

申請日期	87. 2. 19 3. 17
案 號	87102354
類 別	C07D 403/02 A61K 31/33



A4
C4

513425

(以上各欄由本局填註)

發 明 專 利 說 明 書

一、發明 名稱	中 文	用於控制化學突觸傳遞之經7A-雜環-取代之六氫-1H-吡咯 吡化合物
	英 文	"7A-HETEROCYCLE-SUBSTITUTED HEXAHYDRO-1H- PYRROLIZINE COMPOUNDS USEFUL IN CONTROLLING CHEMICAL SYNAPTIC TRANSMISSION"
二、發明 人 創作	姓 名	1.詹姆斯 T. 瓦希克 2.大衛 S. 高維 3.馬克 W. 郝拉德 4.楠紅林 5.凱斯 B. 雷德
	國 籍	1-5.均美國
三、申請人	住、居所	1.美國威斯康辛州華特夫德市多雷巷28440號 2.美國馬里蘭州多維市高地路10號 3.美國伊利諾州里伯特維爾市多奈普巷415號 4.美國伊利諾州摩德林市奈茲布里奇路220號 5.美國伊利諾州圓湖公園市水景路862號
	姓 名 (名稱)	美商亞培公司
	國 籍	美國
	住、居所 (事務所)	美國伊利諾州亞培公園市亞培公園路100號
	代 表 人 姓 名	查理士·姆·布魯克

裝 訂

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

(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2月19日 08/802,978 有 無主張優先權

核准予恢復優先權

有關微生物已寄存於: , 寄存日期: , 寄存號碼:

(請先閱讀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)

技術領域

本發明係關於經7a-雜環-取代之六氫-1H-吡咯吡啶化合物，其控制化學突觸傳遞；這些化合物之治療有效之醫藥組合物；及該組合物用於控制哺乳類突觸傳遞之用途。

發明之背景

選擇性控制化學突觸傳遞之化合物提供治療與突觸傳遞功能不良有關疾病之醫療用途。此用途可由控制突觸前或突觸後化學傳遞產生。突觸化學傳遞之控制為調節突觸膜興奮性之直接結果。膜興奮性之突觸前控制係由活性化合物直接作用於存在於神經末端用於合成，貯存，及釋放神經傳導劑之小胞器及酶以及活性再攝取之過程所產生。膜興奮性之突觸後控制係由活性化合物影響對神經傳導劑作用反應之細胞質小胞器所產生。

涉及化學突觸傳遞過程之說明有助於較完整說明本發明之潛在用途。(化學突觸傳遞之較完整說明請參考Hoffman et al., "Neurotransmission: The autonomic and somatic motor nervous systems." In: Goodman and Gilman's, The Pharmacological Basis of Therapeutics, 9th ed., J. G. Hardman, L.E. Limbird, P.B. Molinoff, R.W. Ruddon, and A. Goodman Gilman, eds., Pergamon Press, New York, 1996, pp. 105-139)。

化學突觸傳遞典型以一刺激開始，該刺激將突觸接合處高於閾(其激發神經軸突中全-或-無作用電位)之穿膜電位去極化。作用電位傳遞至神經末端，其中離子通量活化一移動過程，導致神經傳導劑分泌並"傳遞"至突觸後細

五、發明說明(2)

胞。該等接受中樞及周圍(末梢)神經系統以神經傳導劑形式傳訊之細胞稱為"可興奮細胞"。可興奮細胞為如神經，平滑肌細胞，心臟細胞及腺體之細胞。神經傳導劑對於可興奮細胞之影響可引起興奮或抑制之突觸後電位(分別為EPSP或IPSP)，依據特定神經傳導劑之突觸後受體之本性及其他神經傳導劑存在之程度而定。特定神經傳導劑是否引起興奮或抑制原則上依突觸後膜(即可興奮細胞)中所打開之離子通道而定。

EPSPs典型係由膜對陽離子(特別是 Na^+ 及 K^+)之滲透性普遍增加導致局部去極化所產生，而IPSPs係由膜主要對於較小離子(包括 K^+ 及 Cl^-)之滲透性增加導致興奮性安定或過極化所產生。例如，神經傳遞劑乙醯膽鹼由打開 Na^+ 及 K^+ 之滲透通道而使骨骼肌接合處興奮。在其他突觸，如心臟細胞，乙醯膽鹼可抑制，主要由於 K^+ 之傳導增加所致。

本發明化合物之生物作用係由調節特定亞型之乙醯膽鹼受體所產生。因此，重要的是明瞭二種受體亞型間之差異。該二種不同亞型之乙醯膽鹼受體係定義為菸鹼乙醯膽鹼受體及蠅菌素(muscarinic)乙醯膽鹼受體(請參見Goodman and Gilman's, The Pharmacological Basis of Therapeutics, 上述所引據之文獻)。

這些受體亞型之反應係由二種完全不同種類之第二傳信系統所調節。當菸鹼乙醯膽鹼受體活化時，該反應為特定細胞外離子(例如 Na^+ ， K^+ 及 Ca^{++})通過神經元膜之通量增加。反之，蠅菌素乙醯膽鹼受體活化導致含有複合分子如

(請先閱讀背面之注意事項再
為本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(3)

G-蛋白質及纖維醇(inositol)磷酸鹽之細胞內系統改變。因此，菸鹼乙醯膽鹼受體活化之生物結果不同於蠅菌素乙醯膽鹼受體活化之生物結果。以相似方式，菸鹼乙醯膽鹼受體之抑制產生其他生物作用，不同於蠅菌素乙醯膽鹼受體之抑制所產生者。

如上述，影響化學突觸傳遞之藥物化合物可作用之二個主要位置為突觸前神經末端及突觸後膜。藥物對於突觸前位置之作用可由對於神經傳導劑反應而釋放相同分泌結構之突觸前受體(即自體受體)或由對於另一種神經傳導劑反應之突觸前受體(即異體受體)所調節。藥物對於突觸後膜之作用相似於內生性神經傳導劑之作用，或抑制內生性神經傳導劑與突觸後受體之相互作用。

調節突觸後膜興奮性藥物之典型實例為神經肌肉阻斷劑，其與骨骼肌上菸鹼乙醯膽鹼通道之受體相互作用，例如競爭(安定)劑，如苦拉拉(curare)，或去極化劑，如琥珀醯基膽鹼。

在中樞神經系統中，突觸後細胞可有許多神經傳導劑作用於其上。故難以知道控制特定細胞所需之精確化學突觸傳遞之淨平衡。盡管如此，由設計僅選擇性影響一個突觸前或突觸後受體之化合物，可調節所有其他輸入之淨平衡。明顯地，對於中樞神經系統(CNS)疾病中化學突觸傳遞了解愈多，則愈容易設計治療該等疾病之藥物。此類CNS疾病可包括帕金森氏症，感覺傷害，癡呆，阿茲海默氏症，酒精成癮與過動有關或無關之注意力缺乏性異常，及尼古丁戒斷症狀。

知道特定神經傳導劑如何作用於CNS，則可推測出可以某些CNS活性藥物治療之疾病。例如，多巴胺廣泛認知為

五、發明說明(4)

人類及動物中樞神經系統中一種重要神經傳導劑。多巴胺之藥理學之許多方面已述於 Roth and Elsworth, "Biochemical Pharmacology of Midbrain Dopamine Neurons", In: Psychopharmacology: The Fourth Generation of Progress, F.E. Bloom and D.J. Kupfer, Eds., Raven Press, NY, 1995, pp 227-243。巴金森氏症之病人初步喪失黑紋狀體神經束中含多巴胺之神經元，導致運動控制之深度喪失。以多巴胺類似物替代多巴胺缺乏之治療方法，以及施用可修飾多巴胺釋放及其他神經傳導劑之藥理劑已發現具有治療利益 ("Parkinson's Disease", In: Psychopharmacology: The Fourth Generation of Progress, 上述文獻，pp 1479-1484)。

其他研究已顯示某些可有效影響菸鹼乙醯膽鹼受體之神經傳遞之化合物可有效緩解疼痛 (Badio et al., Drug Devel. Res., 1995, 36: 46-59)。

亦已發現幾種菸鹼乙醯膽鹼受體配位體之神經保護作用，述於 Brioni et al. Med. Chem. Res., 1996, 487-510。

新穎及選擇性神經傳導劑控制劑仍在尋找之中，希望一或多種可用於重要而尚未控制之疾病症狀或行為模式。例如，癡呆，如阿滋海默症或巴金森氏症，仍大多無法治療。慢性酒精中毒及菸鹼戒除之徵候群涉及中樞神經系統方面，注意力缺乏疾病(ADD)之行為疾病亦然。治療這些及有關疾病之特定劑很少或不存在。

對於神經元菸鹼受體具選擇性(即用於控制化學突觸傳遞)，具有膽素激導配位體活性，可用作 CNS 活性劑之化

(請先閱讀背面之注意事項再
為本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(5)

合物之較完全討論可發現於1995年12月5日頒發之Gunn等人之美國專利5,472,958，併入本文供參考。

現有之乙醯膽鹼激動劑在治療上述討論之疾病中不大適合。例如，該等化合物具有不良之藥物動力(例如檳榔素(arecoline)及菸鹼)，不良功效及缺乏選擇性(例如菸鹼)，不良CNS滲透性(例如碳醯膽鹼(carbachol))，或不良口服生物可利用性(例如菸鹼)。此外，其他藥劑具有許多不欲之中樞激動劑作用，包括體溫過低，行動減退，及震顫，及周圍副作用，包括及縮瞳，流淚，排便，及心動快速(Benowitz et al., in: Nicotine Psychopharmacology, S. Wonnacott, M.A.H. Russell, & I.P. Stolerman, eds., Oxford University Press, Oxford, 1990, pp. 112-157; and M. Davidson, et al., in Current Research in Alzheimer Therapy, E. Giacobini and R. Becker, ed.; Taylor & Francis: New York, 1988; pp 333-336)。

Orlek等人(PCT專利案WO 91/13885，1991年9月19日公開)揭示攜帶三吡取代基之橋接氮雜雙環化合物可增進乙醯膽鹼功能，經由作用於中樞神經系統中蠅菌素受體。

