3-苄基六氫吡啶基)-1-羥基乙基)-8-氯-1,2,3,4-四氫-4,4-二甲基喹啉-2-酮

6-(2-(3S-苄基六氫吡啶基)-1-羥基乙基)-8-氯-1,2,3,4-四氫-4,4-二甲基喹啉-2-酮

6-(2-(3R-苄基六氫吡啶基)-1-羥基乙基)-8-氯-1,2,3,4-四氫-4,4-二甲基喹啉-2-酮

6-(2-(3-苄基六氫吡啶基)-1-羥基乙基)-5-氯-1,2,3,4-四氫-4,4-二甲基喹啉-2-酮

6-(2-(3S-苄基六氫吡啶基)-1-羥基乙基)-5-氯-1,2,3,4-四氫-4,4-二甲基喹啉-2-酮

6-(2-(3R-苄基六氫吡啶基)-1-羥基乙基)-5-氯-1,2,3,4-四氫-4,4-二甲基喹啉-2-酮

6-(2-(3-苄基六氫吡啶基)-1-羥基乙基)-1,2-二氫-4H-3,1-苯并嘔唑-2-酮

6-(2-(3S-苄基六氫吡啶基)-1-羥基乙基)-1,2-二氫-4H-3,1-苯并嘔唑-2-酮

6-(2-(3R-苄基六氫吡啶基)-1-羥基乙基)-1,2-二氫-4H-3,1-苯并嘔唑-2-酮

6-(2-(3-苄基六氫吡啶基)-1-羥基乙基)-1,2,3,4-四氫喹啉-2-酮

6-(2-(3S-苄基六氫吡啶基)-1-羥基乙基)-1,2,3,4-四氫喹啉-2-酮，熔點 157-160°； $[\alpha] +29.7^\circ$ ；

6-(2-(3R-苄基六氫吡啶基)-1-羥基乙基)-1,2,3,4-四氫喹啉-2-酮，熔點 158-162°； $[\alpha] -27.9^\circ$ ；

五、發明說明(17)

6-(2-(3-苄基六氫吡啶基)-1-羥基乙基)-2,3-二氫苯并噻唑-2-酮

6-(2-(3S-苄基六氫吡啶基)-1-羥基乙基)-2,3-二氫苯并噻唑-2-酮

6-(2-(3R-苄基六氫吡啶基)-1-羥基乙基)-2,3-二氫苯并噻唑-2-酮

實例3

將溶於20毫升乙醚的7.1克(+)- β -氯二異松莧烯硼溶液於氮氣下冷卻至 -70°C 並以攪拌逐滴加入溶於15毫升THF的1克(S)-"A"溶液加以處理。進一步攪拌該混合物2小時，令其靜置16小時並經水/甲醇氫氯酸處理之回至室溫。分離不同的層，並以乙烷洗水層且以NaSH處理成鹼性，通常的操作後生成6-(2-(3S-苄基六氫吡啶基)-1R*-羥基乙基)-1,2,3,4-四氫喹啉-2-酮鹽酸鹽，熔點： $218-219^{\circ}$ (分解)。

類似地由(S)-"A"與(-)- β -氯二異松莧烯硼起始生成6-(2-(3S-苄基六氫吡啶基)-1S*-羥基乙基)-1,2,3,4-四氫喹啉-2-酮，鹽酸鹽，熔點： $221-223^{\circ}$ 。

實例4

將100毫克(S)-"A"的10毫升乙醇溶液加至培養中之包含1%酵母萃取物，2%酪蛋白的蛋白朊，2%葡萄糖與0.1% KH_2PO_4 之1000毫升的 *Rhodotorula mucilaginosa* 的培養液中。保溫該混合物於 28° 並連結振盪72小時，通常的操作程序後生成6-(2-(3S-苄基六氫吡啶基)-1S*-羥基乙基)-1,2,3,4-四氫喹啉-2-酮，鹽酸鹽，熔點： $221-223^{\circ}$ 。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (18)

實例 5

將 18.9 克 1,2,3,4-四氫-6-氧烷基喹啉-2-酮(經以 NaBH_4 還原 "B", 生成 6-(2-氯-1-羥基乙基)-1,2,3,4-四氫喹啉-2-酮並於其後以三乙胺的乙醇溶液處理而得), 17.5 克 3R-苄基六氫吡啶、15 克三乙胺與 1000 毫升乙醇的混合物煮沸 2 小時。冷卻後, 通常的操作程序生成 6-(2-(3R-苄基六氫吡啶基)-1-羥基乙基-1,2,3,4-四氫喹啉-2-酮((R)-"C"), 熔點: 136-138 °。

實例 6

6-(3-氯-1-氧丙基)-1,2,3,4-四氫喹啉-2-酮

溶 20 克氯化鋰(0.15 莫耳)於 100 毫升二氯甲烷中。在不逾 20°C 條件下攪拌中分批加入 7.43 克之 1,2,3,4-四氫喹啉-2-酮(0.05 莫耳)。其後, 將因此所得的反應混合物攪拌 30 分鐘。然後在最高 25°C 條件下將含 6.98 克 3-氯丙基氯(0.055 莫耳)及 50 毫升二氯甲烷的溶液攪拌中逐滴加入此混合物中, 其後再進一步攪拌混合物 1 小時。反應完成後將所得反應混合物攪拌入 300 克的冰中, 經抽器濾出沈澱物並以大量水及少量的甲醇洗之。反應後生成比起始物具稍高極性的產物, 其可經使用包含 95:5 之氯仿和甲醇混合物之溶離物的薄層色析法加以分離。產率: 11.37 克的 6-(3-氯-1-氧丙基)-1,2,3,4-四氫喹啉-2-酮(理論值的 95.3%), 熔點: >270 °C。

實例 7

5-(3-氯-1-氧丙基)-6-氯-2,3-二氫苯并咪唑-2-酮

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (19)

