

公告本

申請日期	87 3. 23.
案 號	87104288
類 別	

A4
C4

(以上各欄由本局填註)

513410

發明專利說明書

一、發明 名稱	中 文	可用以製備三環化合物之中間物之合成
	英 文	"SYNTHESIS OF INTERMEDIATES USEFUL IN PREPARING TRICYCLIC COMPOUNDS"
二、發明 人	姓 名	1. 陳辛 2. 馬克 坡利爾 3. 翁業辛 4. 吳光中
	國 籍	1. 4. 均中國大陸 2. 加拿大 3. 中華民國
	住、居所	1. 美國新澤西州潘斯伯洛市布瑞福德巷12號 2. 美國新澤西州巴林市陽光街114號 3. 美國新澤西州弗羅哈姆公園雪布魯克路26號 4. 美國新澤西州奈沙尼克市伯姆達路723號
三、申請人	姓 名 (名稱)	美國 先靈大藥廠
	國 籍	美國
	住、居所 (事務所)	美國新澤西州凱利佛市格羅賓希爾路2000號
	代 表 人 姓 名	詹姆斯·阿·尼爾森

裝

訂

線

(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
美國	1997年3月25日	08/823,928	☒ 有 ☐ 無主張優先權

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

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

88.9.17

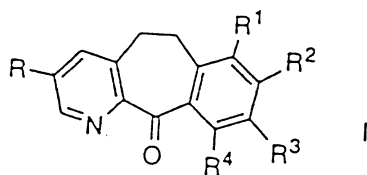
五、發明說明(1)

發明背景

本發明提供一種可用於製備三環化合物稱作抗組織胺以及作為法尼基(farnesyl)蛋白質轉移酶(FPT)抑制劑之中間物之改良製法。特別，本發明化合物可用於製備如美國專利4,282,233及5,151,423揭示之抗組織胺，及國際申請專利第PCT/US96/19603號，申請日1996年12月19日揭示之FPT抑制劑。

發明概述

本發明提供一種製備下式化合物之方法

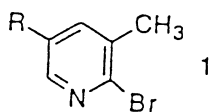


其中：

R、R¹、R²、R³及R⁴分別選自氫及鹵原子；

該方法包含：

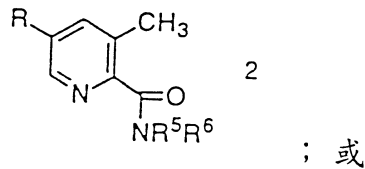
(a) 式1化合物



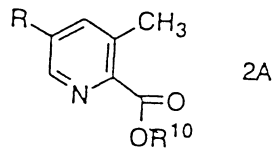
(i) 與式NHR⁵R⁶胺反應，其中R⁵為氫及R⁶為C₁-C₆烷基，芳基或雜芳基；R⁵為C₁-C₆烷基，芳基或雜芳基及R⁶為氫；R⁵及R⁶分別選自包括C₁-C₆烷基及芳基；或R⁵及R⁶與其附接之氮共同形成一個環，該環包含4至6個碳原子或包含3至5個碳原子及一個雜部分選自包括-O-及-NR⁹-，其中R⁹為H，C₁-C₆烷基或苯基；該反應

五、發明說明 (2)

係於鈀催化劑及一氧化碳存在下進行獲得式 2 醯胺：

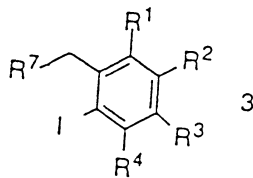


(ii) 與式 $R^{10}OH$ 醇，其中 R^{10} 為 C_1-C_6 低碳烷基或 C_3-C_6 環烷基於鈀催化劑及一氧化碳存在下反應，獲得式 2A 酯

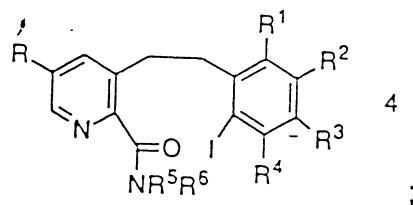


接著 2A 化合物與式 NHR^5R^6 胺反應獲得式 2 醯胺；

(b) 式 2 醯胺與式 3 碘取代化合物



其中 R^1 、 R^2 、 R^3 及 R^4 定義如上，及 R^7 為 Cl 或 Br，於強鹼存在下反應獲得式 4 化合物

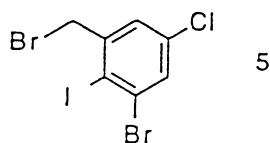


(c) 以式 R^8MgL 試劑環化式 4 化合物，或當 R 、 R^1 、 R^2 、 R^3 及 R^4 皆非為溴時，以式 R^8Li 試劑環化，其中 R^8 為 C_1-C_8 烷

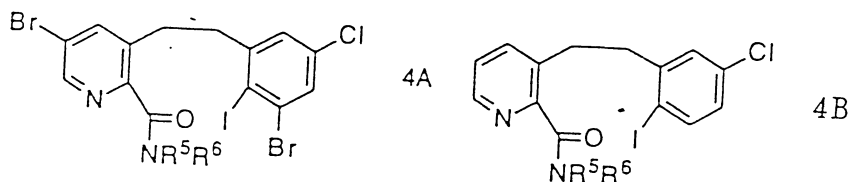
五、發明說明 (3)

基，芳基或雜芳基，及L為Br或Cl；但於環化前其中R⁵或R⁶為氫之化合物與適當N-保護基反應。

本發明也申請式3中間化合物專利，特別式3化合物其中R¹及R³為氫，R²為氯，及R⁴及R⁷各自為溴，亦即式5化合物：

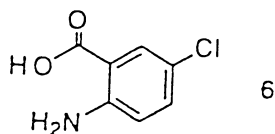


本發明也申請式4中間化合物之專利，特別式4化合物其中R¹及R³為氫，R²為氯，及R及R⁴各自為溴，亦即式4A化合物；或其中R¹、R³及R⁴為氫及R²為氯，亦即式4B化合物：

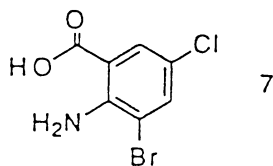


此處申請專利者為一種製備式5化合物之方法包含：

i) 溴化式6之2-胺基氯苯甲酸

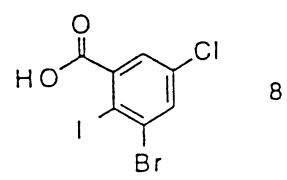


獲得式7之2-胺基-3-溴-5-氯苯甲酸

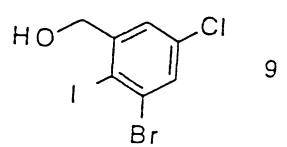


五、發明說明 (4)

ii) 碘化式 7 化合物獲得式 8 之 2-碘-3-溴-5-氯苯甲酸



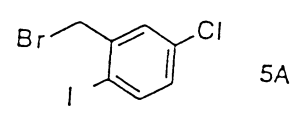
iii) 還原式 8 之鹵取代苯甲酸之羧酸獲得對應式 9 之羥甲基化合物



; 及

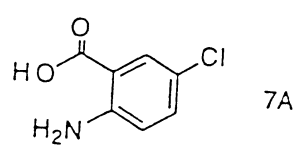
iv) 溴化式 9 之化合物。

此處也申請專利者為一種製備式 5A 化合物之方法

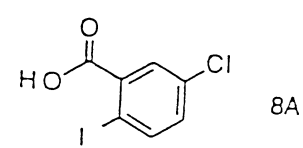


包含：

i) 碘化式 7A 化合物



獲得式 8A 之 2-碘-5-氯苯甲酸



經濟部中央標準局員工消費合作社印製

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

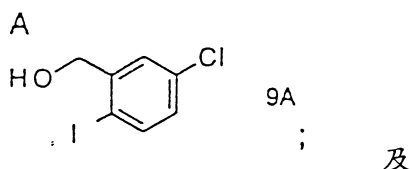
裝

訂

線

五、發明說明 (5)

ii) 還原式 8 A 之鹵取代苯甲酸之羧酸獲得對應式 9 A 羥甲基化合物



iii) 溴化式 9 A 化合物。

較佳式 I 化合物為其中 R^2 為鹵原子者。也較佳為化合物其中 R^1 及 R^3 各自為氫。另一組較佳化合物為其中 R 、 R^1 、 R^3 及 R^4 為氫，而 R^2 為鹵原子者。又另一組較佳化合物為其中 R^1 及 R^3 各自為氫，及 R 及 R^2 分別選自包括鹵原子。又另一組較佳化合物為其中 R^1 及 R^3 各自為氫，及 R 、 R^2 及 R^4 分別選自包括鹵原子。鹵原子較佳為 Cl 或 Br。

詳細說明

如此處使用 "烷基" 及 "低碳烷基" 等詞除非另行定義，否則表示含 1 至 6 個碳原子之直鏈或分支烷基。

"鹵原子" 表示氟、氯、溴或碘基。

"芳基" 表示苯基，取代苯基，其中取代基為 1 至 3 個取代基分別選自包括 C_1 至 C_6 烷基及 C_1 至 C_6 烷氧基，苄氧基及萘基。

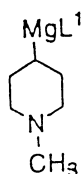
"雜芳基" 表示含一或二個氮原子之 5 或 6 員芳香環，亦即吡啶基，嘧啶基，咪唑基或吡咯基。

