

300887

(由本局填寫)

|           |
|-----------|
| 承辦人代碼：    |
| 大類：       |
| I P C 分類： |

A6

B6

本案已向：

丹麥 國(地區) 申請專利，申請日期： 案號： ，☐有 ☐無主張優先權

(1) 1994.01.04

(1) DK 0019/94

(2) 1994.11.09

(2) DK 1290/94

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( )

本發明關於一種新穎 N - 取代的吡雜環羧酸，及其酯，其中一經取代的烷基鏈形成該 N - 取代基或其鹽類的一部份，及關於其製備方法，和包含此化合物的組成物，及關於其於臨床治療疼痛，痛覺過敏及／或發炎狀況的應用，其中 C - 纖維對於誘出神經性疼痛或發炎扮演了一個病理生理上的角色。

### 發明背景

神經系統在發炎反應上有著深遠的影響，感覺神經的逆向刺激是局部血管擴張和增加血管滲透的結果 (Janecso et al., Br. J. Pharmacol. 1967, 31, 138-151)，且一類似的反應可由依據注射習知存在於感覺神經中的肽觀察得到。由此點和其它數據可假設該由感覺神經末梢釋放出的肽可緩和在組織中的發炎反應，像皮膚，關節，尿道，眼睛，腦脊髓膜，胃腸及呼吸道等組織。因此，感覺神經肽的釋放及／或活性的抑制可用於治療例如，關節炎，皮膚炎，鼻炎，氣喘，膀胱炎，齒齦炎，血栓性靜脈炎，青光眼，胃 - 腸道疾病或偏頭痛。

美國專利第 4,383,999 和 4,514,414 及 EP-236342 及 EP-231996 揭示一些 N - (4,4 - 二取代的 - 3 - 丁烯) 吡雜環羧酸衍生物當作 GABA 攝入的抑制劑。在 EP-342635 和 EP-374801 號中，N - 取代的吡雜環羧酸，其中肟醚基和乙烯醚基分別形成 N - 取代基的一部份，且用作 GABA 攝入的抑制劑。再者，在 W09107389 和

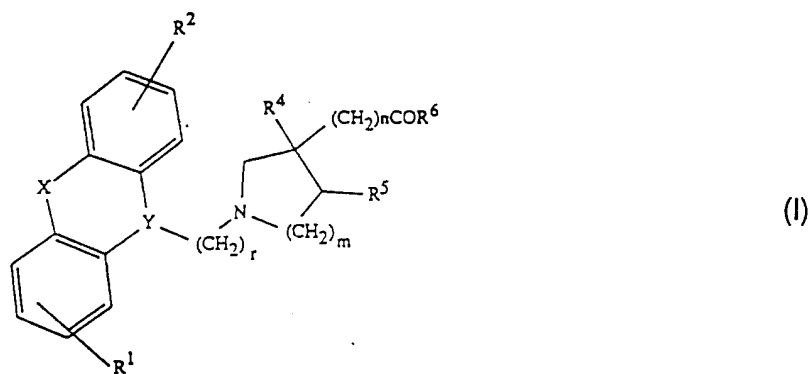
## 五、發明說明( )

W09220658, 揭示 N-取代的吡雜環羧酸用作 GABA 攝入的抑制劑。EP-221572 申請 1-芳氧基吡啶-3-羧酸是 GABA 攝入的抑制劑。

除了上述參考資料外, 美國專第 3,074,953 號揭示 1-(3-(10, 11-二氫-5H-二苯並[a, d]環庚-5-叉)-1-丙基)-4-苯基-4-哌啶羧酸乙基酯當作影響精神的藥物。類似上述化合物之 1-取代-4-苯基-4-哌啶羧酸酯衍生物已揭示於 (J. Med. Chem. 1967, 10, 627-635 及 J. Org. Chem. 1962, 27, 230-240), 其是用作止痛劑, 鎮痙劑及影響精神劑。在 JP-49032544, JP-48040357, FR-2121423, GB-1294550 和 DE-2101066 號中揭示一種 1-取代的 4-二烷基氨基-4-哌啶羧酸, 其是用作影響精神的藥劑, 例如用於治療精神分裂及當作發炎的抑制劑。

本發明的詳細敘述

本發明關於一種新穎式 I 的 N-取代的吡雜環羧酸, 及其酯:



## 五、發明說明( )

其中  $R^1$  和  $R^2$  分別是氫，鹵素，三氟化甲基， $C_1 -$  烷基或  $C_1 -$  烷氧基； $Y$  是  $>N-CH_2-$ ， $>C(H)-CH_2-$  或  $>C=CH-$ ，其中在下標線的原子參與該環系統； $X$  是  $-O-$ ， $-S-$ ， $-CR^7R^8-$ ， $-CH_2CH_2-$ ， $CH=CH=CH_2$ ， $-CH_2-CH=CH-$ ， $-CH_2CH_2CH_2-$ ， $-CH=CH-$ ， $-NR^9-$ ， $(C=O)-$ ， $-O-CH_2-$ ， $-(C=O)-$  或  $-(S=O)-$ ，其中  $R^7$ ， $R^8$  和  $R^9$  分別是氫或  $C_1 -$  烷基； $r$  是 1，2 或 3； $m$  是 1 或 2，及當  $m$  是 1 時， $n$  是 1，當  $m$  是 2 時  $n$  是 0； $R^4$  和  $R^5$  分別是氫，或當  $m$  是 2 時，一起形成一鍵；及  $R^6$  是  $OH$  或  $C_1 -$  烷氧基；或一其藥學上可接受的鹽類。

式 I 化合物可存在幾何或光學異構物，且所有這些異構物和其混合物皆包括在其中。異構物可以標準的方法分離，像色層分析或適當鹽類的部份結晶。

較佳地，式 I 化合物是以各別的幾何或光學異構物存在。

本發明的化合物可選擇性的以藥學上可接受的酸加成鹽形式存在，或當羧酸基未被酯化時，以藥學上可接受的金屬鹽存在，或選擇性烷基化時，以銨鹽存在。

## 五、發明說明( )

這些鹽類的例子包括無機和有機酸加成鹽，像氫氯化物，氫溴化物，硫酸鹽，磷酸鹽，乙酸鹽，富馬酸鹽，順丁烯二酸鹽，檸檬酸鹽，乳酸鹽，酒石酸鹽，乙二酸鹽或類似的藥學上可接受的無機或有機酸加成鹽，及包括列於 Journal of Pharmaceutical Science, 66, 2(1977)中之藥學上可接受的鹽，在此併入本發明作為參考。

在此所使用之“病者”一詞包括任何能由神經發炎治療而受益的哺乳動物。此名詞特別是指人類，但並沒有限制的意圖。

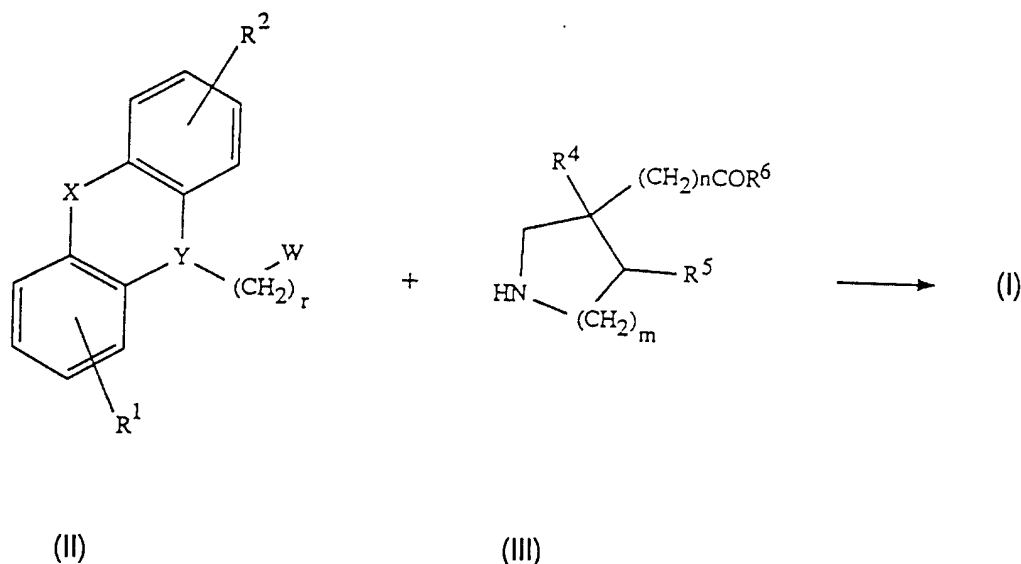
現已證明此新穎的式 I 化合物存在能抑制神經發炎，而此發炎和由 C - 纖維之週圍及中樞神經末梢所釋放的神經肽有關。此可由福馬琳所導致的疼痛或爪 oedema 實驗證明 (Wheeler and Cowan, Agents Actions 1991, 34, 264-269)，其中此新穎式 I 化合物有優良的抑制效果。式 I 化合物可用於治療所有的疼痛，痛覺過敏及／或發炎狀況的應用，其中 C - 纖維對於誘出神經性疼痛或發炎扮演了一個病理生理上的角色，如：

急性疼痛，例如偏頭痛，手術後疼痛，灼熱，挫傷，患疱疹後的疼痛 (Zoster) 和急性發炎有關的疼痛；慢性疼痛及／或各種發炎的情況，例如各種的神經性疾病（糖尿病，外傷，中毒所引起的），神經痛，風濕性關節炎，脊椎炎，痛風，腸發炎疾病，前列腺發炎，癌症疼痛，慢性疼痛，咳嗽，氣喘，慢性胰臟炎，皮膚發炎的疾病，包括

# 五、發明說明 ( )

牛皮癬及自動免疫方面的皮膚病，骨質酥鬆痛等。

式 I 化合物可由以下的方法製備而得：



式式 I I 化合物，其中  $R^1$ ， $R^2$ ， $X$ ， $Y$ ，及  $r$  是如上所定義者， $W$  是一適當的離去基，像鹵素， $p$ -甲苯磺酸鹽或甲磺醯酸鹽，和式式 I I I 的吡雜環化合物反應，其中  $R^4$ ， $R^5$ ， $R^6$ ， $m$  和  $n$  是如上所定義者。此烷基化

## 五、發明說明( )

反應可在一溶劑中進行，像丙酮，二丁基醚，2-丁酮，甲基乙基酮，乙酸乙酯，四氫呋喃（THF）或甲苯中，且於一鹼的存在下進行反應，如碳酸鉀及一觸媒，如一鹼金屬碘化物，反應溫度為高至所使用溶劑的迴流溫度，反應時間為1至120小時。假使酯類已製備完成，其中R<sup>6</sup>是烷氧基，式I化合物，其中R<sup>6</sup>是OH，可以該酯基的水解製備而得，較佳的是在室溫下進行反應，且是在一鹼金屬氫氧化物溶液和醇，像甲醇或乙醇的混合物中進行，反應時間為約0.5至6小時。

式II和III化合物可由此項領域內習知的方法輕易的製備而得。

在特定的狀況下，可能需要保護上述方法中所使用的中間物，如式III化合物和適當的保護基。例如，羧酸群基可酯化。引入和移去這些群基已描述於“Protective Groups in Organic Chemistry” J.F.W. McOrnie ed. (New York, 1973)。

藥學方法

本發明化合物對於由福馬啉所導致疼痛或水腫（oedema）的體內抑制效果主要以Wheeler-Aceto和Cowan (Agents Action 1991, 34, 265-269)的方法以鼠評估。

約20g重的NMRI雌鼠注射20μl%之福馬啉至左後爪。然後將其置於加熱至（31℃）的枱上，且記錄其疼痛。1小時，殺死此鼠，然後放血。切下左邊和右

## 五、發明說明( )

邊後爪，且此兩爪的重量差異用作注射福馬啉至爪上所導致水腫的指標。

一些式 I 化合物抑制福馬啉導致疼痛反應的值記錄於表 1：

表 1

0.1 mg / kg，福馬啉導致疼痛反應的抑制

| 實例數 | % 疼痛抑制 |
|-----|--------|
| 4   | 50     |
| 5   | 13     |
| 7   | 35     |
| 10  | 35     |
| 11  | 29     |

如以上所示，劑量是依據所施用式 I 化合物，施用的途徑及所需的治療而定。然而，一般而言，令人滿意的結果是從約 0.5 mg 至約 1000 mg 的劑量，較佳的是從約 1 mg 至約 500 mg 的式 I 化合物，較方便的是從 1 至 5 次 / 天，可選擇性的以持續釋放的型式存在。通常，劑量是形成一口服施與的型式，包括從約 0.5 mg 至約 1000 mg，較佳的是從約 1 mg 至約 500 mg 的式 I 化合物和一藥學上的載體或稀釋劑混合。

式 I 化合物可以一藥學上可接受酸加成鹽的型式或可

## 五、發明說明( )

能的話以金屬或一低級烷基銨鹽的型式施與。這些鹽類以游離鹼型式存在時具有相同的次序和活性。

本發明也關於一種藥學組成物，包括一式 I 化合物或其藥學上可接受的鹽，及通常，此組成物也包含一藥學載體或稀釋劑。包含本發明化合物的組成物可以傳統的方法製備，及以傳統的型式存在，例如膠囊，藥錠，溶液或懸浮液。

所使用藥學載體可是傳統的固體或液體載體，固體載體的例子為乳糖，白陶土，蔗糖，滑石，明膠，瓊酯，果膠，亞拉伯膠，硬脂酸鎂和硬脂酸。液體載體的例子為糖漿，花生油，橄欖油及水。

類似地，此載體或稀釋劑可包括數倍此項技藝領域內習知的延遲劑，像單硬脂酸甘油酯或二硬脂酸甘油酯，可單獨存在或和臘混合。

假使使用口服施與的固體載體，該製備物可製成錠狀，以粉末狀的方式放入一硬明膠中或以片錠的型式存在，或以糖錠劑或以錠劑的型式存在。固體載體的量變化非常廣，但通常是從約 25 mg 至約 1 mg。假使是使用液體載體，該製備物可是以糖漿，乳液，軟明膠膠囊或無菌可注射液體，像液體懸浮液或溶液的水溶液或非水溶液。

一般而言，本發明的化合物是配方成單位劑量型式，包括 50 - 200 mg 的活性成份，或每一單位劑量和一藥學上可接受的載體混合。

## 五、發明說明( )

本發明化合物的當施與病者，如人時，其劑量是 1 - 500 mg / 天，如約 100 mg / 劑量。

基本的藥錠可以傳統的製錠技藝製備，包括：

藥心

活性化合物（為游離狀或其 100 毫克

鹽類）

膠態二氧化矽（Aer os i l ®） 1.5 毫克

微晶纖維素（Av i c e l ®） 70 毫克

改良纖維素膠（Ac - Di - Sol ®） 7.5 毫克

硬脂酸鎂 1 毫克

外覆

H P M C 約 9 毫克

\* My w a c e t t ® 9 - 4 0 T 約 0.9 毫克

\* 醯化單甘油酯作為塗覆膜的可塑劑

施與的途徑可是任何可傳送活性化合物至所欲作位置的途徑，像口服或非經腸施與，如經直腸，經皮膚，皮下的，鼻內的，肌內的，靜脈內的，尿道內的，眼部溶液或一軟膏，其中口服途徑是較佳的。

實例

製備式 I 化合物的方法及包含這些化合物的製備物由以下的實例進一步說明，然而其並沒有限制性的。

在此，T L C 是薄層色層分析，T H F 是四氫呋喃，

## 五、發明說明( )

CDCI<sub>3</sub> 是氯仿，DMSO-d<sub>6</sub> 是六氘二甲基亞砜。

本發明化合物的結構由元素分析或NMR圖進一步確定，

其是以適當標題化合物特徵質子的吸收峯存在，

<sup>1</sup>H-NMR移轉(δH)是每百萬分之一(ppm)，m

. p. 為熔點，單位為℃，且是未經校正的。管柱層析是

使用描述於W.C. Still et al., J. Org. Chem. (1978),

43, 2923-2925 的方法在Merck矽膠60上進行(Art.