起先先將44.68克氯化鋁(0.335莫耳)倒入反應燒瓶中。攪拌下較慢地將4.9毫升DMF逐滴加入，溫度升至約56°C。加6.9毫升3-氯丙基氯(0.072莫耳)至此混合物。然後緩慢地分批加以8.07克之6-氯-2,3-二氫苯并咪唑-2-酮(0.048莫耳)並以80°C攪拌該混合物1小時。完成反應後，將反應混合物攪拌入400克冰中，並經抽氣濾出沈澱並以大量水及少量丙酮洗之。反應生成稍不具極性的產物，其可經使用包含9:1比例之氯仿與甲醇混合物溶離之薄層色析加以分離。產率:9.72克的5-(3-氯-1-氧丙基)-6-氯-2,3-二氫苯并咪唑-2-酮(理論值的78.2%)，熔點:201-204°C。

實例 8

6-{3-[4-(4-氯苄基)-1-六氫吡啶基]-1-氧丙基}-1,2,3,4-四氫喹唑啉-2-酮

將2.39克6-(3-氯-1-氧丙基)-1,2,3,4-四氫喹唑啉-2-酮(0.01莫耳)、40毫升乙腈、2.30克4-(4-氯苄基)六氫吡啶(0.01莫耳)與4.05克三乙胺(0.04莫耳)於室溫攪拌2小時。該產物生成比4-(4-(氯苄基)六氫吡啶稍不具極性的產物，其可經使用包含9:1比例之氯仿與甲醇混合物之溶離液經薄層色析加以分離。反應完成後，以水稀釋反應混合物並經抽氣濾出沉澱物然後水洗。其後經矽膠管柱色析純化所得產物，藉此可得無色結晶型式的反應產物，將之甲醇/乙醚混合物再結晶。產率:2.43克之6-{3-[4-(4-氯苄基)-1-六氫吡啶基]-1-氧丙基}-1,2,3,4-四氫喹唑啉-2-酮(理論值的61.5%)，熔點206-208°C。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (20)

下列化合物係另外地以類似方法製成：

得自 5-(3-氯-1-氧丙基)-2,3-二氫-1H-苯并咪唑-2-酮與 4-(4-氯苄基)-六氫吡啶

5-{3-[4-(4-氯苄基)六氫吡啶基]-1-氧丙基}-2,3-二氫-1H-苯并咪唑-2-酮，熔點 187-190°C

得自 5-(3-氯-1-氧丙基)-2,3-二氫吡啶-2-酮與 4-(4-氯苄基)六氫吡啶

5-{3-[4-(4-氯苄基)-1-六氫吡啶基]-1-氧丙基}-3,3-二氫吡啶-2-酮，熔點 172-173°C

得自 7-氯-6-(3-氯-1-氧丙基)-1,2,3,4-四氫喹啉-2-酮與 4-(4-氯苄基)六氫吡啶

6-(3-(4-(4-氯苄基)-1-六氫吡啶基)-1-氧丙基)-7-氯-1,2,3,4-四氫喹啉-2-酮，熔點 151-156°C。

得自 5-氯-6-(3-氯-1-氧丙基)-1H-2,3-二氫苯并咪唑-2-酮與 4-(4-氯苄基)六氫吡啶

5-[3-[4-(4-氯苄基)-1-六氫吡啶基]-1-氧丙基]-6-氯-2,3-二氫-1H-苯并咪唑-2-酮，熔點 197-199°C。

得自 6-(3-氯-1-氧丙基)-3-甲基-2,3-二氫苯并噁唑-2-酮與 4-苄基六氫吡啶

6-[3-(4-苄基-1-六氫吡啶基)-1-氧丙基]-2,3-二氫-3-甲基苯并噁唑-2-，熔點 131-132°C。

得自 7-氯-6-(2-氯-1-氧丙基)-1,2,3,4-四氫喹啉-2-酮與 4-苄基六氫吡啶

6-(3-(4-苄基-1-六氫吡啶基)-1-氧丙基)-7-氯-1,2,3,4-四

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(21)

氮嗉啉-2-酮，熔點146-147°C。

實例9

6-{3-4-(4-氟苄基)-1-六氮吡啶基-1-羥基丙基}-1,2,3,4-四氮嗉啉-2-酮

將1.60克6-{3-[4-(4-氟苄基)-1-六氮吡啶基]-1-氧丙基}-1,2,3,4-四氮嗉啉-2-酮(0.00405莫耳)懸浮於20毫升甲醇，在攪拌並以冰/水混合物冷卻時，逐步加入0.15克之 NaBH_4 (0.00405莫耳)。其後於室溫攪拌該混合物16小時。為完成起始材料的反應其後更少量少量地加入 NaBH_4 。然後以約50毫升的水稀釋反應混合物，並經抽氣濾出沈澱物水洗並經甲醇/水混合物再結晶。產率:1.11克之6-{3-[4-(4-氟苄基)-1-六氮吡啶基]-1-羥基丙基}-1,2,3,4-四氮嗉啉-2-酮(理論值的68.9%)，熔點:183-185°C。

下列化合物係另外地以類似方法製成:

得自7-(3-(4-苄基-1-六氮吡啶基)-1-氧丙基-3,4-二氮-2H-1,4-苯并嘔啉-3-酮與 NaBH_4

7-(3-(4-苄基-1-六氮吡啶基)-1-羥基丙基)-3,4-二氮-2H-1,4-苯并嘔啉-3-酮，熔點182-183°C

得自(-)-5-{3-[(3R)-3-苄基六氮吡啶基]-1-氧丙基}-2,3-二氮-1H-苯并咪唑-2-酮與 NaBH_4

(-)-5-{3-[(3R)-3-苄基六氮吡啶基]-1-羥基丙基}-2,3-二氮-1H-苯并咪唑-2-酮，95°C分解

得自(+)-5-{3-[(3S)-3-苄基六氮吡啶基]-1-氧丙基}-2,3-二氮-1H-苯并咪唑-2-酮與 NaBH_4

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (22)