當 R^5 及 R^6 連同其附接之氮共同形成含 4 至 6 個碳原子之環時，產生之環例如為吡咯啉基，六氫吡啶基及全氫氮雜草基。當 R^5 及 R^6 與其附接之氮共同形成含 4 至 5 個碳原子

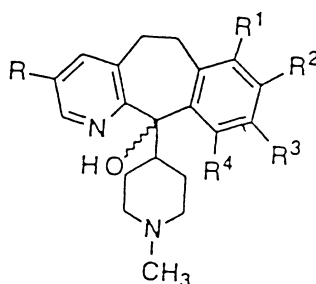
五、發明說明 (6)

及一個雜原子之環時，如此產生之環之範例有六氫吡啶基，N-甲基六氫吡啶基，N-苯基六氫吡啶基及嗎啉基。

藉前文揭示方法製備之化合物可用於PCT/US96/19603及U.S. 5,151,423所述程序作為中間物，以獲得其中六氫吡啶環為N-取代之所需化合物。使用該等程序，本發明化合物與下式取代六氫吡啶反應



其中 L^1 為離去基選自包括 Cl 及 Br，獲得下式化合物



此種化合物轉成對應亞六氫吡啶基，氮脫去保護，及化合物還原成六氫吡啶基形式。然後六氫吡啶基氮與多種化合物如醯基化合物如酯或醯氯反應生成所需醯胺。

經由使用本發明方法製備之中間物，前述所需三環抗組織胺類及FPT抑制劑可藉七步驟式方法，而非業界揭示之十五步驟式方法製備。本方法可使鹵原子取代於 R^1 、 R^2 、 R^3 及/或 R^4 之任一位置；而先前揭示之程序無法用於製備其中 R^4 為鹵原子之化合物。此外，本方法使用式3碘取代

五、發明說明 (7)

中間物具有配向性，產生高產率式4化合物；不含碘取代基，步驟(b)反應產生非期望之產物混合物，例如化合物其中式2兩個化合物於強鹼存在下反應，而生產一種化合物其中一個分子之甲基接合至另一個分子之羰基。

步驟(a)中，式1溴取代吡啶與胺 NHR^5R^6 反應或與式 R^{10}OH 醇於鈀催化劑，一氧化碳(CO)及鹼存在下反應；與醇反應時產物隨後經由與式 NHR^5R^6 胺反應而轉成醯胺。

如前定義，式 NHR^5R^6 胺之範例有苯胺，N-甲基苯胺，吡咯啶，六氫吡啶，全氫氮雜草，六氫吡啶，N-甲基六氫吡啶，N-苯基六氫吡啶及嗎啉。較佳胺類為苯胺及N-甲基苯胺，以苯胺為最佳。胺(NHR^5R^6)之反應量於1至4當量，較佳1至1.5當量之範圍。

鈀催化劑例如為 PdX_2 /配合基之比為1:0.5至1:3，較佳1:1至1:2，於0.5至40莫耳%，較佳1至10莫耳%，及最佳1至5莫耳%之範圍； $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ ； $(\text{R}^{11})_3\text{P}/\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ ；及 Pd/C ，其中X為OAc或Cl，配合基表示 $\text{P}(\text{R}^{11})_3$ 或基於氮之配合基如二吡啶基，2-胺基吡啶，2-氰基吡啶，2-二甲基胺基吡啶，1,10-菲索林(phenanthroline)，2-甲氧吡啶或(S)-(-)菸鹼，及其中Ac為乙醯基， R^{11} 為 C_1 至 C_6 烷基或芳基，Ph為苯基，及dba為二亞苺基丙酮。較佳催化劑為 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ /聯吡啶， $\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{P}(\text{R}^{11})_3$ 及 $(\text{PPh}_3)_2\text{PdCl}_2$ 。

適當鹼包括但非限於 C_1 至 C_{10} 烷基胺類如三乙基胺(Et_3N)，第三丁基胺及1,8-二吡雙環[5.4.0]十一碳-7-烯

五、發明說明(8)

(DBU)，及無機鹼如 K_2CO_3 ， Na_2CO_3 ， Na_2HPO_4 及 $NaOH$ 。較佳鹼為 K_2CO_3 ，DBU 及 Et_3N ，以 1,8-DBU 較佳用於 $Pd(OAc)_2$ /聯吡啶，及 Et_3N 較佳用於 $(PPh_3)_2PdCl_2$ 。

適當溶劑為四氫呋喃(THF)，二甲基甲醯胺(DMF)，乙腈(CH_3CN)及甲苯或其組合。 CH_3CN 較佳用於胺之反應，及 CH_3CN 與甲苯之組合較佳用於醇之反應。反應之溫度範圍為 $35^\circ C$ 至 $100^\circ C$ ，較佳用於胺之反應為約 $55^\circ C$ ，及較佳用於醇之反應為約 $80^\circ C$ 。反應係於 5 psi 至 500 psi，較佳 40 至 200 psi，及最佳 50 至 150 psi 之壓力進行。反應時間為 2 小時至 4 日，較佳 4 小時至 2 日，及最佳 16 至 48 小時。

式 2 A 酯轉成式 2 醯胺可藉業界眾所周知之方法達成，例如酯直接與胺反應，或使用 Basha 等於四面體函件 (1977)，4171 頁所述條件進行。

於步驟(b)，步驟(a)形成之醯胺與式 3 碘取代化合物於溶劑如 THF，第三丁基甲基醚($t-BuOMe$)，乙醚(Et_2O)，二乙二醇二甲醚或其混合物，較佳 THF 與第三丁基甲基醚之混合物，於強鹼如二異丙基醯胺鋰(LDA)，六甲基二矽烷基醯胺鋰或醯胺鈉，較佳 LDA 存在下反應。鹼濃度為 2.0 至 4.0 當量，較佳 2.0 至 2.2 當量。式 3 碘化合物係於 1.0 至 1.5 當量，較佳 1.1 當量反應。反應係於 $-78^\circ C$ 至 $-20^\circ C$ ，較佳 $-50^\circ C$ 至 $-30^\circ C$ 之溫度範圍進行。

步驟(c)中，步驟(b)產物經由以 1.0 至 3.0 當量，較佳 1.1 當量式 R^8MgI 化學劑處理環化，其中 R^8 為 C_1-C_6 烷基，如異丙基；芳基如苯基，2,4,6-三甲基苯基，2-甲

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明(9)

基苯基，2-甲氧-苯基，2-甲氧-5-甲基苯基或2,5-二甲氧苯基；或雜芳基如N-甲基-六氫吡啶基及L為Br或Cl。式 R^8MgL 之典型化學劑為氯化異丙基鎂，溴化2-三甲苯基鎂，溴化鄰-甲苯基鎂，溴化2-甲氧-苯基鎂，溴化2-甲氧-5-甲基苯基鎂，溴化2,5-二甲氧苯基鎂，及溴化N-甲基-六氫吡啶基鎂。較佳式 R^8MgL 之化學劑為其中 R^8 為2-甲氧-苯基，如溴化2-甲氧苯基鎂。用於其中 R 、 R^1 、 R^2 、 R^3 及 R^4 皆非溴之化合物，環化劑亦可為 R^8Li ，其中 R^8 定義如上。較佳 R^8Li 為正-、第二-及第三-丁基鋰，甲基鋰及苯基鋰。適當溶劑包括t-BuOMe，Et₂O，THF及甲苯，以THF為較佳。反應之溫度範圍為-78℃至25℃，較佳0至-40℃，及最佳-25至-15℃。

環化前，當 R^5 或 R^6 之一為氫時需要保護步驟。於步驟(a)或步驟(b)後，可加上保護基。式2或4化合物可藉業界眾所周知方法，使用業界眾所周知之保護基保護，例如經由CH₃I與鹼反應，鹼例如為含移相催化劑之NaNH₂，LDA，丁基鋰，NaH，CaH₂或NaOH，較佳為含移相催化劑之NaH或NaOH。適當移相催化劑包括C₁至C₈第三芳基烷基胺鹽類如溴化四丁基銨，氯化四丁基銨或溴化四辛基銨，氯化苄基三乙基銨，三烷基硫酸酯類，含磷鹽類及冠醚類。鹼濃度為1至3當量，較佳1.5當量，及移相催化劑濃度為1.0至50莫耳%，較佳10莫耳%。CH₃I濃度為1.0至5當量，較佳1.5當量。適當甲基化步驟用溶劑為THF，DMF，N,N-二甲基-乙醯胺及二甲亞砜(DMSO)，以DMF為

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明(10)

佳。反應溫度為 -20°C 至 20°C ，較佳 -10°C 。

式5中間物製備過程中，步驟(i)包含溴化式6胺基鹵取代苯甲酸獲得式7對應3-溴取代苯甲酸，該反應係經由使用1.0至2.0當量，較佳1.5當量溴，及酸如乙酸(HOAc)，HCl， $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ ， $\text{CH}_3\text{SO}_3\text{H}$ 或 $\text{CF}_3\text{SO}_3\text{H}$ ，較佳HOAc處理式6化合物進行。反應係於 0 至 40°C ，較佳 10 至 20°C 之溫度進行。