9385)。HPLC分析是使用5 μm C18 4 x 250

mm管柱進行，洗提劑為20-80%的0.1%三氟化

乙酸/乙腈和0.1%三氟化乙酸/水梯度溶液進行30

分鐘，溫度為35℃。當作起始物質的化合物是習知的化

合物或其可以習知方法製備而得的化合物。

### 實例 1 a

(R)-1-(3-(10, 11-二氫-5H-二  
苯並[a, d]環庚烯-5-叉)-1-丙基)-3-吡  
啶羧酸氫氯化物

一溶液，包括環丙基溴化鎂溶於無水THF中（由環  
丙基溴化物（12.1 g, 0.10 mol），鎂（  
2.45 g, 0.10 mol）和無水THF（65 ml  
）一起放置在氮氣氣氛之下，以液滴的方式加入—10,  
11-二氫-5H-二苯並[a, d]環庚-5-酮（  
10.4 g, 0.05 mol）溶於無水THF（25  
ml）中之溶液，且當加入完成時，迴流加熱30分鐘，

## 五、發明說明( )

在冰浴中冷卻反應混合物，且小心的加入飽和氯化銨（50 ml），混合物以2 N 氫氯酸中和，及以二乙醚（2 x 200 ml）萃取。和有機相結合的萃取液以（Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>）乾燥，溶劑在真空下移去，可得13.1 g的粗5-環丙基-10, 11-二氫-5H-二苯並〔a, d〕環庚烯-5-醇。

上述的粗醇（13.1 g）溶解於二氯甲烷（150 ml）中且以液滴的方式加入一三甲基矽烷基溴化物（9.2 g, 0.06 mmol）溶於二氯甲烷（50 ml）中之溶液。當加入完成後，在室溫下攪拌混合物15分鐘，且加入水（50 ml）。分離相層，且有機相層以飽和碳酸氫鈉水溶液洗濯（2 x 50 ml），且乾燥有機相層（Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>），溶劑在真空下移去，可得16.5 g的粗5-（3-溴-1-丙叉）-10, 11-二氫-5H-二苯並〔a, d〕環庚烯，其為固體。

一混合物，包括上述粗溴化物（6.3 g, 20 mmol），乙基（R）-3-吡啶羧酸酯（4.7 g, 30 mmol），碳酸鉀（5.5 g, 40 mmol）及丙酮（50 ml），將其在室溫下攪拌124小時，過濾混合物，且在真空下移去溶劑。所得油狀殘留物在矽膠上（200 g，乙酸乙酯／正-庚烷 = 1／1）純化，可得4.4 g的（R）-1-（3-（10, 11-二氫-5H-二苯並〔a, d〕環庚烯-5-叉）-1-丙基）-

## 五、發明說明( )

3-哌啶羧酸乙酯，其為一油狀物， $R_f = 0.38$  ( $SiO_2$ ；乙酸乙酯/正庚烷 = 1:1)。

將上述的酯 (4.4 g, 11 mmol) 溶解於乙醇 (40 ml) 中，且加入 4 N 氫氧化鈉，在室溫下激烈攪拌混合物 7 小時，加入二氯甲烷 (700 ml)，接著加入 2.5 N 之氫氯酸，直至 pH 為 1。分離相層，且乾燥有機相層 ( $MgSO_4$ )，溶劑在真空下移去。殘留物以丙酮再蒸發兩次，然後以丙酮和二乙醚的混合物研磨。過濾分離出固體，且在空氣中乾燥，可得 2.2 g 的標題化合物，其為固體。

M. p. 206 - 208 °C,

$C_{24}H_{27}NO_2HCl$  的計算值：

C, 72.4% ; H, 7.1% ; N, 3.5% ;

發現值：

C, 72.1% ; H, 7.3% ; N, 3.3%。

以類似上述實例 1 a 的方法，可製得下列化合物：

實例 1 b

(S) - 1 - (3 - (10, 11 - 二氫 - 5 H - 二苯並 [a, d] 環庚烯 - 5 - 叉) - 1 - 丙基) - 3 - 哌啶羧酸二氫氯化物

M. p. 216 - 218 °C,  $^1H-NMR$  (200

MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta H$  1.43 (bs, 1H), 1.78 (bs, 2H), 1.96 (bs, 1H)

## 五、發明說明( )

, 2.5 (b d, 1 H, CH-COOH), 2.84 (b m, 2 H), 3.16 (b s, 2 H), 3.26 (b s, 4 H), 3.34 (s, 4 H), 5.78 (t, 1 H), 7.07 (d d, 1 H, C=CH-CH<sub>2</sub>), 7.12-7.29 (m, 7 H)。

### 實例 1 c

1 - (3 - (10, 11 - 二氫 - 5 H - 二苯並 (a, d) 環庚烯 - 5 - 叉) - 1 - 丙基) - 1, 2, 5, 6 - 四氫 - 3 - 吡啶羧酸氫氯化物

M. p. 140 - 145 °C,

C<sub>24</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>2</sub>HCl, C<sub>3</sub>H<sub>5</sub>O 的計算值:

C, 71.4%; H, 7.1%; N, 3.1%;

發現值:

C, 71.5%; H, 6.9%; N, 3.1%。

### 實例 1 d

(R) - 1 - (3 - (氟烯 - 9 - 叉) - 1 - 丙基 - 3 - 吡啶羧酸氫氯化物

M. p. 217 - 219 °C,

C<sub>22</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>2</sub>, HCl, 1/4 H<sub>2</sub>O 的計算值:

C, 70.6%; H, 6.5%; N, 3.7%; Cl, 9.5%; 發現值:

C, 70.8%; H, 6.6%; N, 3.5%; Cl, 9.4%。

## 五、發明說明( )

### 實例 1 e

(R) - 1 - (3 - (3 - 甲基 - 10, 11, 二氫 - 5 H - 二苯並 [a, d] 環庚烯 - 5 - 叉) - 1 - 丙基 - 3 - 哌啶羧酸氫氯化物

M. p. 218 - 221 °C,  $C_{24}H_{29}NO_2HCl$  的計算值：

C, 72.87% ; H, 7.35% ; N, 3.40% ;

發現值：

C, 72.60% ; H, 7.58% ; N, 3.24%。

### 實例 2

1 - (3 - (5 H - 二苯並 [a, d] 環庚烯 - 5 - 叉) - 1 - 丙基) - 3 - 哌啶羧酸鈉鹽

一溶液，包括環丙基溴化鎂溶於無水 THF 中（由環丙基溴化物（8.0 g, 0.067 mol），鎂粉（1.3 g, 0.053 莫耳）和無水 THF（35 ml）製備而得），將置於氮氣氣氛之下，以液滴的方式加入一 5 H - 二苯並 [a, d] 環庚 - 5 - 酮（6.0 g, 0.028 mol）溶於無水 THF（15 ml）中之溶液，且當加入完成後，在迴流下加熱反應混合物 30 分鐘，及在一冰浴中冷卻反應混合物，接著小心加入一飽和氯化銨（35 ml）溶液。以水稀釋混合物（50 ml），及以二乙醚萃取（2 x 50 ml）。和有機物結合的液層用水洗濯，乾燥（ $Na_2SO_4$ ），且在真空下蒸發掉溶

## 五、發明說明( )

劑，可得 8.6 g 的粗 5-環丙基-5H-二苯並[a, d]環庚烯-5-醇。

於上述的粗醇(8.6 g)中加入冰醋酸(60 ml)，且在冰浴中冷卻反應混合物，及再加入冰醋酸(30 ml)和 47% 氫溴酸(15 ml)之混合物，攪拌混合物 30 分鐘，倒入水(300 ml)中，且以二乙醚萃取(2 x 100 ml)。和有機物結合的液層以水洗濯，乾燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)，溶劑於真空下蒸發掉，可得一殘留物，再由二乙醚中結晶，如此可得 6.8 g 的 5-(3-溴-1-丙叉)-5H-二苯並[a, d]環庚烯，甚為固體，M. p. 88-89 °C。

上述溴化物(5.0 g, 16 mmol)，乙基 3-哌啶羧酸酯(3.2 g, 20 mmol)，碳酸鉀(7.3 g, 53 mmol)及丙酮(150 ml)的混合物迴流加熱 15 小時。過濾混合物，且在真空下移去溶劑。所得油狀殘留物溶解於乙酸乙酯(60 ml)中，及以 2N 氫氯酸(2 x 30 ml)洗濯。乾燥有機相層，溶劑在真空下蒸發掉。殘留物溶於丙酮(25 ml)中，以氯化氫氣體處理，混合物以二乙醚稀釋(120 ml)。移去溶劑，油狀殘留物在真空下乾燥，可得 5.6 g 的 1-(3-(5H-二苯並[a, d]環庚烯-5-叉)-1-丙基)-3-哌啶羧酸乙基酯氫氯化物，其為不定形固體。

## 五、發明說明( )

上述的酯類(4.5 g, 1.1 mmol)溶於乙醇(80 ml)中,加入32%氫氧化鈉(180 ml),且在迴流下加熱1小時。於冷卻的反應混合物中加入一二氯甲烷和乙酸乙酯的混合物,分離相層,且以活性碳處理水溶液相層,經由millipore(0.22  $\mu$ m)過濾。溶劑在真空下蒸發掉,殘留物溶於一水和二氯甲烷(1:3)的混合物中,分離相層,乾燥有機相層(MgSO<sub>4</sub>),且溶劑在真空下蒸發。殘留物溶於水中,冰乾後可得3.0 g的標題化合物,其為不定形固體。

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  5.47(t, 1H); 6.94(s, 2H)。

## 實例 3

1-(3-(硫氧雜蒽-3-叉)-1-丙基)-3-吡啶羧酸氫氯化物

一溶液,包括環丙基溴化鎂溶於無水THF中(由環丙基溴化物(18.2 g, 0.15 mol),鎂粉(2.9 g, 0.12 mol)和無水THF(80 ml)製備而得,將其置於氮氣氣氛之下,以液滴的方式加入一硫氧雜蒽-9-酮(12.7 g, 0.06 mol)溶於無水THF(70 ml)中之溶液,當加入完成後,在迴流下加熱20分鐘。在冰浴中冷卻反應混合物,小心加入飽和氯化銨(100 ml)溶液,混合物以水(100 ml)稀釋,及以二乙醚(2 x 100 ml)萃取,和有機

## 五、發明說明( )

物結合的液層以水洗濯，乾燥（ $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ），且溶劑在真空下蒸發掉，可得 25.2 g 的粗 9-環丙基-9H-硫氧雜蒎-9-醇。

於上述的粗醇（25.2 g）中加入冰醋酸（120 ml），且在冰浴中冷卻反應混合物，及再加入冰醋酸（60 ml）和 47% 氫溴酸（30 ml）之混合物，攪拌混合物 30 分鐘，倒入水（600 ml）中，且以二乙醚萃取（3 x 100 ml）。和有機物結合的液層以水洗濯，乾燥（ $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ），溶劑於真空下蒸發掉，可得 19.5 g 的粗 9-（3-溴-1-丙叉）-9H-硫氧雜蒎， $R_f = 0.35$ （ $\text{SiO}_2$ ；THF/庚烷 = 1:9）。

上述粗溴化物（2.0 g，6.3 mmol），乙基 3-哌啶羧酸酯（1.2 g，7.5 mmol），碳酸鉀（2.9 g，21 mmol）及丙酮（60 ml）的混合物在室溫下攪拌 3 小時，然後迴流加熱 16 小時。過濾混合物，且在真空下移去溶劑。所得油狀殘留物在矽膠上純化（二氯甲烷/甲醇 = 98:2），可得 1.3 g 的 1-（3-（硫氧雜蒎-9-叉）-1-丙基）-3-哌啶羧酸乙基酯，其為油狀物， $R_f = 0.21$ （ $\text{SiO}_2$ ，二氯甲烷/甲醇 = 98:2）。

上述的酯類（0.74 g，1.8 mmol）溶於乙醇（25 ml）中，加入 40% 氫氧化鈉（6 ml），且

## 五、發明說明( )

在迴流下加熱 1 小時。加入 10% 之氫氯酸，接著加入二氯甲烷 (150 ml)，，分離相層，且有機相層以水洗濯，乾燥 (NaSO<sub>4</sub>)，溶劑在真空下蒸發掉，可得 0.6 g 的標題化合物，其為固體，

M. p. 150 - 160 °C。將一樣品溶於丙酮中，加入二乙醚沈澱，過濾分離所形成的固體，且於真空下乾燥。

C<sub>22</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>1</sub>S, HCl, 1/2 H<sub>2</sub>O 的計算值：

