

公告本

294666

申請日期	83.06.07
案 號	83105182
類 別	C07D491/08 // C07D491/08, 211:00, 311:00

A4
C4

294666

(以上各欄由本局填註)

發明專利說明書

一、發明 名稱	中 文	螺環化物及其類似物之製法
	英 文	"PROCESS OF MAKING SPIROCYCLES AND ANALOGS THEREOF"
二、發明人 創作	姓 名	1. 李東偉 2. 理查·迪斯孟 3. 石曉剛 4. 大維·M·茲恩 5. 湯瑪士·R·維霍凡
	國 籍	1. 3. 中國大陸 2. 4. 5. 美國
三、申請人	住、居所	1. 美國紐澤西州艾得森市迪兒伍路102號 2. 美國紐澤西州橋水市懷兒菲路1197號 3. 美國紐澤西州艾得森市迪兒伍路69號 4. 美國紐澤西州霍姆得市斯維拜爾巷29號 5. 美國紐澤西州克拉佛市布洛明得拉路19號
	姓 名 (名稱)	美國默克大藥廠
三、申請人	國 籍	美國
	住、居所 (事務所)	美國新澤西州雷維市東林肯大道126號
三、申請人	代 表 人 姓 名	約瑟·夫·迪普瑞瑪

裝

訂

線

294666

(由本局填寫)

承辦人代碼：
大類：
IPC分類：

A6

B6

本案已向：

美 國 (地區) 申請專利，申請日期：1993.6.10 案號：075,196
美 1994.5.31 250,972

，☐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

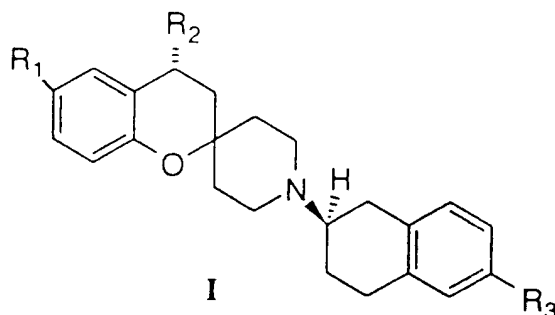
五、發明說明(1)

交叉參考

此為美國專利申請案序第08/075,196號之部份接續案，其於1993年6月10日登記。

本發明之背景

具下列通式I之螺環物：



(其中 R_1 係自下列各物之組選出：鹵基，如 $CO-C_{1-3}$ 烷基，氨基，羧基，羧基 C_{1-6} 烷基酯，羧醯胺， C_{1-6} 烷基亞磺醯基， C_{1-6} 烷基磺醯基， C_{1-6} 甲烷磺醯胺及鹵素； R_2 係選自酮或醇， R_3 是氨基)，是第III類抗心律不整化合物。

第III類抗心律不整劑是引起選擇性延長動作電位時間而無明顯的抑制 V_{max} 作用之藥物。此類藥物有限。實例如索它洛(sotalol)及阿密達隆(amiodarone)已顯示擁有第III類特性。索它洛(sotalol)亦擁有第II類作用，其會引起心臟抑制，禁用在某些易感患者。阿密達隆

(amiodarone)亦因此副作用受嚴格限制。預期此類藥物能有效預防心室纖維震顫。純第III類藥劑，由定義言，不被認為引起心肌抑制或因抑制動作電位傳導而誘導心律不

五、發明說明(2)

整如第 I 類抗心律不整劑所見。

許多抗心律不整劑已於文獻中報告，如揭述於：

- (1) EP 397,121-A, (2) EP 300,908-A, (3) EP 307,121,
- (4) US 4,629,739, (5) US 4,544,654, (6) US 4,788,196,
- (7) EP 申請案 88302597.5,
- (8) EP 申請案 88302598.3,
- (9) EP 申請案 88302270.9,
- (10) EP 申請案 88302600.7,
- (11) EP 申請案 88302599.1,
- (12) EP 申請案 88300962.3,
- (13) EP 申請案 235,752,
- (14) DE 3633977-A1,
- (15) US 4,804,662,
- (16) US 4,797,401,
- (17) US 4,806,555,
- (18) US 4,806,536。

在第一製藥的日本專利公告案 88-63533-B; J. Med. Chem., 19, 1315 (1976), 鮑爾 (Bauer) 等人; 艾利歐 (Iorio) 等人, Il. Farmaco-Ed Sci., 32, 212-219 (1977); 郝林漢 (Houlihan) 等人, 美國專利案 3,686,186 ; 大衛 (Davis) 等人, 美國專利案 4,420,485 ; 凱雷 (Kealey), 美國專利案 4,810,792 ; 帕漢 (Parham) 等人, J. Org. Chem., 41, 2629 (1976)。前述參考文中所揭述之化合物無一宣稱具有抗心律不整性。

修正

本中文說明書修正頁 (85 年 1 月 4 日)

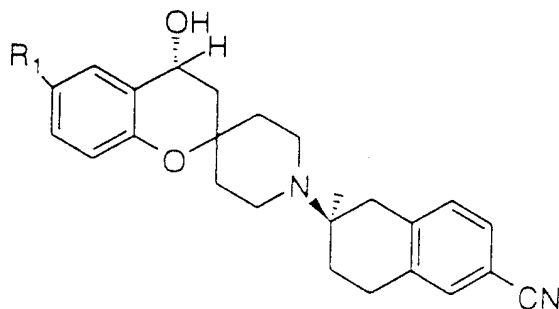
B7

補充 85.1.14

五、發明說明 (3)

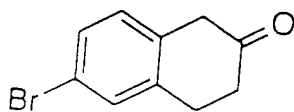
發明之總論

一種產生式 I 化合物之新穎方法



I

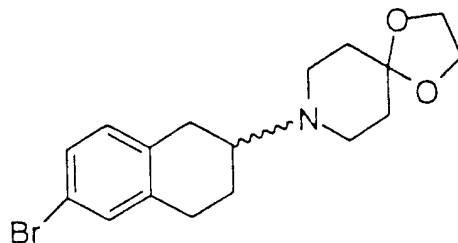
(其中 R_1 係自下列各物之組選出：鹵基，如 $CO-C_{1-3}$ 烷基，氧基，羧基，羧基 C_{1-6} 烷基酯，羧基胺， C_{1-6} 烷基亞磺基， C_{1-6} 烷基磺基， C_{1-6} 甲磺基胺及鹵素)；依次包含反應步驟為：4-溴苯基醋酸與草酸氯反應以產生 4-溴苯基乙酯基氯；(a) 之 4-溴苯基乙酯基氯與氯化鋁反應產生 4-溴苯基乙酯基氯之鋁加成鹽；4-溴苯基乙酯基氯之鋁加成鹽與乙烯氣反應產生式 X 之 6-溴- β -四氫萘酮；



X

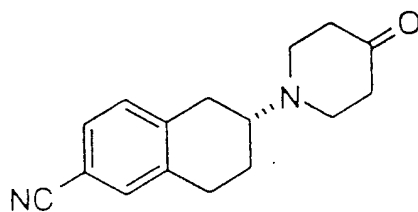
式 X 之 6-溴- β -四氫萘酮與式 XI 之六氫吡啶酮縮酮反應產生式 XII 之六氫吡啶酮縮酮；

五、發明說明(4)



XI

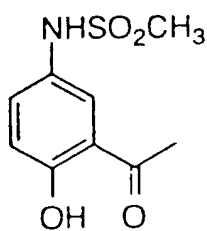
用 (+) 二-對-甲苯甲醯基-D-酒石酸再結晶離析式 XI 之六
氫吡啶酮縮酮；脫溴，並氧化離析的 XI 之六氫吡啶酮縮酮
；用氫氨酸之水溶液水解式 XI 之六氫吡啶酮縮酮產生式
XII 之 3-氰基-5,6,8-二氧-7-六氫吡啶酮羧；



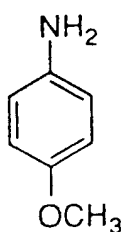
XII

式 VI 之對-甲氧苯胺及醋酸酐反應產生式 VII 之 N-乙醯基
-對-甲氧苯胺；式 VII 之 N-乙醯基-對-甲氧苯胺與乙醯氯
反應；該反應之產物接著與氯化鋁反應產生式 VIII 之 5-乙
醯胺基-2-羥基乙醯苯；式 VIII 之 5-乙醯胺基-2-羥基乙
醯苯與氯化氫反應產生式 VIII 之氯化氫鹽；式 VIII 之氯化
氫鹽與甲烷磺醯氯反應產生式 V 之甲磺酸乙醯苯；

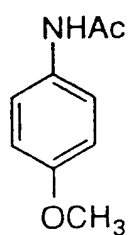
五、發明說明(5)



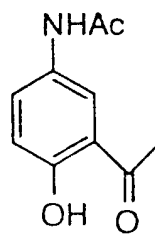
V



VI

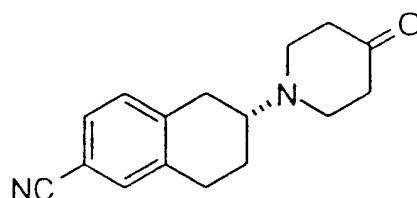


VII

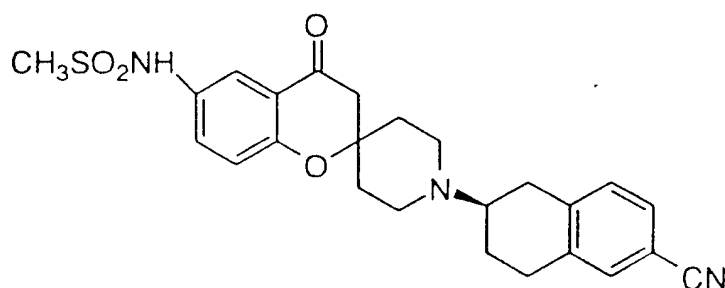


VIII

式 V 之甲磺酸乙酯苯與式 IV 之氰基六氫吡啶酮反應產生式 II 化合物；



IV



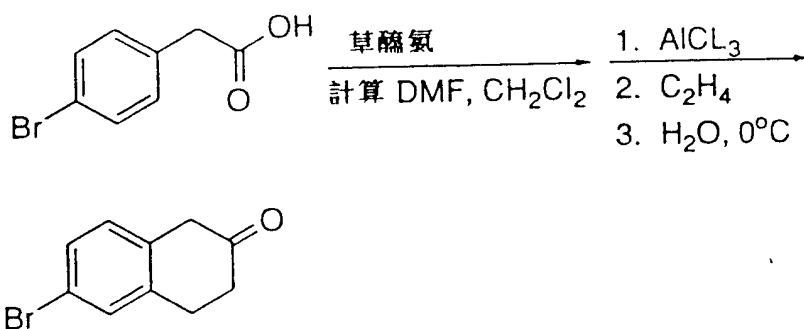
II

並用噁氮雜硼啶(oxazaborolidine)硼烷複合體在 IPA 之存在下還原式 II 化合物。此新穎的脫溴法及利用氰化鋅作為氰化物來源之氰化作用，已發現會造成本發明較大效益及產率。此外，此新穎法涉及使用噁氮雜硼啶(oxazaborolidine)-氰硼化物及二甲硫-氫硼化物於二氯

五、發明說明 (6)