於步驟(ii)，式7溴化苯甲酸經碘化獲得式8化合物，係經由與 NaNO_2 或 KNO_2 ，較佳 NaNO_2 於酸如HCl， H_2SO_4 ， $\text{CH}_3\text{SO}_3\text{H}$ 或 $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ ，較佳 H_2SO_4 反應，及然後以KI，NaI或碘化四丁基銨，較佳KI於水處理所得產物進行。亞硝酸根濃度為1.0至4.0當量，較佳2.2當量，及碘陰離子濃度為2至10當量，較佳5至7當量。反應溫度為 -10 至 40°C ，較佳為 -5 至 5°C 。

步驟(iii)中，式8氯-溴-碘苯甲酸藉業界眾所周知方法還原成對應醇。適當還原劑包括但非限於 $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$ 及 $\text{B}(\text{OCH}_3)_3$ ， $\text{BH}_3 \cdot (\text{CH}_3)_2\text{S}(\text{BMS})$ 及 $\text{B}(\text{OCH}_3)_3$ ， $\text{NaBH}_4/\text{SOCl}_2$ ， $\text{KBH}_4/\text{SOCl}_2$ ， $\text{NaBH}_4/\text{AlCl}_3$ 及 $\text{NaBH}_4/\text{TiCl}_4$ 。較佳還原劑為 $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$ 或BMS合併 $\text{B}(\text{OCH}_3)_3$ 或 NaBH_4 合併 SOCl_2 。例如BMS濃度為1.0至4.0當量，較佳2.5至3.0當量，及 $\text{B}(\text{OCH}_3)_3$ 濃度為5至20當量，較佳10至16當量。反應溫度範圍為 0 至 30°C ，較佳 15 至 25°C 。

中間物製法之步驟(iv)中，羥取代化合物經由以溴化劑如 SOBr_2 ， PPh_3 及 Br_2 ，或 Br_3P ，較佳 PPh_3 及 Br_2 處理而轉

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (11)

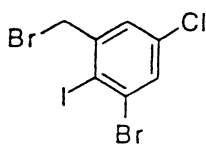
成對應溴取代化合物。PPh₃及Br₂之數量係於1.0至2.0當量，較佳1.1至1.4當量之範圍。適當溶劑為THF，CH₃CN，EtCN及CH₂Cl₂，以CH₃CN為佳。反應之溫度範圍為0至20℃，較佳3至8℃。

式5A之中間物之製法中，式7A苯甲酸經碘化獲得式8A化合物，還原成式9A醇，及以前文就製備式5化合物所述相同方式而溴化。

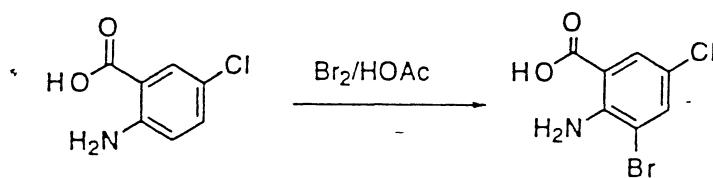
式1起始物料，NHR⁵R⁶，R⁸MgL及R⁸Li為業界已知，或容易藉業界人士製備。式3起始物料為業界已知，或若起始物料為式5或5A可藉此處揭示之方法製備。

以下為本發明方法製備式1及式3化合物之多種步驟之程序特例，但業界人士了解屬於本發明方法之範圍內之類似程序可用於製備其它式1及式3化合物。

製備例 1



步驟(i)：

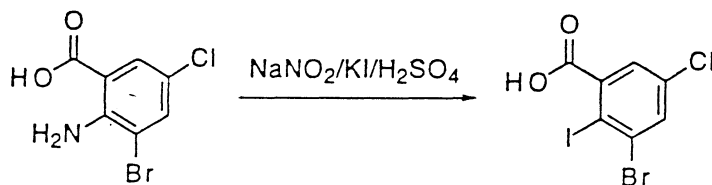


於200克(1.05莫耳)2-胺基-5-氯苯甲酸於3.4升乙酸之溶液內於15℃逐滴加入184克(1.15莫耳)溴。混合物於15

五、發明說明 (12)

°C 攪拌 4 小時，緩慢淬熄入 8 升水，及以 2 x 2 升 t-BuOMe 萃取。合併萃出物以水洗滌，以硫酸鎂脫水及濃縮。粗產以熱己烷處理，過濾及脫水獲得 210 克 (80%) 2-胺基-3-溴-5-氯苯甲酸呈白色固體。Mp. 225-228°C。¹H NMR (DMSO-d₆): δ 7.70 (d, J=2.6 Hz, 1H), 7.69 (d, J=2.6 Hz, 1H), 6.8 (bs, 2H). ¹³C NMR (DMSO-d₆): δ 168.16, 147.06, 136.25, 130.19, 118.22, 112.35, 110.34. IR: 3480 (m), 3350 (m), 2920 (s), 1670 (s) cm⁻¹。分析計算值 C₅H₇BrClNO₂: C, 33.53, H, 2.00, N, 5.59 ; 實測值: C, 33.63, H, 2.12, N, 5.70。

步驟 (ii)



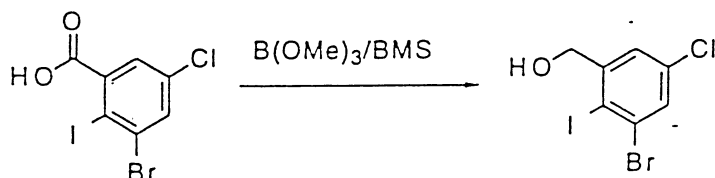
於 40 克 (159 毫莫耳) 步驟 (i) 產物於 160 毫升濃硫酸內於 0°C 緩慢加入 24.1 克 (350 毫莫耳) 亞硝酸鈉。混合物於該溫機械攪拌 3 小時，及以強力攪拌淬熄入 1 升冰。所得溶液緩慢加入 158 克 (954 毫莫耳) 碘化鉀於 2 升冰水，及以 2 x 1 升乙酸乙酯萃取。合併萃出物以亞硫酸氫鈉洗滌，以硫酸鎂脫水及濃縮。殘餘物內加入己烷及過濾出沉澱，及脫水獲得 50.4 克 (87%) 2-碘-3-溴-5-氯苯甲酸呈白色固體。Mp. 174-176°C。¹H NMR (DMSO-d₆): δ 7.98 (d, J=2.4 Hz, 1H), 7.60 (d, J=2.4 Hz, 1H). ¹³C NMR (DMSO-d₆): δ 168.08,

88 9 17

五、發明說明 (13)

144.23, 134.13, 133.08, 132.53, 126.91, 99.88。IR: 3150 (m), 2920 (s), 1720 (s), 1650 (m) cm^{-1} 。

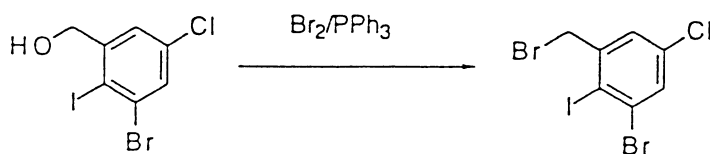
步驟 (iii) :



於配有機械攪拌器，溫度計及添加漏斗之2升燒瓶內於室溫循序加50克(138毫莫耳)步驟(ii)產物，500毫升THF，229毫升(2.01莫耳)2.0 M $(\text{CH}_3\text{O})_3\text{B}$ 及193毫升(386.4毫莫耳)2.0 M $\text{BH}_3 \cdot (\text{CH}_3)_2\text{S}$ 。反應混合物於室溫攪拌18小時，以500毫升甲醇淬熄及濃縮。殘餘物溶解於1升乙酸乙酯，以鹽水洗滌，以硫酸鎂脫水及濃縮獲得47克(98%) 2-碘-3-溴-5-氯苄醇呈白色固體。

另外，令酸以二步驟式單瓶式程序還原：首先將酸轉化成對應酸氯化物然後以 NaBH_4 處理。Mp. 99-101°C。 ^1H NMR (CDCl_3): δ 7.55 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 7.39 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 4.61 (s, 2H), 2.48 (bs, 1H)。 ^{13}C NMR (CDCl_3): δ 146.70, 134.93, 130.84, 130.48, 125.74, 100.45, 69.99。IR: 3200 (s), 2920 (s) cm^{-1} 。分析計算值 $\text{C}_7\text{H}_7\text{ClBrIO}$: C, 24.03, H, 2.00; 實測值: C, 24.35, H, 2.19。

步驟 (iv) :

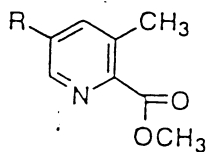


五、發明說明 (14)

於配備有機械攪拌器之 500 毫升燒瓶內於 5℃ 加入 9.7 克 (37 毫莫耳) PPh_3 ，100 毫升 CH_3CN 及 6 克 (37 毫莫耳) 溴。反應混合物於 5℃ 攪拌 1 小時，及逐滴加入 10 克 (28.7 毫莫耳) 步驟 (iii) 醇於 100 毫升 CH_3CN 。任反應混合物溫熱至室溫，攪動 1 小時及濃縮。殘餘物以 2 x 400 毫升二氯甲烷萃取，以鹽水洗滌，以硫酸鎂脫水及濃縮。加入己烷後過濾出磷氧化物。濾液通過矽氧凝膠墊，及濃縮獲得 11.3 克 (96%) 2-碘-3-溴-5-氯苄基溴呈白色固體。

另外，用 SOBr_2 以 90% 產率將醇轉化成溴化物，或使用 SOCl_2 將醇轉化成對應氯化物。Mp. 75-77℃。 ^1H NMR (CDCl_3): δ 7.54 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 7.36 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 4.60 (s, 2H). ^{13}C NMR (CDCl_3): δ 143.94, 134.66, 131.98, 131.58, 128.15, 104.71, 39.52。IR: 2920 (s), 1540 (m) cm^{-1} 。