C, 64.3% ; H, 6.1% ; N, 3.4% ; 發現值：

C, 64.0% ; H, 6.2% ; N, 3.5%。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 5.47 (t, 1H)。

## 實例 4

(R) - 1 - (3 - (10, 11 - 二氫 - 5H - 二苯並 [b, f] 呋庚因 - 5 - 基) - 1 - 丙基) - 3 - 哌啶羧酸氫氯化物

於一含有 10, 11 - 二氫 - 5H - 二苯並 [b, f] 呋庚因 (8.1 g, 0.040 mol) 溶於無水二丁基醚 (60 ml) 中之溶液中，保持在氮氣氣氛之下，小心加入氫化鈉 (1.6 g, 0.040 mol, 60% 油分散液)。在迴流下加熱反應混合物 4 小時，然後讓其冷卻至 80 °C，加入 3 - 溴 - 1 - 丙基四氫 - 2 - 吡喃基醚 (10.7 g, 0.048 mol)，且在迴流下加熱混

## 五、發明說明( )

合物 16 小時。於此冷却的反應混合物中加入水 (20 ml) 及分離相層，由有機相層中蒸發掉溶劑，且殘留物溶於甲醇 (150 ml) 和 4 N-HCl 溶液 (50 ml) 混合物中，在迴流溫度下加熱 15 分鐘，然後在室溫下攪拌 1 小時，加入水 (250 ml)，且以乙酸乙酯 (2 x 200 ml) 萃取。乾燥有機萃取液 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)，過濾，及在真空下蒸發溶劑。可得一殘留物，再由矽膠上層析純化 (200 g)，洗提劑為正-庚烷和乙酸乙酯 (3:2) 的混合物，可得 5.5 g 的 3-(10, 11-二氫-5H-二苯並 [b, f] 吡庚因-5-基)-1-丙醇，其為油狀物，R<sub>f</sub>: 0.30 (SiO<sub>2</sub>; 正-庚烷/乙酸乙酯 = 1:1)。

上述的醇 (3.0 g, 12 mmol) 溶解於甲苯 (100 ml) 中，且加入三乙胺 (4.0 ml)，以液滴的方式加入甲烷磺醯氯化物 (1.5 g, 19 mmol)，且當加入完成後，攪拌反應混合物 2 小時，加入水，且分離相層。有機相層以 (MgSO<sub>4</sub>) 乾燥，溶劑在真空下蒸發，可得一殘留物，再將其溶於丙酮 (50 ml) 中。於此 (R)-3-哌啶羧酸乙基酯酒石酸酯 (5.4 g, 18 mmol) 的溶液中，加入碳酸鉀 (4.1 g, 30 mmol)，且在迴流下加熱此混合物 3 天。讓混合物冷却，然後過濾及在真空下蒸發掉溶劑，所得殘留物溶於二乙醚中，結果混合物以 5% 之酒石酸溶液 (2 x

## 五、發明說明( )

100 ml) 萃取。水溶液萃取物以二乙醚洗濯，且以碳酸鉀溶液將 pH 值調整成 7 - 8。中和後的水溶液混合物以乙酸乙酯萃取 (2 x 200 ml)，和乙酸乙酯結合的萃取液以水，鹽水洗濯，及乾燥 (MgSO<sub>4</sub>)。在真空下蒸發掉溶劑，可得殘留物，將其溶解於二乙醚 (50 ml) 中且經由矽膠過濾，可得 2.3 g 的 (R) - 1 - (3 - (10, 11 - 二氫 - 5H - 二苯並 [b, f] 吡庚因 - 5 - 基) - 1 - 丙基) - 3 - 哌啶羧酸乙基酯，其為油狀物。

上述的酯類 (2.8 g, 7.1 mmol) 溶於乙醇 (10 ml) 中，加入 4 N 的氫氧化鈉 (5.3 ml)，且在室溫下攪拌混合物 10 小時，加入濃氫氯酸直至成酸性反應 (pH 1)。結果混合物以二氯甲烷萃取 (300 ml)，乾燥有機萃取液 (MgSO<sub>4</sub>)，溶劑在真空下蒸發，可得發泡狀殘留物，再以丙酮蒸發，可得 2.3 g 的標題化合物，其為不定形固體。

C<sub>23</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, HCl, H<sub>2</sub>O 的計算值：

C, 65.9% ; H, 7.5% ; N, 6.7% ; 發現值：

C, 66.1% ; H, 7.6% ; N, 6.2%。

### 實例 5

(R) - 1 - (4 - (10, 11 - 二氫 - 5H - 二苯並 [b, f] 吡庚因 - 5 - 基) - 1 - 丁基) - 3 - 哌啶羧

## 五、發明說明( )

## 酸氫氯化物

於一含有 10, 11 - 二氫 - 5 H - 二苯並 [ b , f ] 吡庚因 ( 16.2 g , 0.083 mol ) 溶於無水二丁基醚 ( 120 ml ) 中之溶液中，保持在氮氣氣氛之下，小心加入氫化鈉 ( 3.2 g , 0.08 mol , 60 % 油分散液 ) 。在迴流下加熱反應混合物 4 小時，然後讓其冷卻至 80 °C，加入 4 - 氯 - 1 - 丁基四氫 - 2 - 吡喃基醚 ( 18.5 g , 0.096 mol )，且在迴流下加熱混合物 16 小時。在冷卻至室溫後，加入水 ( 40 ml )，及分離相層，由有機相層中蒸發掉溶劑至乾，且殘留物溶於甲醇 ( 300 ml ) 和 4 N - HCl 溶液 ( 100 ml ) 混合物中，在迴流溫度下加熱 15 分鐘，然後在室溫下攪拌 1 小時，加入水 ( 500 ml )，且以乙酸乙酯 ( 6 x 200 ml ) 萃取。乾燥有機萃取液 ( Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> )，過濾，及在真空下蒸發溶劑。可得一殘留物，再由矽膠上層析純化 ( 400 g )，洗提劑為正 - 庚烷和乙酸乙酯 ( 3 : 2 ) 的混合物，可得 13.1 g 的 4 - ( 10, 11 - 二氫 - 5 H - 二苯並 [ b , f ] 吡庚因 - 5 - 基 ) - 1 - 丁醇，其為油狀物，在冰箱中冷卻過夜後為固狀 R<sub>f</sub> : 0.34 ( SiO<sub>2</sub> ; 正 - 庚烷 / 乙酸乙酯 = 1 : 1 )。

上述的醇 ( 5.4 g , 0.02 mmol ) 溶解於甲苯 ( 160 ml ) 中，且加入三乙胺 ( 7.0 ml )，以

## 五、發明說明( )

液滴的方式加入甲烷磺醯氯化物 (2.5 ml, 0.032 mmol), 且當加入完成後, 攪拌反應混合物 2 小時, 加入水, 且分離相層。有機相層以 (MgSO<sub>4</sub>) 乾燥, 溶劑在真空下蒸發, 可得一殘留物, 再將其溶於丙酮 (85 ml) 中。於此 (R)-3-哌啶羧酸乙基酯酒石酸酯 (9.0 g, 0.03 mmol) 的溶液中, 加入碳酸鉀 (7.0 g, 0.051 mmol), 且在迴流下加熱此混合物 16 小時。讓混合物冷卻至室溫, 然後以過濾輔助器 (矽藻土) 過濾及蒸發掉溶劑, 所得殘留物溶於二乙醚 (100 ml) 中, 結果混合物以 5% 之酒石酸溶液 (3 x 125 ml) 萃取。水溶液萃取物以二乙醚洗滌, 且以碳酸鉀溶液將 pH 值調整成 7-8。中和後的水溶液混合物以乙酸乙酯萃取 (4 x 200 ml), 和乙酸乙酯結合的萃取液以水, 鹽水洗滌, 及乾燥 (MgSO<sub>4</sub>)。在真空下蒸發掉溶劑, 可得 2.6 g (32%) 的 1-(4-(10, 11-二氫-5H-二苯並 [b, f] 呋庚因-5-基)-1-丁基)-3-哌啶羧酸乙基酯, 其為油狀物。殘留物以管柱層析法在矽膠上 (65 g) 進一步純化, 使用二氯甲烷和甲醇 (99.2:0.8) 當作洗提劑, R<sub>f</sub>: 0.20 (SiO<sub>2</sub>; 正-己烷/乙酸乙酯 = 1:1)。

上述的酯類 (1.5 g, 0.0037 mmol) 溶於乙醇 (10 ml) 中, 加入氫氧化鈉 (0.52 g) 溶

## 五、發明說明( )

於水 ( 2 m l ) 之溶液，且在室溫下攪拌混合物 2 小時，加入濃氫氯酸直至成酸性反應 ( p H < 1 ) ( 2 m l ) 。加入二氯甲烷 ( 7 5 m l ) ，接著加入水 ( 5 0 m l ) ，分離相層，乾燥有機萃取液 ( M g S O <sub>4</sub> ) ，溶劑在真空下蒸發，加入丙酮 ( 1 5 m l ) 至殘留物中，再蒸發，過濾和乾燥後可得乾白色產物 1 . 3 g ( 8 4 % ) 的標題化合物，其為白色固體。

M . p . 2 2 2 - 2 2 4 ° C .

C <sub>24</sub> H <sub>30</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> , H C l 的計算值：

C , 6 9 . 4 7 % ; H , 7 . 5 3 % ; N , 6 . 7 5 % ;

發現值：

C , 6 9 . 2 6 % ; H , 7 . 8 8 % ; N , 6 . 5 0 % .

### 實例 6

( R ) - 1 - ( 2 - ( 1 0 , 1 1 - 二氫 [ b , f ] 吡庚因 - 5 - 基 ) 乙基 ) - 3 - 哌啶羧酸氫氯化物

於一裝置有磁性攪拌器，溫度計，添加漏斗和洗濯器之 5 0 0 m l 圓底燒瓶中，將 1 0 , 1 1 - 二氫 - 5 H - 二苯並 [ b , f ] 吡庚因 ( 1 9 . 5 g , 0 . 1 0 m o l ) 溶解於無水甲苯 ( 1 0 0 m l ) 中，慢慢的加入氯化乙醯氯化物 ( 1 3 . 6 g , 0 . 1 2 m o l ) 。加熱反應混合物至 9 5 ° C ，且持續 3 0 分鐘，然後讓其冷卻至室溫。在攪拌下，加入 0 . 2 N 的 N a O H ( 5 0 m l ) ，再加入甲苯 ( 1 0 0 m l ) ，及分離相層。有機相層以 0 . 2

## 五、發明說明( )

N 的 NaOH (3 x 50 ml) 洗濯，直至 pH 值 > 10 為止，然後以水 (3 x 50 ml) 和鹽水 (50 ml) 洗濯。乾燥後 (MgSO<sub>4</sub>)，有機相層在真空下蒸發，可得一油狀的殘留物。再將其靜置過夜結晶，所得產物為定量產率，且不需純化即可用於進一步反應。

上述粗醯胺 (20.0 g, 0.074 mol) 在氮氣氛之下溶於無水 THF (150 ml) 中，且冷卻至 5℃。加入硼氫化鈉 (2.3 g, 0.06 mol)，接著以液滴的方式加入 BF<sub>3</sub>·Et<sub>2</sub>O (9.4 ml, 0.076 mol)。攪拌反應混合物過夜，再加入一定量的 NaBH<sub>4</sub> (2.0 g, 0.053 mol) 和 BF<sub>3</sub>·Et<sub>2</sub>O (6 ml, 0.049 mol)，持續攪拌過夜。以液滴的方式加入甲醇 (20 ml)，及持續攪拌 1 小時，加入水 (80 ml) 以溶解沈澱的鹽類，接著加入乙酸乙酯 (100 ml)。分離相層，水溶液相以乙酸乙酯 (2 x 100 ml) 萃取，和有機物結合的萃取物以水 (4 x 100 ml) 和鹽水 (100 ml) 洗濯；溶劑在真空下蒸發，且殘留物以甲苯汽提兩次。粗產物以管柱層析法在矽膠上純化 (400 g)，使用二氯甲烷當作洗提劑。如此可得 15.0 g (79%) 之 5-(2-氯化乙基)-10,11-二氫-5H-二苯並 [b,f] 吡庚因，R<sub>f</sub>: 0.70 (SiO<sub>2</sub>; 二氯甲烷)。

上述的氯化物 (10.0 g, 0.039 mol) 溶

## 五、發明說明( )

於丙酮 ( 1 7 5 m l ) 中，加入碘化鉀 ( 3 . 3 g ) 。於此 ( R ) - 3 - 哌啶羧酸乙基酯酒石酸酯 ( 1 8 . 0 g , 0 . 0 6 m o l ) 的溶液中，加入碳酸鉀 ( 1 4 . 0 g , 0 . 1 2 m o l ) ，且在迴流下加熱此混合物 7 2 小時，在冷卻至室溫後，在過濾輔助器上過濾 ( 矽藻土 ) ，溶劑於真空下蒸發。殘留物以管柱層析法在矽膠上 ( 3 0 0 g ) 純化，洗提劑為庚烷和乙酸乙酯 ( 1 : 1 ) 的混合物，可得 1 . 6 g ( 1 1 % ) 之 ( R ) - 1 - ( 2 - ( 1 0 , 1 1 - 二氫 - 5 H - 二苯並 [ b , f ] 呋庚因 - 5 - 基 ) 乙基 ) - 3 - 哌啶羧酸乙基酯，其為油狀物，R f : 0 . 3 4 ( S i O <sub>2</sub> ; 正 - 庚烷 / 乙酸乙酯 = 1 : 1 ) 。

上述的酯 ( 1 . 2 8 g , 0 . 0 0 3 4 m o l ) 溶解於乙醇 ( 1 0 m l ) 中，且加入一 N a O H ( 0 . 5 2 g ) 溶於水 ( 2 m l ) 中之溶液，在室溫下攪拌混合物 2 小時，加入濃 H C l 直至 p H < 1 為止 ( 2 m l ) 。加入二氯甲烷 ( 7 5 m l ) ，接著加入水 ( 5 0 m l ) ，且分離相層。乾燥有機相層 ( M g S O <sub>4</sub> ) ，且在真空下蒸發掉溶劑，加入丙酮 ( 1 5 m l ) 至殘留物中再蒸發。加入丙酮 ( 3 0 m l ) 至乾白色產物上，過濾和乾燥後，可得 1 . 1 g ( 8 0 % ) 之標題化合物，其為白色固體。