(+)-5-{3-[(3S)-3-苄基六氫吡啶基]-1-羥基丙基}-2,3-二氫-1H-苯并咪唑-2-酮，96°C 分解

得自 5-[3-(4-苄基六氫吡啶基)-1-氧丙基]-2,3-二氫吡啶-2-酮與 NaBH₄

5-[3-(4-苄基六氫吡啶基)-1-羥基丙基]-2,3-二氫吡啶-2-酮，熔點 127-129°C

得自 (-)-5-{3-[(3R)-2-苄基六氫吡啶基]-1-氧丙基}-2,3-二氫吡啶-2-酮與 NaBH₄

(-)-5-{3-[(3R)-2-苄基六氫吡啶基]-1-羥基丙基}-2,3-二氫吡啶-2-酮，熔點 160-164°C

得自 (+)-5-{3-[(3S)-3-苄基六氫吡啶基]-1-氧丙基}-2,3-二氫吡啶-2-酮與 NaBH₄

(+)-5-{3-[(3S)-3-苄基六氫吡啶基]-1-羥基丙基}-2,3-二氫吡啶-2-酮，熔點 160-164°C

得自 6-[3-(4-苄基-1-六氫吡啶基)-1-氧丙基]-1,2,3,4-四氫喹啉-2-酮與 NaBH₄

6-[3-(4-苄基-1-六氫吡啶基)-1-羥基丙基]-1,2,3,4-四氫喹啉-2-酮，熔點 146-149°C

得自 (-)-6-{3-[(3R)-2-苄基-1-六氫吡啶基]-1-氧丙基}-1,2,3,4-四氫喹啉-2-酮與 NaBH₄

(-)-6-{3-[(3R)-3-苄基-1-六氫吡啶基]-1-羥基丙基}-1,2,3,4-四氫喹啉-2-酮，熔點 130-133°C

得自 6-[3-(4-苄基-1-六氫吡啶基)-1-氧丙基]-8-氯-4,4-二甲基-1,2,3,4-四氫喹啉-2-酮與 NaBH₄

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(23)

6-[3-(4-苄基-1-六氫吡啶基)-1-羥基丙基]-8-氯-4,4-二
 甲基-1,2,3,4-四氫喹啉-2-酮，熔93-95°C

得自 (+)-6-{3-[(3S)-2-苄基-1-六氫吡啶基]-1-氧丙基}-
 1,2,3,4-四氫喹啉-2-酮與NaBH₄

(+)-6-{3-[(3S)-2-苄基-1-六氫吡啶基]-1-羥基丙基}-
 1,2,3,4-四氫喹啉-2-酮，熔點128-130°C

得自 6-{3-[(3R)-3-苄基-1-六氫吡啶基]-1-氧丙基}-8-氯-4,4-
 二甲基-1,2,3,4-四氫喹啉-2-酮與NaBH₄

6-{3-[(3R)-3-苄基-1-六氫吡啶基]-1-羥基丙基}-8-氯-
 4,4-二甲基-1,2,3,4-四氫喹啉-2-酮，樹脂

得自 6-{3-[(3S)-3-苄基-1-六氫吡啶基]-1-氧丙基}-8-氯-4,4-
 二甲基-1,2,3,4-四氫喹啉-2-酮與NaBH₄

6-{3-[(3S)-3-苄基-1-六氫吡啶基]-1-羥基丙基}-8-氯-
 4,4-二甲基-1,2,3,4-四氫喹啉-2-酮，樹脂

得自 7-(3-((3S)-3-苄基-1-六氫吡啶基)-1-氧丙基)-3,4-二氫-
 2H-1,4-苯并噁唑-3-酮與NaBH₄

7-(3-((3S)-3-苄基-1-六氫吡啶基)-1-羥基丙基)-3,4-二
 氫-2H-1,4-苯并噁唑-3-酮，熔點128-132°C

得自 7-(3-((3R)-3-苄基-1-六氫吡啶基)-1-氧丙基)-3,4-二氫-
 2H-1,4-苯并噁唑-3-酮與NaBH₄

7-(3-((3R)-3-苄基-1-六氫吡啶基)-1-羥基丙基)-3,4-二
 氫-2H-1,4-苯并噁唑-3-酮，熔點132-140°C

得自 6-[3-(4-苄基六氫吡啶基)-1-氧丙基]-5-氯-2,3-二氫苯
 并噁唑-2-酮與NaBH₄

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (24)

6-[3-(4-苄基六氫吡啶基)-1-羥基丙基]-5-氯-2,3-二氫
苯并呋唑-2-酮，94°C 時分解

得自 (-)-6-{3-[(3R)-3-苄基六氫吡啶基]-1-氧丙基}-5-氯-2,3-
二氫苯并呋唑-2-酮與 NaBH_4

(-)-6-{3-[(3R)-3-苄基六氫吡啶基]-1-羥基丙基}-5-氯-
2,3-二氫苯并呋唑-2-酮，98°C 分解

得自 (+)-6-{3-[(3S)-3-苄基六氫吡啶基]-1-氧丙基}-5-氯-
2,3-二氫苯并呋唑-2-酮與 NaBH_4

(+)-6-{3-[(3S)-3-苄基六氫吡啶基]-1-羥基丙基}-5-氯-
2,3-二氫苯并呋唑-2-酮，98°C 分解

得自 6-[3-(4-苄基-1-六氫吡啶基)-1-氧丙基]-1,2,3,4-四氫喹
啉-2-酮與 NaBH_4

6-[3-(4-苄基-1-六氫吡啶基)-1-羥基丙基]-1,2,3,4-四氫
喹啉-2-酮，熔點 137-138°C

得自 6-(3-(4-苄基-1-六氫吡啶基)-1-氧丙基)-7-氯-1,2,3,4-四
氫喹啉-2-酮與 NaBH_4

6-(3-(4-苄基-1-六氫吡啶基)-1-羥基丙基)-7-氯-1,2,3,4-
四氫喹啉-2-酮，熔點 181-184°C

得自 (-)-6-{3-[(3R)-3-苄基-1-六氫吡啶基]-1-氧丙基}-
1,2,3,4-四氫喹啉-2-酮與 NaBH_4

(-)-6-{3-[(3R)-3-苄基-1-六氫吡啶基]-1-羥基丙基}-
1,2,3,4-四氫喹啉-2-酮，熔點 182°C

得自 6-{3-[(3S)-3-苄基-1-六氫吡啶基]-1-氧丙基}-1,2,3,4-
四氫喹啉-2-酮與 NaBH_4

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(25)