製備例 2

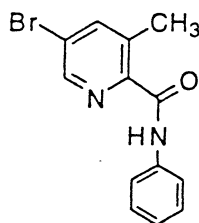


於 400 毫升高壓蒸氣鍋內饋進 1.6 克 (6.06 毫莫耳) 2,5-二溴-3-甲基吡啶，0.45 克 (0.64 毫莫耳) $(\text{PPh}_3)_2\text{PdCl}_2$ ，30 毫升甲苯/ CH_3CN (1:1)，0.33 毫升 (95 毫莫耳) Et_3N 及 4 當量甲醇。高壓蒸氣鍋經密封，抽真空，以氮氣沖洗三次及饋進一氧化碳至 80 psi。高壓蒸氣鍋加熱至 80℃ 歷 16 小時，冷卻至室溫及於真空下抽取去除過量一氧化碳。藉 NMR

五、發明說明 (15)

測定轉化率為約55%。高壓蒸氣鍋內容物移入燒瓶內進行濃縮。然後殘餘物於矽膠柱上純化，以己烷：乙酸乙酯溶離獲得酯呈白色固體。M.p. 61-62°C。 ^1H NMR (CDCl_3): δ 8.58 (d, $J=1.9$ Hz, 1H), 7.78 (d, $J=1.9$ Hz, 1H), 3.96 (s, 3H), 2.58 (s, 3H). ^{13}C NMR (CDCl_3): δ 165.82, 147.94, 145.17, 142.20, 137.63, 123.56, 52.74, 19.96。IR: 1715 cm^{-1} 。

製備例 3

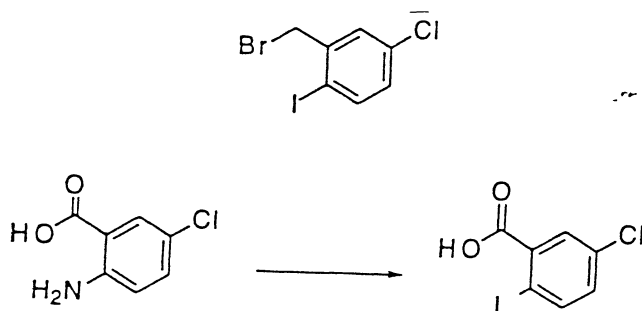


於4升高壓蒸氣鍋內循序加入250克(949毫莫耳) 2,5-二溴-3-甲基吡啶，6.7克(30毫莫耳) $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ ，5.0克(32毫莫耳)聯吡啶，10升甲苯，127毫升(1.1莫耳)苯胺，及277毫升(2.0莫耳)DBU。高壓蒸氣鍋經密封，抽真空，以氮氣沖洗及饋進一氧化碳至80 psi。反應混合物加熱至65°C約2日，若有所需定期再進料，然後冷卻至室溫。高壓蒸氣鍋內容物於真空下通風，及以氮氣沖洗，然後借助於水及乙酸乙酯移至10升燒瓶。混合物經濃縮，及經西來特(celite)濾墊過濾。濾液以2 x 1升甲苯萃取。合併萃出物以鹽水洗滌，過濾及濃縮。殘餘物由熱異丙醇再結晶及沉澱經過濾，以M.L.洗滌及於50°C脫水獲得220克(76%)醯胺呈白色固體。

五、發明說明 (16)

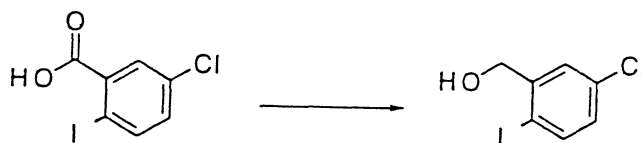
製備例 4

步驟 (i) :



於 75 克 (394 毫莫耳) 2-氨基-5-氯苯甲酸 (90%) 於 300 毫升濃硫酸於 0 °C 緩慢加入 60 克 (870 毫莫耳) 亞硝酸鈉。混合物於該溫以機械方式攪拌 5 小時及於室溫攪拌 12 小時，然後淬熄入 2 升冰伴以強力攪動。所得溶液緩慢加入 393 克 (2.37 莫耳) 碘化鉀於 2 升冰水，及以 2 x 1 升乙酸乙酯萃取。合併萃出物以亞硫酸氫鈉洗滌，以硫酸鎂脫水，濃縮及脫水獲得 124 克 (>100%) 2-碘-5-氯苯甲酸呈白色固體。¹H NMR (DMSO-d₆): δ 7.91 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.26 (dd, J=8.5, 2.6, 1H)。

步驟 (ii) :



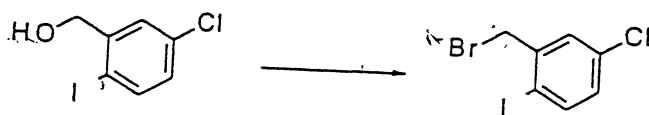
於配備有機械攪拌器，溫度計，及添加漏斗之 2 升燒瓶內於室溫循序加入 124 克 (0.4 莫耳) 步驟 (i) 產物，700 毫升 THF，500 克 (4.85 莫耳) (CH₃O)₃B，及 560 毫升 (1.12 莫耳) 2.0 M BH₃ · Me₂S。反應混合物於室溫攪拌 18 小時，以

89年9月8日

五、發明說明 (17)

500 毫升甲醇淬熄及濃縮。殘餘物溶解於 1 升乙酸乙酯，以鹽水洗滌，以硫酸鎂脫水及濃縮獲得 121 克 (>100%) 2-碘-5-氯苄基醇呈白色固體。¹H NMR (CDCl₃): δ 7.64 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.41 (d, J=2.5 Hz, 1H), 6.93 (dd, J=8.3, 2.5, 1H), 4.57 (s, 2H)。

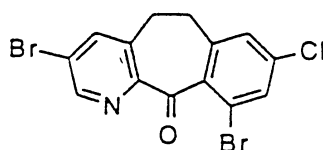
步驟 (iii) :



於配備有機械攪拌器之 500 毫升燒瓶內於 5 °C 加入 140 克 (0.53 莫耳) PPh₃，1100 毫升 CH₃CN 及 85 克 (0.53 莫耳) 溴。反應混合物於 5 °C 攪拌 1 小時，及逐份加入 121 克 (約 0.4 毫莫耳) 步驟 (ii) 醇。任反應混合物溫熱至室溫，攪拌 1 小時及濃縮。殘餘物以 2 x 400 毫升二氯甲烷萃取，以鹽水洗滌，以硫酸鎂脫水及濃縮。加入己烷後磷氧化物經過濾。濾液通過矽膠濾墊，及濃縮獲得 2-碘-5-氯苄基溴呈白色固體 (約 95% 產率)。¹H NMR (CDCl₃): δ 7.68 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.38 (d, J=2.5 Hz, 1H), 6.90 (dd, J=8.5, 2.5, 1H), 4.44 (s, 2H)。

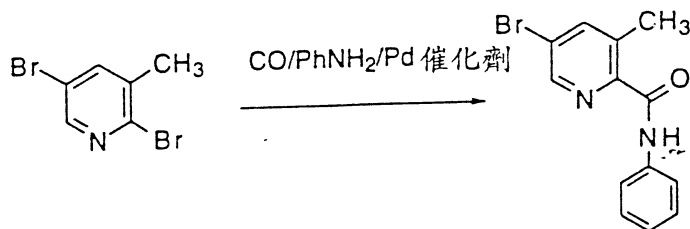
另外，使用 SOBr₂ 將醇轉成溴化物 (產率 90%)，或使用 SOCl₂ 轉成對應氯化物。

實例 1



五、發明說明 (18)

步驟 1 :



於4升高壓蒸氣鍋內循序加入250克(949毫莫耳) 2,5-二溴-3-甲基吡啶, 21克(30毫莫耳)(Ph₃P)₂PdCl₂, 2升CH₃CN, 100毫升(1.1莫耳)苯胺, 及154毫升(1.5莫耳)Et₃N。高壓蒸氣鍋經密封, 抽真空, 以氮氣沖洗及饋進一氧化碳至80 psi。反應混合物加熱至60°C歷約3日, 若有所需可周期性再填充, 然後冷卻至室溫。高壓蒸氣鍋內容物於真空下通風, 以氮氣沖洗, 及借助於水及乙酸乙酯移至10升燒瓶。混合物經濃縮, 及通過經西來特濾墊過濾。濾液以2 x 1升乙酸乙酯萃取。合併萃出物以鹽水洗滌, 以硫酸鎂脫水, 過濾及濃縮。殘餘物由熱異丙醇再結晶及沉澱經過濾, 以母液洗滌及於50°C脫水獲得162克(59%)鹽胺呈白色固體。溶液產率測定為71%。Mp. 103-104°C。¹H NMR (CDCl₃): δ 10.00 (bs, 1H), 8.49 (d, J=2.1 Hz, 1H), 7.79 (d, J=2.1 Hz, 1H), 7.72 (d, J=7.5 Hz, 2H), 7.37 (dd, J=7.5, 7.4 Hz, 2H), 7.13 (t, J=7.4 Hz, 1H), 2.79 (s, 3H)。¹³C NMR (CDCl₃): δ 162.79, 146.34, 145.21, 143.29, 137.91, 137.72, 128.96, 124.18, 123.12, 119.61, 20.68。IR: 3320 (w), 2920 (s), 1700 (m)cm⁻¹。元素分析: 計算值 C₁₃H₁₁BrN₂O: C, 53.60, H, 3.78, N, 9.62; 實測值: C, 53.50, H, 3.79, N,