Hedley等人(歐洲專利案287,356，1988年10月19日公開)揭示攜帶5-員雜芳環取代基之橋接氮雜雙環化合物可增進乙醯膽鹼功能，經由作用於中樞神經系統中蠅菌素受體。

Baker等人(歐洲專利案412,798，1991年2月13日公開)揭示經各種氮雜雙環基取代之吡啶化合物可刺激中樞蠅菌素乙醯膽鹼受體。

五、發明說明(6)

Baker等人(美國專利5,260,293, 1993年11月9日頒發)揭示經各種氮雜雙環基取代之吡啶, 嗒啶, 及嘧啶化合物可刺激中樞蠅菌素乙醯膽鹼受體。

Carmosin等人(美國專利4,800,207, 1989年1月24日頒發)揭示經各種含雜環基取代之六氫吡咯啶可用作治療疼痛之醫藥組合物。

Carmosin等人(美國專利4,582,836, 1986年4月15日頒發)揭示經各種含雜環基取代之八氫吲哚啶(indolizidines)可用作治療疼痛之醫藥組合物。

Miyana等人(歐洲專利案39,903, 1981年11月18日公開)揭示在8位置經非環狀取代基取代之吡咯啶對於天竺鼠迴腸之平滑肌具有解痙攣活性。

發明之摘要

已發現, 依據本發明, 某些經7a-雜環-取代之六氫-1H-吡咯啶化合物為具有選擇性及有效之膽素激導化合物, 可用於選擇性控制突觸傳遞。

在主要方面, 本發明提供下式(I)之化合物, 或其醫藥可接受鹽, 其中7a-六氫-1H-吡咯啶直接連接於一經取代之5-異喹啉, 5-吡啶, 3-吡啶, 5-嘧啶, 2-吡啶, 3-嗒啶, 或3-喹啉基。

本發明之另一方面提供醫藥組合物, 其包含治療有效量之式(I)化合物合併醫藥可接受之載劑或稀釋劑。

在另一方面, 本發明提供一種選擇性控制哺乳類突觸傳遞之方法。

(請先閱讀背面之注意事項再
為本頁)

裝

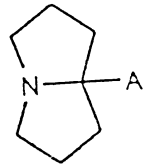
訂

線

五、發明說明(7)

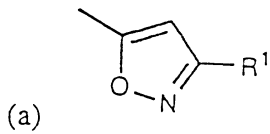
本發明之另一方面為一種製備式(I)化合物之方法。

本發明之新穎化合物係以下式(I)表示：

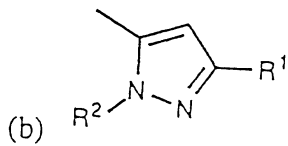


, (I),

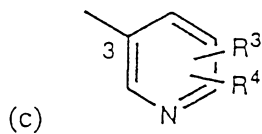
或其醫藥可接受鹽或前藥，其中A基係選自下列：



其中R¹為C₁-C₃-烷基，如下定義，-CH₂-芳基，-CH₂-取代之芳基，或-CH₂-CH₂-取代之芳基，其中芳基如后第17頁第17-18行所定義及經取代之芳基如后第18頁末行至第19頁第11行所定義；



其中R¹如上述定義，R²為H或C₁-C₃-烷基；



其中

R³取代於2，4，或6位置，係選自H，C₁-C₃-烷基，Br，Cl，或F；及

R⁴取代於不為R³佔據之其餘位置之一，獨立選自H，C₁-C₃-烷基，Br，Cl，F或C₁-C₃-烷基-O-；或當取

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明(8)

代於5位置時， R^4 可另外選自下列：

(1) $O-R^6$ ，其中 R^6 係選自下列：

- (a) 氫，
- (b) 1至6個碳原子之烷基，
- (c) 1至6個碳原子之烯基，
- (d) 1至6個碳原子之炔基，
- (e) 1至6個碳原子之鹵烷基，
- (f) 1至6個碳原子之羥烷基，
- (h) 胺基，
- (i) 1至6個碳原子之烷胺基，
- (j) 二烷胺基，其中二個烷基獨立為1至6個
碳原子，
- (k) 苯基，
- (l) 萘基，
- (m) 聯苯基，
- (n) 呋喃基，
- (o) 噻吩基，
- (p) 吡啶基，
- (q) 吡嗪基，
- (r) 噻吡基，
- (s) 噻啶基，
- (t) 吡咯基，
- (u) 吡唑基，
- (v) 咪唑基，

(請先閱讀背面之注意事項再
為本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(9)

(w) 吡啶基，

(x) 噻唑基，

(y) 噁唑基，

(z) 異噁唑基，

(aa) 噻二唑基，

(bb) 噁二唑基，

(cc) 喹啉基，

(dd) 異喹啉基，

(ee) 芳基-C₁-C₆-烷基，(ff) 雜芳基-C₁-C₆-烷基，及(gg) 上述 R⁶ 之 (i) 至 (ff) 基之任一基在芳環上

經一或二個獨立選自下列之取代基取代：1至6個碳原子之烷基，1至6個碳原子之鹵烷基，1至6個碳原子之烷氧基，烷氧基烷基其中烷氧基及烷基部份獨立為1至6個碳原子，烷氧基烷氧基其中烷氧基部份獨立為1至6個碳原子，鹵素，氰基，羰基，胺基，1至6個碳原子之烷胺基，羧基，2至6個碳原子之烷氧基羰基；

(2) -S-R⁶，其中 R⁶ 如上述定義；(3) -N(R⁶)(R⁷)，其中 R⁶ 如上述定義，R⁷ 係選自 H 或 1 至 6 個碳原子之烷基；(4) LR⁸，其中 L 不存在或係選自下列：

(請先閱讀背面之注意事項再
寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (10)

- (a)-(CH₂)_p-，其中 p 為 1 至 6；
- (b)-(CH=CH)_q-，其中 q 為 1 或 2；
- (c)-C(O)-；
- (d)-OC(O)-；
- (e)-N(R⁷)-C(O)-，其中 R⁷ 如上述定義；
- (f)-CH₂-CH₂-C(O)-；
- (g)-CH₂-O-C(O)-；-CH₂-NH-C(O)-；或
- (h)-C≡C-；及

其中 R⁸ 係選自下列：

- (a) 氫；
- (b) 1 至 6 個碳原子之烷基，
- (c) 1 至 6 個碳原子之烯基，
- (d) 1 至 6 個碳原子之炔基，
- (e) 1 至 6 個碳原子之鹵烷基，
- (f) 1 至 6 個碳原子之羥烷基，
- (g) 1 至 6 個碳原子之烷氧基，
- (h) 胺基，
- (i) 1 至 6 個碳原子之烷基，
- (j) 二烷基胺基，其中二個烷基獨立為 1 至 6 個碳原子，
- (k) 苯基，
- (l) 萘基，
- (m) 聯苯基，
- (n) 呋喃基，

五、發明說明(11)

- (o) 噻吩基，
 (p) 吡啶基，
 (q) 吡嗪基，
 (r) 嗒嗪基，
 (s) 嘧啶基，
 (t) 吡咯基，
 (u) 吡唑基，
 (v) 咪唑基，
 (w) 吡啶基，
 (x) 噻唑基，
 (y) 噁唑基，
 (z) 異噁唑基，
 (aa) 噻二唑基，
 (bb) 噁二唑基，
 (cc) 喹啉基，
 (dd) 異喹啉基，
 (ee) 上述 R⁸ 之 (i) 至 (dd) 基之任一基經一
 或二個獨立選自下列之取代基取
 代：1至6個碳原子之烷基，1至6
 個碳原子之鹵烷基，1至6個碳原
 子之烷氧基，烷氧基烷基其中烷
 氧基及烷基部份獨立為1至6個碳
 原子，烷氧基烷氧基其中烷氧基
 部份獨立為1至6個碳原子，鹵

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

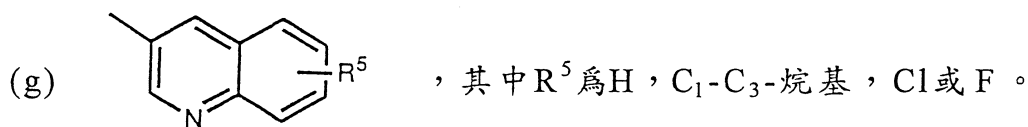
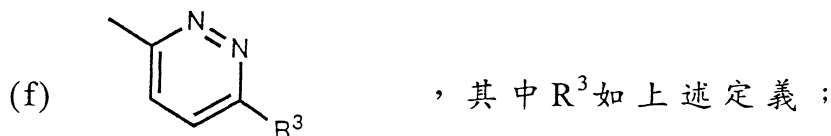
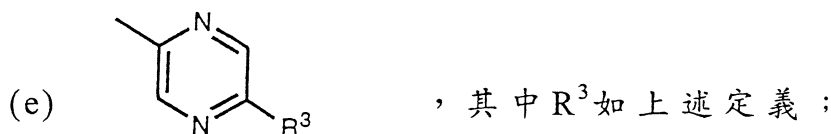
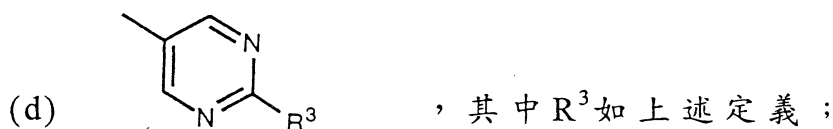
訂

線

五、發明說明(12)

素，氰基，羥基，胺基，1至6個
碳原子之烷胺基，羧基，2至6個
碳原子之烷氧基羰基；

條件為在 $-O-R^6$ ， $-S-R^6$ ， $-N(R^6)(R^7)$ 及 $L-R^8$
中， R^6 ， $-N(R^6)(R^7)$ 或 $L-R^8$ 不可含有一個
以雙或三鍵接合之氮原子；

發明之詳細說明

本發明之某些化合物可具有一或多個不對稱中心，可以光學活性形式存在。其他不對稱中心可存在於取代基(如烷基)中。本發明具有一或多個不對稱碳原子之化合物可以光學純對映體，純非對映體，對映體混合物，非對映體

五、發明說明 (13)