甲烷 (其含 1-3 當量) 中還原芳族酮。

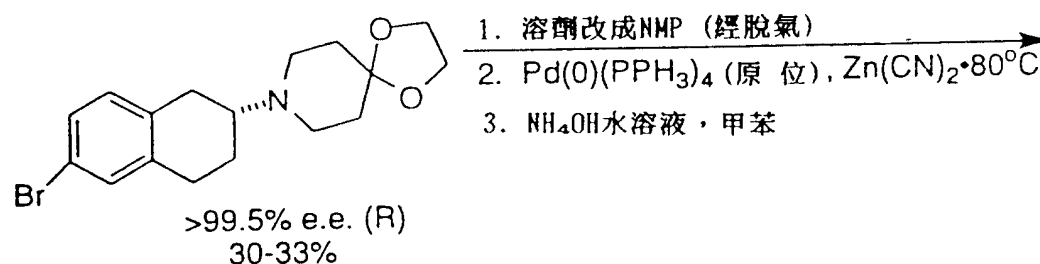
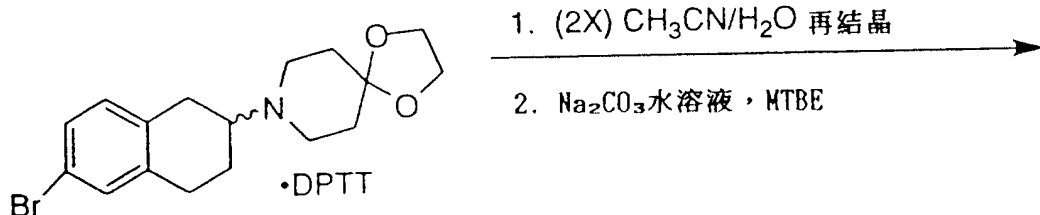
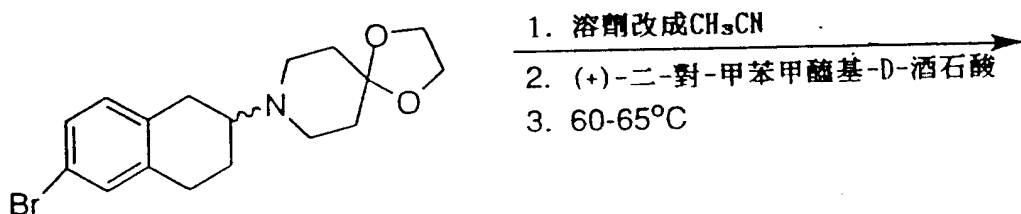
經由四個步驟達成式 I 化合物之製備。步驟 1 中，利用下列反應次序合成氨基六氫吡啶酮中間體。



1. 4-六氫吡啶酮乙縮酮，甲苯，共沸乾燥

2. AcOH, STAB, 40°C

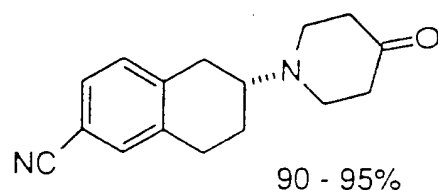
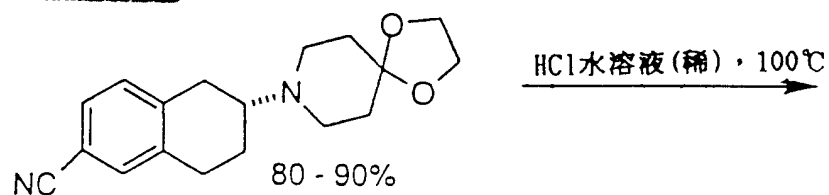
3. H₂O



>99.5% e.e. (R)
30-33%

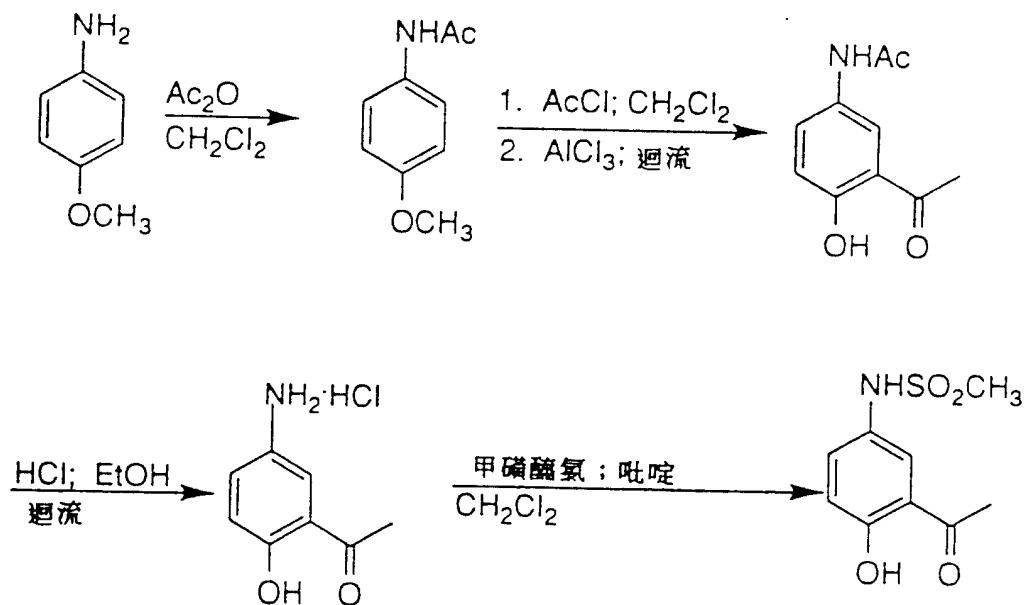
五、發明說明(7)

本 年 月 日
補 充 2011.11.14



步驟 1

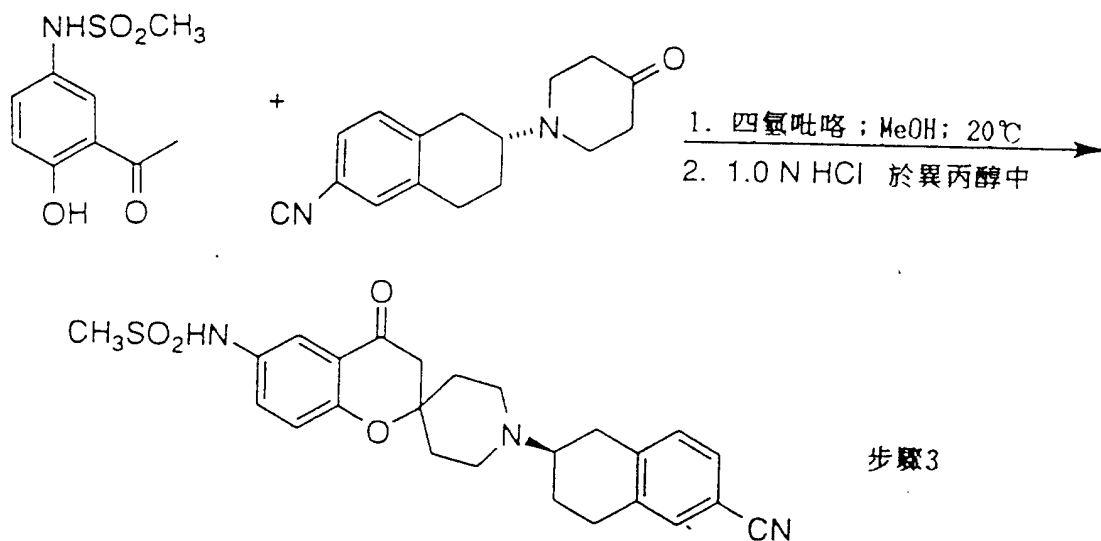
接著於步驟 2，利用下列一般反應圖合成 2-羥基乙醯苯，此圖顯示 5-磺醯胺基化合物之合成。



步驟 2

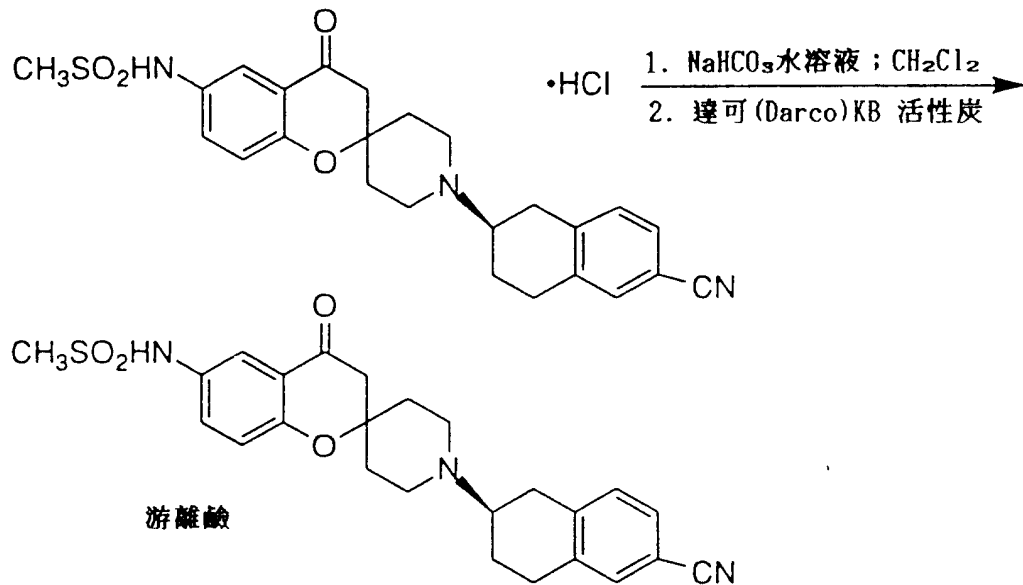
五、發明說明 (8)

步驟 3 中，通過如下之 2-羥基乙醯苯與氰基六氫吡啶酮之反應發生螺環化作用：



步驟 4 造成酮基螺環還原成醇。此通過下列反應步驟完成：

五、發明說明(9)



1. $(\text{CH}_3)_2\text{S} \cdot \text{BH}_3$ / IPA, CH_2Cl_2
 -20°C 至 -18°C

2. $\text{OAB} \cdot \text{BH}_3$ (計算 0.1 當量)
 3. 加溫至 18°C , 45分鐘
 4. MeOH 驟止
 5. 溶劑改成 CH_3CN
 6. (2X) $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$
 再結晶作用