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

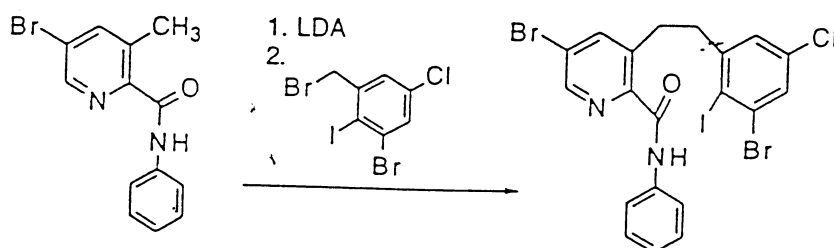
訂

88 88 88

五、發明說明 (19)

9.51。

步驟 2：



於 0.98 毫升 (7 毫莫耳) 二異丙基胺於 5 毫升 t-BuOMe 之溶液內於 -40°C 加入 2.8 毫升 (7 毫莫耳) 2.5 M 正丁基鋰於己烷。在 -50°C ，向 1 克 (3.44 毫莫耳) 步驟 1 產物於 4 毫升 THF 及 10 毫升 t-BuOMe 之混合物逐滴加入 LDA 溶液。所得紫色溶液於 -40°C 逐滴加入 1.4 克 (3.61 毫莫耳) 製備例 1 產物於 10 毫升 t-BuOMe。任混合物溫熱至 0°C ，及以氯化銨溶液淬熄。沉澱經過濾，以鹽水及己烷類洗滌及脫水獲得 1.47 克 (69%) 所需產物。分析樣本於矽膠柱純化。Mp. $186-187^{\circ}\text{C}$ 。 ^1H NMR (CDCl_3): δ 10.02 (s, 1H), 8.54 (d, $J=2.1$ Hz, 1H), 7.78 (d, $J=2.1$ Hz, 1H), 7.72 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.49 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 7.39 (dd, $J=7.4, 8.4$ Hz, 2H), 7.29 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 7.14 (t, $J=7.4$ Hz, 1H), 3.44-3.40 (m, 2H), 3.28-3.18 (m, 2H)。 ^{13}C NMR (CDCl_3): δ 162.40, 148.14, 147.14, 145.20, 142.84, 140.16, 137.62, 135.04, 131.48, 130.33, 129.10, 128.14, 124.44, 123.43, 119.83, 105.42, 44.21, 33.67。IR: 2920 (s), 1680 (m) cm^{-1} 。HRMS; 計算值 $\text{C}_{20}\text{H}_{15}\text{Br}_2\text{ClIN}_2\text{O}$: 620.8265，實測值: 620.8262 (MH^+)。

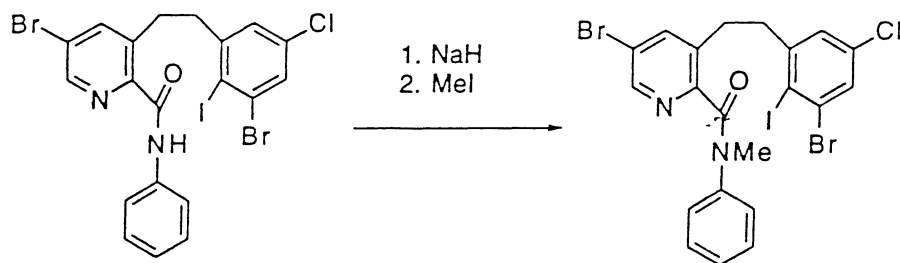
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

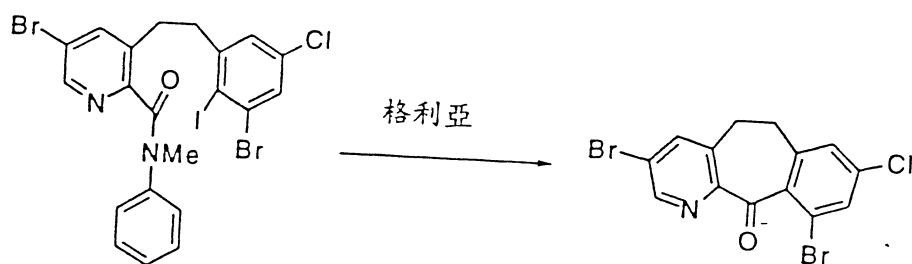
五、發明說明 (20)

步驟 3 :



於 27.7 克 (44.2 毫莫耳) 步驟 2 產物於 750 毫升 DMF 內於 -10°C 加入 1.5 克 80% 氫化鈉 (66.3 毫莫耳)。於 -10°C 攪拌 1 小時後，4.1 毫升 (66.3 毫莫耳) 甲基碘加至燒瓶。混合物於 -10°C 以機械方式攪拌 1 小時，然後小心淬熄入 2 升冰。沉澱經過濾，以水洗滌及脫水獲得 23.7 克 (85%) 所需產物呈灰白色固體。Mp. $180-181^{\circ}\text{C}$ 。NMR 指示有兩種幾何異構物。 ^1H NMR (CDCl_3): δ 8.26 (d, $J=1.8$ Hz, 1H), 7.53 (d, $J=1.8$ Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.18-7.10 (m, 6H), 3.15 (s, 3H), 3.17-3.10 (m, 2H), 2.83-2.79 (m, 2H)。 ^{13}C NMR (CDCl_3): δ 167.61, 152.35, 147.94, 147.59, 142.87, 139.41, 135.11, 131.79, 130.51, 129.06, 129.04, 127.98, 127.04, 126.65, 120.21, 105.08, 43.97, 37.26, 31.96。IR: 2920 (s), 1650 (m) cm^{-1} 。HRMS: 計算值 $\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{Br}_2\text{ClIN}_2\text{O}$: 634.8420, 實測值: 634.8423 (MH^+)。

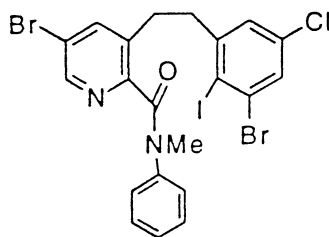
步驟 4 :



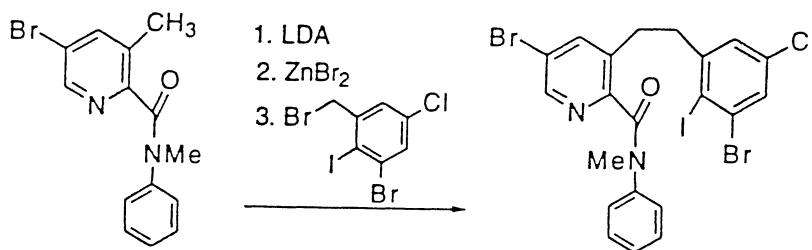
五、發明說明 (21)

於2克(3.15毫莫耳)步驟3產物於40毫升THF之溶液內，於-20℃逐滴加入4.8毫升0.72 M 2-CH₃OC₆H₄MgBr (3.5毫莫耳)於THF。混合物於-20℃攪拌20分鐘，及以5毫升飽和氯化銨淬熄。淬熄後之溶液於室溫攪拌16小時而完成水解，濃縮及以2 x 10毫升乙酸乙酯萃取。合併萃出物以鹽水洗滌，以硫酸鎂脫水及濃縮。殘餘物於矽膠層析，以己烷/乙酸乙酯(9:1)溶離獲得0.84克(66%)偶氮酮。溶液產率藉HPLC測得為82%。Mp. 198-200℃。¹H NMR (CDCl₃): δ 8.74 (d, J=1.8 Hz, 1H), 7.75 (d, J=1.8 Hz, 1H), 7.55 (d, J=1.8 Hz, 1H), 7.20 (d, J=1.8 Hz, 1H), 3.25-3.19 (m, 2H), 3.15-3.09 (m, 2H)。¹³C NMR (CDCl₃): δ 194.17, 150.21, 149.39, 140.90, 140.73, 139.18, 137.69, 136.54, 131.48, 126.79, 123.33, 119.88, 32.78, 31.59。IR: 2920 (s), 1690 (m) cm⁻¹。元素分析: 計算值 C₁₄H₈Br₂ClNO: C, 41.84, H, 1.99, N, 3.49; 實測值: C, 42.11, H, 2.07, N, 3.64。

實例 1 A



獲得實例 1 步驟 3 產物之替代路徑：

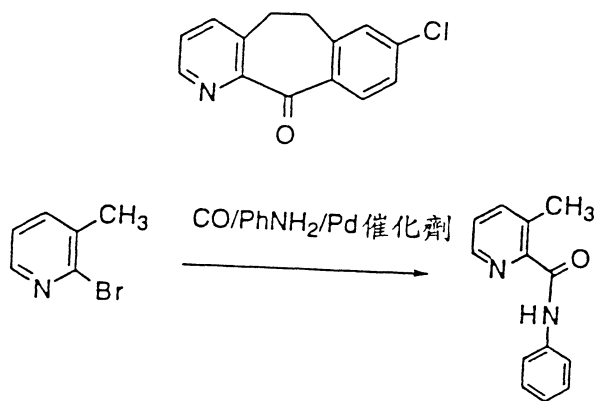


五、發明說明 (22)