混合物，對映體之消旋混合物，非對映體之消旋物，或非對映體消旋物之混合物存在。應明瞭本發明之範圍預期及包括所有該等異構物及其混合物。本文中所用之術語 "R" 及 "S" 為組態，如 IUPAC 1974 Recommendations for Section E. Fundamental Stereochemistry, Pure Appl. Chem., 1976, 45:13-30。在 7a-位置及 A 接點之立體化學，如式 (I) 中所示，可獨立為 (R) 或 (S)，除非特別說明。本發明之某些化合物之對掌形式特別包括在本發明之範圍內。

"烷氧基" 表如上述定義之烷基經由一個氧原子接於母分子部份。1 至 6 個碳原子之烷氧基之實例包括，但不限於，甲氧基，乙氧基，丙氧基，異丙氧基，正丁氧基，第三丁氧基，新戊氧基，及正己氧基。

術語 "烷氧基烷氧基" 表如上述定義之烷氧基之烷基部份之一氫原子以烷氧基替代。烷氧基烷氧基之實例包括，但不限於，甲氧基甲氧基，甲氧基乙氧基，乙氧基乙氧基，甲氧基丙氧基，等。

術語 "烷氧基烷基" 表如上述定義之烷基經一或多個烷氧基取代。烷氧基烷基之實例包括甲氧基甲基，甲氧基乙基，羥基丙基，甲氧基丙基，等。

術語 "烷氧基羰基" 表如上述定義之烷氧基經由一個羰基連接基接於母分子部份。烷氧基羰基之實例包括甲氧基羰基，乙氧基羰基，第三丁氧基羰基，等。

"烷基" 表單價烷基，係由飽和直鏈或分支鏈烴移除一個氫原子所衍生，特定言之，"C₁-C₃-烷基" 表包含 1 至 3 個碳

(請先閱讀背面之注意事項再
為本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(14)

原子之烷基，包括甲基，乙基，正丙基，及異丙基，"C₁-C₆-烷基"或"1至6個碳原子之烷基"表包含1至6個碳原子之烷基。"C₁-C₃-烷基"包括甲基、乙基、正丙基、及異丙基；"C₁-C₆-烷基"或"1至6個碳原子之烷基"包括所有上述實例及丁基，異丁基，第三丁基，戊基，新戊基，己基，等。

"烯基"表由含有一或多個雙鍵之直鏈或分支鏈烴移除一個氫原子所衍生之單價烷基。烯基之實例包括乙烯基，丙烯基，丁烯基，異丁烯基，戊烯基，己烯基，庚烯基，己二烯基等。

"烷胺基"表如上述定義之烷基經由一個NH連接基接於母分子部份。C₁-C₃-烷胺基之實例包含1至3個碳原子之烷基接於NH基，包括甲胺基，乙胺基，正丙胺基，及異丙胺基。

"炔基"表由含有一或多個三鍵之直鏈或分支鏈烴移除一個氫原子所衍生之單價烷基。炔基之實例包括乙炔基，丙炔基，丁炔基，戊炔基，己炔基，庚炔基，等。

本文中所用之術語"芳基"表未經取代之碳環芳基，包括，但不限於，苯基，1-或2-萘基，聯苯基，等。

術語"芳基-C₁-C₆-烷基"表如上述定義之-C₁-C₆-烷基在烷基上之一個氫原子以一個如本文中所定義之芳基所替代。

二烷胺基表二個如上述定義之烷基經由一個N原子連接基接於母分子部份。1至3個碳原子之二烷胺基之實例包括二甲胺基，二乙胺基，二正丙胺基，及二異丙胺基。

"鹵烷基"表如上述定義之1至6個碳原子烷基經一或多

(請先閱讀背面之注意事項再
寫本頁)

裝

訂

泉

五、發明說明 (15)

個鹵素原子取代，包括例如三氟甲基，氯乙基，溴丁基，等。

本文中所用之術語"雜芳基"表具有5至10個環原子之環狀芳基，其中一個環原子係選自S，O，及N；0，1或2個環原子為其他雜原子，獨立選自S，O及N；其餘環原子為碳，該基經由任何環原子接於分子之其他部份，包括，但不限於，呋喃基，噻吩基，吡啶基，吡嗪基，噻吩基，噁啉基，吡咯基，吡唑基，咪唑基，吡啶基，噻唑基，噁唑基，異噁唑基，噻二唑基，噁二唑基，喹啉基，異喹啉基，等。

術語"雜芳基-C₁-C₆-烷基"表如上述定義之-C₁-C₆-烷基在烷基上之一個氫原子經一個如上述之雜芳基替代。

術語"羥烷基"表如上述定義之烷基經一或多個羥基取代。羥烷基之實例包括羥甲基，羥乙基，羥丙基，羥戊基，等。

"經取代之烯基"表如上述定義之烯基經一或多個選自鹵素，羥基，烷氧基，胺基，烷胺基，或二烷胺基，CN等之基取代。經取代之烯基之實例包括甲氧基乙烯基，氯丙烯基，二甲胺基丁烯基，等。

"經取代之炔基"表如上述定義之炔基經一或多個選自鹵素，羥基，烷氧基，胺基，烷胺基，或二烷胺基，CN等之基取代。經取代之炔基之實例包括甲氧基乙炔基，氯丙炔基，二甲胺基丁炔基，等。

本文中所用之術語"經取代之芳基"表如上述定義之芳基

(請先閱讀背面之注意事項再
馬本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(16)

經一或二個獨立選自下列之取代基取代：1至6個碳原子之烷基，1至6個碳原子之鹵烷基，1至6個碳原子之烷氧基，烷氧基烷基其中烷氧基及烷基部份獨立為1至6個碳原子，烷氧基烷氧基其中烷氧基部份獨立為1至6個碳原子，鹵素，氰基，羰基，胺基，1至6個碳原子之烷胺基，羧基，2至6個碳原子之烷氧基羰基。較佳之取代為1或2個氫原子經F，Cl，Br，如上述定義之C₁-C₃-烷基，或C₁-C₃-烷氧基所替代。經取代之芳基之實例包括，但不限於，4-甲基苯基，4-氯苯基，4-甲氧基苯基，4-溴苯基，4-氟苯基，2,4-二氯苯基，4-甲基-1-萘基，及8-氯-2-萘基。

本文中所用之術語"經取代之雜芳基"表如上述定義之雜芳基經一或二個獨立選自下列之取代基取代：1至6個碳原子之烷基，1至6個碳原子之鹵烷基，1至6個碳原子之烷氧基，烷氧基烷基其中烷氧基及烷基部份獨立為1至6個碳原子，烷氧基烷氧基其中烷氧基部份獨立為1至6個碳原子，鹵素，氰基，羰基，胺基，1至6個碳原子之烷胺基，羧基，2至6個碳原子之烷氧基羰基。

一或多個不對稱中心可存在於本發明化合物中。除非另外說明，本發明包括各種立體異構物及其混合物。

本文中所用之術語"醫藥可接受鹽"表在正確醫學判斷範圍內，適合用於接觸人類或低等動物之組織而無不當之毒性，刺激，過敏反應等，與合理之有利/危險比例相稱之鹽。醫藥可接受鹽在此技藝中眾所周知。例如，S. M.

五、發明說明 (17)

Berge, et al. 於 J. Pharmaceutical Science, 66:1-19 (1977) 詳細述及醫藥可接受鹽，併入本文供參考。該鹽可在本發明化合物之最終分離及純化期間當場製備，或由自由鹼官能基與適合有機酸反應製備。醫藥可接受之無毒性酸加成鹽之實例為胺基與無機酸加鹽酸，氫溴酸，磷酸，硫酸，及過氯酸，或與有機酸如醋酸，草酸，順式丁烯二酸，酒石酸，檸檬酸，琥珀酸，或丙二酸，或由使用此技藝中其他方法如離子交換所形成之鹽。其他醫藥可接受鹽包括己二酸鹽，海藻酸鹽，抗壞血酸鹽，天冬胺酸鹽，苯磺酸鹽，苯甲酸鹽，硫酸氫鹽，硼酸鹽，丁酸鹽，樟腦二酸鹽，樟腦磺酸鹽，檸檬酸鹽，環戊烷丙酸鹽，二葡萄糖酸鹽，十二基硫磺酸鹽，乙磺酸鹽，甲酸鹽，反丁烯二酸鹽，葡萄糖庚酸鹽，甘油磷酸鹽，葡萄糖酸鹽，半硫酸鹽，庚酸鹽，己酸鹽，氫碘酸鹽，2-羥基-乙磺酸鹽，乳糖酸鹽，乳酸鹽，月桂酸鹽，月桂基硫酸鹽，蘋果酸鹽，順丁烯二酸鹽，丙二酸鹽，甲磺酸鹽，2-萘磺酸鹽，菸鹼酸鹽，硝酸鹽，油酸鹽，草酸鹽，乾脂酸鹽，雙羥萘酸鹽 (pamoate)，果凍酸鹽，過硫酸鹽，3-苯基丙酸鹽，磷酸鹽，苦味酸鹽，三甲基乙酸鹽，丙酸鹽，硬脂酸鹽，琥珀酸鹽，硫酸鹽，酒石酸鹽，硫氰酸鹽，對-甲苯磺酸鹽，十一酸鹽，戊酸鹽等。代表性鹼金屬或鹼土金屬鹽包括鈉，鋰，鉀，鈣，鎂鹽，等。當使用平衡離子形成適合無毒性之銨，四級銨，及胺陽離子時，其他醫藥可接受鹽包括如鹵化物，氫氧化物，羧酸鹽，硫酸鹽，磷酸鹽，硝酸鹽，低烷基磺酸

五、發明說明 (18)

鹽，及芳基磺酸鹽。

術語"前藥"表化合物在活體內可迅速轉變，例如由在血液中水解，產生式(I)之母化合物。T. Higuchi 及 V. Stella 在 Prodrugs as Novel Delivery Systems, Vol. 14 of the A.C.S. Symposium Series, American Chemical Society (1975) 中提供前藥觀念之詳細討論。可用作含有羧基化合物前藥之酯之實例可發現於 Bioreversible Carriers in Drug Design: Theory and Application, E.B. Roche, Pergamon Press (1987) pp 14-21。

術語"前藥酯基"表幾種可在生理條件下水解之任一酯形成基。前藥酯基之實例包括三甲基乙醯氧基甲基，乙醯氧基甲基，酞基，二氫茛基，及甲氧基甲基，以及此技藝中已知之其他基。