步驟4

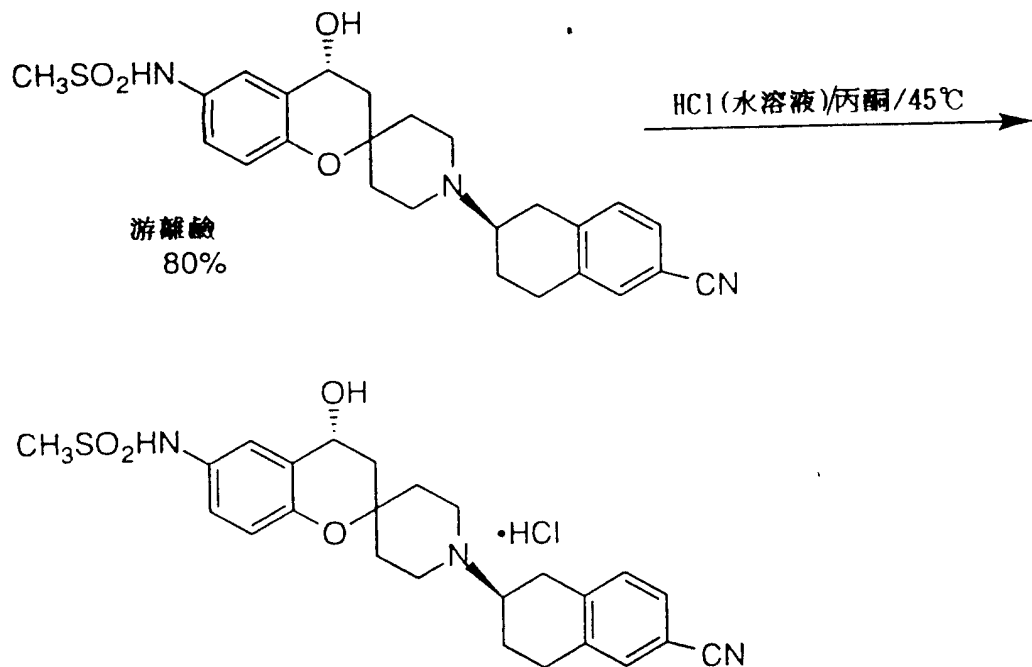
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

泉

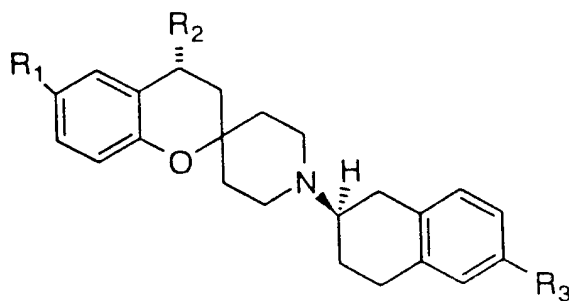
五、發明說明(10)



$\text{Zn}(\text{CN})_2$ 而非其它較可溶的氰化物之新穎用法，在脫溴作用及氰化反應時造成出乎意料高的產率。另外，使用異丙醇於還原法中作為潛溶劑造成出乎意外高的立體選擇性。

本發明之詳細說明

本發明係有關製備具下列通式之螺環化物之方法：

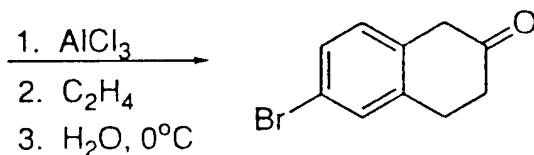
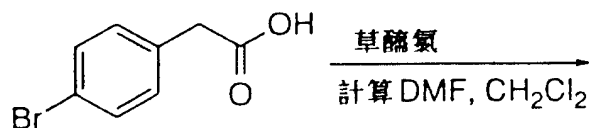


I

五、發明說明(11)

(其中 R_1 選自含下列各物之組中：鹵基如 $CO-C_{1-3}$ 烷基，
 氨基，羧基，羧基 C_{1-6} 烷基酯，羧醯胺， C_{1-6} 烷基亞磺醯基， C_{1-6} 烷基磺醯基， C_{1-6} 甲磺醯胺及鹵素； R_2 選自酮
 或醇， R_3 是氨基)，造成第 III 類抗心律不整化合物。

經由四個合成步驟達成式 I 化合物之製備。步驟 1，利用下列反應次序合成氨基六氫吡啶酮中間體。



(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

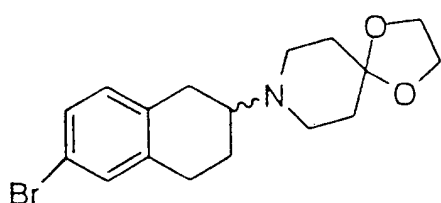
泉

五、發明說明 (12)

1. 4-六氫吡啶酮乙烯縮酮，甲苯，共沸乾燥

2. AcOH, STAB, 40°C

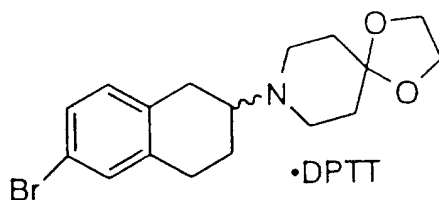
3. H₂O



1. 溶劑改成CH₃CN

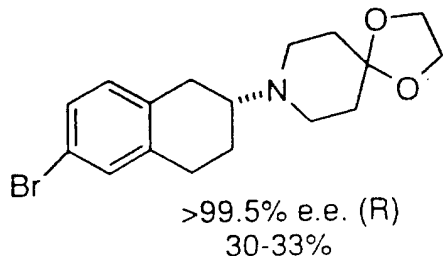
2. (+)-二-對-甲苯甲醯基-D-酒石酸

3. 60-65°C



1. (2X) CH₃CN/H₂O 再結晶

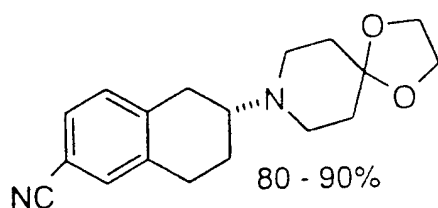
2. Na₂CO₃水溶液，MTBE



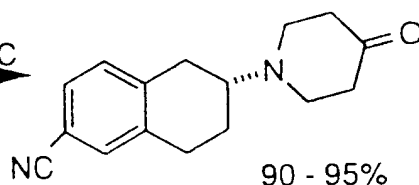
1. 溶劑改成NMP (經脫氣)

2. Pd(0)(PPh₃)₄ (原位), Zn(CN)₂•80°C

3. NH₄OH水溶液，甲苯



aq. HCl (dil), 100°C



步驟1

五、發明說明 (13)

6-溴- β -四氫萘酮之合成係於氮下，溶解4-溴苯基醋酸於二氯甲烷與二甲基甲醯胺中完成。加草醯氯，混合物於正氮壓下攪拌，產生4-溴-苯基乙醯氯，產率一般大於99%。

乙烯加成反應係先將 $AlCl_3$ 與醯基氯反應產生鋁加成鹽，然後添加乙烯氣體完成。另加成及環封閉反應進行直保留約2%起始物質止(藉HPLC)。然後添加冷(0℃)水驟止反應。

6-溴- β -四氫萘酮然後與六氫吡啶酮乙烯縮酮在醋酸及STAB(四乙醯氧基硼氫化鈉)在二氯甲烷及甲苯中反應。此反應通常之產率約85%。然後產生溴胺縮酮之(+)-對-甲苯甲醯基-D-酒石酸鹽，此立體專一性產物自乙腈及水中再結晶。

較佳具體實例中，利用此新穎法產生N-[1'(6-氟基-1,2,3,4-四氫-2(R)-萘)-3,4-二氫-4(R)羥基螺(2H-1-苯並呋喃-2-)-4'-六氫吡啶]-6-基。

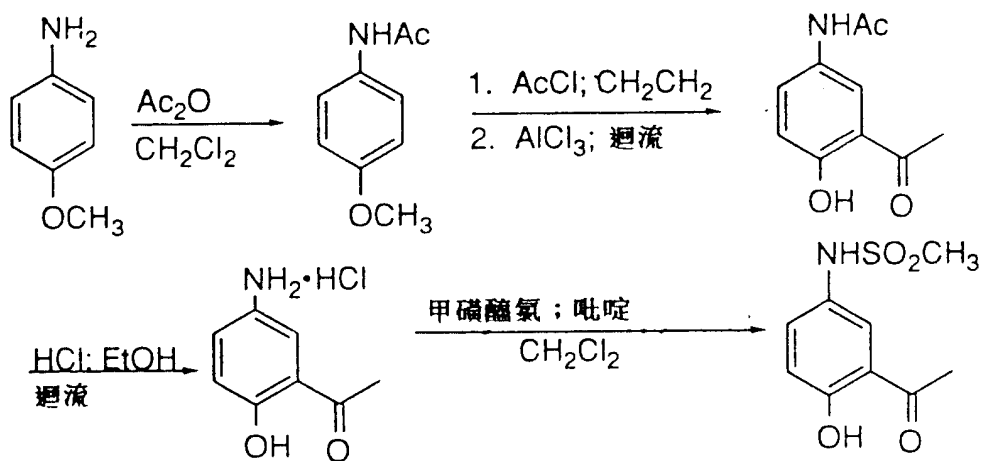
另一個具體實例中，本發明有關芳基化合物之脫鹵及氟化作用。使用氟化鋅在催化劑量的鈹(0)存在下以出乎意料之效率完成氟化物置換溴化物之作用。鈹(0)催化劑用於芳基氟化作用反應中曾報告於文獻中。但是，此反應一般使用芳基碘化物或三氟特(triflates)作為氟化作用之受質。已知芳基溴化物對氟化作用反應極差(見，例如，K. Takagi 等人，Bull Chem. Soc. Jpn. 1991, 64, 1118)。

五、發明說明(14)

使用氰化鉀與鈹(0)嚐試轉化溴胺縮酮，導致幾乎無或無產物形成。添加二氧化鋁作為共同催化劑並無效。然後用氰化鋅與鈹(0)催化進行反應，檢測轉化作用得到產率90-95%。此外，出乎意料的測出，反應僅用0.6克分子當量氰化鋅即進行至完成，此顯示氰化物皆由鋅轉化而來。