6-{3-[(3S)-3-苄基-1-六氫吡啶基]-1-羥基丙基}-

1,2,3,4-四氫喹啉-2-酮，熔點182-185°C

得自 (+)-6-((3S)-3-苄基-1-六氫吡啶基)-1-氧丙基)-7-氯-

1,2,3,4-四氫喹啉-2-酮與NaBH₄

(+)-6-((3S)-3-苄基-1-六氫吡啶基)-1-羥基丙基)-7-氯-

1,2,3,4-四氫喹啉-2-酮，熔點123-125°C

得自 (-)-6-((3R)-3-苄基-1-六氫吡啶基)-1-氧丙基)-7-氯-

1,2,3,4-四氫喹啉-2-酮與NaBH₄

(-)-6-((3R)-3-苄基-1-六氫吡啶基)-1-羥基丙基)-7-氯-

1,2,3,4-四氫喹啉-2-酮，熔點122-125°C

得自 6-(3-(4-苄基-1-六氫吡啶基)-1-氧乙基)-5-氯-1,2,3,4-四

氫喹啉-2-酮與NaBH₄

6-(3-(4-苄基-1-六氫吡啶基)-1-羥基乙基)-5-氯-1,2,3,4-

四氫喹啉-2-酮，熔點224-227°C

得自 5-{3-[4-(4-氯苄基)六氫吡啶基]-1-氧丙基}-2,3-二氫-

1H-苯并咪唑-2-酮與NaBH₄

5-{3-[4-(4-氯苄基)六氫吡啶基]-1-羥基丙基}-2,3-二氫

-1H-苯并咪唑-2-酮，熔點218-221°C

得自 5-[3-(4-苄基-1-六氫吡啶基)-1-氧丙基]-6-氯-2,3-二氫-

1H-苯并咪唑-2-酮與NaBH₄

5-[3-(4-苄基-1-六氫吡啶基)-1-羥基丙基]-6-氯-2,3-二

氫-1H-苯并咪唑-2-酮，熔點233-236°C

得自 (-)-5-{[3-(3R)-3-苄基-1-六氫吡啶基]-1-氧丙基}-6-氯-

2,3-二氫-1H-苯并咪唑-2-酮與NaBH₄

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (26)

(-)-5-{[3-(3R)-3-苄基-1-六氫吡啶基]-1-羥基丙基}-6-
氯-2,3-二氫-1H-苯并咪唑-2-酮，115°C 分解

得自 (+)-5-{3-[(3S)-3-苄基-1-六氫吡啶基]-1-氧丙基}-6-氯-
2,3-二氫-1H-苯并咪唑-2-酮與 NaBH_4

(+)-5-{3-[(3S)-3-苄基-1-六氫吡啶基]-1-羥基丙基}-6-
氯-2,3-二氫-1H-苯并咪唑-2-酮，94°C 分解

得自 6-氯-5-{3-[4-(4-氟苄基)-1-六氫吡啶基]-1-氧丙基}-
2,3-二氫-1H-苯并咪唑-2-酮與 NaBH_4

6-氯-5-{3-[4-(4-氟苄基)-1-六氫吡啶基]-1-羥基丙基}-
2,3-二氫-1H-苯并咪唑-2-酮，熔點 246-248°C

得自 6-[3-(4-苄基-1-六氫吡啶基)-1-氧丙基]-2,3-二氫苯并
噁唑-2-酮與 NaBH_4

6-[3-(4-苄基-1-六氫吡啶基)-1-羥基丙基]-2,3-二氫苯
并噁唑-2-酮，熔點 177-178°C

得自 5-{3-[4-(4-氟苄基)-1-六氫吡啶基]-1-氧丙基}-2,3-二氫
吡啶-2-酮與 NaBH_4

5-{3-[4-(4-氟苄基)-1-六氫吡啶基]-1-羥基丙基}-2,3-二
氫吡啶-2-酮，熔點 154-155°C

得自 7-[3-(4-苄基-1-六氫吡啶基)-1-氧丙基]-2,3,4,5-四氫-
1H-1-苯并葑(benzazepin)-2-酮與 NaBH_4

7-[3-(4-苄基-1-六氫吡啶基)-1-羥基丙基]-2,3,4,5-四氫
-1H-1-苯并葑(benzazepin)-2-酮，熔點 140-141°C

得自 6-(3-(4-氟苄基-1-六氫吡啶基)-1-氧丙基)-7-氯-1,2,3,4-
四氫喹啉-2-酮與 NaBH_4

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (27)