本文中所用之術語"醫藥可接受酯"表在活體內可水解之酯，包括在人體內可輕易裂解產生母化合物或其鹽者。適合酯包括例如衍生自醫藥可接受脂族羧酸，特別是烷酸，烯酸，環烷酸，及烷二酸者，其中各烷基或烯基有利不多於6個碳原子。特別酯之實例包括甲酸酯，醋酸酯，丙酸酯，丁酸酯，丙烯酸酯，及乙基琥珀酸酯。

本發明之醫藥組合物包含治療有效量之本發明化合物與一或多種醫藥可接受載劑一起調配。本文中所用之術語"醫藥可接受載劑"意為無毒性之惰性固體，半固體，或液體填充劑，稀釋劑，包膠物質，或任何種類之調配輔助劑。可用作醫藥可接受載劑之物質之一些實例為糖，如乳糖，葡萄糖，及蔗糖；澱粉，如玉米澱粉及馬鈴薯澱粉；纖維素

五、發明說明 (19)

及其衍生物，如羧基甲基纖維素鈉，乙基纖維素，及醋酸纖維素；粉末黃耆；麥芽；明膠；滑石；賦形劑，如可可脂及栓劑蠟；油，如花生油，棉子油，紅花油，麻油，橄欖油，玉米油及沙拉油；二醇，如丙二醇；酯，如油酸乙酯及月桂酸乙酯；瓊脂；緩衝劑，如氫氧化鎂及氫氧化銨；海藻酸；無熱源水；等張食鹽水；Ringer溶液；乙醇，及磷酸鹽緩衝溶液，以及其他無毒性相容潤滑劑，如月桂基硫酸鈉及硬脂酸鎂；以及著色劑，釋放劑，塗覆劑，甜化劑，調味及香料劑，防腐劑及抗氧化劑亦可存在於組合物中，依據調配者之判斷。本發明之醫藥組合物可以口服，經直腸，非經腸，腦池內，陰道內，腹膜內，局部(以粉末，軟膏，或液滴)，經頰，或以口服或經鼻噴灑施用於人類及其他動物。

口服施用之液體劑型包括醫藥可接受之乳液，微乳液，溶液，懸浮液，糖漿，及醃劑。除活性化合物外，液體劑型可含有一般用於此技藝中之惰性稀釋劑，例如水或其他溶劑，溶解劑及乳化劑，如乙醇，異丙醇，碳酸乙酯，醋酸乙酯，苯甲醇，苯甲酸苯甲酯，丙二醇，1,3-丁二醇，二甲基甲醯胺，油(特別是棉子油，花生油，玉米油，胚芽油，橄欖油，蓖麻油，及麻油)，甘油，四氫呋喃甲醇，聚乙二醇，及山梨糖醇酐之脂肪酸酯，及其混合物。除惰性稀釋劑外，口服組合物亦可包括佐劑，如潤濕劑，乳化及懸浮劑，甜化劑，調味劑，及香料劑。

注射製劑，例如滅菌注射水或油脂性懸浮液，可依據已

五、發明說明 (20)

知技藝使用適合分散或潤濕劑及懸浮劑調配。滅菌注射製劑亦可為滅菌注射溶液，懸浮液，或乳液於無毒性非經腸可接受之稀釋劑或溶劑中，例如於1,3-丁二醇中之溶液。可使用之可接受媒液及溶劑為水，Ringer溶液，U.S.P.及等張氯化鈉溶液。此外，滅菌之安定油習慣上用作溶劑或懸浮介質。為此目的，可使用任何品牌之安定油，包括合成之單或二酸甘油酯。此外，脂肪酸如油酸可用於注射製劑。

注射調配物可經由保留細菌之濾器過濾或由併入滅菌劑滅菌，呈滅菌固體組合物，其可在使用前溶於或分散於滅菌水或其他滅菌之注射介質中。

為延長藥物之效果，通常需要減緩經皮下或肌肉內注射之藥物吸收。其可由使用具有不良水溶性之結晶或不定形物質之液體懸浮液而達成。藥物之吸收速率依其溶解速率而定，溶解速率可依結晶大小及結晶形式而定。或者，非經腸施用之藥物形式之延遲吸收係由藥物溶於或懸浮於油媒液中而達成。注射之貯存形式係由生物可降解聚合物（如聚交酯-聚乙交酯）之藥物形成微包膠基質製造。依據所用藥物對聚合物之比例及特定聚合物之本質，可控制藥物釋放之速率。其他生物可降解聚合物之實例包括聚（原酯）及聚（酸酐）。貯存之注射調配物亦可由藥物截留於可與身體組織相容之脂小體或微乳液中而製備。

經直腸或陰道施用之組合物較佳為栓劑，其製備可由混合本發明化合物與適合之無刺激性賦形劑或載劑如可可

（請先閱讀背面之注意事項再
為本頁）

裝

訂

泉

五、發明說明 (21)

脂，聚乙二醇，或栓劑蠟，其在周圍溫度為固體，但在體溫為液體，故在直腸或陰道腔中溶解而釋出活性化合物。

口服施用之固體劑型包括膠囊，錠，藥丸，粉末，及顆粒。在該固體劑型中，活性化合物混合至少一種惰性醫藥可接受之賦形劑或載劑，如檸檬鈉或磷酸二鈣，及/或 a) 填料或摻和劑，如澱粉，乳糖，蔗糖，葡萄糖，甘露糖醇，及矽酸，b) 黏合劑，例如羧甲基纖維素，海藻酸鹽，明膠，聚乙烯基吡咯啶酮，蔗糖，及金合歡膠，c) 保濕劑，如甘油，d) 崩解劑，如瓊脂-瓊脂，碳酸鈣，馬鈴薯或樹薯澱粉，海藻酸，某些矽酸鹽，及碳酸鈉，e) 溶液阻滯劑，如石蠟，f) 吸收加速劑，如四級銨化合物，g) 潤濕劑，如鯨蠟醇及一硬脂酸甘油酯，h) 吸收劑，如高嶺土及膨潤土黏土，及i) 潤滑劑，例如滑石，硬脂酸鈣，硬脂酸鎂，固體聚乙二醇，月桂基硫酸鈉，及其混合物。在膠囊，錠，及藥丸之情況，該劑型亦可包含緩衝劑。

相似種類之固體組合物亦可在軟及硬裝填之明膠膠囊中用作填料，使用如乳糖或牛奶糖及高分子量聚乙二醇等賦形劑。

錠，糖衣丸 (dragees)，膠囊，藥丸，及顆粒之固體劑型可以塗層及殼如腸溶包衣及醫藥調配技藝中眾所周知之其他塗層製備。彼等可選擇性含有不透明劑，亦可為一種僅 (或優先) 於腸道之某些部份，選擇性以延遲方式，釋出活性成份之組合物。可使用之包埋組合物之實例包括聚合物質及蠟。

五、發明說明 (22)

活性化合物亦可與一或多種如上述之賦形劑呈微包膠形式。錠，糖衣丸，膠囊，藥丸，及顆粒之固體劑型可以塗層及殼如腸溶包衣，控制釋放之塗層及醫藥調配技藝中眾所周知之其他塗層製備。在該等固體劑型中，活性化合物可與至少一種惰性稀釋劑如蔗糖，乳糖或澱粉混合。該等劑型在一般實施中亦可包含除惰性稀釋劑外之其他物質，例如製錠潤滑劑及其他製錠助劑，如硬脂酸鎂及微晶纖維素。在膠囊，錠，及藥丸之情況，該等劑型亦可包含緩衝劑。彼等可選擇性含有不透明劑，亦可為一種僅(或優先)於腸道之某些部份，選擇性以延遲方式，釋出活性成份之組合物。可使用之包埋組合物之實例包括聚合物質及蠟。

本發明化合物之局部或經皮施用之劑型包括軟膏，糊劑，乳霜，洗液，凝膠，粉末，溶液，噴液，吸入劑，或貼布。活性成份在滅菌條件下與一種醫藥可接受載劑及任何需要之防腐劑或緩衝液混合(若需要)。眼藥調配物，耳滴液，眼藥膏，粉末，及溶液亦包括在本發明之範圍內。

軟膏，糊劑，乳霜，及凝膠，除本發明活性化合物外，可含有賦形劑如動物及植物脂肪，油，蠟，石蠟，澱粉，黃耆，纖維素衍生物，聚乙二醇，矽酮，膨潤土，矽酸，滑石，及氧化鋅，或其混合物。

粉末及噴液，除本發明化合物外，可含有賦形劑，如乳糖，滑石，矽酸，氫氧化銨，矽酸鈣，及聚醯胺粉末，或這些物質之混合物。噴液可另含有慣用之推進劑，如氯氣煙。

五、發明說明(23)

經皮貼布具有控制一種化合物輸入體內之優點。該劑型可由化合物溶於或分散於適合介質中製造。吸收增進劑亦可用於增加化合物通過皮膚之通量。其速率可由提供一種速率控制膜或由化合物分散於一種聚合基質或凝膠中而控制。

依據本發明之治療方法，病人或較低等哺乳類突觸傳遞疾病之治療或預防係由對於病人施用治療有效量之本發明化合物，其量及時間為達成所欲結果所需。本發明化合物之"治療有效量"意為充分量之化合物用以治療突觸傳遞疾病，以合理之有利/危險比例用於任何醫藥治療。然而，應明瞭本發明化合物及組合物之總每日用量由醫生在正確醫學判斷範圍內決定。任何特定病人之特定治療有效劑量依據各種因素而定，包括所治療之疾病及疾病之嚴重性；所用特定化合物之活性；所用特定組合物；病人之年齡，體重，健康，性別，及飲食；所用特定化合物之施用時間，施用途徑，及排泄速率；治療期間；與所用特定化合物組合或同時使用之藥物；及醫藥技藝中眾所周知之類似因素。

本發明化合物以單劑或分成多劑施用於人類或其他哺乳類之總每日劑量可為例如0.001至50毫克/公斤體重或以上，較常為0.01毫克至25毫克/公斤體重。單劑組合物可含有該量或多次量以組成每日劑量。依據本發明之治療方式一般包含施用於需要該治療之病人每日約1毫克至約1000毫克之本發明化合物以單或多劑。

五、發明說明(24)