M . p . 2 4 6 - 2 4 8 °C ,

C<sub>22</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> , H C l , 1 / 4 H<sub>2</sub>O 的計算值 :

## 五、發明說明( )

C, 67, 44%; H, 7.02%; N, 7.15%;

發現值:

C, 67.72%; H, 7.23%; N, 7.01%。

### 實例 7

(R) - 1 - (3 - (3 - 氯 - 10, 11 - 二氫 [b, f] 吡庚因 - 5 - 基) - 1 - 丙基) - 3 - 哌啶羧酸氫氯化物

於一裝置有磁性攪拌器，溫度計，氮氣進氣口，添加漏斗和洗濯器之 100 ml 圓底燒瓶中，將 3 - 氯 - 10, 11 - 二氫 - 5H - 二苯並 [b, f] 吡庚因 (1.3 g, 0.0056 mol) 溶解於無水甲苯 (30 ml) 中，在氮氣氣氛之下，慢慢的加入乙基丙二醯氯化物 (1.01 g, 0.0067 mol)。在迴流下加熱反應混合物 2 小時，然後讓其冷卻至室溫。在攪拌下，加入 0.2 N 的 NaOH (2.5 ml) 和水 (30 ml)，再加入甲苯 (100 ml)，及分離相層。有機相層以水 (3 x 50 ml) 和鹽水 (50 ml) 洗濯。乾燥後 (MgSO<sub>4</sub>)，有機相層在真空下蒸發，可得一油狀的殘留物。所得產物為定量產率，且不需純化即可用於進一步反應。

LiAlH<sub>4</sub> (920 mg, 0.024 mol) 置於乾燥 (250 ml) 三頸圓底燒瓶中，此燥瓶裝置有溫度計，磁性攪拌器及添加漏斗。在氮氣氣氛之下，加入無

## 五、發明說明( )

水甲苯 (40 ml)，及加入 THF (4 ml)，使用水／冰浴使溫度確定為在 15 - 25 °C 間。上述醯胺 (2.1 g, 0.0061 mol) 溶於無水 THF (12 ml) 中，且慢慢的加至 LiAlH<sub>4</sub> 泥狀物中，溫度保持在 20 - 25 °C。讓反應混合物在室溫下攪拌過夜，以液滴的方式加入水 (1 ml)，接著加入 4N NaOH (1 ml)，最後加入水 (3 ml)。結果沈澱物在過濾輔助器上濾出 (矽藻土)，甲苯液以 (MgSO<sub>4</sub>) 乾燥，粗產物在矽膠上進行管柱層析純化 (75 g)，使用庚烷和乙酸乙酯 (1 : 1) 當作洗提劑。可得 0.9 g (50%) 之 3 - (3 - 氯 - 10, 11 - 二氫 - 5H - 二苯並 [b, f] 吡庚因 - 5 - 基) - 1 - 丙醇，其為油狀物，R<sub>f</sub> : 0.36 (SiO<sub>2</sub> ; 正 - 庚烷 / 乙酸乙酯 = 1 : 1)。

上述的醇 (870 mg, 0.003 mol) 溶解於甲苯 (25 ml) 中加入三乙胺 (1 ml)。以液滴的方式加入甲烷磺醯氯化物 (0.5 ml, 0.006 mol)，且攪拌反應混合物 2 小時，加入水 (100 ml)，接著加入甲苯 (100 ml)，和分離相層。乾燥有機相層 (MgSO<sub>4</sub>)，且溶劑在真空下蒸發，可得一殘留物，再將其溶於甲基乙基酮 (50 ml) 中。於此 (R) - 3 - 哌啶羧酸乙基酯酒石酸酯 (1.4 g, 0.0047 mol) 的溶液中，加入碳酸鉀 (1.0 g, 0.00

## 五、發明說明 ( )

72 mmol)，且在迴流下加熱24小時，及在室溫下攪拌24小時。在過濾輔助器上過濾後（矽藻土），蒸發移去溶劑，殘留物進一步以管柱層析法在矽膠上純化（100 g），使用庚烷和乙酸乙酯（1：1）混合物當作洗提劑，可得1.0 g（79%）之（R）-1-（3-（3-氯-10，11-二氫-5H-〔b，f〕吡庚因-5-基）-1-丙基）-3-哌啶羧酸乙基酯，其為油狀物，Rf：0.34（SiO<sub>2</sub>；正庚烷／乙酸乙酯=1：1）。

上述的酯（500 mg，0.0012 mmol）溶解於乙醇（4 ml）中且加入一NaOH（0.2 g）溶於水（1 ml）中之溶液，在室溫下攪拌混合物2小時，加入濃HCl直至pH值<1（0.75 ml）為止。加入二氯甲烷（75 ml），接著加入水（50 ml），且分離相層，乾燥有機相層（MgSO<sub>4</sub>），溶劑在真空下蒸發掉。殘留物在加入乙酸乙酯再結晶及過濾和乾燥後，可得0.4 g（68%）之標題化合物，其為白色固體。

M.p. 135-138℃，

C<sub>23</sub>H<sub>27</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>，HCl，3/4 H<sub>2</sub>O的計算值

:

C，61.48%；H，6.57%；N，6.23%；

發現值：

C，61.35%；H，6.67%；N，5.70%。

## 五、發明說明( )

### 實例 8 a

(R) - 1 - (3 - (1 OH - 吩噻嗪 - 1 O - 基) - 1 - 丙基) - 3 - 哌啶羧酸氫氯化物

於一吩噻嗪 (4.0 g, 0.02 mol) 溶於無水二甲基甲醯胺 (100 ml) 中之溶液中，於保持在氮氣氛之下小心加入氫化鈉 (1.0 g, 0.025 mol, 60% 分散於油中)。攪拌反應混合物 15 分鐘，加入 1 - 溴 - 3 - 氯化丙烷 (8.0 g, 0.05 mol) 且攪拌混合物過夜。加入氯化銨 (2.0 g, 0.04 mol)，在持續攪拌 30 分鐘後，將此溶液倒入水中 (300 ml)，混合物以二氯甲烷 (2 x 200 ml) 萃取，和有機物結合的萃取物用 (MgSO<sub>4</sub>) 乾燥，過濾和蒸發掉溶劑。如此可得一殘留物，再以管柱層析法在矽膠上 (250 g) 純化，使用正 - 庚烷和乙酸乙酯 (9 : 1) 當作洗提劑，可得 4.4 g (80%) 之 1 O - (3 - 氯化丙基) - 1 OH - 吩噻嗪，其為油狀物，R<sub>f</sub> : 0.55 (SiO<sub>2</sub> ; 正 - 庚烷 / 乙酸乙酯 = 1 : 1)。

將碘化鉀 (10.0 g, 0.06 mol) 溶解於甲基乙基酮 (100 ml) 中，且在迴流下加熱 1 小時。將上述的氯化物 (2.64 g, 0.09 mol) 溶解於甲基乙基酮 (10 ml) 中，迴流加熱此混合物 3 小時。在冷卻至約 60 °C 後，加入 (R) - 3 - 哌啶羧酸乙基酯酒石酸酯 (2.64 g, 0.009 mol) 和碳酸鉀 (

## 五、發明說明( )

2.0 g, 0.014 mol)。迴流加熱混合物 24 小時，且在室溫下攪拌 24 小時。於過濾輔助器上（矽藻土）過濾後，蒸發掉溶劑，殘留物以管柱層析法在矽膠上（150 g）純化，使用庚烷和乙酸乙酯當作洗提劑（6：4），如此可得 2.5 g（87%）之（R）-1-（3-（10H-吩嗪-10-基）-1-丙基）-3-哌啶羧酸乙基酯，其為油狀物， $R_f$ ：0.20（SiO<sub>2</sub>；正-庚烷／乙酸乙酯 = 1：1）。

上述酯類（1.7 g, 0.0043 mol）溶解於乙醇（15 ml）中，且加入一 NaOH（0.63 g）溶於水（2.5 ml）中之溶液，在室溫下攪拌反應混合物 2 小時，加入濃 HCl 直至 pH 值 < 1（2.5 ml）為止。加入二氯甲烷（100 ml），接著加入水（50 ml），且分離相層，乾燥有機相層（MgSO<sub>4</sub>），溶劑在真空下蒸發。殘留物由加入二乙醚，接著加入少量的二氯甲烷結晶，過濾和乾燥後可得 0.3 g（18%）之標題化合物，其為白色固體。接著再蒸發濾液，可得

1.08 g（62%）之產物。

M. p. 123 - 128 °C,

C<sub>21</sub>H<sub>25</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S, HCl, 5/4 H<sub>2</sub>O 的計算值：

C, 58.95%；H, 6.43%；N, 6.55%；

發現值：

## 五、發明說明 ( )

C, 59.19%; H, 6.52%; N, 6.17%。

以類似上述實例 8 a 的步驟，可製得下列化合物：

### 實例 8 b

(R) - 1 - (3 - (2 - 三氟化甲基 - 1 OH - 吩噻嗪 - 1 O - 基) - 1 - 丙基) - 3 - 哌啶羧酸氫氯化物

M. p. 198 - 200 °C,

<sup>1</sup>H - NMR (200 MHz, DMSO - d<sub>6</sub>) δ:

1.45 (bs, 1H), 1.79 - 2.13 (bm, 4H), 2.76 - 3.44 (bm, 8H), 4.06 (t, 2H), 7.02 (t, 1H), 7.12 - 7.42 (m, 6H)。

### 實例 8 c

(R) - 1 - (3 - (5 - 氧 - 1 OH - 吩噻嗪 - 1 O - 基) - 1 - 丙基) - 3 - 哌啶羧酸氫氯化物

將 1 O - (3 - 氯化丙基) - 1 OH - 吩噻嗪 (2 g, 0.007 mol) 溶於冰醋酸 (40 ml) 中，加入 30% 之過氧化氫水溶液 (2.25 ml, 0.022 mol)，且在氮氣氣氛之下攪拌混合物 48 小時，讓反應混合物過夜，過濾出沈澱結晶物，以水 (2 x 20 ml)，二乙醚 (2 x 50 ml) 洗濯，且在真空下乾燥。可得 1.38 g (64%) 之 1 O - (3 - 氯化丙基) - 1 OH - 吩噻嗪 - 5 - 氧化物，其為淡棕色的結晶物，M. p. 171 - 173 °C。

## 五、發明說明( )

$^1\text{H-NMR}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  :

2.35 (m, 2H), 3.63 (t, 2H),

4.43 (t, 2H), 7.25 (t, 2H),

7.40 (d, 2H), 7.61 (dt, 2H),

8.09 (dd, 2H)。

此標題化合物可使用 10-(3-氯化丙基)-10H-吩噻嗪-5-氧化物代替 10-(3-氯化丙基)-10H-吩噻嗪，以類似實例 8a 所述的方法製備而得。

M.p. > 280°C,  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,

$\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta\text{H}$ : 1.46 (bd, 1H),

1.84 (bs, 2H), 2.01 (bd, 1H),

2.28 (bs, 2H), 2.89 (bd, 2H),

3.39 (bm, 2H), 3.54 (bd, 1H),

4.39 (t, 2H,  $\text{N-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$ ),

7.41 (m, 2H), 7.79 (d, 4H),

8.03 (d, 2H), 10.95 (bs, 1H),

12.85 (bs, 1H)。

## 實例 9

(R)-1-(3-(10H-吩噻嗪-10-基)-1-丙基)-3-吡啶羧酸氫氯化物

於 1-吩噻嗪 (3.7 g, 0.02 mol) 溶於無水二甲基甲醯胺 (100 ml) 的溶液中，在氮氣氣氛之下，小心加入氫化鈉 (1.2 g, 0.03 mol, 60%

## 五、發明說明( )

分散於油中)，攪拌反應混合物 15 分鐘，加入 1-溴-3-氯-丙烷 (8.0 g, 0.05 mol)，且攪拌混合物過夜。加入氯化鉍 (2.0 g, 0.04 mol)，在持續攪拌 30 分鐘後，將溶液倒入水 (300 ml) 中，混合物以二氯甲烷 (2 x 200 ml) 萃取，乾燥和有機物結合的液層 (MgSO<sub>4</sub>)，過濾和在真空下蒸發掉溶劑，可得定量的 10-(3-氯化丙基)-10H-吩噻嗪，其為油狀物，不需純化即可使用，R<sub>f</sub>: 0.68 (SiO<sub>2</sub>; 正-庚烷/乙酸乙酯 = 1:1)。

將碘化鉀 (10.0 g, 0.06 mol) 溶解於二甲基乙基酮 (100 ml) 中，在迴流下加熱 1 小時，將上述氯化物 (5.2 g, 0.02 mol) 溶解於甲基乙基酮 (10 ml) 中，迴流加熱混合物 3 小時，在冷卻至約 60 °C 後，加入 (R)-3-哌啶羧酸乙基酯酒石酸酯 (5.3 g, 0.0018 mol) 和碳酸鉀 (4.0 g, 0.028 mol)。在迴流下加熱混合物 24 小時，且在室溫下攪拌 24 小時。在過濾輔助器上過濾 (矽藻土) 後，於真空下蒸發移去溶劑，殘留物以管柱層析法在矽膠上純化 (250 g)，使用庚烷和乙酸乙酯 (1:1) 的混合物當作洗提劑。可得 5.2 g (67%) 之 (R)-1-(3-(10H-吩噻嗪-10-基)-1-丙基)-3-哌啶羧酸乙基酯，其為油狀物，R<sub>f</sub>: 0.25 (SiO<sub>2</sub>; 正-庚烷/乙酸乙酯 = 1:1)。

## 五、發明說明( )

將上述的酯類 ( 2 . 3 4 g , 0 . 0 0 6 m o l ) 溶解於乙醇 ( 2 5 m l ) 中，且加入一含有 N a O H ( 0 . 9 g ) 溶於水 ( 3 . 5 m l ) 中之溶液，在室溫下攪拌反應混合物 2 小時，加入濃 H C l 直至 p H 值 < 1 為止 ( 3 . 5 m l ) 。加入二氯甲烷 ( 1 5 0 m l ) ，接著加入水 ( 7 0 m l ) ，分離相層，有機相層以 ( M g S O <sub>4</sub> ) 乾燥，溶劑於真空下蒸發掉，可得 1 . 8 g ( 7 7 % ) 之產物，進一步純化產物，以二乙醚，乙酸乙酯，接著以丙酮洗濯，可得 1 . 2 g ( 5 0 % ) 之標題化合物。