以類似上述芳基碘化物之氰化作用之方式亦使用此步驟完成。芳基碘化物之氰化作用已顯示比對應的芳基溴化物發生更快。

於步驟2，利用下列一般反應圖合成適當之2-羥基乙醯酮，此圖顯示5-磺醯胺基化合物之合成。



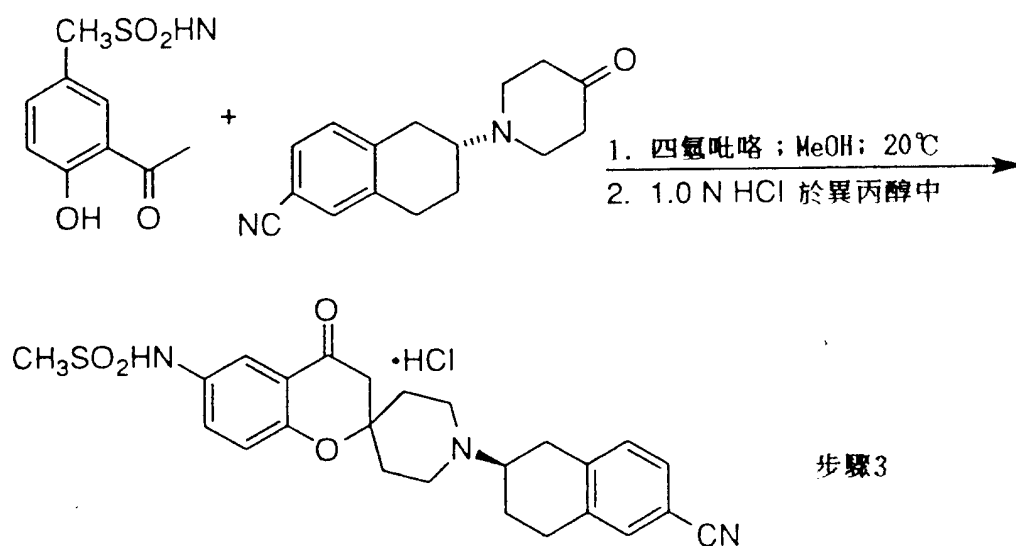
步驟2

如彼等精於本技藝者所察知的，此處使用甲磺醯氯以舉例說明此反應。

步驟3中，通過如下之2-羥基乙醯酮苯與氨基六氫吡啶酮

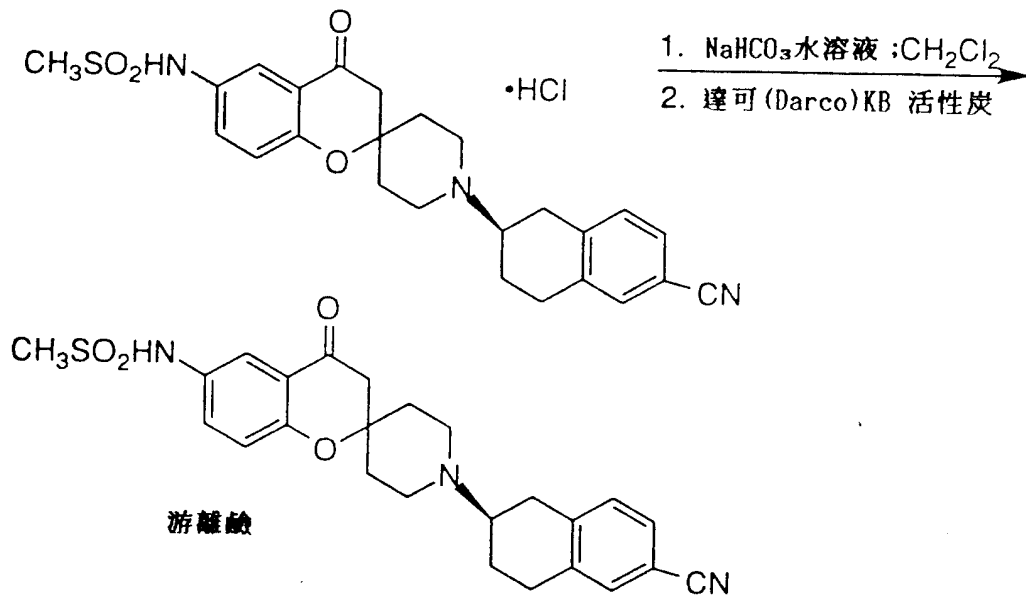
五、發明說明(15)

之反應發生螺環化作用：



步驟4 造成酮基螺環化物還原成醇。此通過下列反應步驟完成：

五、發明說明(16)



1. (CH₃)₂S·BH₃/ IPA, CH₂Cl₂

 -20℃至-18℃

2. OAB·BH₃(計算0.1 當量)
3. 加溫至18℃, 45分鐘
4. MeOH驟止
5. 溶劑改成CH₃CN
6. (2X) CH₃CN/H₂O
再結晶作用

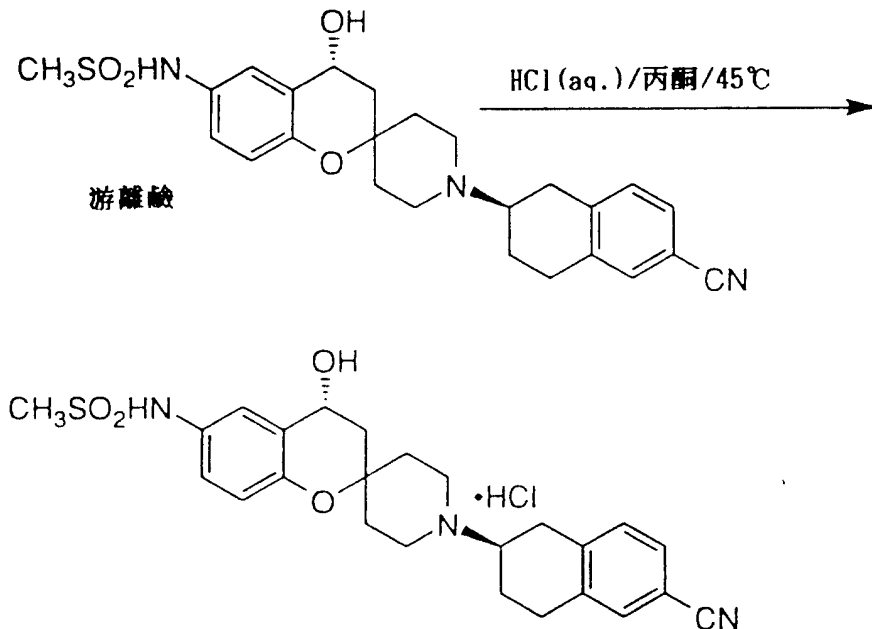
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

泉

五、發明說明 (17)



雖然酮類對氫還原作用的方法有多種（見例如由 V.K. Singh, Synthesis, 1992, 605-617），噁氮雜硼啉（oxazaborolidine (OAB) 試劑 [E.J. 可瑞 (Corey) 等人，J. Am. Chem. Soc., 1978, 109, 5551-5553；及 J. Am. Chem. Soc., 1987, 109, 7925-7926；以及 S. 蘇諾 (Itsuno) 等人，J. Org. Chem. 1984, 49, 555-557；與 S. Bull Chem. Soc. Jpn., 1987, 60, 395] 提供安定的試劑（見美國專利案第 5,039,802），有利於極佳之立體選擇性。此方法之進一步之精義已呈現於美國專利案第 5,039,802 及 5,189,177，頒予布克洛 (Blacklock) 等人。

用 1 莫耳當量硼烷甲基硫處理酮，造成安定的 1:1 硼烷

五、發明說明(18)

胺複合體，可分離並由NMR定特性。用0.5莫耳OAB·BH₃處理此複合體導致完全轉化成所需之醇。但是，此反應之立體選擇性明顯低於(92%)所需。

進一步探究，使用0.6-0.7當量OAB·BH₃研究示於表1之模式酮。為努力增加立體選擇性，在1當量三級胺(三乙胺)之存在下用1.2至約1.5當量OAB·BH₃試劑進行第二次此等模式酮之不對稱還原作用。示於表1中之結果顯示因添加1當量三乙胺而明顯增加還原作用的對映選擇性。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

泉

五、發明說明(19)

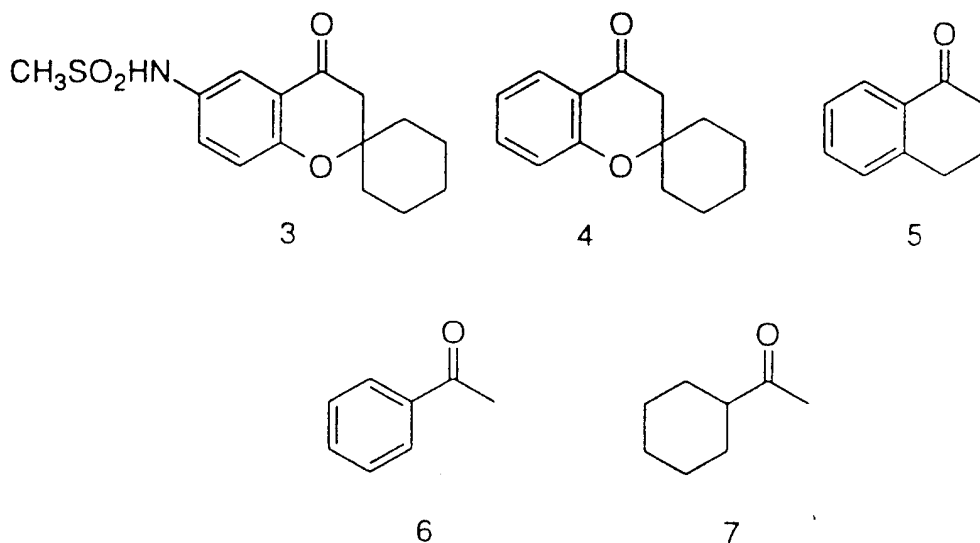


表 1

酮類	3	4	5	6	7
OAB·BH ₃ , % ee	90	91	90	96	67
OAB·BH ₃ 及 Et ₃ N, % ee	99.1	99.4	99.4	99.2	87

所有反應皆於 -15 °C 進行，OAB·BH₃，純固體或溶劑，添加至酮或酮與三乙胺之溶液內。此醇類經矽膠層析分離並由 NMR 定特性，對映選擇性由所得醇及消旋醇作出莫爾 (Mosher) 酯測定，醇由使_用一般相若拔克 (Zorbax) 矽石柱之 HPLC 檢測。

用 OAB·BH₃ 反應乙醯苯及三乙胺，單烷氧基硼烷三乙胺複合體之生成可於室溫由 NMR 研究。利用 NMR 監測丙酮與 OAB·BH₃ 於 -80 °C 之反應，顯示一個氫化物極迅速轉移，造成單異丙氧基硼烷噁氮雜硼啉 (oxazaborolidine) 複合體 (1:1 加合成)，其於 -80 °C 相當安定。此，利用三乙胺

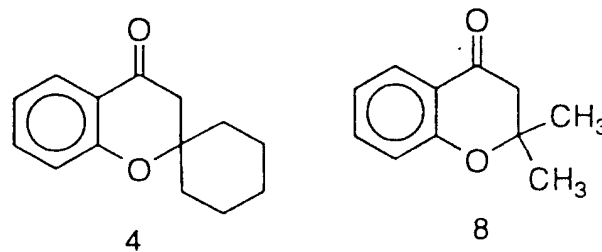
五、發明說明 (20)

攫取無反應中間體之單烷氧基硼烷或單烷氧基硼烷噁氮雜硼啉 (oxazaborolidine) 複合體，明顯改進不對稱還原作用之對映選擇性。

同樣的，此等還原作用之對映選擇性因添加異丙醇 (IPA) 至反應混合物中而出乎預期的改進，如表 2 中所示。添加 TEA 或 IPA 對此等還原作用之對映選擇性之促進是空前的。醇與硼烷之反應已熟知。雖然此事先包括醇的使用，如異丙醇，事實上，如表 2 所示，對映選擇性改善。

表 2

酮	4	8	I
OAB·BH ₃ , % ee	88	89	92
OAB·BH ₃ 及 IPA, % ee	95	94	98



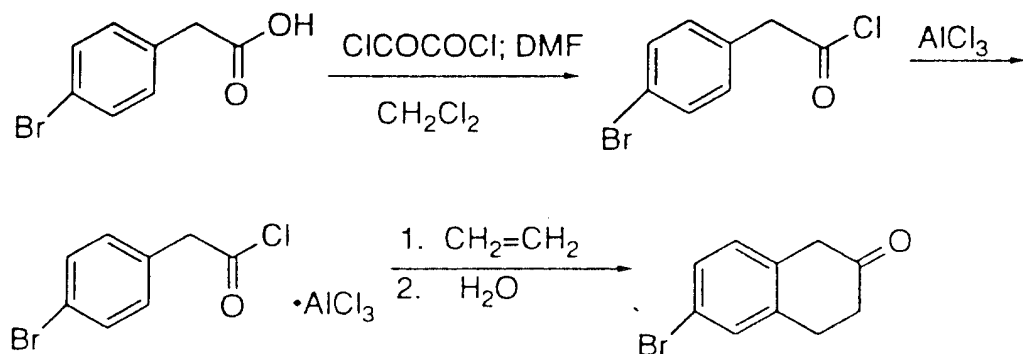
實例

下列實例舉例說明本發明，且此不被認為是所附申請專利部份中所述本發明之限制。

實例 1

6-鹵-β-四氫茶酮之合成

五、發明說明 (21)