本發明之一較佳具體實施例中，提供上式(I)之化合物，其中A係選自(a)及(c)。

本發明之一較佳具體實施例中，提供上式(I)之化合物，其中A係選自(c)。

本發明化合物之代表為：

- 7a-(3-甲基-5-異噁唑基)-六氫-1H-吡咯吡啶；
- 7a-(1H-3-甲基-5-吡唑基)-六氫-1H-吡咯吡啶；
- 7a-(3-吡啶基)-六氫-1H-吡咯吡啶；
- 7a-(3-喹啉基)-六氫-1H-吡咯吡啶；
- 7a-(6-氟-3-吡啶基)-六氫-1H-吡咯吡啶；
- 7a-(2-氟-3-吡啶基)-六氫-1H-吡咯吡啶；
- 7a-(2-氯-3-吡啶基)-六氫-1H-吡咯吡啶；
- 7a-(5,6-二氯-3-吡啶基)-六氫-1H-吡咯吡啶；
- 7a-(5-噁唑基)-六氫-1H-吡咯吡啶；
- 7a-(2,6-二氟-3-吡啶基)-六氫-1H-吡咯吡啶；
- 7a-(2,6-二氯-3-吡啶基)-六氫-1H-吡咯吡啶；
- 7a-(6-氟-3-吡啶基)-六氫-1H-吡咯吡啶；
- 7a-(3-乙基-5-異噁唑基)-六氫-1H-吡咯吡啶；
- 7a-(3-丙基-5-異噁唑基)-六氫-1H-吡咯吡啶；
- 7a-(3-苯甲基-5-異噁唑基)-六氫-1H-吡咯吡啶；
- 7a-(5-羥基-3-吡啶基)-六氫-1H-吡咯吡啶；
- 7a-(5-苯甲基氧基-3-吡啶基)-六氫-1H-吡咯吡啶；
- 7a-(5-溴-3-吡啶基)-六氫-1H-吡咯吡啶；
- 7a-(6-氟-5-甲基-3-吡啶基)-六氫-1H-吡咯吡啶；

五、發明說明 (25)

7a-(6-氯-5-甲基-3-吡啶基)-六氫-1H-吡咯啉；

7a-(6-甲基-3-吡啶基)-六氫-1H-吡咯啉；

7a-(5-甲基-3-吡啶基)-六氫-1H-吡咯啉；

7a-(5-溴-6-氟-3-吡啶基)-六氫-1H-吡咯啉；

7a-(5-氯-6-氟-3-吡啶基)-六氫-1H-吡咯啉；

7a-(4-甲基-3-吡啶基)-六氫-1H-吡咯啉；

7a-(5-苯基-3-吡啶基)-六氫-1H-吡咯啉；

或其醫藥可接受鹽或前藥。

本發明範圍內另包括醫藥組合物，包含一或多種所製備及調配之式(I)化合物與一或多種無毒性醫藥可接受組成以下述方式組合。

適合非經腸注射之組合物可包含醫藥可接受之滅菌水溶液或非水溶液，分散液，懸浮液或乳液，及滅菌粉末，用於再製成滅菌注射溶液或分散液。適合之水性及非水性載劑，稀釋劑，溶劑，或媒劑包括水，乙醇，多元醇(丙二醇，聚乙二醇，甘油，等)，其適合混合物，植物油(如橄欖油)，及注射用有機酯(如油酸乙酯)。適合流動性可例如由使用一塗層(如卵磷脂)，由維持所需之粒子大小(在分散液之情況)，及由使用表面活性劑而維持。

這些組合物亦可含有佐劑如防腐劑，潤濕劑，乳化劑，及分散劑。微生物作用之預防可由各種抗細菌及抗真菌劑例如對羥苯甲酸酯，氯丁醇，酚，山梨酸等確保。其亦可包括等張劑，例如糖，氯化鈉，等。注射醫藥形式之延長吸收可由使用延遲吸收劑例如一硬脂酸鋁及明膠而達成。

五、發明說明 (26)

若需要，為較有效分布，化合物可併入緩釋或標的輸送系統，如聚合物基質，脂小體，及微小球。彼等之滅菌可例如經由一細菌保留濾器過濾或由併入滅菌固體組合物形式滅菌劑，其可在使用前溶於滅菌水或一些其他滅菌注射基質中。

口服施用之固體劑型可包括膠囊，錠，藥丸，粉末，及顆粒。在該固體劑型中，活性化合物混合至少一種惰性慣用之賦形劑(或載劑)，如檸檬酸鈉或磷酸二鈣，及另外(a) 填充或摻合劑，如澱粉，乳糖，蔗糖，葡萄糖，甘露糖醇，及矽酸；(b)黏合劑，例如羧甲基纖維素，海藻酸鹽，明膠，聚乙烯基吡咯啶酮，蔗糖，及金合歡膠；(c) 保濕劑，如甘油；(d)崩解劑，如瓊脂-瓊脂，碳酸鈣，馬鈴薯或樹薯澱粉，海藻酸，某些複合矽酸鹽，及碳酸鈉；(e)溶液阻滯劑，如石蠟；(f)吸收加速劑，如四級銨化合物；(g)潤濕劑，如鯨蠟醇及一硬脂酸甘油酯；(h)吸收劑，如高嶺土反膨潤土；及(i)潤滑劑，例如滑石，硬脂酸鈣，硬脂酸鎂，固體聚乙二醇，月桂基硫酸鈉，及其混合物；在膠囊，錠，及藥丸之情況，該劑型亦可包含緩衝劑。

相似種類之固體組合物亦可在軟及硬裝填之明膠膠囊中用作填充，使用如乳糖或牛乳糖及高分子量聚乙二醇等賦形劑。

錠，糖衣丸，膠囊，藥丸，及顆粒之固體劑型可以塗層及殼如腸溶包衣及醫藥調配技藝中眾所周知之其他塗層製備。彼等可選擇性含有不透明劑，亦可為在腸道之某些部

五、發明說明 (27)

份以延遲方式釋出活性化合物之組合物。可使用之包埋組合物之實例為聚合物質及蠟。

若適合，活性化合物亦可與一或多種上述之賦形劑呈微包膠形式。

口服施用之液體劑型包括醫藥可接受之乳液，溶液，懸浮液，糖漿，及醃劑。除活性化合物外，液體劑型可含有一般用於此技藝中之惰性稀釋劑，例如水或其他溶劑，溶解劑及乳化劑，如乙醇，異丙醇，碳酸乙酯，醋酸乙酯，苯甲醇，苯甲酸苯甲酯，丙二醇，1,3-丁二醇，二甲基甲醃胺，油(特別是棉子油，花生油，玉米油，胚芽油，橄欖油，蓖麻油，及麻油)，甘油，四氫呋喃甲醇，聚乙二醇，及山梨糖醇酐之脂肪酸酯，或這些物質之混合物等。

除該等惰性稀釋劑外，這些液體劑型亦可包括佐劑，如潤濕劑，乳化及懸浮劑，甜化劑，調味劑，及香料劑。

懸浮液，除活性化合物外，可含有懸浮劑，例如乙氧基化異硬脂醇，聚氧乙烯山梨糖醇及山梨糖醇酐酯，微晶纖維素，偏氫氧化鋁，膨潤土，瓊脂-瓊脂，及黃耆，或這些物質之混合物，等。

經直腸或陰道施用之組合物較佳為栓劑，其製備可由混合本發明化合物與適合之無刺激性賦形劑或載劑如可可脂，聚乙二醇，或栓劑蠟，其在周圍溫度為固體，但在體溫為液體，故在直腸或陰道腔中溶解而釋出活性成份。

本發明化合物之局部或經皮施用之劑型包括軟膏，糊劑，乳霜，洗液，凝膠，粉末，溶液，噴液，吸入劑，或

(請先閱讀背面之注意事項再
為本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(28)

經皮貼布。以經皮貼布經皮施用為本發明之特別有效及較佳劑型。活性成份在滅菌條件下與一種醫藥可接受載劑及任何需要之防腐劑，緩衝液，或推進劑混合(若需要)。已知一些劑在經皮貼布調配物之製備中可能需要特殊處理。例如，本質具揮發性之化合物可能需與特殊調配劑或特殊包裝物質混合以確使適當劑量輸送。此外，經皮膚極迅速吸收之化合物可能需要與吸收阻滯劑或障壁劑調配。眼藥調配物，眼藥膏，粉末，及溶液亦包括在本發明之範圍內。

本發明化合物亦可以脂小體形式施用。在此技藝中已知，脂小體一般係衍生自磷脂或其他脂肪物質。脂小體係由單或多層水合液體結晶分散於水介質中而形成。可使用任何可形成脂小體之無毒性之生理可接受及可代謝之脂肪。脂小體中之組合物，除本發明化合物外，可含有安定劑，防腐劑，賦形劑，等。較佳之脂肪為磷脂及磷酯醯膽鹼(卵磷脂)，天然及合成者。形成脂小體之方法已知於此技藝中。參見例如 Prescott, Ed., Methods in Cell Biology, Volume XIV, Academic Press, New York, N. Y., (1976), p 33 以後。

為減少不欲之末梢有關之副作用，有利(但非必要)為在組合物中併入一種末梢作用之抗膽鹼激導劑，如 N-甲基莨菪鹼(scopolamine)，N-甲基阿託品，普魯本辛(propantheline)，乙胺太林(methantheline)，吡咯糖(glycopyrrolate)。

合成方法

五、發明說明 (29)

本發明化合物可如下列反應圖I及II中所示使用此部份中所述之反應及技術合成。該等反應係在適於試劑之溶劑中進行，所用之物質適合所進行之轉變。熟習有機合成技藝人士應明瞭雜環上存在之官能基及該分子之其他部份必須與所示之化學轉變一致。至於合成步驟之次序，所需保護基，及去保護條件有時需由實施者判斷。起始物質上取代基可與所述之一些方法中所需之一些反應條件不相容，但與反應條件相容之替代方法及取代基輕易為熟習技藝人士所知。使用氮保護基用於保護胺基以對抗合成程序期間不欲反應為此技藝中眾所周知，許多該等保護基為已知，參考例如 T. H. Greene and P. G. M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 2nd edition, John Wiley & Sons, New York (1991)。