M . p . 2 1 7 - 2 2 0 ° C ,

C<sub>21</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> , H C l 的計算值：

C , 6 4 . 8 6 % ; H , 6 . 4 8 % ; N , 7 . 2 0 % ;

發現值：

C , 6 4 . 5 6 % ; H , 6 . 7 0 % ; N , 6 . 8 9 % 。

### 實例 1 0

( S ) - 1 - ( 3 - ( 1 0 , 1 1 - 二氫 - 5 H - 二苯並 [ b , f ] 吡庚因 - 5 - 基 ) - 1 - 丙基 ) - 3 - 吡啶羧酸氫氧化物

於 1 0 , 1 1 - 二氫 - 5 H - 二苯並 [ b , f ] 吡庚因 ( 8 . 1 g , 0 . 0 4 0 m o l ) 溶於無水二丁基醚 ( 6 0 m l ) 的溶液中，在氮氣氣氛之下，小心加入氫化鈉 ( 1 . 6 g , 0 . 0 4 m o l , 6 0 % 油分散液 ) 。在迴流下加熱反應混合物 4 小時，然後讓其冷卻至 8 0 ° C ，加

## 五、發明說明( )

入 3 - 溴 - 1 - 丙基四氫 - 2 - 吡喃醚 ( 10 . 7 g , 0 . 048 mol ) , 且在迴流溫度下加熱 16 小時。在冷卻至室溫後, 加入水 ( 20 ml ) , 及分離相層, 蒸發有機相層直至乾燥為止, 殘留物溶於甲醇 ( 150 ml ) 和 4 N HCl ( 50 ml ) 混合物中, 在迴流下加熱反應混合物 15 分鐘, 然後在室溫下加熱 1 時。加入水 ( 250 ml ) , 及以乙酸乙酯萃取混合物 ( 2 x 200 ml ) 。乾燥和有機結合的萃取液 ( Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> ) , 過濾和在真空下蒸發掉溶劑。如此可得一殘留物, 再以管柱層析法在矽膠上 ( 200 g ) 純化, 使用正庚烷和乙酸乙酯的混合物 ( 3 : 2 ) 當作洗提劑。可得 5 . 5 g ( 54 % ) 之 3 - ( 10 , 11 - 二氫 - 5 H - 二苯並 [ b , f ] 呋庚因 - 5 - 基 ) - 1 - 丙醇, 其為油狀物, 在冰箱中冷卻過夜後固化, R<sub>f</sub> : 0 . 30 ( SiO<sub>2</sub> ; 正 - 庚烷 / 乙酸乙酯 = 1 : 1 ) 。

上述的醇類 ( 2 . 5 g , 0 . 0099 mol ) 溶於無水 THF ( 20 ml ) 中, 及在氮氣氣氛之下加入三乙胺 ( 2 . 0 ml ) , 以液滴的方式加入甲烷磺醯氯化物 ( 0 . 77 ml , 0 . 0099 mol ) , 當加入完成後, 攪拌反應混合物 45 分鐘, 然後過濾。加入三乙胺 ( 3 . 4 ml ) 至濾液中, 接著加入 ( S ) - 3 - 哌啶羧酸乙基酯酒石酸酯 ( 4 . 55 g , 0 . 015 mol ) 。在迴流下加熱反應混合物 48 小時, 然後置於室溫下七天。

## 五、發明說明( )

在過濾輔助器(砂藻土)上過濾後，溶於在真空下蒸發移去，殘留物進一步以管柱層析法在矽膠上(200g)純化，使用二氯甲烷和甲醇(9:1)當作洗提劑，可得0.4g(9%)之(S)-1-(3-(10,11-二氫-5H-二苯並[b,f]吡庚因-5-基)-1-丙基)-3-哌啶羧酸乙基酯，其為油狀物， $R_f$ : 0.30( $SiO_2$ ; 二氯甲烷/甲醇=9:1)。

將上述的酯類(0.35g, 0.89mmol)溶解於乙醇(3ml)中，且加入12N的NaOH(0.26ml)。在室溫下攪拌混合物1.5小時，加入4N HCl直至pH值<1為止(1ml)。加入二氯甲烷(50ml)，且分離相層。乾燥有機相層( $MgSO_4$ )，溶劑於真空下蒸發掉。殘留物以丙酮再蒸發兩次，乾燥後，可得0.2g(62%)之標題化合物，其為白色不定形產物。

HPLC 遲滯時間 = 21.36分

$C_{23}H_{28}N_2O_2$ , HCl, 3/4  $H_2O$  的計算值:

C, 66.65%; H, 7.42%; N, 6.76%;

發現值:

C, 66.99%; H, 7.48%; N, 6.36%。

## 實例 11

1-(3-(10,11-二氫-5H-二苯並[b,f]

## 五、發明說明( )

〕吡庚因-5-基)-1-丙基)-3-吡咯啉乙酸氫氯化物

將上述實例 10) 製備而得的 3-(10, 11-二氫-5H-二苯並[b, f]吡庚因-5-基)-1-丙醇(2.0 g, 0.0079 mol) 溶解於無水 THF (25 ml) 中, 且在氮氣氣氛之下加入三乙胺(2.75 ml)。以液滴的方式加入甲烷磺醯氯化物(0.61 ml, 0.0079 mol), 且當加入完成後, 攪拌 45 分鐘。過濾混合物, 加入 3-吡咯啉乙酸甲基酯(2.4 g, 0.012 mol) 至濾液中, 在迴流下加熱混合物 4 小時, 然後在室溫下攪拌 48 小時。加入三乙胺(2.2 ml), 且在迴流溫度下加熱混合物 24 小時。冷卻至室溫後, 溶劑在真空下蒸發移去, 殘留物以管注層析法在矽膠上純化(125 g), 使用二氯甲烷和甲醇(9:1)的混合物當作洗提劑, 可得 0.9 g (27%) 之 1-(3-(10, 11-二氫-5H-二苯並[b, f]吡庚因-5-基)-1-丙基)-3-吡咯啉乙酸甲基酯, 其為一油狀物,  $R_f: 0.15$  (SiO<sub>2</sub>; 二氯甲烷/甲醇/乙酸 = 20:2:1)。

將上述的酯(0.85 g, 0.0022 mol) 溶於乙醇(6 ml) 中且加入 0.5 N 的 NaOH。持續加入 0.25 N NaOH, 使 pH 值保持在大約 12 持續 3 天。加入稀 HCl (約 1 N), 使 pH 值為 7, 溶劑在

## 五、發明說明( )

真空下蒸發移去。殘留物以管柱層析法在矽膠上(50 g)純化，使用二氯甲烷，甲醇和乙酸的混合物(20:2:1)當作洗提劑，產物以二氯甲烷汽提，可得0.04 g(3.8%)之1-(3-(10, 11-二氫-5H-二苯並[b, f]吡庚因-5基)-1-丙基)-3-吡咯啉乙酸，其為不定形的產物。

HPLC的遲滯時間=21.66分

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  :

1.68 (1H, m), 2.01 (2H, m),  
2.15 (2H, m), 2.38 (2H, m),  
2.63 (1H, m), 2.81 (1H, m),  
2.95 (2H, m), 3.13 (6H, m),  
3.80 (2H, t), 6.92 (2H, t),  
7.01 (2H, m), 7.06-7.18 (4H, m)

### 實例 12

(R)-1-(3-(11H-10-氧-5-吡-5H-二苯並[a, d]環庚烯-5-基)-1-丙基)-3-吡啶羧酸氫氯化物

於一裝置有磁性攪拌器，溫度計和添加漏斗的500 ml圓底燒瓶中，慢慢加入5, 11-二氫-10-氧-5-吡二苯並[a, d]環庚烯(4.0 g, 0.02 mol)，以類似描述於J. Med. Chem. 7(1964), 609的方法

## 五、發明說明( )

製備而得)溶於無水甲苯(50 ml)中之溶液和3-溴化丙醯氯化物(4.2 g, 0.024 mol)。加熱反應混合物至95℃,持續30分鐘,然後讓其冷卻至室溫。在攪拌下加入0.2N NaOH(10 ml),再加入甲苯(50 ml),且分離相層。有機相層以0.2N NaOH(3 x 20 ml)洗濯,直至pH > 1,然後以水(3 x 20 ml)鹽水(20 ml)洗濯。乾燥(MgSO<sub>4</sub>),有機相層在真空下蒸發移去,可得一油狀物,所得產物為定量產率,不需純化即可進一步反應。

將上述的醯胺(3.5 g, 0.01 mol)溶解於無水THF(20 ml)中,且在氮氣氣氛之下冷卻至5℃,加入硼氫化鈉(0.31 g, 0.008 mol),接著緩慢的以液滴的方式加入三氟化硼醚酯(2.0 ml, 0.016 mol)。攪拌反應混合物過夜,再提供額外量的硼氫化鈉(1.2 g, 0.032 mol)和三氟化硼醚酯(5 ml, 0.040 mol),且持續攪拌過夜,加入水以溶解沈澱鹽類,接著加入乙酸乙酯(100 ml)。分離有機相層,水溶液層以乙酸乙酯(2 x 100 ml)萃取,和有機物結合的萃取物以水(4 x 100 ml)和鹽水(100 ml)洗濯,乾燥後(MgSO<sub>4</sub>),溶劑在真空下蒸發移去,所得粗產物以管柱層析法在矽膠上層析(200 g)純化,使用二氯甲烷當作洗提劑。可得0.8 g (13%)之產物,3-溴-

## 五、發明說明 ( )

1 - ( 1 1 H - 1 0 - 氧 - 5 - 吡 - 5 H - 二苯並 [ a , d ] 環庚烯 - 5 - 基 ) 丙烷 , R f : 0 . 6 2 ( S i O <sub>2</sub> : 二氯甲烷 ) 。

將碘化鉀 ( 3 . 0 g , 0 . 0 1 8 m o l ) 溶於甲基乙基酮 ( 5 0 m l ) 中 , 且加迴流下加熱 3 0 分鐘。將上述的溴化物 ( 0 . 8 g , 0 . 0 0 2 5 m o l ) 溶於甲基乙基酮 ( 2 0 m l ) , 且加入前述溶液中。在迴流下加熱反應混合物 9 0 分鐘 , 冷卻至約 6 0 °C 後 , 加入 ( R ) - 3 - 哌啶羧酸乙基酯酒石酸酯 ( 0 . 8 g , 0 . 0 0 2 7 m o l ) 和碳酸鉀 ( 0 . 6 2 g , 0 . 0 0 5 3 m o l ) 。在迴流下加熱反應混合物 2 4 小時 , 且於室溫下攪拌 4 8 小時 , 在過濾輔助器上過濾後 ( 矽藻土 ) , 溶劑在真空下蒸發移去 , 殘留物在矽膠上 ( 1 0 0 g ) 以管柱層析法純化 , 其是使用庚烷和乙酸乙酯 ( 1 : 1 ) 的混合物當作洗提劑。如此可得 0 . 4 g ( 3 7 % ) 之 ( R ) - 1 - ( 3 - ( 1 1 H - 1 0 - 氧 - 5 - 吡 - 5 H - 二苯並 [ a , d ] 環庚烯 - 5 - 基 ) - 1 - 丙基 ) - 3 - 哌啶羧酸乙基酯 , 其為油狀物 , R f : 0 . 1 7 ( S i O <sub>2</sub> ; 正庚烷 / 乙酸乙酯 = 1 : 1 ) 。

將上述的酯類 ( 0 . 3 7 g , 0 . 0 0 0 9 4 m o l ) 溶於乙醇 ( 5 m l ) 中 , 且加入 N a O H ( 0 . 1 3 g ) 溶於水 ( 0 . 5 m l ) 中之溶液 , 在室溫下攪拌混合物 2 小時 , 加入濃 H C l 直至 p H 值 < 1 為止 ( 0 . 5 m l

## 五、發明說明( )

)。加入二氯甲烷 (50 ml)，接著加入水 (10 ml)，且分離相層。乾燥有機相層 (MgSO<sub>4</sub>)，溶劑在真空下蒸發掉。殘留物以丙酮再蒸發兩次，及以乙酸乙酯蒸發一次，乾燥後，可得 0.3 g (77%) 之標題化合物，其為不定形的化合物。

HPLC 遲滯時間 = 22.57 分

C<sub>22</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>，HC11/2C<sub>4</sub>H<sub>8</sub>O<sub>2</sub> 的計算值：

C, 64.49%；H, 6.99%；N, 6.27%；

發現值：

C, 64.32%；H, 7.05%；N, 5.99%。

### 實例 13

1 - (3 - (10, 11 - 二氫 - 5H - 二苯並 [b, f] 吡啶因 - 5 - 基) - 1 - 丙基) - 1, 2, 5, 6 - 四氫 - 3 - 吡啶羧酸氫氯化物

將 3 - (10, 11 - 二氫 - 5H - 二苯並 [b, f] 吡啶因 - 5 - 基) - 1 - 丙醇 (1.75 g, 0.0069 mol，依實例 4 的方法製備而得) 溶於 THF (20 ml) 中，加入時是在氮氣氣氛之下。加入三乙胺 (1.44 ml)，接著以液滴的方式加入甲烷磺醯氯化物 (0.54 ml, 0.0069 mol)。當加入完成後，攪拌反應混合物 45 分鐘，且過濾反應混合物，加入 1, 2, 5, 6 - 四氫 - 3 - 吡啶羧酸乙酯氫氯化

## 五、發明說明( )

物 ( 1 . 9 9 g , 0 . 0 1 m o l ) 和三乙胺 ( 2 . 4 m l ) 。在室溫下攪拌混合物 9 天，再加入 T H F ，過濾反應混合物，溶劑在真空下蒸發移去，殘留物在矽膠上 ( 1 0 0 g ) 進行管柱層析純化，其是使用庚烷和乙酸乙酯 ( 1 : 1 ) 的混合物當作洗提劑。可得 2 . 1 g ( 7 8 % ) 之 1 - ( 3 - ( 1 0 , 1 1 - 二氫 - 5 H - 二苯並 [ b , f ] 呋庚因 - 5 - 基 ) - 1 - 丙基 ) - 1 , 2 , 5 , 6 - 四氫 - 3 - 吡啶羧酸乙酯，其為油狀物。R f : 0 . 2 5 ( S i O <sub>2</sub> ; 正庚烷 / 乙酸乙酯 = 1 : 1 ) 。