此製備 6-鹵-β-四氫萘酮之方法如下。反應瓶中裝 48.0 公克 4-溴苯基醋酸，接著 480 毫升二氯甲烷。攪拌，同時用氮掠過此瓶，得到清澈的琥珀溶液。DMF，0.359 毫升，然後一次加入溶液內。草酸氯，22.0 毫升，於正氮壓下（非掠過），以 6 小時滴加至此清澈琥珀色溶液內。添加時，酸氣自水性混合物逸出。完全添加草酸氯後氣體持續逸出至 1.5 小時。反應混合物轉變成清澈的黃色，令其再熟化 14-18 小時，同時在正氮壓下溫和攪拌。4-溴苯基醋酸轉化成 4-溴苯基乙醯氯之作用一般優於 99% (NMR)。

熟化期後，反應溶液冷卻至 0℃。三氯化鋁，32.74 公克以多次裝入此澄清黃色溶液內，添加期間，溫度暫時升高 3-4℃。添加後，反應混合物為棕色溶液。

在密閉的壓熱器中進行乙烯添加作用，此壓熱器具有外部冷卻夾層，此夾層設定於 8℃ 循環。乙烯添加之前的內部溫度介 10 至 12℃。使用定壓 5 psi 添加乙烯，同時於 1500 rpm 攪拌，引起初放熱 5-10℃。乙烯吸收，由氣體測

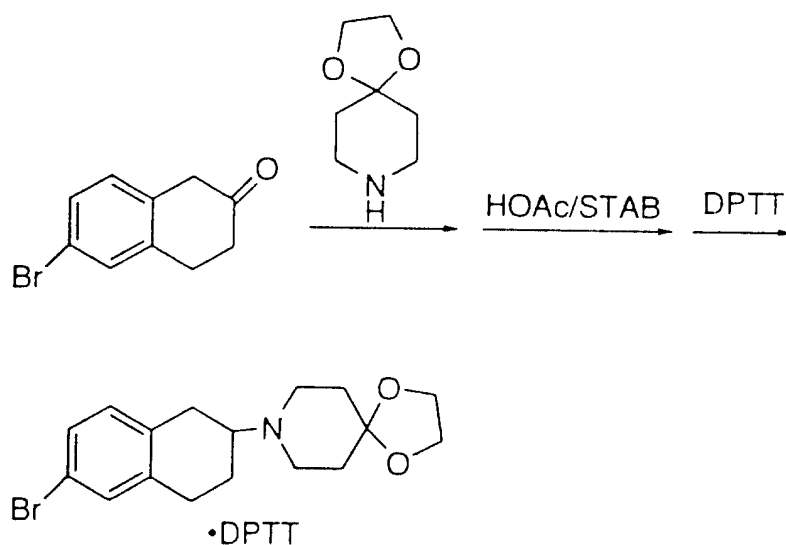
五、發明說明 (22)

量計監測，最初亦非常快速，但在此最初的大波後迅速減少直至幾乎全部停止。溫度亦以對乙烯消耗率降低幾乎平行之方式下降，結果回復至其基底值。反應由LC監測以測定是否餘留起始物質之量介於可接受範圍之內（一般少於2A%）。

棕色反應混合物（於氮下）冷卻至0-2℃，然後緩緩加至等體積冷水（0℃）淬冷，同時攪拌。控制驟冷率使驟冷溫度保留低於10℃。驟冷完成後，此兩相溶液劇烈攪拌數小時，溫至室溫以破壞在驟冷期間所形成之乳劑。令此兩層分離，於頂部造成澄清，無色水相（pH≈2），底部造成黃色有機相。通常兩相交界面間懸散少量灰色固體。分離此二層，保留固體與水相，用少量二氯甲烷（約總水溶液體積之20%）清洗水相。加洗液至有機相，過濾合併之溶液以去除任何不溶粒子。產物之產率，6-鹵-β-四氫萘酮，平均約89%。粗產物溶液是清澈黃色，直接進入實例2。

實例 2

胺基縮酮之製備



五、發明說明(23)

含 6-鹵- β -四氫萘酮(實例 1 中製備)之二氯甲烷溶液(230 毫升)濃縮成 80 毫升總體積。添加六氫吡啶酮乙烯縮酮(9.4 毫升, 1.05 莫耳當量), 混合物加熱至迴流, 利用迪恩史塔克(Dean Stark)阱共沸去除水, 歷時 1.5 小時。所得溶液之分析顯示去除水後無起始物質。

然後混合物於真空濃縮成體積 100 毫升。加乾燥四氫呋喃(K.F.<75 微克/毫升, 150 毫升), 接著加醋酸(10 毫升, 2.5 克分子當量)及 19.2 公克三乙鹽氧基硼氫化鈉(STAB)。添加 STAB 時通常有輕微放熱反應。

此批物質然後加熱至 45℃ 歷 16 小時。此時間終了時由 HPLC 檢測顯示無起始物質。混合物冷卻至室溫, 倒入 100 毫升冰塊水內。接著, 添加 100 毫升 MTBE, 混合物攪拌 5 分鐘。混合物之 pH 值然後用碳酸鈉水溶液調整至 8.0。然後溶液濃縮至 100 毫升。加 100 毫升乙腈, 繼續濃縮步驟直至體積減至 75 毫升止。此濃縮步驟重複第二次, 因為嚴定所有存在的甲苯皆經取代。

用乙腈將濃縮的溶液稀釋至 400 毫升總體積, 加熱至 50℃。然後(+)二-對-甲苯基酒石酸(26.9 公克)溶於 50 毫升乙腈中並加入。此批物質然後於 50℃ 熱化 10 分鐘, 以 30 分鐘冷卻至 20℃。於 20℃ 熱化 3 小時後, 過濾混合物, 濾餅用 75 毫升乙腈清洗。然後此濾餅用於實例 3 中。

產生溴胺縮酮(+)二-對-甲苯甲鹽基酒石酸鹽以完成對映形式之離析。由混合 18.0 公克酒石酸鹽於 630 毫升含 5% 水之乙腈中完成。將所得之淤漿加熱至迴流(約 78℃)以

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

泉

五、發明說明 (24)

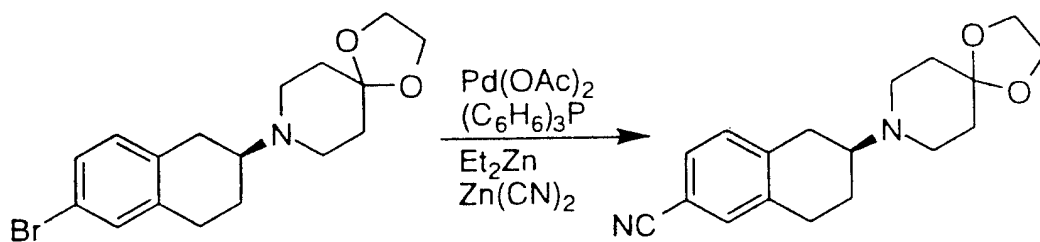
得到淡橘色溶液，其保留稍微混濁。迴流5分鐘後，去除熱，令溶液於氮氣氛下冷卻至室溫。於53-50℃酒石酸鹽開始結晶。所得之淤漿於21℃熱化4小時。過濾分離酒石酸鹽，濾餅用100毫升乙腈清洗。此鹽經空氣乾燥隔夜。

第二次再結晶中，15.73公克酒石酸鹽懸散在550毫升含5%水之乙腈中，加熱至迴流以產生澄清但稍微淡黃色之溶液。令此溶液冷卻至室溫，酒石酸鹽從熱的65-60℃溶液中結晶出。所得淤漿隔夜熱化。過濾分離此鹽，濾餅用100毫升乙腈清洗，經空氣乾燥。

將鹽懸散於150毫升MTBE中完成酒石酸鹽之中和作用。酒石酸鹽之懸浮液用125毫升10.8公克碳酸鈉之水溶液處理。混合物攪拌15分鐘，分離各層。MTBE用一份50毫升水清洗。此時，MTBE溶液變成稍稍混濁。MTBE相於真空中濃縮，溶劑改成60毫升NMP。此溴縮酮/NMP溶液含11.90公克溴胺縮酮，由HPLC定量。

實例3

氰化步驟



合併228毫克醋酸鈹 ($\text{Pd}(\text{OAc})_2$) 與1.20公克三苯基膦 (Ph_3P) 於20毫升NMP中製備催化劑。所得溶液經真空脫氣

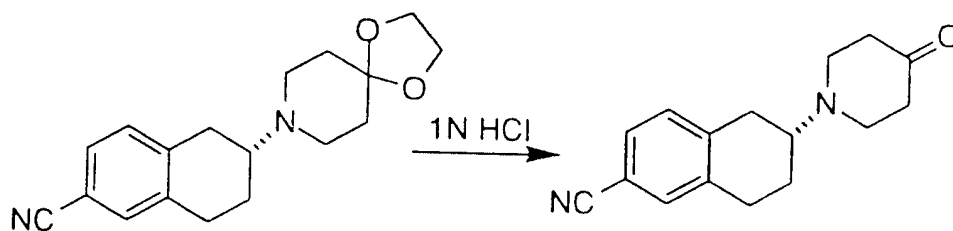
五、發明說明 (25)

，通氮氣。溶液加熱至 50℃ 歷 30 分鐘，接著添加 1.52 毫升二乙基鋅 (Et_2Zn)。所得淡黃色溶液加熱至 50℃ 歷 30 分。

溴胺縮酮之 NMP 溶液 (來自先前步驟) 於真空脫氣並通氮。經脫氣之溶液經由導管轉移至 50℃ 催化劑溶液內，於 50℃ 熱化 10 分鐘。溶液經用 2.19 公克氰化鋅 ($\text{Zn}(\text{CN})_2$) 處理，使用固體添加漏斗以保持鈍氣氛。此具有固體氰化鋅之黃色溶液於 80℃ 加熱 4 小時。接後的研究已證實反應於溫度 70℃ 及 100℃ 間進行。(反應由 HPLC 監測起始物質之消失)。

反應混合物用 50 毫升甲苯稀釋並過濾。經過濾之溶液加至迅速攪拌中的 125 毫升 15% 濃氫氧化銨水溶液 (v/v) 及 75 毫升甲苯於 19℃ 之混合物內，令溫度升至 30℃。混合物攪拌 1 小時，同時冷卻至室溫。分離各層，有機層用 75 毫升水與 75 毫升食鹽水清洗。甲苯溶液含 9.14 公克氰基胺縮酮，由定量 HPLC 檢測產率為 90.6%。