6-(3-(4-氟苄基-1-六氫吡啶基)-1-羥基丙基)-7-氯-1,2,3,4-四氫喹啉-2-酮，熔點 220-222°C

得自 7-{3-[(3R)-3-苄基-1-六氫吡啶基]-1-氧丙基}-2,3,4,5-四氫-1H-1-苯并葎-2-酮與 NaBH₄

7-{3-[(3R)-3-苄基-1-六氫吡啶基]-1-羥基丙基}-2,3,4,5-四氫-1H-1-苯并葎-2-酮，樹脂

得自 (-)-6-{2-[(3S)-3-苄基六氫吡啶基]-1-氧乙基}-5-氯-2,3-二氫苯并呋唑-2-酮與 NaBH₄

(-)-6-{2-[(3S)-3-苄基六氫吡啶基]-1-羥基乙基}-5-氯-2,3-二氫苯并呋唑-2-酮，鹽酸鹽 147°C 分解

得自 (+)-6-{2-[(3R)-3-苄基六氫吡啶基]-1-氧乙基}-5-氯-2,3-二氫苯并呋唑-2-酮與 NaBH₄

(+)-6-{2-[(3R)-3-苄基六氫吡啶基]-1-羥基乙基}-5-氯-2,3-二氫苯并呋唑-2-酮，鹽酸鹽 144°C 分解

得自 (+)-6-{2-[(3S)-3-苄基-1-六氫吡啶基]-1-氧乙基}-7-氯-1,2,3,4-四氫喹啉-2-酮與 NaBH₄

(+)-6-(2-((3S)-3-苄基-1-六氫吡啶基)-1-羥基乙基)-7-氯-1,2,3,4-四氫喹啉-2-酮，107-117°C 分解

得自 (-)-6-(2-((3R)-3-苄基-1-六氫吡啶基)-1-氧乙基)-7-氯-1,2,3,4-四氫喹啉-2-酮與 NaBH₄

(-)-6-(2-((3R)-3-苄基-1-六氫吡啶基)-1-羥基乙基)-7-氯-1,2,3,4-四氫喹啉-2-酮，非結晶物

得自 7-[2-(4-苄基-1-六氫吡啶基)-1-氧乙基]-2,3,4,5-四氫-1H-1-苯并葎-2-酮與 NaBH₄

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (28)

7-[2-(4-苄基-1-六氫吡啶基)-1-羥基乙基]-2,3,4,5-四氫-1H-1-苯并草-2-酮，鹽酸鹽 238-239°C 分解

得自 (-)-7-{2-[(3R)-3-苄基-1-六氫吡啶基]-1-氧乙基}-2,3,4,5-四氫-1H-1-苯并草-2-酮與 NaBH_4

(-)-7-{2-[(3R)-3-苄基-1-六氫吡啶基]-1-羥基乙基}-2,3,4,5-四氫-1H-1-苯并草-2-酮二鹽酸鹽水合物，熔點 115-118°C

得自 (+)-7-{2-[(3S)-3-苄基-1-六氫吡啶基]-1-氧乙基}-2,3,4,5-四氫-1H-1-苯并草-2-酮與 NaBH_4

(+)-7-{2-[(3S)-3-苄基-1-六氫吡啶基]-1-羥基乙基}-2,3,4,5-四氫-1H-1-苯并草-2-酮二鹽酸鹽水合物，熔點 115-118°C

得自 (+)-6-(2-((3S)-3-苄基-1-六氫吡啶基)-1-氧乙基)-5-氯-1,2,3,4-四氫喹啉-2-酮與 NaBH_4

(+)-6-(2-((3S)-3-苄基-1-六氫吡啶基)-1-羥基乙基)-5-氯-1,2,3,4-四氫喹啉-2-酮，熔點 119-120°C

得自 (-)-6-(2-((3R)-3-苄基-1-六氫吡啶基)-1-氧乙基)-5-氯-1,2,3,4-四氫喹啉-2-酮與 NaBH_4

(-)-6-(2-((3R)-3-苄基-1-六氫吡啶基)-1-羥基乙基)-5-氯-1,2,3,4-四氫喹啉-2-酮，熔點 119-125°C

得自 5-[3-(4-苄基-1-六氫吡啶基)-1-氧丙基]-6-氯-2,3-二氫-1H-苯并咪唑-2-酮與 NaBH_4

5-[3-(4-苄基-1-六氫吡啶基)-1-羥基丙基]-6-氯-2,3-二氫-1H-苯并咪唑-2-酮，熔點 244-247°C

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(29)

得自 (-)-5-{3-[(3R)-3-苄基-1-六氫吡啶基]-1-氧丙基}-6-氟-2,3-二氫-1H-苯并咪唑-2-酮與 NaBH_4

(-)-5-{3-[(3R)-3-苄基-1-六氫吡啶基]-1-羥基丙基}-6-氟-2,3-二氫-1H-苯并咪唑-2-酮, $[\text{d}]_{\text{D}}^{20} = -15.1^\circ$ (DMSO)

得自 (+)-5-{3-[(3S)-3-苄基-1-六氫吡啶基]-1-氧丙基}-6-氟-2,3-二氫-1H-苯并咪唑-2-酮與 NaBH_4

(+)-5-{3-[(3S)-3-苄基-1-六氫吡啶基]-1-羥基丙基}-6-氟-2,3-二氫-1H-苯并咪唑-2-酮, $[\text{d}]_{\text{D}}^{20} = -15.8^\circ$ (DMSO)

得自 5-{3-[4-(4-氟苄基)-1-六氫吡啶基]-1-氧丙基}-6-氟-2,3-二氫-1H-苯并咪唑-2-酮與 NaBH_4

5-{3-[4-(4-氟苄基)-1-六氫吡啶基]-1-羥基丙基}-6-氟-2,3-二氫-1H-苯并咪唑-2-酮, 熔點 $202-205^\circ\text{C}$

實例 10

5-[3-(4-苄基-1-六氫吡啶基)-1-氧丙基]-2,3-二氫苯并咪唑-2-酮

a) 將以類似實例 6 的方法所製備的 2.25 克 (0.01 莫耳) 5-(3-氟-1-氧丙基)-2,3-二氫苯并咪唑-2-酮溶於 30 毫升乙腈。攪拌下加以 1.75 克 4-苄基六氫吡啶 (0.01 莫耳) 與 3.04 克三乙胺 (0.03 莫耳)。於室溫下攪拌該所得的混合物 2 小時。其後以 100 毫升二氯甲烷稀釋該反應混合物並以 70 毫升的水振盪之。分開油相及水相。有機層脫水後, 於真空下蒸去其溶劑。

產率: 3.64 克的 5-[3-(4-苄基-1-六氫吡啶基)-1-氧丙基]-2,3-二氫苯并咪唑-2-酮。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (30)

- b) 如 a) 般進行反應，但抽氣下濾出反應所形成的沈澱物並水洗數次。然後溶粗產物於 200 毫升二氯甲烷及 10 毫升甲醇中。過濾溶液並脫水。脫水後於真空中蒸發溶劑混合物。所得殘渣使用二氯甲烷/甲醇混合物為溶離劑經矽膠管柱色析法而分離，處反應產物外尚得到非極性的雜質。將所得之黃色結晶型式的反應物於丙酮中煮沸並再結晶。