於2.5毫升(18毫莫耳)二異丙基胺於10毫升無水THF之溶液內於 -60°C 逐滴加入7.2毫升(18毫莫耳)2.5 M正丁基鋰。於含5克(16.4毫莫耳)N-甲基醯胺起始物料(以類似實例1步驟1所述方式製備)於50毫升THF之另一燒瓶內於 -78°C 加入前述LDA溶液。於 -78°C 攪拌5分鐘後，加入20.8毫升(18毫莫耳)新製二溴化鋅溶液。所得混合物內加入6.7克(16.4毫莫耳)5-氯-3-溴-2-碘苄基溴於10毫升THF。反應加熱至回流歷2小時，緩慢淬熄入飽和氯化銨及以甲苯萃取。合併萃出物以鹽水洗滌，以硫酸鎂脫水及濃縮。沉澱經過濾獲得4.6克(44%) N-甲基化產物。HPLC溶液產率測得為60%。

實例 3

步驟 1 :

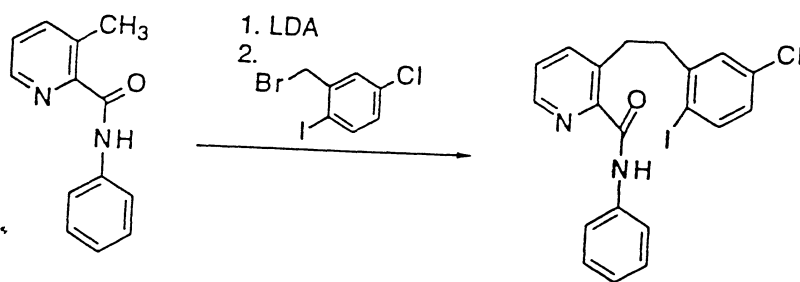


於150毫升高壓蒸氣鍋內循序加入10克(55毫莫耳)2-溴-3-甲基吡啶，1.2克(1.7毫莫耳) $(\text{Ph}_3\text{P})_2\text{PdCl}_2$ ，50毫升 CH_3CN ，8毫升(87毫莫耳)苯胺，及18毫升(116毫莫耳)DBU。高壓蒸氣鍋經密封，抽真空，以氮氣沖洗及饋

五、發明說明(23)

進一氧化碳至 80 psi。反應混合物加熱至 65°C 歷 9 小時，若有所需可定期再填充一氧化碳，然後冷卻至室溫。高壓蒸氣鍋內容物於真空通風，以氮氣沖洗，及借助於水及乙酸乙酯移入分液漏斗。分離各相，及水相以 100 毫升乙酸乙酯萃取。合併萃出物以鹽水洗滌，以硫酸鎂脫水，過濾及濃縮。殘餘物由熱異丙醇及水再結晶，及沉澱經過濾及於 50°C 脫水獲得 6.9 克 (59%) 醯胺呈白色固體。溶液產率測得為 76%。M.p. 66-67°C。¹H NMR (CDCl₃): δ 10.23 (bs, 1H), 8.37 (dd, J = 4.6 Hz, 0.8 Hz, 1H), 7.71 (m, 2H), 7.62 (dd, J = 6.95 Hz, 1H), 7.31-7.36 (m, 3H), 7.10 (t, J = 7.42 Hz, 1H), 2.79 (s, 3H)。¹³C NMR (CDCl₃): δ 163.52, 146.70, 145.21, 141.28, 138.02, 136.13, 128.94, 125.95, 123.97, 119.62, 20.80。R: 3330 (w), 2920 (s), 1680 (m) cm⁻¹。分析計算值 C₁₃H₁₂N₂O: C, 73.58, H, 5.66, N, 13.21; 實測值: C, 73.29, H, 5.76, N, 12.81。

步驟 2:

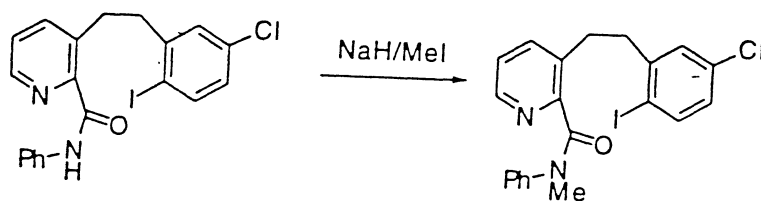


於 10 毫升 (70 毫莫耳) 二異丙基胺於 40 毫升 t-BuOCH₃ 之溶液內於 -40°C 加入 28 毫升 (70 毫莫耳) 2.5 M 正丁基鋰於己烷類。於 7.0 克 (33.0 毫莫耳) 步驟 1 產物於 30 毫升 THF 及

五、發明說明 (24)

70 毫升 t-BuOCH₃ 之混合物內於 -30 °C 逐滴加入前述 LDA 溶液。所得紫色溶液於 -30 °C 逐滴加入 11.0 克 (33.0 毫莫耳) 3-氯-6-碘苄基溴於 20 毫升 THF 及 50 毫升 t-BuOCH₃。任混合物溫熱至 0 °C，及以氯化銨溶液淬熄。分離各相及水相以 100 毫升 t-BuOCH₃ 萃取。合併有機溶液以鹽水洗滌，以硫酸鎂脫水，過濾及濃縮。粗產物未經進一步純化直接用於隨後步驟。¹H NMR (CDCl₃): δ 10.24 (s, 1H), 8.43 (dd, J = 4.57 Hz, J = 1.6 Hz, 1H), 7.71 (m, 2H), 7.52 (dd, J = 7.8 Hz, 1.59 Hz, 1H), 7.29-7.35 (m, 2H), 7.24 (d, J = 2.61 Hz, 1H), 7.08 (t, J = 7.43 Hz, 1H), 6.81 (dd, J = 8.4 Hz, J = 2.6 Hz, 1H), 3.40-3.44 (m, 2H), 3.03-3.07 (m, 2H)。

步驟 3：

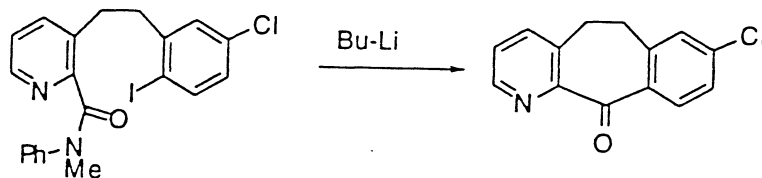


於步驟2產物殘餘物(約33毫莫耳)於70毫升DMF內於0 °C加入2.6克60%氫化鈉(66毫莫耳)。於0 °C攪拌1小時後，2.5毫升(40毫莫耳)甲基碘加至燒瓶。混合物於0 °C以機械方式攪拌15分鐘，然後小心藉冰淬熄。加入乙酸乙酯(200毫升)及溶液以水(100毫升 x 5)洗滌。有機層濃縮獲得16克殘餘物，殘餘物藉柱式層析分離(己烷/乙酸乙酯)以二步驟獲得10克產物，64%產率。Mp. 106-107 °C。NMR指示兩種幾何異構物。¹H NMR (CDCl₃): δ 8.17

五、發明說明 (25)

(d, $J = 4.6$ Hz, 1H), 7.67 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.33 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.13 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 6.96-7.1 (m, 6H), 6.86 (dd, $J = 8.5, 2.4$ Hz, 1H), 3.49 (s, 3H), 2.90-2.96 (m, 2H), 2.74-2.80 (m, 2H)。 ^{13}C NMR (CDCl_3): δ 168.4, 153.9, 146.5, 145.4, 143.1, 140.4, 137.0, 134.6, 133.2, 129.7, 128.8, 128.3, 126.7, 126.6, 123.3, 97.2, 41.4, 37.1, 32.1。

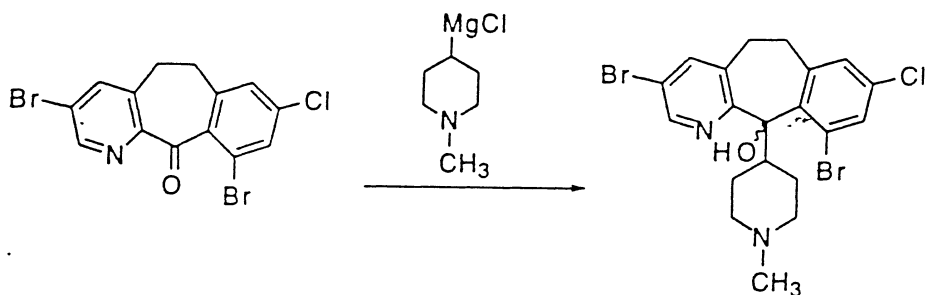
步驟 4：



於 2 克 (4.2 毫莫耳) 步驟 3 產物於 20 毫升 THF 之溶液內，於 -78°C 逐滴加入 2.52 毫升 2.0 正丁基鋰 (5.0 毫莫耳) 於環己烷。混合物於 -78°C 攪拌 10 分鐘，及以 30 毫升飽和氯化銨淬熄。淬熄溶液以 2 x 50 毫升乙酸乙酯萃取。合併萃出物以鹽水洗滌，以硫酸鎂脫水及濃縮。殘餘物通過矽膠，以己烷 / 乙酸乙酯 (6:4) 溶離獲得 1.02 克 (78%) 標題化合物。 ^1H NMR (CDCl_3): δ 8.60 (dd, $J = 4.6, 1.5$ Hz, 1H), 7.95 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.55 (dd, $J = 7.7, 1.5$ Hz, 1H), 7.29 (dd, $J = 7.7, 4.6$ Hz, 1H), 7.24 (dd, $J = 8.5, 2.0$ Hz, 1H), 7.17 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 3.15-3.20 (m, 4H)。 ^{13}C NMR (CDCl_3): δ 194.1, 155.3, 149.4, 143.9, 139.6, 138.2, 137.4, 136.4, 133.6, 130.3, 127.9, 126.8, 35.2, 33.1。