如下完成去縮酮作用



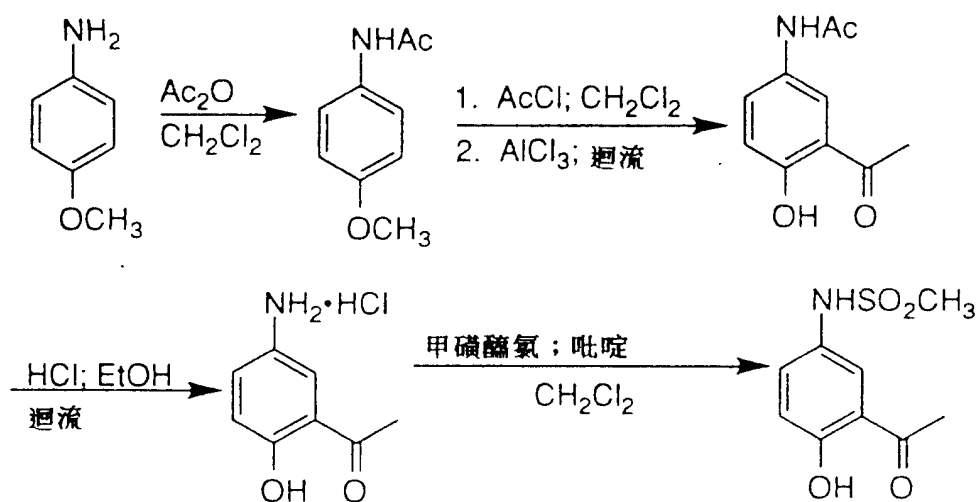
含氰基胺縮酮之甲苯溶液用 250 毫升 1N HCl 萃取。此 1N HCl 氰基胺縮酮溶液用 50 毫升甲苯清洗並過濾。經過濾

五、發明說明 (26)

的溶液用 890 毫升 1N HCl (濃度 1 公克 / 125 毫升) 稀釋，於 95℃ 加熱 2 小時。(反應由 HPLC 監測，完成時，一般保留為 0.2-0.4 面積 % 之起始物質)。溶液冷至室溫，加 50% 氫氧化鈉以使混合物成為 pH 8.5 至 9.0 添加期間，用外在冷卻以使溫度保持低於約 25℃。所得厚稠白色淤漿於室溫熱化 1 小時。過濾分離產物，濾餅用 200 毫升水清洗。此氨基胺內酯於 40℃，以氮掠過，真空乾燥，得到 7.5 公克氨基胺酮 (96% 產率)，呈褐色固體。

實例 4

2-羥基-5-甲磺醯胺基乙醯苯之製備



5-經取代的-2-羥基醯胺基自對-甲氧苯胺製備。於 350 毫升四氫呋喃 (KF < 300 微升水 / 毫升) 中製備含 100 公克對-甲氧苯胺之懸浮液。緩緩加總量 77 毫升之醋酸酐，同時用冰浴保持溫度低於 30℃。反應於 25℃ 熱化 1.5-2 小

五、發明說明(27)

時，使用含一個 C-8 柱之 HPLC 檢測監測，流速為 1.5 毫升／分鐘，線性溶劑梯度由乙腈，水及磷酸組成，初時比例為 20:80:0.1 %，10 分鐘後達到 35:65:0.1。使用固定於 254 nm 之紫外線。

反應混合物緩緩添加至 750 毫升己烷中同時攪拌，熱化 30-45 分鐘。過濾固體，真空中乾燥隔夜以產生 122.75 公克鬆如絨毛的，淡紫色固體 N-乙醯基-對-甲氧苯胺。

亦使用富利得-克富特(Friedel-crafts)反應自 N-乙醯基-對-甲氧苯胺製備 5-乙醯胺基-2-羥基乙醯苯。一次加總量 30 毫升乙醯氯至含 20 公克 N-乙醯基-對-甲氧苯胺之 200 毫升二氯甲烷溶液(<100 微克水／毫升，由 KF)。溶液加熱至迴流(～35℃)，此時 N-乙醯基-對-甲氧苯胺完全溶解。混合物冷卻至 30℃，以 30 分鐘分次少量添加 54.9 公克氯化鋁。添加氯化鋁期間溫度保持低於 35℃。添加完成後，混合物迴流 4-5 小時，由 HPLC 監測反應直至完全。所用之 HPLC 狀況含一個辛基矽烷柱，乙腈：水：磷酸(20:80:0.1)流速 1.5 毫升／分鐘。然後反應混合物冷卻至 20-25℃，驟冷入 424 毫升 0-2℃ 水中，同時於驟冷期間保持此批物質溫度低於 15℃。經驟冷的混合物攪拌 15-30 分鐘，過濾。黃綠色固體用每份 25 毫升水清洗 2 次，真空隔夜乾燥，產生 15.7 公克黃綠色固體，由 HPLC 分析時，顯示為 >99% 之 5-乙醯胺基-2-羥基乙醯苯。

為產生 5-胺基-2-羥基乙醯苯 HCl，將 20 公克 5-乙醯胺基-2-羥基乙醯苯懸散於 170 毫升 95% 乙醇中。此懸浮液內

五、發明說明 (28)

迅速添加 62.2 毫升之 6N 氫氯酸 (水溶液)，溶液加熱至迴流。混合物迴流 12 小時，由 HPLC 監測直至完全。使用 HPLC 分析監測反應器，此 HPLC 含一個辛基矽烷柱，流速 1.5 毫升／分鐘，移動相為乙腈：水：磷酸 (20:80:0.1)。使用固定於 254 nm 之紫外線。

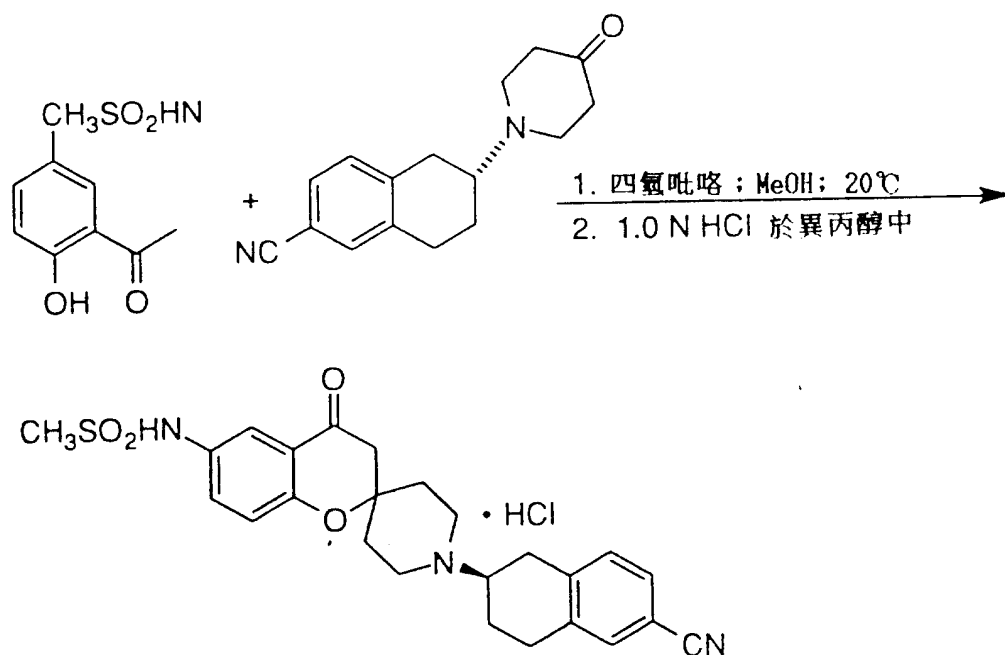
冷卻混合物，真空濃縮成終體積 80 毫升。真空濃縮期間，產物開始沉澱出。混合物然後於 20-25 °C 攪拌 1 小時，過濾。濾餅用 40 毫升乙腈清洗，於 40 °C 真空乾燥 16 小時。此步驟產生 15 公克銀藍色固體 5-胺基-2-羥基乙醯苯氯化氫。

於 80 毫升 THF 中製備含 5 公克 5-胺基-2-羥基乙醯苯懸浮液。懸浮液冷卻至 0-5 °C，一次添加 5.2 毫升吡啶。攪拌時，以 30 分鐘加 2.2 毫升甲磺醯基氯。此批物質以至少 15 分鐘加溫至 20-25 °C，然後於室溫熟化 6-10 小時。使用 HPLC 監測反應，此 HPLC 含一個辛基矽烷柱，流速為每分鐘 1.5 毫升，線性梯度由乙腈：水：磷酸 20:80:0.1 組成，10 分鐘後為 35:65:0.1。使用固定於 254 nm 之紫外線。

反應混合物用 60 毫升 1N HCl 水溶液清洗，分離有機層。真空濃縮有機層成體積 45 毫升。以 60 分鐘滴加 150 毫升己烷並再攪拌混合物 60 分鐘，開始析出 N-甲磺醯基羥基乙醯苯。濾出固體，用 15 毫升己烷清洗，真空乾燥。此步驟產生 4.6 公克，絨毛狀淡白色固體，證明為 N-甲磺醯基羥基乙醯苯。

五、發明說明(29)

實例 5



500 毫升，3 頸，圓底燒瓶用一個隔板密閉，然後裝上一個正氮壓入口及一個熱偶。將磁力攪拌棒置於瓶中，瓶內裝 60 毫升甲醇。使用一個注水器，迅速添加 2.00 毫升四氫吡咯至甲醇內，產生 2-3℃ 放熱。接著，以約 1-2 分鐘，分數次小份，加 4.00 公克 N-甲磺基羥基乙磺苯至四氫吡咯／甲醇溶液內。此添加後見到溫度下降 1-2℃，並伴隨產生紅－橘色溶液。氰基胺酮，4.00 公克，一次添加至本溶液內，將溶液改成橘色淤漿。令此混合物於四週溫度 (18-22℃) 熟化 23-26 小時。熟化法中，約 2 至 3 小時後，淤漿變成深褐色溶液，無可見的未溶固體。

定性測定溶液以確定反應完成後，反應瓶裝上一個的壓

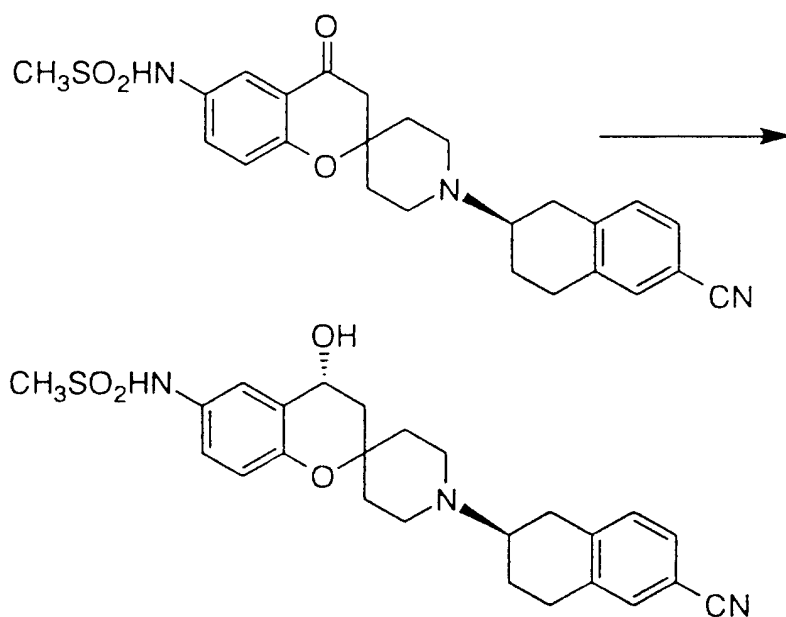
五、發明說明(30)