圖 1

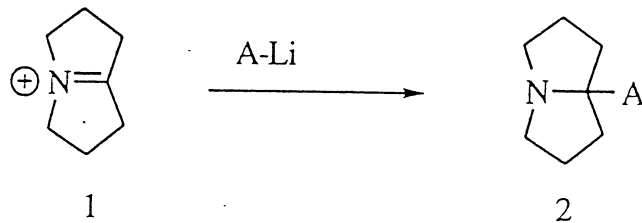
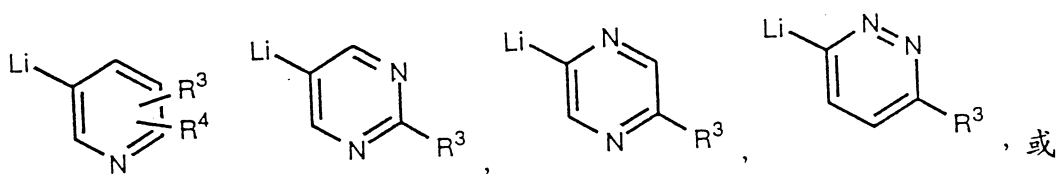
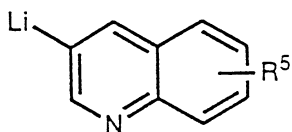


圖 1 係製備式 (I) 中 A 係選自上述 (c)-(g) 之化合物。化合物 A-X，其中 A 係選自上述 (c)-(g)，及其中 X 為 I 或 Br，以烷基鋰 (例如正丁基鋰或第三丁基鋰) 在約 -100°C 至 -28°C 之溫度處理，獲得一種 A-Li 化合物，例如

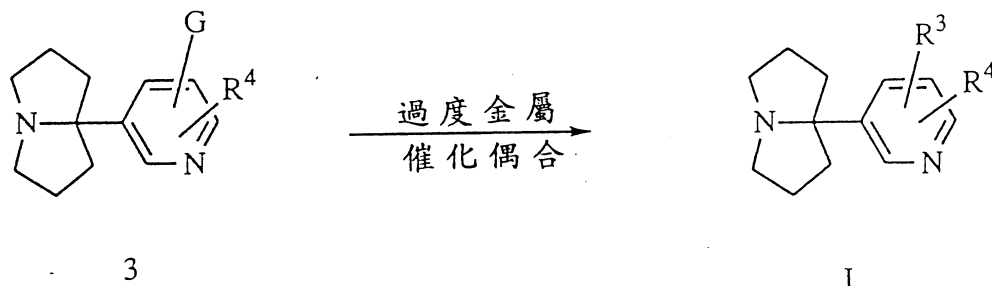


五、發明說明 (30)



，其中 R^3 ， R^4 及 R^5 如上述式 (I) 化合物之定義。A-Li 化合物與化合物 (1) (依據 Miyano et al. Synthesis, 701 (1978) 之程序所製備之起始物質) 反應，此反應在由 -100°C 至 -70°C 之溫度開始，加熱至 -30°C 至周圍溫度，於適合溶劑 (如醚或 THF) 中，例如歷 0.2 小時至 24 小時，獲得所欲化合物 (2)，其為上述式 (I) 之特定實例。或者，當 R^3 ， R^4 及 R^5 為 F，Cl 或 Br 時，特別是在鄰接於環氮原子之一個環位置經取代時，可以另一親核物例如一個不同鹵素，氫或胺， C_1 - C_8 -烷氧化物，或 C_1 - C_8 -硫醇化物置換，獲得上述式 (I) 之其他化合物。一級胺基可進一步修飾，由以適合活性羧酸，碳酸，或胺基甲酸鹽化；或由使用重氮化/水解序列轉化為羥基；或由重氮化/鹵化物置換，例如在眾所周知之 Sandmeyer 條件下，轉化為鹵；或由氧化，例如以過氧化氫於硫酸中，轉化為硝基。

圖 2



或者，如圖 2 所示， R^3 或 R^4 可為 G 基，其中 G 為一磺酸基，例如 $O\text{-SO}_2\text{CF}_3$ ，或鹵，特別是溴或碘，其可以各種官

五、發明說明 (31)

能基替代，以過渡金屬催化協助，使用熟習技藝人士周知之方法。因此，化合物(3)與 $Zn(CN)_2$ 反應，以鈀催化，加熱，及適合溶劑(如DMF或N-甲基吡咯啉酮)協助，產生化合物I ($R_3=CN$)。此外，使用已確立之方法，氰基可進一步轉變，例如還原(生成 $-CH_2NH_2$)，或由水解(生成 CO_2H)，或由與任何種類之有機金屬劑反應，然後水解(生成酮)，或由1,3-雜偶極(dipolarophiles)之環加合(生成雜環)。 $-CH_2NH_2$ 基可進一步修飾，由以烷基鹵烷基化，或由與醛或酮在還原條件下反應，或由以適合之活化羧酸，碳酸，或胺基甲酸鹽化。

或者，G以芳基，經取代之芳基，雜芳基，或經取代之雜芳基替代可由(3)與適合芳基或雜芳基硼酸在鈀催化下於適合溶劑(如苯，甲苯，DMF，THF，等)中在約 $40^\circ C$ 至 $120^\circ C$ 之溫度反應而完成。G以烯基，經取代之烯基，二烯基，或經取代之二烯基替代可由(3)與適合烯或二烯在Heck條件下，即在鈀催化下，於適合溶劑(如苯，甲苯，DMF，THF，等)中，在約 $40^\circ C$ 至 $120^\circ C$ 之溫度反應而完成。G以炔基或經取代之炔基替代可由(3)與適合炔或經取代之炔在鈀催化下於Cu(I)鹽及鹼(如三級胺，例如三乙胺)存在下，在適合溶劑(如苯，甲苯，DMF，THF，等)中，於約 $40^\circ C$ 至 $120^\circ C$ 之溫度反應而完成。上述所獲得之烯或炔可由適合氫化技術，如以氫於貴金屬催化劑上處理，還原成烷。

五、發明說明 (32)

圖 3

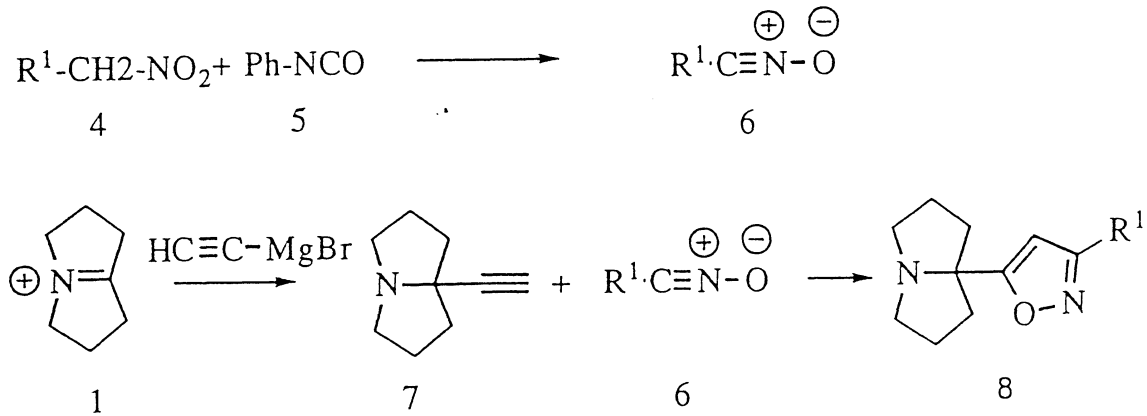


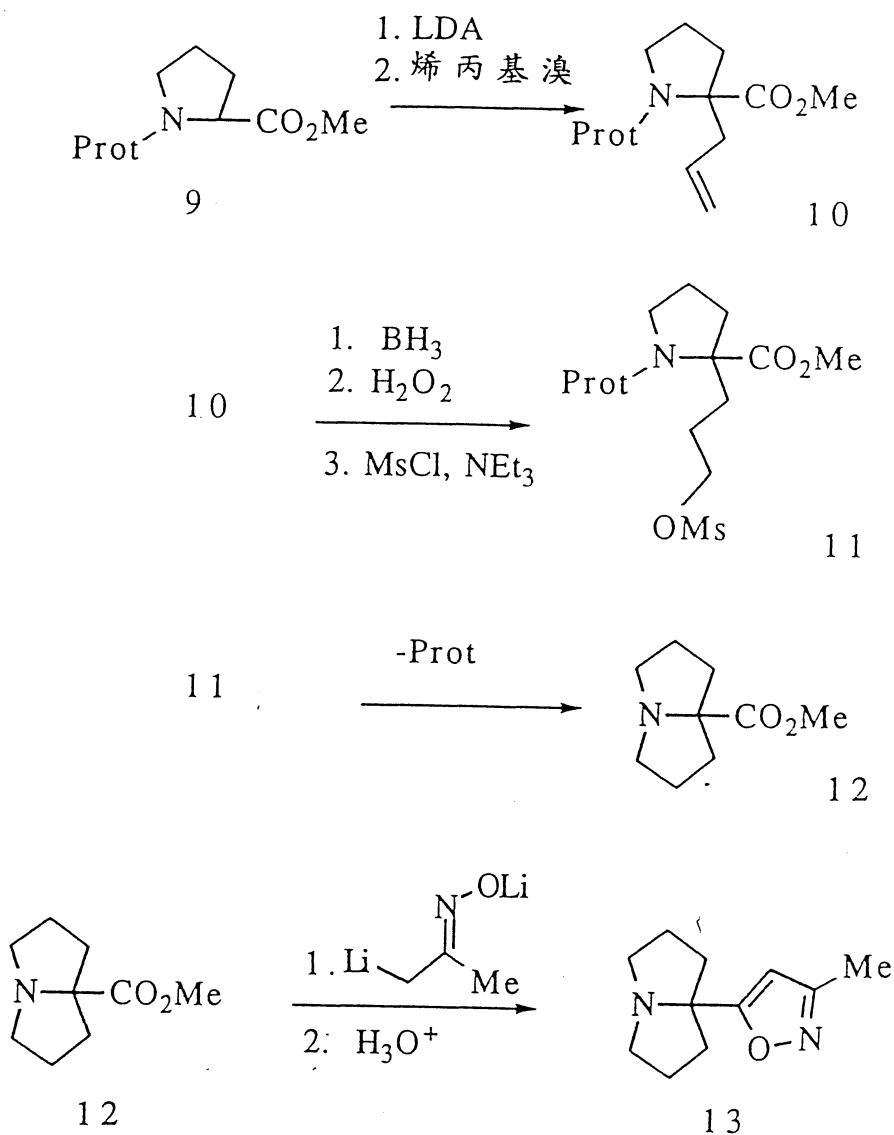
圖 3 係製備式 (I) 中 A 係選自上述 (a) 之化合物。化合物 (7) 先由化合物 (1) 以溴化乙炔基鎂在上述圖 1 所述之條件下處理而製備。在乙炔化合物 (7) 存在下，腈-氧化物化合物 (6) 係由硝基化合物 (4) (其中 R^1 如上述) 與苯基異氰酸酯 (5) 於苯或甲苯中例如在由 60°C 至溶劑之回流溫度反應 6 至 24 小時產生，化合物 (6) 及 (7) 反應，產生所欲之異噁唑化合物 (8)，其亦為式 (I) 之一特定實例。