產率：1.52 克之 5-[3-(4-苄基-1-六氫吡啶基)-1-氧丙基]-2,3-二氫苯并咪唑-2-酮 (理論值的 41.9%)，熔點：183-186°C。

下列化合物係另外地以類似方法製成：

得自 6-(3-氯-1-氧丙基)-2,3-二氫苯并咪唑-2-酮與 4-苄基六氫吡啶

6-[3-(4-苄基-1-六氫吡啶基)-1-氧丙基]-2,3-二氫苯并咪唑-2-酮，熔點 161-162°C

得自 7-(3-氯-1-氧丙基)-2,3,4,5-四氫-1H-苯并葑-2-酮與 4-苄基六氫吡啶

7-[3-(4-苄基-1-六氫吡啶基)-1-氧丙基]-2,3,4,5-四氫-1H-1-苯并葑-2-酮，樹脂

得自 7-(3-氯-1-氧丙基)-2,3,4,5-四氫-1H-1-苯并葑-2-酮與 3-R-苄基六氫吡啶

7-{3-[(3R)-3-苄基-1-六氫吡啶基]-1-氧丙基}-2,3,4,5-四氫-1H-1-苯并葑-2-酮，樹脂

得自 6-氯-5-(3-氯-1-氧丙基)-2,3-二氫-1H-苯并咪唑-2-酮與

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (31)

4-苄基六氫吡啶

5-[3-(4-苄基-1-六氫吡啶基)-1-氧丙基]-6-氟-2,3-二氫-1H-苯并咪唑-2-酮，熔點 205-206°C

得自 5-(3-氟-1-氧丙基)-2,3-二氫-1-甲基-苯并咪唑-2-酮與 4-苄基六氫吡啶

5-[3-(4-苄基-1-六氫吡啶基)-1-氧丙基]-2,3-二氫-1-甲基-苯并咪唑-2-酮，熔點，154-157°C

得自 6-氟-5-(3-氟-1-氧丙基)-1H-2,3-二氫苯并咪唑-2-酮與 3R-苄基六氫吡啶

(-)-5-{3-[(3R)-3-苄基-1-六氫吡啶基]-1-氧丙基}-6-氟-2,3-二氫-1H-苯并咪唑-2-酮，熔點 193-194°C

得自 6-氟-5-(3-氟-1-氧丙基)-1H-2,3-二氫苯并咪唑-2-酮與 3S-苄基六氫吡啶

(+)-5-{3-[(3S)-3-苄基-1-六氫吡啶基]-1-氧丙基}-6-氟-2,3-二氫-1H-苯并咪唑-2-酮，熔點 192-194°C

得自 6-(3-氟-1-氧丙基)-1,2,3,4-四氫喹唑啉-2-酮與 4-苄基六氫吡啶

6-[3-(4-苄基-1-六氫吡啶基)-1-氧丙基]-1,2,3,4-四氫喹唑啉-2-酮，熔點 196-199°C

得自 6-(3-氟-1-氧丙基)-2,3-二氫苯并咪唑與 4-(4-氟苄基)六氫吡啶

6-{3-[4-(4-氟苄基)-1-六氫吡啶基]-1-氧丙基}-2,3-二氫苯并咪唑-2-酮，熔點 168-173°C。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(32)

實例 11

5-[3-(4-苄基-1-六氫吡啶基)-1-羥基丙基]-2,3-二氫-2-氧-苯并咪唑

將 3.64 克 (0.01 莫耳) 得自實例 10 之反應產物懸浮於 40 毫升甲醇。攪拌下分次地加以 0.38 克 NaBH_4 (0.01 莫耳) 並以冰/水混合物冷卻之，其後於室溫下攪拌該混合物 1 小時。所得反應混合物以 60 毫升水稀釋並再攪拌 30 分鐘。抽氣濾出所形成的沈澱物並以 50 毫升甲醇煮沸之直至形成淡黃色結晶。抽氣濾出該結晶並以乙醚洗之。產率：2.34 克的 5-[3-(4-苄基-1-六氫吡啶基)-1-羥基丙基]-2,3-二氫-2-氧-苯并咪唑 (理論值的 64.1%)；熔點 $240-244^\circ\text{C}$ 。

下列實例係關於醫藥製劑。

實例 A: 注射小瓶

將含 100 克式 I 的活性化合物與 5 克磷酸氫二鈉的 3 升去離子水的溶液以 2 N 的鹽酸調 pH 至 6.5，過濾除菌，充填入注射小瓶，於無菌條件下冷凍乾燥並無菌密封。每一注射小瓶含有 5 毫克活性化合物。

實例 B: 栓劑

將 20 克的式 I 之活性化合物的混合物與 100 克大豆卵磷脂和 1400 克可可脂溶在一起，倒入模型中並令其冷卻。每一栓劑含 20 毫克的活性化合物。

實例 C: 溶液

經由 1 克的式 I 之活性化合物，9.38 克 $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \times 2 \text{H}_2\text{O}$ ，28.48 克 $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \times 12 \text{H}_2\text{O}$ 與 0.1 克氯化苄鎘 (benzalkonium

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(33)

chloride)之940毫升蒸餾水的溶液製成溶液。調溶液pH至6.8，加水至1升並輻射滅菌。此溶液可運用於例如眼藥水型式。

實例D:油膏

於無菌條件下，將500毫克式I的活性化合物混以99.5克的凡士林。

實例E:錠劑

以傳統方式壓縮1公斤式I的活性化合物、4公斤乳糖、1.2公斤馬鈴薯澱粉、0.2公斤滑石與0.1公斤硬脂酸鎂以生成錠劑並令每一錠劑含10毫克活性化合物。

實例F:塗覆的錠劑

以類似實例E的方法壓縮錠劑，然後以傳統方式使用蔗糖、馬鈴薯澱粉、滑石、西黃蓍膠與著色劑的塗覆物塗覆錠劑。

實例G:膠囊

以傳統方式將2公斤的式I之活性化合物充填入硬明膠膠囊並使每一膠囊含20毫克活性化合物。

實例H:安瓿

將溶於60升去離子水之1公斤式I活性化合物的溶液過濾除菌、填入安瓿、無菌條件下冷凍乾燥並無菌密封。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