力平均添加漏斗。此漏斗裝入24毫升1.01 N HCl之異丙醇溶液。此HCl溶液迅速於四週溫度滴入攪拌中的棕色反應溶液，造成稍為(2-3℃)放熱，在溶液上方頂部空間產生纖細的白“煙”。第一次添加完成後，反應溶液為綠-棕色。此溶液加熱至40℃。添加漏斗再裝24毫升1.01 N HCl之異丙醇溶液，其以上述同法加至40℃溶液內。第二次添加期間幾乎無，或無放熱，或“煙”產生。

此綠-棕色溶液再加熱至60℃。當溶液正加熱時發生螺環化物HCl之結晶。所得褐色淤漿保留在60℃約1小時，然後移走熱源，令淤漿冷卻至四週溫度。淤漿於18-20℃熱化12-18小時。熱化後，過濾淤漿，黃色濾餅用25毫升甲醇清洗。濾餅於真空空氣乾燥12-16小時。定量HPLC，顯示產物產物純度96% wt%。

實例6

酮還原成醇



五、發明說明 (31)

物質	量	莫耳	MW
L-702,958	16.86公克	0.032	
5% 碳酸氫鈉	163		
二氯甲烷	600毫升		
飽和氯化鈉	82毫升		
水	82毫升		
達可 (Darco) KB	5.06公克		
異丙醇	2.2毫升	0.031	60.1
硼烷甲基硫	7.49毫升	0.076	75.79
OAB · BH ₃	0.87 G	0.0031	290.99

於 20-25 °C，向 L-702,958 (16.86公克，0.032莫耳) 之二氯甲烷 (300 毫升) 溶液內加 5 % 碳酸氫鈉水溶液 (163 毫升)。混合物攪拌 60分鐘，令其沉降。分離各層，有機層用半飽和的食鹽水清洗。然後二氯甲烷溶液用達可 (Darco) KB 5.06 公克於 20°C 處理 3 小時。過濾去除碳，濾餅用二氯甲烷清洗 (300 毫升)。

用碳處理以減低數種 (2-3 種) 後溶離之雜質。

由大氣蒸餾游離鹼之二氯甲烷溶液至終體積 278 毫升，其含 13.9公克酮呈游離鹼。

溶液之水份測定，使用克喇費雪 (Karal Fisher) 步驟，在處理前應 <50微克 / 毫升。若其 >50微克 / 毫升，加乾燥的二氯甲烷，餾出，以共沸乾燥此批物質。

此時游離鹼一般 ~ 99 A% 純。

添加異丙酮 (2.2毫升，0.031莫耳)，混合物冷卻至 -18

五、發明說明 (32)

℃ (± 2℃) 。所用異丙酮量範圍約 1 克分子至約 3 克分子當量。反應可於溫度約 -20℃ 至 +20℃ 間進行。一次添加呈固體之噁氮雜硼啶 (oxazaborolidine) · BH₃ 複合體 (0.89 公克, 0.0031 莫耳) , 混合物於 -18℃ (± 2℃) 攪拌 25 分鐘, 然後以 35 分鐘加熱至 18℃。於 18℃ 45 分鐘後作 HPLC 與 TLC 分析顯示起始物質之消耗。(HPLC 分析使用若拔克 (Zorbax)[®] Rx-C8 柱, 移動相含 CH₃CN:H₂O:0.1 % H₃PO₄ 平等的 50:50。流速為 1.0 毫升 / 分鐘, 於 220 nm 處完成 U.V. 偵測)。

添加甲醇 (245 毫升, KF < 50 微克 / 毫升), 混合物於 18℃ 攪拌 30 分鐘。添加甲醇造成 H₂ 釋放。

然後將此批物質加熱餾除甲基硫 (bp 38℃), 二氯甲烷, 及三甲基硼酸鹽 (bp = 53-58℃)。再加甲醇 (250 毫升), 此批物質於 63-65℃ 作最後加熱歷時 35 分鐘以分解胺硼烷複合體。

胺硼烷複合體分解後接著 HPLC 及 / 或 TLC。HPLC 分析係使用先前所述條件進行。

最終體積是 100 毫升。於 20-25℃ 添加乙腈 (100 毫升), 進行真空蒸餾, 成為體積 70 毫升。

蒸餾時之溫度應為 25-35℃。若使用溫度太低, 甲醇溶解的醇游離鹼會結晶出。

再加乙腈 (100 毫升), 持續蒸餾至終體積 70 毫升。

NMR 檢測顯示 MeOH 被去除。

用乙腈稀釋此批物質成總體積 110 毫升, 於約 20℃ 緩緩

(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)

(~1.5 小時)加水(150 毫升)。

最好裝入約30%總體積水，接種，然後於添加其餘水之前令所得淤漿熱化約30分鐘。結晶最佳化已顯示產率及純度對乙腈：水比例敏感。在結束添加水時母液所作克喇費雪(Karal Fisher)水份測定應顯示約60-62%水。

若水含量太低(即，<60%)，產率會受損(即，損失>10%)。若水含量過高(即，>62%)，純度將較低。

熱化12小時後，過濾產物，用乙腈／水(1:2，25毫升)清洗，然後於空氣掠過下乾燥12小時以得到14.5公克白色固體(92%)。

分離產物呈水合物(12%水)。HPLC一般顯示>98 A %產物。對掌分析一般顯示約98% ee。

游離鹼於20℃溶於乙腈(116 毫升)中，以1.5 小時緩緩加水(174 毫升)。

如上所述，最好添加約30%水，接種及於添加其餘水之前熱化此淤漿約30分鐘。

此淤漿20℃熱化12小時，過濾。濾餅用乙腈：H₂O(1:2，25毫升)清洗，真空乾燥以得到13.05 公克(90%)醇游離鹼。

產物一般>99 A%純，對掌分析顯示>98.5%。終產物在下列條件下用HPLC檢測。

1) Macherey-Nagel Nucleosil[®] C18

CH₃CN:H₂O:0.1% H₃PO₄梯度=15:85至40:60 (20分鐘)至90:10(30分鐘)，1.0微升／分鐘220 nm

五、發明說明 (34)

2) Zorbax Rx-C8, $\text{CH}_3\text{CN}:\text{H}_2\text{O}:0.1\% \text{H}_3\text{PO}_4$ 梯度
=15:85至50:50(25分鐘)

使用下列物質進行對掌分析：

Waters μ -Bondapak C18;

$\text{MeOH}:\text{H}_2\text{O}:0.1\% \text{H}_3\text{PO}_4$, 1.25毫升 / 分鐘, 220 nm

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

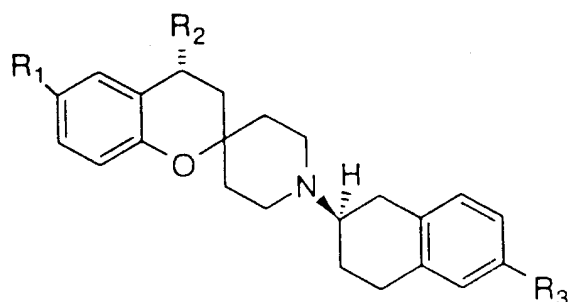
裝

訂

錄

四、中文發明摘要 (發明之名稱： 螺環化物及其類似物之製法)

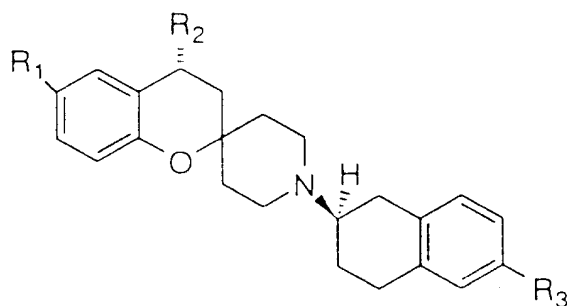
本發明係有關製備具下列通式之螺環化物之方法：



(其中 R_1 選自 $CO-C_{1-3}$ 烷基，氰基，羧基，羧基 C_{1-6} 烷基酯，羧醯胺， C_{1-6} 烷基亞磺醯基， C_{1-6} 烷基磺醯基， C_{1-6} 甲磺醯胺及鹵素； R_2 選自酮或醇， R_3 是氰基)，造成第 III 類抗心律不整化合物。

英文發明摘要 (發明之名稱： "PROCESS OF MAKING SPIROCYCLES AND ANALOGS THEREOF")

The present invention is directed to a process of making spirocycles of general structural formula:



where R_1 is selected from the group consisting of $CO-C_{1-3}$ alkyl, cyano,

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

裝

訂

線

四、中文發明摘要 (發明之名稱：)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

裝

訂

線

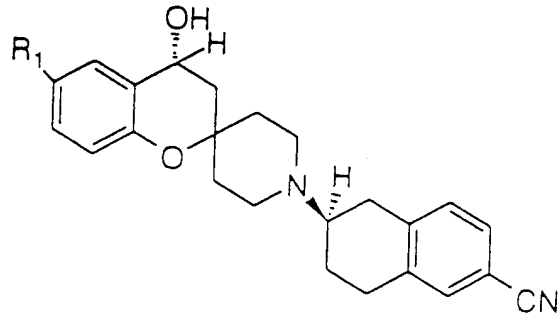
英文發明摘要 (發明之名稱：)

carboxy, carboxy C₁-6 alkyl ester, carboxamide, C₁-6 alkyl sulfinyl, C₁-6 alkyl sulfonyl, C₁-6 methanesulfonamide and halogen; R₂ is selected from the group consisting of keto or alcohol, R₃ is cyano, resulting in compounds which are Class III antiarrhythmic.

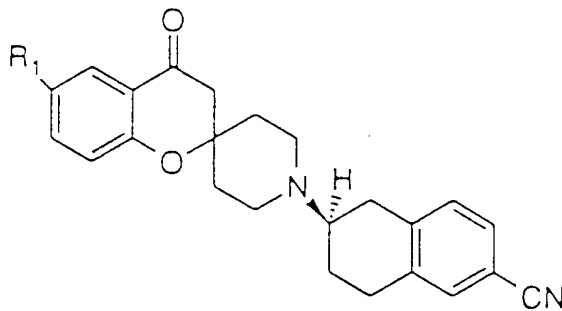
修正 六、申請專利範圍

中華民國八十五年十一月十四日

1. 一種製造下列通式 I 之螺環化物之方法：



I



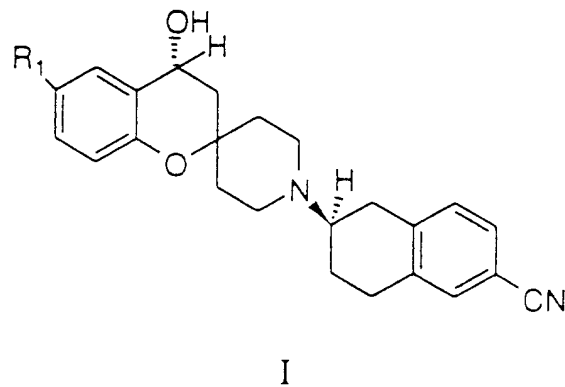
II

(其中 R_1 係選自 C_0-C_{1-3} 烷基，氰基，羧基，羧基 C_{1-6} 烷基酯，羧醯胺， C_{1-6} 烷基亞磺醯基， C_{1-4} 烷基磺醯基， C_{1-6} 甲烷磺醯胺及鹵素)；包含用噁氮雜硼啶還原式 II 化合物之步驟。