將上述的酯 ( 1 . 7 g , 0 . 0 0 4 4 m o l ) 溶於乙醇 ( 1 0 m l ) 中，加入 4 N N a O H ( 2 . 7 m l ) ，且在室溫下攪拌混合物 3 小時，加入 4 N H C l ( 3 . 8 m l ) ，接著加入二氯甲烷 ( 1 0 0 m l ) ，及分離相層。乾燥有機相層 ( M g S O <sub>4</sub> ) ，溶劑在真空下蒸發，可得 1 . 3 g ( 7 6 % ) 之標題化合物，其為白色不定形產物。

H P L C 遲滯時間 = 2 1 . 1 6 分

C <sub>23</sub> H <sub>26</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> , H C l , H <sub>2</sub> O 的計算值：

C , 6 6 . 2 6 % ; H , 7 . 0 1 % ; N , 6 . 7 2 % ;

發現值：

C , 6 6 . 5 7 % ; H , 7 . 2 1 % ; N , 6 . 3 3 % 。

## 實例 1 4

( R ) - 1 - ( 3 - ( 6 , 7 - 二氫 - 5 H - 二苯並 [ b

## 五、發明說明( )

， g ] 吡庚因 - 1 2 - 基 ) - 1 - 丙基 ) - 3 - 哌啶羧酸  
氫氧化物

在一裝置有磁性攪拌器，溫度計，添加漏斗的 100  
ml 圓底燒瓶中，加入 5，6，7，12 - 四氫二苯並 [ b， g ] 偶氮辛 ( azocine ) ( 2.1 g，0.01 mol )  
，以類似描述於 Chem. Pharm. Bull., 26, (1978), 942 的  
方法製備而得) 至無水甲苯 ( 60 ml ) 中，且慢慢的加  
入乙基丙二醯氫化物 ( 2.0 g，0.013 mol )。  
在迴流下加熱反應混合物 2 小時，然後讓其冷卻至室溫。  
在攪拌下，加入 0.2 N NaOH ( 5 ml ) 及水 ( 60 ml )。  
再加入甲苯 ( 100 ml )，及分離相層。  
有機相層以水 ( 3 x 75 ml ) 及鹽水 ( 75 ml ) 洗濯  
，乾燥 ( MgSO<sub>4</sub> )，有機相層在真空下蒸發移去，  
可得 3.1 g ( 95% ) 之 3 - ( 6，7 - 二氫 - 5 H -  
二苯並 [ b， g ] azocin - 1 2 - 基 ) - 3 - 氧丙酸乙基  
酯，其為油狀物。

將 LiAlH<sub>4</sub> ( 1.4 g，0.037 mol ) 置  
於無水，250 ml 的三頸圓底燒瓶中，其裝置有溫度計  
，磁性攪拌器，及添加漏斗，加入無水甲苯 ( 60 ml )  
，及慢慢加入 THF ( 6 ml )。使用水 / 冰浴確保溫度  
為 15 - 25 °C，在攪拌 30 分鐘後，將上述的醯胺 ( 3.0 g，0.0093 mol ) 溶於無水甲苯 ( 18  
ml ) 中，且慢慢加至 LiAlH<sub>4</sub> 泥狀物中。以液滴的

## 五、發明說明( )

方式慢慢加入水 ( 1 . 5 m l ) , 接著加入 4 N 之 NaOH ( 1 . 5 m l ) , 最後加入水 ( 4 . 5 m l ) 。結果沈澱物在過濾輔助器上過濾出 ( 矽藻土 ) , 乾燥甲苯溶液 ( MgSO<sub>4</sub> ) , 且在真空下蒸發。相殘留物在矽膠上以管柱層析法純化 ( 75 g ) , 其是使用庚烷和乙酸乙酯的混合物當作洗提劑 ( 1 : 1 ) 。如此可得 0 . 4 g ( 48 % ) 之 3 - ( 6 , 7 - 二氫 - 5 H - 二苯並 ( b , g ) 偶氮辛 ( azocin ) - 12 - 基 ) - 1 - 丙醇 , 其為油狀物 , R<sub>f</sub> : 0 . 37 ( SiO<sub>2</sub> ; 正庚烷 / 乙酸乙酯 = 1 : 1 ) 。

上述的醇 ( 1 . 2 g , 0 . 0045 m o l ) 溶於甲苯 ( 25 m l ) 中 , 且加入三乙胺 ( 1 . 5 m l ) 。以液滴的方式加入甲烷磺醯氯化物 ( 0 . 75 m l , 0 . 009 m o l ) , 且攪拌反應混合物 2 小時。加入水 ( 100 m l ) , 接著再加入甲苯 ( 100 m l ) , 及分離相層。乾燥有機相層 ( MgSO<sub>4</sub> ) , 溶劑在真空下蒸發移去 , 可得一殘留物。再將其溶於甲基乙基酮 ( 75 m l ) 中。然後於此溶液中 , 加入 ( R ) - 3 - 吡啶羧酸乙基酯酒石酸酯 ( 2 . 1 g , 0 . 007 m o l ) 及碳酸鉀 ( 1 . 5 g , 0 . 011 m o l ) 。在迴流下加熱反應混合物 24 小時 , 及在室溫下攪拌 8 天。於過濾輔助器上過濾 ( 矽藻土 ) 後 , 溶劑在真空下蒸發移去 , 殘留物以管柱層析法在矽膠上純化 ( 75 g ) , 其是使用庚烷及乙酸乙酯 ( 1

## 五、發明說明 ( )

: 1 ) 的混合物當作洗提劑。可得 1 . 1 g ( 6 1 % ) 之 ( R ) - 1 - ( 3 - ( 6 , 7 - 二氫 - 5 H - 二苯並 [ b , g ] 偶氮辛 ( azocin ) - 1 2 - 基 ) - 1 - 丙基 ) - 3 - 哌啶羧酸乙基酯，其為油狀物，R f : 0 . 2 9 ( S i O <sub>2</sub> ; 正 - 庚烷 / 乙酸乙酯 = 1 : 1 ) 。

上述的酯 ( 5 0 0 m g , 0 . 0 0 1 2 m o l ) 溶於乙醇 ( 7 m l ) 中且加入一 N a O H ( 0 . 2 g ) 溶於水 ( 1 . 5 m l ) 中之溶液。在室溫下攪拌反應混合物 2 小時，加入濃 H C l 直至 p H 值 < 1 為止 ( 0 . 7 5 m l ) 。加入二氯甲烷 ( 1 0 0 m l ) ，接著加入水 ( 5 0 m l ) ，及分離相層。乾燥有機相層 ( M g S O <sub>4</sub> ) ，溶劑在真空下蒸發移去，殘留物以丙酮再蒸發，加入乙酸乙酯，過濾產物及以二乙醚洗濯和乾燥後，可得 0 . 4 g ( 7 1 % ) 之標題化合物，其為不定形化合物。

H P L C 遲滯時間 = 2 2 . 7 0 分

C <sub>24</sub> H <sub>30</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> , H C l , 1 / 4 C <sub>4</sub> H <sub>8</sub> O <sub>2</sub> 的計算值：

C , 6 8 . 7 2 % ; H , 7 . 5 6 % ; N , 6 . 4 1 % ;

發現值：

C , 6 9 . 1 2 % ; H , 7 . 9 4 % ; N , 6 . 1 2 % 。

### 實例 1 5

( R ) - 1 - ( 3 - ( 1 0 , 1 1 - 二氫 - 5 H - 二苯並 [ a , d ] 環庚烯 - 5 - 基 ) - 1 - 丙基 ) - 3 - 哌啶羧

## 五、發明說明( )

### 酸氫氯化物

在一裝置有磁性攪拌器，溫度計和添加漏斗的 50 ml 圓底燒瓶中，將一氫化鈉 (0.8 g, 0.02 mol, 60% 懸浮於油之懸浮液) 懸浮於無水甲苯中，加入時是在氮氣氣氛之下。加入 10, 11-二氫-5H-二苯並[a, d]環庚烯-5-碳腈 (3.0 g, 0.014 mol, 以類似描述於 J. Med. Chem., 6, (1963), 251) 的方法製備而得) 溶於無水甲苯 (15 ml) 之溶液。在迴流下加熱反應混合物 30 分鐘，然後在迴流溫度下加熱 150 分鐘。冷卻至約 50℃ 後，然後以液滴的方式，加入 3-溴化丙基四氫吡喃酮 (4.5 g, 0.02 mol) 溶於無水甲苯 (6 ml) 之溶液。在迴流下加熱反應混合物 5 小時，然後在室溫下攪拌過夜。過濾出沈澱鹽類，溶液以 1N HCl (100 ml) 洗濯，及以甲苯 (100 ml) 稀釋，最後以水洗濯。乾燥後 (MgSO<sub>4</sub>)，有機相層在真空下蒸發乾燥，可得 7.2 g (99%) 之 5-(3-(四氫吡喃-2-基氧)-1-丙基)-10, 11-二氫-5H-二苯並[a, d]環庚烯-5-碳腈。

在氮氣氣氛之下，將鈉鹽胺 (3.5 g, 0.045 mol, 50% 懸浮於甲苯中) 加至 100 ml 的三頸圓底燒瓶中。將上述的腈 (4.0 g, 0.011 mol) 溶於無水甲苯 (50 ml) 中，且加入前述溶液中。在

## 五、發明說明( )

迴流下加熱反應混合物 16 小時，冷卻至室溫後，小心加入水 (100 ml)。再加入甲苯，有機相以稀 HCl 稀釋。乾燥後 (MgSO<sub>4</sub>)，有機相層在真空下蒸發，可得 3.0 g (81%) 之粗 2-(3-(10,11-二氫-5H-二苯並[a,d]環庚烯-5-基)-1-丙氧基)四氫吡喃，其為油狀物。

將上述的四氫吡喃 (3.0 g, 0.009 mol) 溶於甲醇 (30 ml) 中，加入 4N HCl (10 ml)。在迴流下加熱反應混合物 15 分鐘，且於室溫下攪拌 1 小時。加入水 (50 ml)，水溶液相以乙酸乙酯 (3 x 75 ml) 萃取。和有機物結合的液層以 (MgSO<sub>4</sub>) 乾燥，過濾和在真空下蒸發掉溶劑。如此可得一殘留物，再將其於矽膠上 (100 g) 管柱層析純化，其是使用正-庚烷和乙酸乙酯 (2:1) 的混合物當作洗提劑。如此可得 0.6 g (24%) 之 3-(10,11-二氫-5H-二苯並[a,d]環庚烯-5-基)-1-丙醇，其為油狀物，R<sub>f</sub>: 0.37 (SiO<sub>2</sub>; 正-庚烷/乙酸乙酯 = 1:1)。

將上述的醇 (0.55 g, 0.002 mol) 溶於甲苯 (25 ml) 中，加入三乙胺 (1 ml)，接著以液滴的方式加入甲烷磺醯氯化物 (0.5 ml, 0.006 mol)，且攪拌反應混合物 2 小時。加入水 (75 ml)，接著加入甲苯 (100 ml)，及分離相層。乾燥有

## 五、發明說明 ( )

機相層 (MgSO<sub>4</sub>)，溶劑於真空下蒸發移去，可得一殘留物，再將其溶於甲基乙基酮 (50 ml) 中。於此溶液中，加入 (R) - 3 - 哌啶羧酸乙基酯酒石酸酯 (1.0 g, 0.0033 mol) 和碳酸鉀 (0.75 g, 0.0055 mol)，且在迴流下加熱反應混合物 24 小時，然後於室溫下攪拌 72 小時。在過濾輔助器的幫助下過濾 (hyflo)，溶劑在真空下蒸發掉。殘留物以管柱層析法在矽膠上 (50 g) 純化，其是使用庚烷和乙酸乙酯的混合物當作洗提劑 (1:1)。如此可得 0.25 g (29%) 之 (R) - 1 - (3 - (10, 11 - 二氫 - 5H - 二苯並 [a, d] 環庚烯 - 5 - 基) - 1 - 丙基) - 3 - 哌啶羧酸乙基酯，其為油狀物，R<sub>f</sub>: 0.21 (SiO<sub>2</sub>; 正 - 庚烷 / 乙酸乙酯 = 1:1)。

將上述的酯 (240 mg, 0.00061 mol) 溶於乙醇 (4 ml) 中，且加入一 NaOH (0.1 g) 溶於水 (1 ml) 中之溶液。在室溫下攪拌混合物 2 小時，加入濃 HCl 直至 pH < 1 為止 (0.4 ml)。加入二氯甲烷 (100 ml)，接著加入水 (50 ml)，及分離相層。乾燥有機相層 (MgSO<sub>4</sub>)，溶劑在真空下蒸發掉，殘留物以丙酮再蒸發，加入乙酸乙酯，且過濾產物，及以二乙醚洗濯。乾燥後，可得 0.2 g (73%) 之標題化合物，其為不定形產物。

MS (EI) 363.2 (M<sup>+</sup> - HCl, 15%)。

## 五、發明說明 ( )

$C_{24}H_{29}NO_2$ ， $HCl$ ， $3/2H_2O$ 的計算值：

C，67.52%；H，7.74%；N，3.28%；

發現值：

C，67.70%；H，7.77%；N，3.44%。

### 實例 16

(R)-1-(3-甲氧基-10, 11-二氫-5H-二苯並[b, f]吡庚因-5-基)-1-丙基)-3-哌啶羧酸氫氯化物

在一裝置有磁性攪拌器，溫度計， $N_2$ 進氣口，吸添加漏斗的100 ml圓底燒瓶中，加入3-甲氧基-10, 11-二氫-5H-二苯並[b, f]吡庚因(1.2 g, 0.0053 mol)溶於無水甲苯(30 ml)中，在氮氣氣氛之下，慢慢加入乙基丙二膾氯化物(1.01 g, 0.0067 mol)。在迴流下加熱反應混合物2小時，然後讓其冷卻至室溫。在攪拌下加入0.2 N  $NaOH$ (2.5 ml)溶於水(30 ml)中之溶液，再加入甲苯(100 ml)，及分離相層。有機相層以水(3 x 50 ml)及鹽水(50 ml)洗濯，乾燥後( $MgSO_4$ )，在真空下蒸發溶劑，可得一油狀殘留物。所得產物為定量產率，不需純化即可用於下一反應。