五、發明說明 (26)

實例 4



於 1.88 克 (4.86 毫莫耳) 實例 1 產物於 10 毫升 THF 之溶液內，於 -20°C 逐滴加入 5.72 毫升 (5.15 毫莫耳) 0.9 M 格利亞試劑。反應於該溫攪拌 1 小時，淬熄入氫銨及以乙酸乙酯萃取。合併萃出物以鹽水洗滌，以硫酸鎂脫水及濃縮。殘餘物於矽膠層析，以乙酸乙酯/己烷溶離獲得 1.4 克 (60%) 產物呈絮狀固體。Mp. $98-100^{\circ}\text{C}$ 。 ^1H NMR (CDCl_3): δ 8.45 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.64 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.62 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.07 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 6.86 (s, 1H), 3.68-3.58 (m, 1H), 3.48-3.39 (m, 1H), 3.06-2.8 (m, 4H), 2.66-2.57 (m, 1H), 2.23 (s, 3H), 1.85-1.75 (m, 2H), 1.68-1.58 (m, 1H), 1.40-1.36 (m, 1H), 0.91-0.85 (m, 1H)。 ^{13}C NMR (CDCl_3): δ 156.54, 145.04, 141.25, 140.57, 139.09, 135.32, 134.65, 132.52, 130.42, 122.35, 119.64, 80.50, 56.07, 55.70, 45.94, 44.98, 34.27, 30.83, 26.20, 26.09。 IR: 3300 (w), 2920 (s), 1570 (w) cm^{-1} 。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

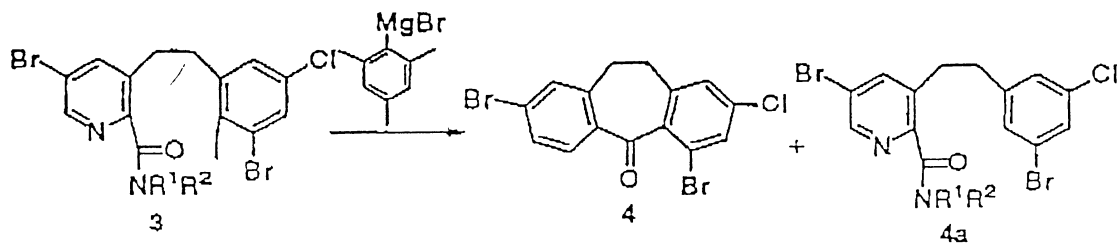
訂

第 87104288 號專利申請案
中文補充說明書(88年9月)

公告本

88-9-19 補充

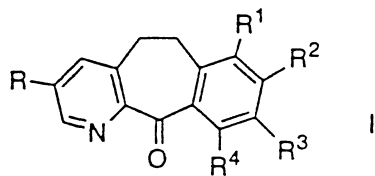
胺化物之選擇



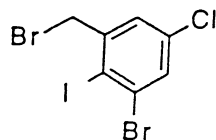
No.	NR ¹ R ²	4:4a	Sol. 產率
1		28:72	22%
2		50:50	37%
3		40:60	30%
4		30:70	<20%
5	PhNMe	63:37	40%
6	p-MeOPhNMe	40:60	<40%
7		50:50	<20%

四、中文發明摘要 (發明之名稱：可用以製備三環化合物之中間物之合成)

本發明係關於一種製備下式化合物之方法



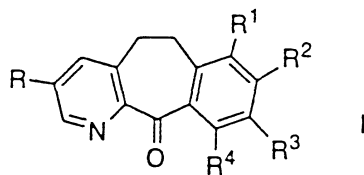
包含溴取代吡啶與式 NHR^5R^6 胺反應，所得醯胺與碘-鹵甲基取代化合物反應及環化所得產物，其中 R 、 R^1 、 R^2 、 R^3 及 R^4 定義如說明書；也申請下式化合物



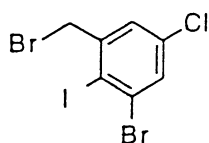
及由對應鹵-取代苯甲酸之製法。

英文發明摘要 (發明之名稱： "SYNTHESIS OF INTERMEDIATES USEFUL IN PREPARING TRICYCLIC COMPOUNDS")

The invention relates to a process for preparing a compound of the formula



comprising reacting a bromo-substituted pyridine with an amine of the formula NHR^5R^6 , reacting the resulting amide with an iodo-halomethyl-substituted compound and cyclizing the resultant product, wherein R , R^1 , R^2 , R^3 and R^4 are as defined in the specification; also claimed are a compound of the formula

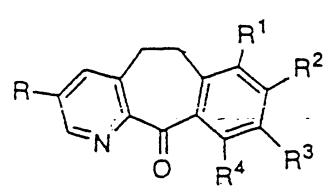


and a process for preparing it from the corresponding halo-substituted benzoic acid.

六、申請專利範圍

公 告 本

1. 一種製備式(I)化合物之方法

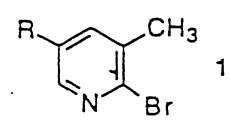


其中：

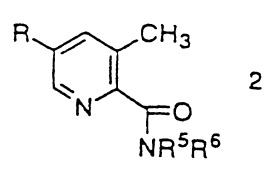
R、R¹、R²、R³ 及 R⁴ 分別選自氫及鹵素；

該方法包含：

(a) 式 1 化合物



(i) 與式 NHR⁵R⁶ 胺反應，其中 R⁵ 為氫且 R⁶ 為 C₁-C₆ 烷基、苯基、甲氧苯基或萘基；R⁵ 及 R⁶ 分別選自 C₁-C₆ 烷基、苯基、甲氧苯基及萘基；或 R⁵ 及 R⁶ 與其附接之氮共同形成一個環，該環包含 4 個碳原子或包含 4 個碳原子及一個選自 -O- 及 -NR⁹- 之雜原子部分，其中 R⁹ 為 C₁-C₆ 烷基或苯基；該反應係於鈀催化劑及一氧化碳存在下進行，而獲得式 2 醯胺：



； 或

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

A8
B8
C8
D8

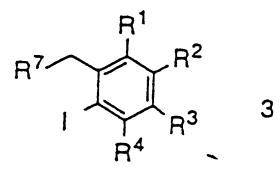
六、申請專利範圍

(ii) 與式 $R^{10}OH$ 醇反應，其中 R^{10} 為 C_1-C_6 低碳烷基或 C_3-C_6 環烷基，該反應係於鉍催化劑及一氧化碳存在下進行，而獲得式 2A 酯

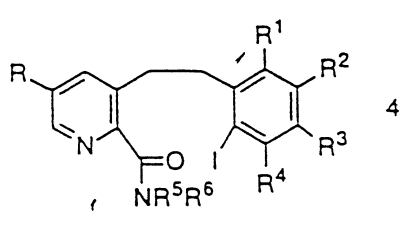


接著 2A 化合物與式 NHR^5R^6 胺反應，而獲得式 2 醯胺；

(b) 式 2 醯胺與式 3 碘取代化合物反應



其中 R^1 、 R^2 、 R^3 及 R^4 定義如上，及 R^7 為 Cl 或 Br，該反應於強鹼存在下進行，而獲得式 4 化合物



(c) 於合宜溶劑中， -78 至 $25^\circ C$ 溫度時，以 1 至 3 當量之式 R^8MgL 試劑環化式 4 化合物，或當 R 、 R^1 、 R^2 、 R^3 及 R^4 皆非為溴時，以式 R^8Li 試劑環化，其中

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

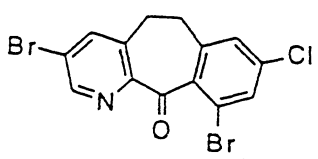
經濟部中央標準局員工消費合作社印製

A8
B8
C8
D8

六、申請專利範圍

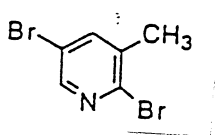
R^8 為 C_1-C_8 烷基或苯基，視需要以 C_1-C_6 烷基與 C_1-C_6 烷氧基取代，及 L 為 Br 或 Cl ；但於環化前，其中 R^5 為氫之化合物與適當 N -保護基反應。

2. 如申請專利範圍第1項之方法，其係供製備下式化合物

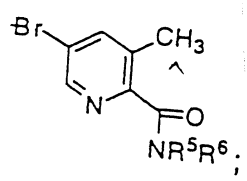


該方法包含：

(a) 下式化合物



(i) 與式 NHR^5R^6 反應，其中 R^5 為氫及 R^6 為 C_1-C_6 烷基、苯基、甲氧苯基或萘基； R^5 及 R^6 分別選自 C_1-C_6 烷基、苯基、甲氧苯基及萘基；或 R^5 及 R^6 連同其附接之氮共同形成一個環，包含 4 個碳原子或包含 4 個碳原子及一個選自 $-O-$ 及 $-NR^9-$ 之雜原子部分，其中 R^9 為 C_1-C_6 烷基或苯基；該反應係於鈀催化劑及一氧化碳存在下進行，而獲得下式鹽胺：