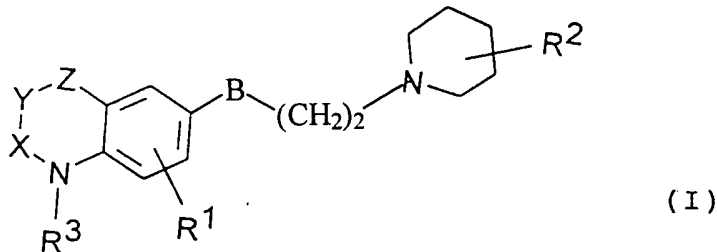
裝

訂

線

四、中文發明摘要(發明之名稱: 苄基六氫吡啶衍生物)

本發明係關於式 I 之苄基六氫吡啶衍生物



其中

R^1 為 H, Hal,

R^2 為苄基, 其為未經取代或在芳香環上經 F 所取代, 其限制條件為若 X 為

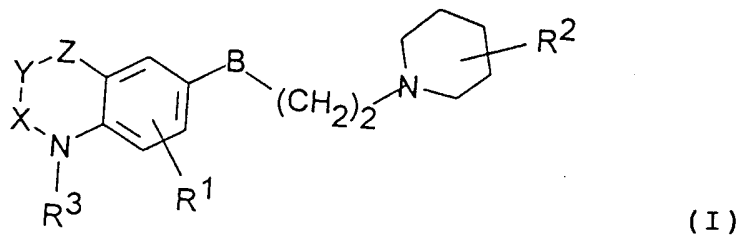
-CO-, Y 與 Z 為 -CH₂- 而 R^1 為 H, 則 $R^2 \neq$ 4-苄基,

R^3 為 H 或 A,

X 為 -CO-,

英文發明摘要(發明之名稱: "BENZYLPIPERIDINE DERIVATIVES")

The invention relates to novel benzylpiperidine derivatives of the formula I



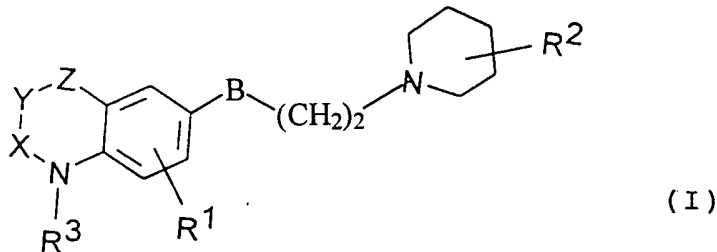
in which

R^1 is H or Hal,

R^2 is a benzyl group, which is unsubstituted or substituted by F on the aromatic ring, with the proviso that $R^2 \neq$ 4-benzyl if X is -CO-, Y and Z

四、中文發明摘要(發明之名稱: 苄基六氫吡啶衍生物)

本發明係關於式 I 之苄基六氫吡啶衍生物



其中

R^1 為 H, Hal,

R^2 為苄基, 其為未經取代或在芳香環上經 F 所取代, 其限制條件為若 X 為

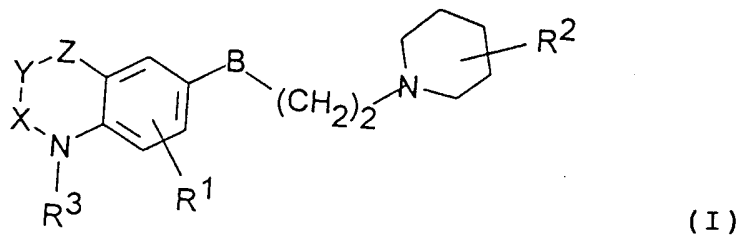
-CO-, Y 與 Z 為 -CH₂- 而 R^1 為 H, 則 $R^2 \neq$ 4-苄基,

R^3 為 H 或 A,

X 為 -CO-,

英文發明摘要(發明之名稱: "BENZYLPIPERIDINE DERIVATIVES")

The invention relates to novel benzylpiperidine derivatives of the formula I



in which

R^1 is H or Hal,

R^2 is a benzyl group, which is unsubstituted or substituted by F on the aromatic ring, with the proviso that $R^2 \neq$ 4-benzyl if X is -CO-, Y and Z

四、中文發明摘要(發明之名稱:)

修正
補充
88年10月7日

Y 為 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{NH}-$ 或 $-\text{O}-$ ，

Z 為 $-\text{CH}_2-$ 或一鍵結，

A 為具有 1-6C 原子的烷基，

B 為 $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ -\text{C}- \end{array}$ 或 $\begin{array}{c} \text{OH} \\ | \\ -\text{CH}- \end{array}$ ，而

Hal 為 F、Cl、Br 或 I，

及其鹽類，其顯示對胺基酸受體的結合位置具高親和力並適於治療神經退化性疾病。

英文發明摘要(發明之名稱:)

are $-\text{CH}_2-$ and R^1 is H,

R^3 is H or A,

X is $-\text{CO}-$,

Y is $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{NH}-$ or O,

Z is $-\text{CH}_2-$ or a bond,

A is alkyl having 1 - 6 C atoms,

B is $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ -\text{C}- \end{array}$ or $\begin{array}{c} \text{OH} \\ | \\ -\text{CH}- \end{array}$, and

Hal is F, Cl, Br or I,
and their salts.