依據下列圖 4 製備式 (I) 中 A 係選自上述 (a) 及 (b) 且其中 R^1 為甲基之化合物。經保護之脯胺酸羧酸酯 (9) 與 LDA 在 -78 至 0°C 反應，然後與烯丙基溴在由 -78°C 至周圍溫度反應，產生烯丙基取代之吡咯啉化合物 (10)。化合物 (10) 由依序以 BH_3 及 H_2O_2 處理，於末端碳原子選擇性水合。然後醇中間物以甲磺醯基氯在鹼存在下處理而甲磺醯基化，產生化合物 (11)。化合物 (11) 以標準方法去保護，如羰基苯甲氧基以氫在鈀催化劑存在下移除，其亦引發環化，獲得雙環化合物 (12)。然後化合物 (12) 以丙酮肟之二鋰陰離子 (當

五、發明說明(33)

然，其他肟可由對應之酮產生，以改變R¹)處理，中間物化合物以脫水條件(如H₂SO₄)處理而環化，產生化合物(13)，亦為式(I)之一代表實例。或者，化合物12以丙酮肟之二鋰陰離子處理，然後以適合取代之肟處理，產生化合物(14)，其中R²如上述式(I)化合物所述，其亦為式(I)之一代表實例。

圖 4



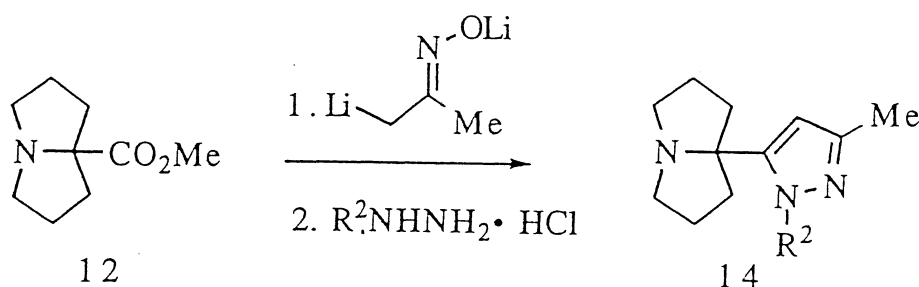
(請先閱讀背面之注意事項再
寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(34)



A. 測定配位體之菸鹼乙醯膽鹼受體結合潛力之方法

為鑑定可與腦中菸鹼乙醯膽鹼受體相互作用，作為膽鹼激導劑之化合物，進行一種配位體-受體結合分析作為初步篩檢。本發明化合物與神經元菸鹼乙醯膽鹼受體相互作用有效，以其可由標示 $[^3\text{H}]$ -胱胺酸($[^3\text{H}]$ -CYT)之神經元菸鹼乙醯膽鹼通道受體置換放射配位體之能力分析。

由菸鹼乙醯膽鹼受體置換 $[^3\text{H}]$ -CYT係使用全鼠腦之粗突觸膜製品測定(Pabreza et al., Molecular Pharmacol., 1990, 39:9)。在使用前經清洗之膜貯存於 -80°C 。冷凍之等分物緩慢解凍，再懸浮於20體積緩衝液(含有120 mM NaCl, 5 mM KCl, 2 mM MgCl_2 , 2 mM CaCl_2 , 及50 mM Tris-Cl, pH 7.4 @ 4°C)中，在20,000 x g離心15分鐘後，粒子再懸浮於30體積緩衝液中。均質液(含有125-150微克蛋白質)加入三組管中，其中含有試驗化合物及 $[^3\text{H}]$ -CYT (1.25 nM)於最終體積500微升中。樣品在 4°C 培育60分鐘，然後經先於0.5%聚乙基亞胺中使用 3×4 毫升冰冷緩衝液浸泡之Whatman GF/B濾器迅速過濾。濾器於4毫升Ecolume[®](ICN)中計數。非特異性結合係在 $10 \mu\text{M}$ (-)-菸鹼存在下測定，其值係以總結合之百分率表示。IC₅₀值係以RS-1 (BBN)非線性最小平方曲線適插程(fitting)式決定，IC₅₀值係使用

五、發明說明 (35)

Cheng及Prusoff校正轉化為Ki值($K_i = IC_{50} / (1 + [配位體] / 配位體之K_d)$)。或者，數據係以總特異結合之百分率表示。結果(示於表1)顯示本發明化合物對於神經元菸鹼乙醯膽鹼受體具有高親和力。

B. 測定菸鹼乙醯膽鹼受體配位體對於突觸傳遞功能影響之方法

本發明化合物與神經元菸鹼乙醯膽鹼受體相互作用及因而活化或抑制突觸傳遞之能力可於活體外使用下列方法證明。IMR-32人類神經母細胞瘤選殖細胞株(ATCC, Rockville, MD)之細胞依據已確立之程序(Lukas, 1993)維持於生長之對數期。實驗細胞以500,000個細胞/毫升之密度接種於24-井組織培養皿。使培養之細胞增生至少48小時，然後在37°C負載 $2 \mu Ci$ /毫升之 $^{86}Rb^+$ (35 Ci/毫莫耳)過夜。 $^{86}Rb^+$ 流出分析係依據先前公開之方法(Lukas, R.J., J. Pharmacol. Exp. Ther., 265:294-302, 1993)進行，但在 $^{86}Rb^+$ 負載，沖洗，及激動劑引發之流出步驟期間使用不含血清之Dulbecco's Modified Eagle's培養基。

所示濃度之所選擇本發明化合物之反應(以相對於 $100 \mu M$ (S)-菸鹼所引發反應之百分率報告)顯示。抑制數據(其他選擇化合物所示)顯示 $100 \mu M$ (S)-菸鹼在所示濃度所引發流出之抑制作用。結果(亦示於表1)建議所選擇之本發明化合物可活化或抑制神經元菸鹼乙醯膽鹼受體所調節之突觸傳遞之最初離子通量方面。此發現與其他人連結多巴胺釋放(其依突觸傳遞中離子通量而定)與菸鹼受體結合之結果一致(參考例如Lippiello及Caldwell，美國專利5,242,935，

五、發明說明(36)

1993年9月7日頒發；Caldwell及Lippiello，美國專利5,248,690，1993年9月28日頒發；及Wonnacott et al., Prog Brain Res., 79:157-163 (1989)。

表1

結合於神經元菸鹼乙醯膽鹼受體及IMR-32細

胞中神經元菸鹼乙醯膽鹼受體之活化或抑制

實例號碼	結合(nM)	IMR-32 反應%(濃度)	IMR-32 抑制%(濃度)
1	0.97	110(10 μ M)	
2	70		
3	0.38	71(10 μ M)	
4	4.3	40(10 μ M)	
5	0.10	82(1 μ M)	
6	5.7		
7	436		
8	0.055	71(1 μ M)	
9	3.7	39(100 μ M)	
10	2.9	13(10 μ M)	12(10 μ M)
11	1417		
12	0.27	93(10 μ M)	
13	1.4	108(100 μ M)	
14	1.7	74(100 μ M)	
15	4.0		
16	1.4	53(100 μ M)	
16b	0.27		
17	0.61	41(10 μ M)	
18	0.11	66(10 μ M)	
19	0.05	91(1 μ M)	
20	0.56	98(1 μ M)	
21	0.33	56(1 μ M)	
22	0.22	42(10 μ M)	
23	0.23	68(10 μ M)	
24	72	0(100 μ M)	14(10 μ M)
25	0.25		

此外，本發明化合物可用作 α_7 -菸鹼乙醯膽鹼受體之結

(請先閱讀背面之注意事項再
為本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (37)

合劑，其為治療某些形式之精神病，治療某些形式之認識力缺乏，或作為神經保護劑用途之指標。化合物(1-14, 16b, 19, 20, 21及25)，相對於已知之 α_7 結合劑銀環螺毒素(bungarotoxin)，結合親和力在0.9-16,200 nM之間。因此，該化合物結合於幾種菸鹼受體亞型。所以，本發明係關於一種式(I)之化合物或其醫藥組合物，其結合於哺乳類(包括人類)之 $\alpha_4\beta_2$ 受體及 α_7 受體，及一種結合於一或二種菸鹼受體亞型之方法，包含施用醫藥有效量之該化合物或其鹽於活體外或活體內篩檢中，或對於需要治療之病人。

實例

下列實例用以進一步例示本發明新穎化合物之製備及其生物活性。彼等不可視為限制本發明之範圍，其係由申請專利範圍定義。

薄層層析(TLC)係在0.25毫米E.米Merck預先塗覆矽膠之板(60F-254)上進行。急驟層析係在200-400網目矽膠(E. Merck)上進行，管柱層析係在70-230網目矽膠(E. Merck)上進行。

使用下列簡寫：THF，四氫呋喃；DMF，N,N-二甲基甲醯胺；D₂O，氧化氘；CDCl₃，氘氯仿；DMSO-d₆，氘二甲亞砜；BOC，第三丁基氧基羰基；CBZ，苄甲氧基羰基；Bn，苄甲基；Ms，甲磺醯基；PAW，吡啶/醋酸/水(20:6:11)；DCC，二環己基碳化二亞胺；DIBALH，氫化二異丁基鋁；DIEA，二甲丙基乙胺；DMF，1,2-二甲氧基