將 $LiAlH_4$ (800 mg, 0.021 mol)置於無水，250 ml的三頸圓底燒瓶中，其裝置有溫度計，機械攪拌器，及添加漏斗，在氮氣氣氛之下加入無水

## 五、發明說明( )

甲苯 (40 ml)，及慢慢加入 THF (4 ml)。使用水／冰浴確保溫度為 15 - 25 °C，在攪拌 30 分鐘後，將上述的醯胺 (1.96 g, 0.0053 mol) 溶於無水甲苯 (10 ml) 中，且慢慢加至 LiAlH<sub>4</sub> 泥狀物中，保持溫度為 20 - 25 °C。以液滴的方式加入水 (1 ml)，接著加入 4N NaOH (1 ml)，最後加入水 (3 ml)。在過濾輔助器上 (矽藻土) 過濾出結果沈澱物，乾燥甲苯溶液 (MgSO<sub>4</sub>)，且在真空下蒸發溶劑。粗殘留物在矽膠上以管柱層析法純化 (75 g)，其是使用庚烷和乙酸乙酯的混合物當作洗提劑 (1 : 1)。如此可得 0.9 g (61%) 之 3 - (3 - 甲氧基 - 10, 11 - 二氫 - 5H - 二苯並 [b, f] 吡庚因 - 5 - 基) - 1 - 丙醇，其為油狀物，R<sub>f</sub> : 0.25 (SiO<sub>2</sub> ; 正庚烷／乙酸乙酯 = 1 : 1)。

上述的醇 (900 mg, 0.0032 mol) 溶於甲苯 (25 ml) 中，且加入三乙胺 (1.1 ml)。以液滴的方式加入甲烷磺醯氯化物 (1.0 ml, 0.013 mol)，且攪拌反應混合物 2 小時。加入水 (100 ml)，接著再加入甲苯 (100 ml)，及分離相層。乾燥有機相層 (MgSO<sub>4</sub>)，溶劑在真空下蒸發移去，可得一殘留物。再將其溶於甲基乙基酮 (50 ml) 中。然後於此溶液中，加入 (R) - 3 - 哌啶羧酸乙基酯酒石酸酯 (1.44 g, 0.0048 mol) 及

## 五、發明說明( )

碳酸鉀 ( 1 . 1 g , 0 . 0 0 8 m o l ) 在迴流下加熱反應混合物 2 4 小時，及在室溫下攪拌 7 2 小時。於過濾輔助器上過濾 ( hyflo ) 後，溶劑在真空下蒸發移去，殘留物以管柱層析法在矽膠上純化 ( 5 0 g ) ，其是使用庚烷及乙酸乙酯 ( 1 : 1 ) 的混合物當作洗提劑。可得 0 . 2 g ( 1 4 % ) 之 1 - ( 3 - ( 3 - 甲氧基 - 1 0 , 1 1 - 二氫 - 5 H - 二苯並 [ b , f ] 呋庚因 - 5 - 基 ) - 丙基 ) - 3 - 吡啶羧酸乙基酯，其為油狀物，R f : 0 . 1 5 ( S i O <sub>2</sub> ; 正 - 庚烷 / 乙酸乙酯 = 1 : 1 ) 。

上述的酯 ( 1 9 0 m g , 0 . 0 0 0 4 5 m o l ) 溶於乙醇 ( 4 m l ) 中且加入一 N a O H ( 0 . 1 g ) 溶於水 ( 1 m l ) 中之溶液。在室溫下攪拌反應混合物 2 小時，加入濃 H C l 直至 p H 值 < 1 為止 ( 0 . 4 m l ) 。加入二氯甲烷 ( 1 0 0 m l ) ，接著加入水 ( 5 0 m l ) ，及分離相層。乾燥有機相層 ( M g S O <sub>4</sub> ) ，溶劑在真空下蒸發移去，殘留物以丙酮再蒸發，加入乙酸乙酯，過濾產物及以二乙醚洗濯和乾燥後，可得 0 . 1 3 g ( 6 7 % ) 之標題化合物，其為不定形化合物。

H P L C 遲滯時間 = 2 2 . 2 5 分

C<sub>24</sub> H<sub>30</sub> N<sub>2</sub> O<sub>3</sub> , H C L , 2 H<sub>2</sub> O 的計算值：

C , 6 1 . 7 4 % ; H , 7 . 5 0 % ; N , 6 . 0 0 % ;

發現值：

C , 6 1 . 8 3 % ; N , 7 . 5 1 % ; N , 5 . 9 8 % 。

## 五、發明說明 ( )

### 實例 17

(R) - 1 - (3 - (10 - 甲氧基 - 11 - 氧 - 10, 11 - 二氫 - 5H - 二苯並 [b, e] [1, 4] 二吡庚因 - 5 - 基) - 1 - 丙基) - 3 - 吡啶羧酸氫氧化物

於 11 - 氧 - 10, 11 - 二氫 - 5H - 二苯並 [b, e] [1, 4] 二吡庚因 (10 g, 0.045 mol, Synthesis (1985), 550) 溶於無水二甲基甲醯胺 (100 ml) 的溶液中，加入氫化鈉 (2.1 g, 0.052 mol, 60%，分散於油中的分散液)，加入時是在氮氣氣氛之下。攪拌反應混合物 1.5 小時，慢慢加入碘化甲烷 (3.27 ml, 0.052 mol)，且溫度保持在 30℃ 以下，攪拌混合物過夜。以飽和氯化銨溶液淬冷反應混合物 (20 ml)，且倒入冰水 (300 ml) 中。過濾出固體產物，以大量的水洗濯，及乾燥。可得 10.4 g 的粗 10 - 甲氧基 - 11 - 氧 - 10, 11 - 二氫 - 5H - 二苯並 [b, e] [1, 4] 二吡庚因，再將其由甲醇 (200 ml) 中結晶，可得 6.7 g (63%) 之 10 - 甲氧基 - 11 - 氧 - 10, 11 - 二氫 - 5H - 二苯並 [b, e] [1, 4] 二吡庚因。M. p. 210 - 211℃。

<sup>1</sup>H - NMR (DMSO - d<sub>6</sub>) δH: 3.37 (s, 3H, N - CH<sub>3</sub>), 6.90 (t, 1H), 6.97 - 7.14 (m, 4H), 7.24 - 7.36 (m, 2H)

## 五、發明說明( )

), 7.66 (dd, 1H) m, 7.91 (bs, 1H, NH)。

將 10-甲基-11-氧-10, 11-二氫-5H-二苯並 [b, e] [1, 4] 二吡庚因 (5 g, 0.022 mol) 溶於無水 THF (50 ml) 中, 加入時是在氮氣氣氛之下。慢慢加入正丁基鋰 (9.1 ml, 0.025 mol, 23% 溶於己烷中之溶液), 且同時以冰浴冷卻, 及攪拌 30 分鐘。慢慢加入 2-(3-溴-1-丙氧基) 四氫-2H-吡喃 (6.28 g, 0.027 mol) 溶於無水 THF (10 ml) 之溶液, 溫度為室溫。加熱反應混合物至室溫 1 小時, 及在室溫下攪拌過夜。以飽和氯化銨溶液 (20 ml) 淬冷反應混合物, 且倒入冰水 (200 ml) 中。以二氯甲烷 (3 x 150 ml) 萃取混合物, 和有機物結合的萃取物以水 (2 x 80 ml) 洗濯, 乾燥 (MgSO<sub>4</sub>), 過濾, 且溶劑在真空下蒸發。如此可得一殘留物 (9.8 g), 再將其以管柱層析法在矽膠上 (900 ml) 純化, 其是使用二氯甲烷和乙酸乙酯 (6:1) 的混合物當作洗提劑。如此可得 5.7 g (69%) 之 10-甲基-5-(3-(四氫-2H-吡喃-2-基氧)-1-丙基)-5, 10-二氫 5H-二苯並 [b, e] [1, 4] 二吡庚因-11-酮, 其為油狀物。R<sub>f</sub>: 0.57 (SiO<sub>2</sub>; 正庚烷/乙酸乙酯 = 8:2)。

## 五、發明說明( )

將 10-甲基-5-(3-(四氫-2H-吡喃-2-基氧)-1-丙基)-5, 10-二氫-5H-二苯並[b, e][1, 4]二吡庚因-11-酮 (5.6 g, 0.015 mol) 溶於冰醋酸 (40 ml), THF (20 ml) 和水 (10 ml) 的混合物中, 且在溫度 45 °C 下加熱混合物 6 小時, 加入水 (200 ml), 及以乙酸乙酯 (4 x 100 ml) 萃取混合物, 和有機結合的萃取液以水 (4 x 100 ml) 洗濯, 乾燥 (MgSO<sub>4</sub>), 過濾和在真空下蒸發溶劑。所得產留物 (5.3 g) 在矽膠上 (500 ml) 進行管柱層析純化, 其是使用乙酸乙酯和正-庚烷 (3:1) 的混合物當作洗提劑, 可得 2.3 g (53%) 之 10-甲基-5-(3-羥基-1-丙基)-5, 10-二氫-5H-二苯並[b, e][1, 4]二吡庚因-11-酮, 其為白色結晶物。R<sub>f</sub>: 0.34 (SiO<sub>2</sub>; 正-庚烷/乙酸乙酯 = 3:1)。M.p.: 177-178 °C。

將 10-甲基-5-(3-羥基-1-丙基)-5, 10-二氫-5H-二苯並[b, e][1, 4]二吡庚因-11-酮 (2.0 g, 0.007 mol) 溶於無水 THF (50 ml) 和三乙胺 (3 ml) 的混合物中, 混合時是在氮氣氣氛之下。以液滴的方式加入一甲烷磺醯氯化物 (0.69 ml, 0.009 mol) 溶於 THF (10 ml) 中之溶液, 且攪拌反應混合物 1 小時。溶劑在

## 五、發明說明( )

真空下蒸發移去，殘留物溶於二氯甲烷(200 ml)中，有機溶液以水(3 x 50 ml)洗濯乾燥(MgSO<sub>4</sub>)，過濾及在真空下蒸發移去溶劑後，可得3.0 g的3-(11-氧-10-甲基-10, 11-二氫-5H-二苯並[b, e][1, 4]吡喃因-5-基)-1-丙基甲烷磺酸酯，其為糖漿狀。

一混合物，包括上述的甲烷磺酸酯(2.5 g, 0.007 mol)，(R)-3-哌啶羧酸乙基酯酒石酸酯(2.56 g, 0.0083 mol)和無水碳酸鉀(5.81 g, 0.042 mol)溶於甲基乙基酮(50 ml)中，在迴流下加熱反應混合物60小時，且其是在氮氣氣氛之下操作。過濾反應混合物，且以大量的乙酸乙酯洗濯濾餅。和有機物結合的相層以飽和氯化銨(1 x 100 ml)，水(2 x 100 ml)，鹽水(1 x 50 ml)洗濯，乾燥(MgSO<sub>4</sub>)，過濾和在真空下蒸發掉溶劑後，可得粗產物3.13 g的(R)-1-(3-10-甲基-11-氧-10, 11-二氫-5H-二苯並[b, e][1, 4]吡喃因-5-基)-1-丙基)-3-哌啶羧酸乙基酯，其不需純化即可直接用於下列反應：

將上述的酯(2.5 g, 0.006 mol)溶於乙醇(20 ml)和水(10 ml)的混合物中。加入氫氧化鈉(0.3 g, 0.007 mol)，且在室溫下攪拌

## 五、發明說明( )

反應混合物過夜。加入水 (300 ml)，且以二乙醚 (2 x 100 ml) 渥和乙酸乙酯 (1 x 100 ml) 洗濯混合物。水溶液相層以濃 HCl (2.2 ml) 酸化，及以二氯甲烷 (3 x 100 ml) 洗濯。蒸發掉水份，可得一發泡狀的產物，再以丙酮和 2-丙醇 (1:1) (3 x 50 ml) 的混合物研磨及在真空下蒸發。殘留物溶於丙酮 (100 ml) 和 2-丙醇 (30 ml) 的混合物中，加入二乙醚 (100 ml)，且攪拌混合物過夜。過濾出沈澱物，及以二乙醚洗濯，在真空下乾燥，可得 1.14 g (45%) 之標題化合物，其為白色結晶物。

M. p. 204 - 206 °C,

C<sub>23</sub>H<sub>27</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>, HCl, 7/4 H<sub>2</sub>O 的計算值：

C, 59.86%; H, 6.88%; N, 9.11%;

發現值：

C, 59.93%; H, 6.97%; N, 8.97%。

## 實例 18

(R) - 1 - (3 - (9(H) - 氧 - 10H - 吡啶 - 10-基) - 1 - 丙基) - 3 - 哌啶羧酸氫氯化物

於吡啶酮 (15 g, 0.0077 mol) 溶於無水二甲基甲醯胺 (200 ml) 的溶液中，加入 4 份的氫化鈉 (3.7 g, 0.0092 mol, 60% 分散於礦物油中之分散液)，且加入時是在氮氣氣氛之下。攪拌反應

## 五、發明說明( )

混合物直至氣體逸出停止。以液滴的方式加入 2 - ( 3 - 溴 - 1 - 丙氧基 ) 四氫 - 2 H - 吡喃 ( 21.7 g, 0.092 mol ) 溶於無水二甲基甲醯胺 ( 100 ml ) 的溶液，加熱反應混合物至 80 °C 持續 4 小時，且在室溫下攪拌過夜。將反應混合物倒入冰水 ( 800 ml ) 中，及以乙酸乙酯 ( 4 x 200 ml ) 萃取。和乙酸乙酯結合的液層以水 ( 3 x 300 ml ) 洗濯，乾燥 ( Mg SO<sub>4</sub> )，過濾及在真空下蒸發移去溶劑。殘留物再溶於二乙醚 ( 150 ml )，且過濾出未轉化之起始物質。溶劑在真空下蒸發移去，殘留物由 96 % 乙醇 ( 150 ml ) 中結晶，過濾和以乙醇 ( 96 %，30 ml ) 和二乙醚 ( 50 ml ) 洗濯。重覆此步驟兩次，可得 8.5 g ( 33 % ) 之 10 - ( 3 - ( 四氫 - 2 H - 吡喃 - 2 - 基氧 ) - 1 - 丙基 ) 吡啶 - 9 - 酮，其為黃色結晶物。