四、中文發明摘要(發明之名稱:)

修正
補充
88年10月7日

Y 為 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{NH}-$ 或 $-\text{O}-$ ，

Z 為 $-\text{CH}_2-$ 或一鍵結，

A 為具有 1-6C 原子的烷基，

B 為 $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ -\text{C}- \end{array}$ 或 $\begin{array}{c} \text{OH} \\ | \\ -\text{CH}- \end{array}$ ，而

Hal 為 F、Cl、Br 或 I，

及其鹽類，其顯示對胺基酸受體的結合位置具高親和力並適於治療神經退化性疾病。

英文發明摘要(發明之名稱:)

are $-\text{CH}_2-$ and R^1 is H,

R^3 is H or A,

X is $-\text{CO}-$,

Y is $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{NH}-$ or O,

Z is $-\text{CH}_2-$ or a bond,

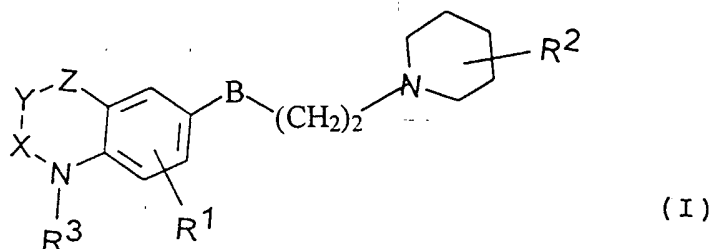
A is alkyl having 1 - 6 C atoms,

B is $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ -\text{C}- \end{array}$ or $\begin{array}{c} \text{OH} \\ | \\ -\text{CH}- \end{array}$, and

Hal is F, Cl, Br or I,
and their salts.

六、申請專利範圍
公告本修正 88 年 10 月
補充

1. 一種式 I 之苄基六氫吡啶衍生物



其中

 R^1 為 H 或 Hal,

R^2 為苄基, 其為未經取代或在芳香環上經 F 所取代,
其限制條件為若 X 為 $-CO-$, Y 與 Z 為 $-CH_2-$ 而 R^1 為 H
時, 則 $R^2 \neq 4$ -苄基,

 R^3 為 H 或 A,X 為 $-CO-$,Y $-CH_2-$ 、 $-NH-$ 或 $-O-$,Z 為 $-CH_2-$ 或一鍵結,

A 為具有 1-6C 原子的烷基,

B 為 $\begin{array}{c} O \\ || \\ -C- \end{array}$ 或 $\begin{array}{c} OH \\ | \\ -CH- \end{array}$, 而

Hal 為 F、Cl、Br 或 I,

及其鹽類。

2. 根據申請專利範圍第 1 項之式 I 化合物, 其係選自:

a) 1,2,3,4-四氫-6-(1-羥基-2-(3-苄基六氫吡啶基)乙基)
喹

啉-2-酮, 其立體異構物和對映體與這些化合物的

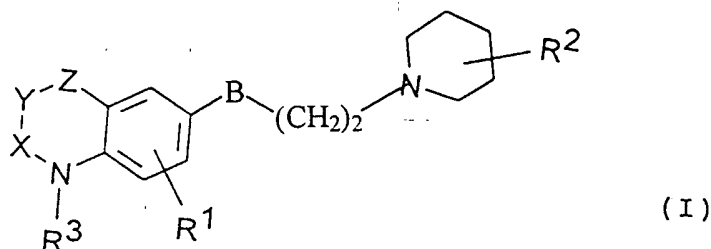
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

六、申請專利範圍
公告本修正 88 年 10 月
補充

1. 一種式 I 之苄基六氫吡啶衍生物



其中

 R^1 為 H 或 Hal,

R^2 為苄基, 其為未經取代或在芳香環上經 F 所取代,
其限制條件為若 X 為 $-\text{CO}-$, Y 與 Z 為 $-\text{CH}_2-$ 而 R^1 為 H
時, 則 $R^2 \neq 4$ -苄基,

 R^3 為 H 或 A,X 為 $-\text{CO}-$,Y $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{NH}-$ 或 $-\text{O}-$,Z 為 $-\text{CH}_2-$ 或一鍵結,

A 為具有 1-6C 原子的烷基,

B 為 $-\text{C}(=\text{O})-$ 或 $-\text{CH}(\text{OH})-$, 而

Hal 為 F、Cl、Br 或 I,

及其鹽類。

2. 根據申請專利範圍第 1 項之式 I 化合物, 其係選自:

a) 1,2,3,4-四氫-6-(1-羥基-2-(3-苄基六氫吡啶基)乙基)
喹

啉-2-酮, 其立體異構物和對映體與這些化合物的

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

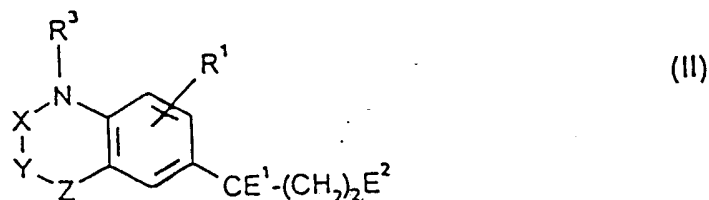
六、申請專利範圍

鹽類；

b) 5-[3-(4-苄基六氫吡啶基)-1-羥基丙基]-2,3-二氫-2-氧-1H-苯并咪唑；及

c) 5-{3-[4-(4-氟苄基)六氫吡啶基]-1-氧-丙基}-2,3-二氫-1H-苯并咪唑-2-酮。

3. 一種製備根據申請專利範圍第1項之式I苄基六氫吡啶衍生物及其鹽類之方法，其特徵在於將式(II)化合物



其中

E¹ 為 O 或 H+OH，

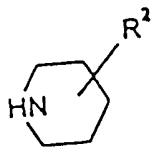
E² 為 Cl、Br、I 或一反應性酯化的 OH 基或

E¹ 與 E² 可共同表示一 O 原子

R¹, R³, X, Y

Z 具所述的意義，

與式 III 化合物反應



其中

R² 具所述的意義，

與/或在於將所得之式 I 鹼經酸處理而轉化成其酸加成鹽

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

六、申請專利範圍

之一。

4. 一種對胺基酸受體的結合位置具高親和力並適用於治療神經退化性疾病之醫藥組合物，其包含至少含有一種根據申請專利範圍第1項之式I化合物與/或其生理學上可接受的鹽之一。
5. 根據申請專利範圍第4項之醫藥組合物，其係用於治療局部缺血。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