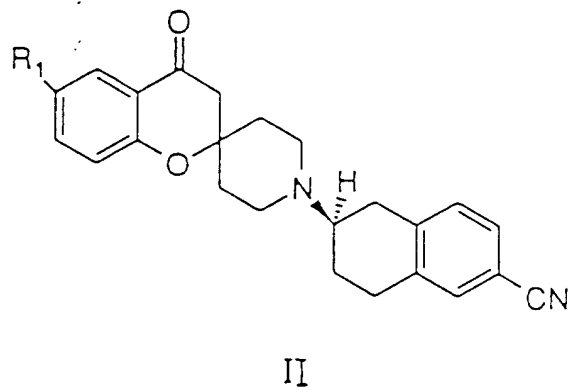
2. 根據申請專利範圍第 1 項之方法，其中 R_1 是甲烷磺醯胺。
3. 根據申請專利範圍第 1 項之方法，其中式 II 化合物經用噁氮雜硼啶-硼烷及二甲基硫化物-硼烷還原成式 I 化合物。
4. 根據申請專利範圍第 3 項之方法，其中還原作用在含

六、申請專利範圍

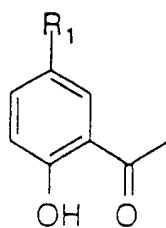
- 1-3 克分子當量異丙醇之二氯甲烷中進行。
5. 根據申請專利範圍第4項之方法，其中還原作用於-20至+20℃進行。
6. 根據申請專利範圍第1項之方法，其係供製備式I化合物



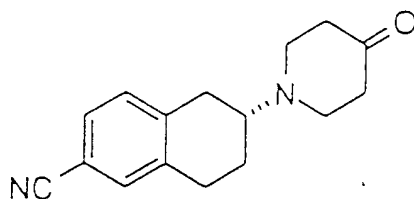
(其中R₁係選自C₀-C₁₋₃烷基，氨基，羧基，羧基C₁₋₃烷基酯，羧醯胺，C₁₋₃烷基亞磺醯基，C₁₋₄烷基磺醯基，C₁₋₃甲磺醯胺及鹵素)；包含反應式III之經取代乙醯苯及式IV之氰基六氫吡啶酮以製得式II化合物之步驟：



六、申請專利範圍



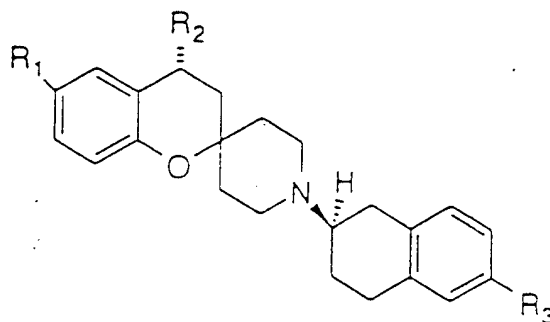
III



IV

接著用噁氮雜硼啶還原式 II 化合物之步驟。

7. 一種製造式 I 化合物之方法



I

(其中 R_1 是甲烷磺醯胺)，其依次包含下列步驟

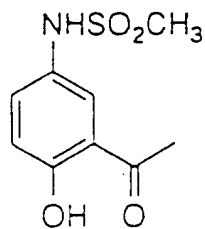
- (a) 式 VI 之對 - 甲氧苯胺與醋酸酐反應產生式 VII 之 N-乙醯基 - 對 - 甲氧苯胺；
- (b) 式 VII 之 N-乙醯基 - 對 - 甲氧苯胺與乙醯氯反應；
- (c) (b) 之產物與氯化鋁反應產生式 VIII 之 5-乙醯胺基

六、申請專利範圍

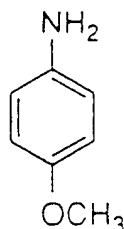
-2- 羥基乙醯苯；

(d) 式 VIII 之 5-乙醯氨基 -2- 羥基乙醯苯與氯化氫反應產生式 VIII 之氯化氫鹽；

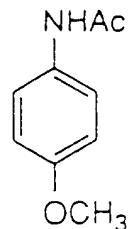
(e) 式 VIII 之氯化氫鹽與甲烷磺醯氯反應產生式 V 之甲磺酸乙醯苯；



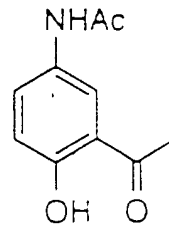
V



VI

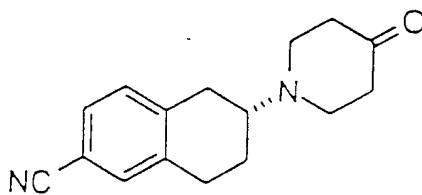


VII

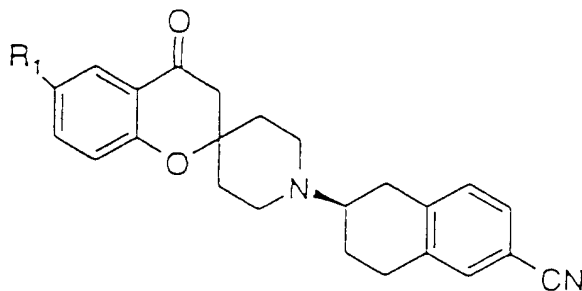


VIII

(f) 式 V 之甲磺酸乙醯苯及式 IV 之氰基六氫吡啶酮反應製得式 II 化合物；



IV



II

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

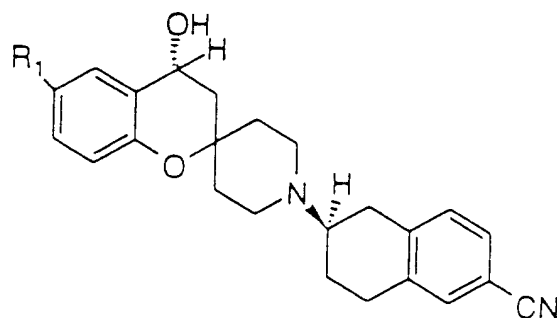
訂

線

六、申請專利範圍

(g) 用 IPA 之噁氮雜硼啶溶液還原式 II 化合物。

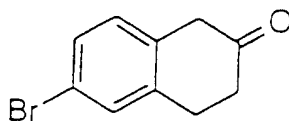
8. 一種製造式 I 化合物之方法



I

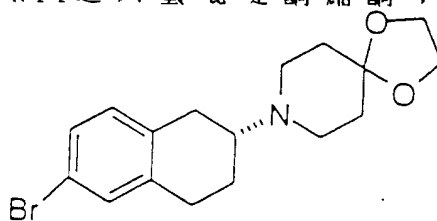
(其中 R₁ 是甲烷磺醯胺)，其依次包含下列步驟

- 4-溴苯基醋酸與草醯氯反應以產生 4-溴苯基乙醯基氯；
- (a) 之 4-溴苯基乙醯基氯與氯化鋁反應產生 4-溴苯基乙醯基氯之鋁加成鹽；
- 4-溴苯基乙醯基氯之鋁加成鹽與乙烯氣體反應產生式 X 之 6-溴-β-四氫萘酮；



X

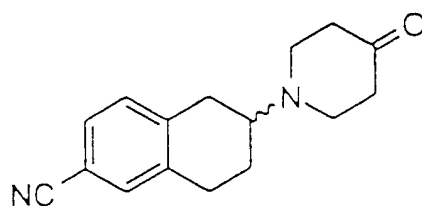
- 式 X 之 6-溴-β-四氫萘酮與式 XI 之六氫吡啶酮縮酮反應產生式 XII 之六氫吡啶酮縮酮；



XI

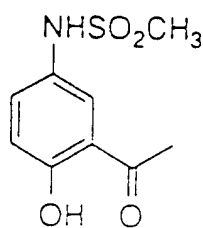
六、申請專利範圍

- (e) 利用 (+) 二 - 對 - 甲苯甲醯基 - D - 酒石酸再結晶離析式 XI 之六氫吡啶酮縮酮；
- (f) 脫溴，並氟基化經離析之式 XI 六氫吡啶酮縮酮；
- (g) 于水中用氫氨酸水解式 XI 之經離析六氫吡啶酮縮酮產生式 XII 之 3-氟基-5,6,8-二氫-7-六氫吡啶酮茱；

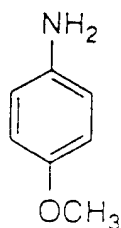


XII

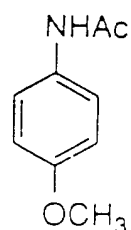
- (h) 式 VI 之對 - 甲氧苯胺及醋酸酐反應產生式 VII 之 N - 乙醯基 - 對 - 甲氧苯胺；
- (i) 式 VII 之 N - 乙醯基 - 對 - 甲氧苯胺與乙醯氯反應；
- (j) (b) 之產物與氯化鋁反應產生式 VIII 之 5-乙醯胺基-2-羟基乙醯苯；
- (k) 式 VIII 之 5-乙醯胺基-2-羟基乙醯苯與氯化氫反應產生式 VIII 之氯化氫鹽；
- (l) 式 VIII 之氯化氫鹽與甲烷磺醯氯反應產生式 V 之甲磺酸乙醯苯；



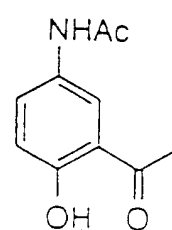
V



VI



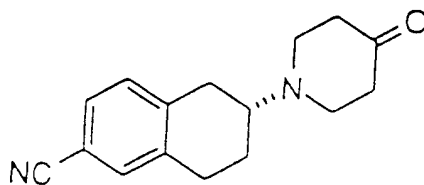
VII



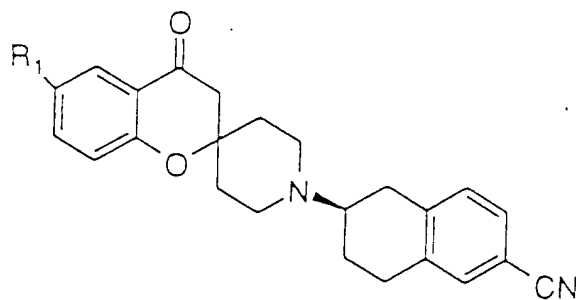
VIII

六、申請專利範圍

(m) 式 V 之甲磺酸乙酯苯與式 IV 之氰基六氫吡啶酮反應產生式 II 化合物；



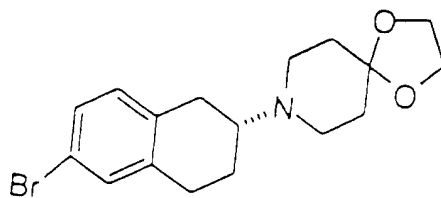
IV



II

(n) 用噁氮雜硼啶還原式 II 化合物。

9. 根據申請專利範圍第 8 項之方法，其中使用氰化鈉進行經離析的式 XI 六氫吡啶酮之脫溴及氰化反應：



XI

10. 根據申請專利範圍第 9 項之方法，其中經離析的式 XI 六氫吡啶酮之脫溴及氰化反應係在鉀 (0) 催化劑之存在下

六、申請專利範圍

用氰化鋅進行。

11. 根據申請專利範圍第10項之方法，其中脫溴及氰化反應係於去氫二甲基甲醯胺或N-甲基四氫吡咯酮中進行。
12. 根據申請專利範圍第11項之方法，其中脫溴及氰化反應係於70至100℃進行。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

表

訂