M. p. 140.5 - 141.5 °C

<sup>1</sup> H - NMR ( 200 MHz, CDCl<sub>3</sub> ) δ H:

1.50 - 2.00 ( m, 6 H ), 2.22 ( m, 2 H ), 3.61 ( m, 2 H ), 3.97 ( m, 2 H ), 4.53 ( d t, 2 H ), 4.63 ( t, 1 H ), 7.24 - 7.32 ( d d, 2 H ), 7.61 - 7.76 ( m, 4 H ), 8.58 ( d d, 2 H )。

使用相同於實例 17 的步驟可將 10 - ( 3 - ( 四氫 - 2 H - 吡喃 - 2 - 基氧 ) - 1 - 丙基 ) 吡啶 - 9 - 酮轉

## 五、發明說明( )

化為標題化合物。

M. p. > 280 °C,

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δH:

1.48 (bs, 1H), 1.89 (bm, 2H),

2.02 (bd, 1H), 2.30 (bs, 2H),

2.98 (bd, 2H), 3.42 (bm, 4H),

3.62 (bs, 1H), 4.57 (t, 2H, N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-),

7.37 (t, 2H), 7.86 (

dt, 2H), 7.97 (d, 2H), 8.38 (dd

, 2H), 11.00 (bs, 1H), 12.85 (b

s, 1H)。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

錄

修正  
本年 月 日  
補充

85. 300887

公告本

|      |                             |
|------|-----------------------------|
| 申請日期 | 84. 2. 22                   |
| 案 號  | 84101613                    |
| 類 別  | C07D 21/08, 409/06, 403/06; |

A4  
C4

Int. Cl<sup>6</sup>

300887

(以上各欄由本局填註)

A61K 31/435

# 發明專利說明書

|             |               |                                                                                                                                                                                                                            |
|-------------|---------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 一、發明<br>名稱  | 中 文           | N - 取代之氮雜環酸和酯，其製備和應用                                                                                                                                                                                                       |
|             | 英 文           | N-substituted azaheterocyclic acids and esters, their preparation and use                                                                                                                                                  |
| 二、發明<br>創作人 | 姓 名           | 1. 卡那德. 艾瑞克. 安德森<br>2. 尤菲. 班. 歐森<br>3. 漢斯. 彼得生<br>4. 佛萊德瑞克. 克利斯汀. 葛隆弗德<br>5. 亞瑟拉. 索尼沃德<br>6. 堤恩. 克洛. 喬金森<br>7. 亨利克. 桑尼. 安德生                                                                                                |
|             | 國 籍           | 1. 2. 3. 4 丹麥<br>5. 德國<br>6. 7 丹麥                                                                                                                                                                                          |
|             | 住、居所          | 1. 丹麥 2765 史默朗. 諾德朗登 122 號<br>2. 丹麥 2625 菲倫斯貝克, 霍斯布列德 111 號<br>3. 丹麥 2720 凡羅斯, 葛德格維吉 11 號<br>4. 丹麥 2950 維德貝克, 尊寧殷吉恩 19 號<br>5. 挪威 7048 特隆德海姆. 史塔肯何根 153 號<br>6. 丹麥 2730 何立夫, 史戴文斯喬格街 80 號<br>7. 丹麥 2100 克本海文, 凱斯特爾斯維吉 24 號 |
| 三、申請人       | 姓 名<br>(名稱)   | 諾佛. 儂迪克股份有限公司                                                                                                                                                                                                              |
|             | 國 籍           | 丹 麥                                                                                                                                                                                                                        |
|             | 住、居所<br>(事務所) | 丹麥 2880, 貝格史法爾德, 諾佛路                                                                                                                                                                                                       |
|             | 代 表 人<br>姓 名  | 安. 史卻爾                                                                                                                                                                                                                     |

修正

補充

本 年 月 30 05887

A5  
B5

四、中文發明摘要(發明之名稱：)

N - 取代之氮雜環酸和酯，其製備和應用

本發明關於一種新穎 N - 取代的吡雜環羧酸，及其酯，其中一經取代的烷基鏈形成該 N - 取代基或其鹽類的一部份，及關於其製備方法，和包含此化合物的組成物，及關於其於臨床治療疼痛，痛覺過敏及／或發炎狀況的應用，其中 C - 纖維對於誘出神經性疼痛或發炎扮演了一個病理生理上的角色。

英文發明摘要(發明之名稱：)

N-substituted azaheterocyclic acids and esters,  
their preparation and use

The present invention relates to novel N-substituted azaheterocyclic carboxylic acids and esters thereof in which a substituted alkyl chain forms part of the N-substituent or salts thereof, to methods for their preparation, to compositions containing them, and to their use for the clinical treatment of painful, hyperalgesic and/or inflammatory conditions in which C-fibers play a pathophysiological role by eliciting neurogenic pain or inflammation.

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

裝

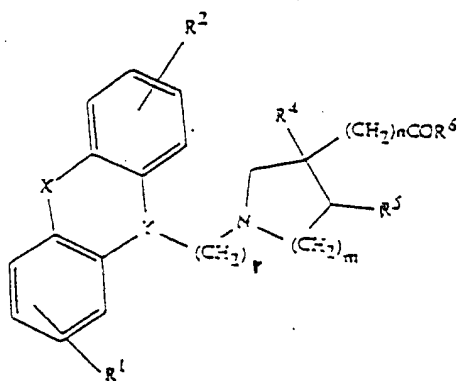
訂

線

## 六、申請專利範圍

本 年 月 日  
補充 85 11 8

種式 I 化合物：



(I)

其中  $R^1$  和  $R^2$  分別是氫，鹵素，三氟化甲基， $C_{1-6}$

-烷基或  $C_{1-6}$ -烷氧基； $Y$  是  $>N-CH_2-$ ，

$>CH-CH_2-$  或  $>C=CH-$ ，其中

在下標線的原子參與該環系統； $X$  是  $-O-$ ， $-S-$ ，

$-CH_2CH_2-$ ， $-CH_2CH_2CH_2-$ ， $-CH$

$=CH-$ ， $-NR_9-(C=O)-$ ， $-O-CH_2-$ ，

$-(C=O)-$  或  $-(S=O)-$ ，其中  $R^7$ ， $R^8$  和  $R$

$^9$  分別是氫或  $C_{1-6}$ -烷基； $r$  是 1，2 或 3； $m$  是 1

或 2，及當  $m$  是 1 時， $n$  是 1，當  $m$  是 2 時  $n$  是 0； $R^4$

和  $R^5$  分別是氫，或當  $m$  是 2 時，一起形成一鍵；及  $R^6$

是  $OH$  或  $C_{1-6}$ -烷氧基；或一其藥學上可接受的鹽類

但不包括  $10-(3-(3-碳甲氧基-1-哌啶基)丙$

基)吩噻嗪和  $10-(3-(3-碳己氧基-1-哌啶基$

## 六、申請專利範圍

) 丙基) 吩噻嗪化合物。

2. 如申請專利範圍第1項之化合物，其是選自下列化合物：

(R) - 1 - (3 - (10, 11 - 二氫 - 5H - 二苯並[a, d]環庚烯 - 5 - 叉) - 1 - 丙基) - 3 - 哌啶羧酸；

(S) - 1 - (3 - (10, 11 - 二氫 - 5H - 二苯並[a, d]環庚烯 - 5 - 叉) - 1 - 丙基) - 3 - 哌啶羧酸；

1 - (3 - (10, 11 - 二氫 - 5H - 二苯並[a, d]環庚烯 - 5 - 叉) - 1 - 丙基) - 1, 2, 5, 6 - 四氫 - 3 - 哌啶羧酸；

(R) - 1 - (3 - (氟烯 - 9 叉) - 1 - 丙基) - 3 - 哌啶羧酸；

1 - (3 - (5H - 二苯並[a, d]環庚烯 - 5 - 叉) - 1 - 丙基) - 3 - 哌啶羧酸；

1 - (3 - (噻氧雜慈 - 9 - 叉) - 1 - 丙基) - 3 - 哌啶羧酸；

(R) - 1 - (3 - (10, 11 - 二氫 - 5H - 二苯並[b, f]吡庚因 - 5 - 基) - 1 - 丙基) - 3 - 哌啶羧酸；

(R) - 1 - (4 - (10, 11 - 二氫 - 5H - 二苯並[b, f]吡庚因 - 5 - 基) - 1 - 丁基) - 3 - 哌

## 六、申請專利範圍

啖羧酸；

(R) - 1 - (2 - (10, 11 - 二氫 - 5H - 二苯並 [b, f] 吡庚因 - 5 - 基) 乙基) - 3 - 哌啖羧酸；

(R) - 1 - (3 - (3 - 氯 - 10, 11 - 二氫 - 5H - 二苯並 [b, f] 吡庚因 - 5 - 基) - 1 - 丙基) - 3 - 哌啖羧酸；

(R) - 1 - (3 - (10H - 吩噻嗪 - 10 - 基) - 1 - 丙基) - 3 - 哌啖羧酸；

(R) - 1 - (3 - (10H - 吩噁嗪 - 10 - 基) - 1 - 丙基) - 3 - 哌啖羧酸；

(S) - 1 - (3 - (10, 11 - 二氫 - 5H - 二苯並 [b, f] 吡庚因 - 5 - 基) - 1 - 丙基) - 3 - 哌啖羧酸；

1 - (3 - (10, 11 - 二氫 - 5H - 二苯並 [b, f] 吡庚因 - 5 - 基) - 1 - 丙基) - 3 - 吡咯啖乙酸；

(R) - 1 - (3 - (3 - 甲基 - 10, 11 - 二氫 - 5H - 二苯並 [a, d] 環庚烯 - 5 - 叉) - 1 - 丙基) - 3 - 哌啖羧酸；

(R) - 1 - (3 - (2 - 三氟化甲基 - 10H - 吩噻嗪 - 10 - 基) - 1 - 丙基) - 3 - 哌啖羧酸；

(R) - 1 - (3 - (5 - 氧 - 10H - 吩噻嗪 -

## 六、申請專利範圍

1 0 - 基) - 1 - 丙基) - 3 - 哌啶羧酸 ;

( R ) - 1 - ( 3 - ( 1 1 H - 1 0 - 氧 - 5 - 吡 -  
5 H - 二苯並 [ a , d ] 環庚烯 - 5 - 基 ) - 1 - 丙基 )  
- 3 - 哌啶羧酸 ;

1 - ( 3 - ( 1 0 , 1 1 - 二氫 - 5 H - 二苯並 [ b  
, f ] 吡庚因 - 5 - 基 ) - 1 - 丙基 ) - 1 , 2 , 5 , 6  
- 四氫 - 3 - 吡啶羧酸 ;

( R ) - 1 - ( 3 - ( 6 , 7 - 二氫 - 5 H - 二苯並  
[ b , g ] 偶氮辛 ( azocin ) - 1 2 - 基 ) - 1 - 丙基 )  
- 3 - 哌啶羧酸 ;

( R ) - 1 - ( 3 - ( 1 0 , 1 1 - 二氫 - 5 H - 二  
苯並 [ a , d ] 環庚烯 - 5 - 基 ) - 1 - 丙基 ) - 3 - 哌  
啶羧酸 ;

( R ) - 1 - ( 3 - 甲氧基 - 1 0 , 1 1 - 二氫 - 5  
H - 二苯並 [ b , f ] 吡庚因 - 5 - 基 ) - 1 - 丙基 ) -  
3 - 哌啶羧酸 ;

( R ) - 1 - ( 3 - ( 1 0 - 甲基 - 1 1 - 氧 - 1 0  
, 1 1 - 二氫 - 5 H - 二苯並 [ b , e ] [ 1 , 4 ] 二吡  
庚因 - 5 - 基 ) - 1 - 丙基 ) - 3 - 哌啶羧酸 ;

( R ) - 1 - ( 3 - ( 9 ( H ) - 氧 - 1 0 H - 吡啶  
- 1 0 - 基 ) - 1 - 丙基 ) - 3 - 哌啶羧酸 ;

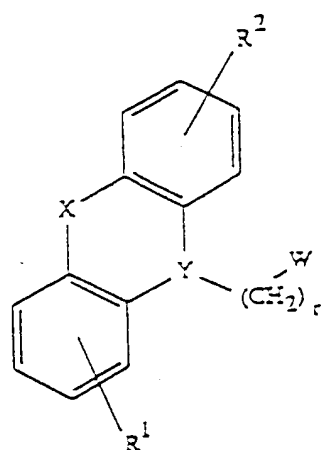
或其藥學上可接受的鹽類。

3 . 一種製備如申請專利範圍第 1 項之式 I 化合物的

## 六、申請專利範圍

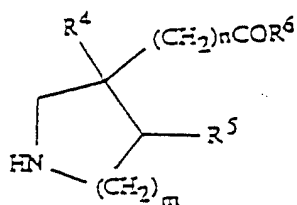
方法，其特徵為：

a) 反應一式 I I 化合物和一式 I I I 化合物：



(II)

其中  $R^1$ ， $R^2$ ， $X$ ， $Y$  和  $r$  是如申請專利範圍第 1 項之定義者，及  $W$  是一適當的離去基，像鹵素， $p$ -甲苯磺酸鹽，或甲磺醯酸鹽：



(III)

其中  $R^4$ ， $R^5$ ， $R^6$ ， $m$  和  $n$  是如申請專利範圍第 1 項之定義者，以形成一如申請專利範圍第 1 項之式 I 化合物；或

## 六、申請專利範圍

b) 水解一如申請專利範圍第 1 項之式 I 化合物，其中  $R^6$  是  $C_{1-8}$ -烷氧基，以形成一如申請專利範圍第 1 項之式 I 化合物，其中  $R^6$  是 OH。

4. 一種用於治療神經發炎的藥學組成物，包括一有效量之如申請專利範圍第 1 項之化合物，及一藥學上可接受的載體或稀釋劑。

5. 如申請專利範圍第 4 項之藥學組成物，每一單位劑量包括從 0.5 mg 至 1000 mg 之如申請專利範圍第 1 項之化合物。

6. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其是用於治療神經發炎。

7. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，是用於製備治療神經發炎的藥物。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線