或

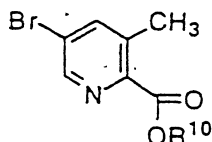
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

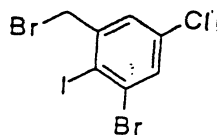
六、申請專利範圍

(ii) 與式 $R^{10}OH$ 醇反應，其中 R^{10} 為 C_1-C_6 低碳烷基或 C_3-C_6 環烷基，該反應於鈀催化劑及一氧化碳存在下進行，而獲得下式酯

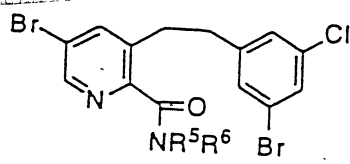


接著酯與式 NHR^5R^6 胺反應，而獲得步驟(i)醯胺；

(b) 步驟(a)醯胺與下式碘取代化合物

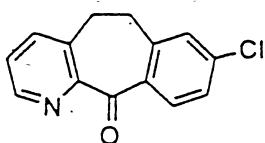


於強鹼存在下反應，獲得下式化合物



(c) 以式 R^8MgL 試劑，其中 R^8 為 C_1-C_8 烷基或苯基，視需要經 C_1-C_6 烷基及 C_1-C_6 烷氧基取代，而 L 為 Br 或 Cl ，環化步驟(b)化合物，但於環化反應前，其中 R^5 為氫之化合物與適當 N -保護基反應。

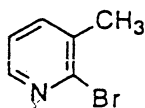
3. 如申請專利範圍第1項之方法，其係供製備下式化合物



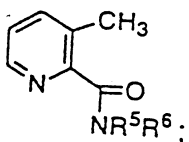
六、申請專利範圍

該方法包含：

(a) 下式化合物

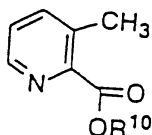


(i) 與式 NHR^5R^6 反應，其中 R^5 為氫及 R^6 為 C_1 - C_6 烷基、苯基、甲氧苯基或萘基； R^5 及 R^6 分別選自 C_1 - C_6 烷基、苯基、甲氧苯基及萘基；或 R^5 及 R^6 連同其附接之氮共同形成一個環，包含 4 個碳原子或包含 4 個碳原子及一個選自 $-\text{O}-$ 及 $-\text{NR}^9-$ 之雜原子部分，其中 R^9 為 C_1 - C_6 烷基或苯基；該反應係於鈀催化劑及一氧化碳存在下進行，而獲得下式醯胺：



或

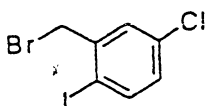
(ii) 與式 R^{10}OH 醇反應，其中 R^{10} 為 C_1 - C_6 低碳烷基或 C_3 - C_6 環烷基，該反應係於鈀催化劑及一氧化碳存在下進行，而獲得下式酯



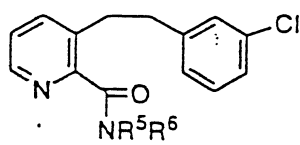
六、申請專利範圍

接著酯與式 NHR^5R^6 胺反應，而獲得步驟(i)醯胺；

(b) 步驟(a)醯胺與下式碘取代化合物



於強鹼存在下反應，而獲得下式化合物



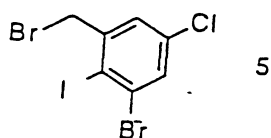
(c) 以式 R^8MgL 或 R^8Li 試劑，其中 R^8 為 $\text{C}_1\text{-C}_8$ 烷基或苯基，視需要經 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基及 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷氧基取代，及 L 為 Br 或 Cl ，環化步驟(b)化合物，但於環化反應前，其中 R^5 為氫之化合物與適當 N -保護基反應。

4. 如申請專利範圍第1、2或3項中任一項之方法，其中 R^6 為苯基及 R^5 為氫。
5. 如申請專利範圍第1、2或3項中任一項之方法，其中該鈀催化劑為 PdX_2 /配合基； $\text{Pd(PPh}_3)_4$ ； $(\text{R}_{11})\text{P/Pd}_2(\text{dba})_3$ ；或 Pd/C ，其中 X 為 OAc 或 Cl ，配合基為 $\text{P(R}^{11})_3$ ，聯吡啶，2-胺基吡啶，2-氰基-吡啶，2-胺甲基胺基吡啶，1,10-菲索啉，2-甲氧-吡啶或 $(\text{S})\text{-(-)}$ -菸鹼，及其中 Ac 為乙醯基， R^{11} 為 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基或芳

六、申請專利範圍

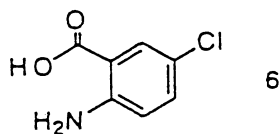
基，Ph為苯基及dba為二亞苺基丙酮。

6. 如申請專利範圍第1、2或3項中任一項之方法，其中 R^8MgLi 為氯化異丙基鎂，溴化2-三甲苯基鎂，溴化鄰-甲苯基鎂，溴化2-甲氧-苯基鎂，溴化2-甲氧-5-甲基苯基鎂，溴化2,5-二甲氧苯基鎂，或溴化N-甲基六氫吡啶基鎂。
7. 如申請專利範圍第1、2或3項中任一項之方法，其中 R^8Li 為正丁基鋰，第二丁基鋰，第三丁基鋰，甲基鋰或苯基鋰。
8. 如申請專利範圍第7項之方法，其中 R^5 於步驟(a)後與保護基反應，或其中 R^5 於步驟(b)後與保護基反應。
9. 一種製備式5化合物之方法

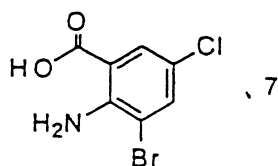


包括：

i) 溴化式6之2-胺基氯苯甲酸



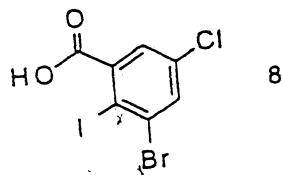
獲得式7之2-胺基-3-溴-5-氯苯甲酸



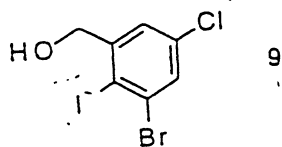
A8
B8
C8
D8

六、申請專利範圍

ii) 碘化式 7 之化合物獲得式 8 之 2-碘-3-溴-5-氯苯甲酸

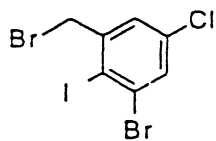


iii) 還原式 8 之鹵取代苯甲酸之羧酸獲得對應式 9 經甲基化合物

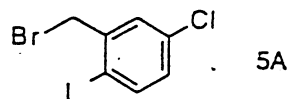


及

iv) 溴化式 9 之化合物。
10. 一種下式之化合物，其為



11. 一種製備式 5A 化合物之方法



包含：

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

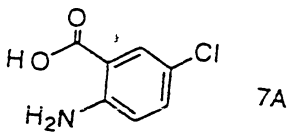
裝

訂

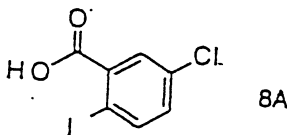
經濟部中央標準局員工消費合作社印製

六、申請專利範圍

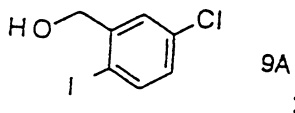
i) 碘化式 7A 之化合物



獲得式 8A 之 2-碘-5-氯苯甲酸



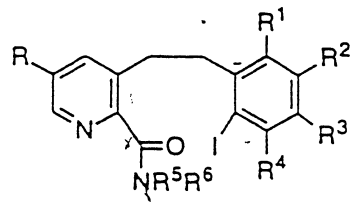
ii) 還原式 8A 之鹵取代苯甲酸之羧酸獲得對應式 9A 羥甲基化合物



及

iii) 溴化式 9A 之化合物。

12. 一種下式化合物



其中 R、R¹、R²、R³ 及 R⁴ 分別選自包括氫及鹵素；
而其中 R⁵ 為氫及 R⁶ 為 C₁-C₆ 烷基、苯基、甲氧苯基

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

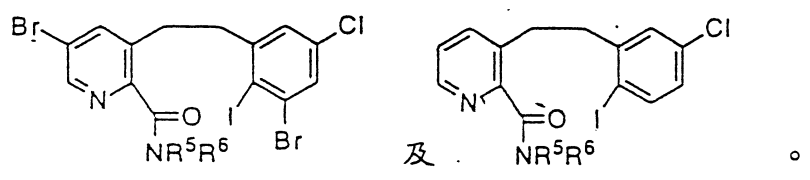
訂

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

六、申請專利範圍

或萘基； R^5 及 R^6 分別選自 C_1-C_6 烷基、苯基、甲氧
苯基及萘基；或 R^5 及 R^6 連同其附接之氮共同形成一
個環，包含 4 個碳原子或包含 4 個碳原子及一個選自
-O- 及 -NR⁹- 之雜原子部分，其中 R^9 為 H， C_1-C_6 烷基
或苯基。

13. 如申請專利範圍第 12 項之化合物，其係選自包括



(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

經濟部中央標準局員工消費合作社印製