(請先閱讀背面之注意事項再
寫本頁)

裝

訂

泉

五、發明說明(38)

乙烷；DMSO，二甲亞砜；DPPA，二苯基磷醯基疊氮化物；EDCI，1-(3-二甲基-胺基丙基)-3-乙基碳化二亞胺鹽酸鹽；EtOAc，醋酸乙酯；EtOH，乙醇；Et₂O，乙醚；IBCF，氯甲酸異丁酯；HOAc，醋酸；HOBT，1-羥基苯并三唑；LAH，氫化鋁鋰；NH₄OAc，醋酸銨；dppp，1,3-雙(二苯膦基)丙烷；NMM，N-甲基嗎啉；TEA，三乙胺；THF，四氫呋喃。

實例 1

7a-(3-甲基-5-異噁唑基)-六氫-1H-吡咯吡啶鹽酸鹽1a. 1-苯甲基氧基羰基-2-(甲氧基羰基)-2-(2-丙烯基)吡咯吡啶

在氮大氣壓下，二異丙基胺(16.4毫升，117.2毫莫耳)溶於THF(117毫升)中，冷卻至-78°C。然後正丁基鋰於己烷中之2.5 M溶液(43毫升，107.5毫莫耳)逐滴加入，然後攪拌15分鐘，然後1-苯甲基氧基羰基脯胺酸甲酯(25.7克，97.7毫莫耳)於THF(575毫升)中逐滴加入反應器中歷40分鐘。反應混合物在-78°C攪拌15分鐘，純烯丙基溴(25.4毫升，293毫莫耳)以穩定速率加入，然後在-78°C攪拌15分鐘，在-35°C至-25°C之間攪拌2小時。然後磷酸鹽緩衝溶液(約100毫升)，pH=7，倒入反應器中，反應混合物加熱至周圍溫度。混合物以EtOAc稀釋，依序以2N HCl及鹽水洗，乾燥(Na₂SO₄)，濃縮。殘留物層析(矽膠；EtOAc/己烷1:20至1:15至1:10)，獲得黃色油(17.8克，63%)。R_f 0.31(EtOAc/己烷，1:4)。MS(CI/NH₃) m/e: 304(M+H)⁺。¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 1.77-1.86(m, 2H), 1.94-2.13(m,

(請先閱讀背面之注意事項再為本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (39)

2H), 2.50-2.59(m, 1H 部份埋於DMSO下), 2.84次構型異構體及 2.92主構型異構體 (dd, $J=14.0$ Hz, 7.0 Hz, 1H), 3.28-3.62(m, 5H), 4.96-5.11(m, 4H), 5.64-5.75(m, 1H), 7.27-7.41(m, 5H)。

1b. 1-苯甲基氧基羰基-2-(3-羥基丙基)-2-(甲氧基羰基)吡咯啉

1-苯甲基氧基羰基-2-(甲氧基羰基)-2-(2-丙烯基)吡咯啉 (得自步驟1a, 21.0克, 69.4毫莫耳) 溶於THF(70毫升)中, 1.0 M硼烷THF複合物(45毫升, 45毫莫耳)逐滴加入反應器中歷40分鐘。反應混合物攪拌1小時, 然後約10毫升水小心地加入, 然後依序加入3N NaOH(16.2毫升, 48.5毫莫耳)及30%過氧化氫(5.5毫升, 48.5毫莫耳)。混合物攪拌1小時, 然後倒入含有250毫升水及15毫升10% $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 之分液漏斗中。水溶液以 CH_2Cl_2 (3X)萃取, 有機萃取物合併, 依序以飽和 NaHCO_3 及然後以鹽水洗, 乾燥(Na_2SO_4), 濃縮。殘留物層析(矽膠; EtOAc/己烷1:4至1:2至1:1至EtOAc), 獲得透明黏性油(12.3克, 55%產率)。 R_f 0.18 (EtOAc/己烷, 1:1)。MS (CI/ NH_3) m/e: 322(M+H)⁺。¹H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 1.20-2.41(m, 8H), 3.45-3.82(m, 7H), 5.06-5.18(m, 2H), 7.29-7.37(m, 5H)。

1c. 1-苯甲基氧基羰基-2-(甲氧基羰基)-2-(3-甲基磺醯基氧基-丙基)吡咯啉

1-苯甲基氧基羰基-2-(3-羥基丙基)-2-(甲氧基羰基)吡咯啉 (得自步驟1b, 10.7克, 33.2毫莫耳) 及三乙胺(4.9毫升, 34.9毫莫耳) 於THF(133毫升)中合併, 在氮大氣壓下冷卻

五、發明說明 (40)

至 0°C。甲磺醯基氯 (2.70 毫升, 34.9 毫莫耳) 逐滴加入反應混合物中, 在 0°C 攪拌 30 分鐘。水加入, 反應器內容物倒入分液漏斗中。混合物依序以 10% 檸檬酸溶液及然後以飽和 NaHCO₃ 溶液洗, 乾燥 (Na₂SO₄), 濃縮, 殘留物層析 (矽膠; EtOAc/己烷 1:1 至 1:2), 獲得透明油 (11.0 克, 83%)。R_f 0.25 (EtOAc/己烷, 1:1)。MS (CI/NH₃) m/e: 400 (M+H)⁺。 ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 1.59-2.35 (m, 8H), 2.93 次構型異構體及 2.99 主構型異構體 (s, 3H), 3.46-3.80 (m, 5H), 4.07-4.27 (m, 2H), 5.05-5.17 (m, 2H), 7.29-7.36 (m, 5H)。

1d. 7a-(甲氧基羰基)-六氫-1H-吡咯啉

1-苯甲基氧基羰基-2-(甲氧基羰基)-2-(3-甲基磺醯基氧基-丙基)吡咯啉 (得自步驟 1c, 11.0 克, 27.6 毫莫耳) 溶於 MeOH 中, 在 4 大氣壓於 10% 鈦/炭 (11.0 克) 存在下暴露於氫氣 48 小時。反應混合物過濾, 濾液蒸發。粗產物層析 (矽膠; CHCl₃/MeOH, 98:2 至 95:5 至 90:10), 獲得黃色油 (4.23 克, 90%)。R_f 0.53 (CHCl₃/MeOH, 90:10)。MS (CI/NH₃) m/e: 170 (M+H)⁺。 ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 1.24-1.85 (m, 6H), 2.30 ("qt", J=6.0 Hz, 2H), 2.72 (ddd, J=9.9 Hz, 6.6 Hz, 6.6 Hz, 2H), 3.23 (ddd, J=9.9 Hz, 5.9 Hz, 5.9 Hz, 2H), 3.72 (s, 3H)。

1e. 7a-(3-甲基-5-異噁唑基)-六氫-1H-吡咯啉

8-(甲氧基羰基)-六氫-1H-吡咯啉 (得自步驟 1d, 1.56 克, 9.22 毫莫耳), 丙酮肟 (1.45 克, 19.8 毫莫耳) 及正丁基鋰 (2.5 M 於己烷中, 16 毫升, 39.6 毫莫耳) 以相似於 J.

(請先閱讀背面之注意事項)

寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (41)

Saunders et al., J. Med. Chem., 1990, 33: 1128所述之方式合併。粗物質層析(矽膠, CHCl₃/MeOH, 99:1), 獲得黃色油(199毫克, 11%)。MS (CI/NH₃) m/e: 193(M+H)⁺。¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 1.76-1.92(m, 6H), 2.14-2.29(m, 2H), 2.24(s, 3H), 2.61-2.69(m, 2H), 3.13-3.32(m, 2H), 5.95(s, 1H)。

1f. 7a-(3-甲基-5-異噁唑基)-六氫-1H-吡咯啉鹽酸鹽

7a-(3-甲基-5-異噁唑基)-六氫-1H-吡咯啉(得自步驟1e, 189毫克, 0.98毫莫耳)浸於Et₂O(7毫升)中, 冷卻至0°C, 以HCl(氣體)飽和之Et₂O溶液逐滴加入反應器中, 並攪拌。溶劑小心地移除, 殘餘之白色固體以Et₂O (2X)碾製, 然後由MeOH/Et₂O再結晶(126.5毫克, 56%)。熔點169-171°C。MS (CI/NH₃) m/e: 193(M+H)⁺。¹H NMR (D₂O, 300 MHz) δ 2.20-2.41(m, 9H), 2.60-2.68(m, 2H), 3.31-3.39(m, 2H), 3.71-3.79(m, 2H), 6.59(s, 1H)。C₁₁H₁₇ClN₂O之分析計算值:C,57.76; H,7.49; N,12.25。實測值:C,57.84; H,7.34; N,12.13。

實例27a-(1H-3-甲基-5-吡唑基)-六氫-1H-吡咯啉二鹽酸鹽2a. 7a-(1-(1,3-丁二酮-3-脞))-六氫-1H-吡咯啉

丁基鋰(1.6M/己烷, 6.2毫升, 9.88毫莫耳)加入丙酮脞(365毫克, 4.9毫莫耳)於THF(7.5毫升)中預先冷卻至0°C之溶液內。在攪拌10分鐘後8-(甲氧基羰基)-六氫-1H-吡咯啉(得自步驟1d, 645毫克, 3.8毫莫耳)於THF(7.6毫升)中加入, 反應混合物加熱至周圍溫度, 攪拌18小時。飽和

五、發明說明(42)

NH₄Cl溶液加入，各相分離。固體K₂CO₃加入水相中，然後以CHCl₃ (3X)萃取。有機相合併，乾燥(MgSO₄)，濃縮，粗產物層析(矽膠，CHCl₃/MeOH，90:10)，獲得琥珀色固體(257毫克，32%)，MS (CI/NH₃) m/e: 211(M+H)⁺。

2b. 7a-(1H-3-甲基-5-吡唑基)-六氫-1H-吡咯吡

乙醇(2.0毫升)，以HCl(氣體)飽和，加入上述7a-[1-(1,3-丁二酮-3-肟)]-六氫-1H-吡咯吡(得自步驟2a，245毫克，1.16毫莫耳)及胼(182微升，5.80毫莫耳)於EtOH(2.5毫升)中之溶液內。反應混合物在回流加熱3小時，然後冷卻至周圍溫度。飽和NH₄Cl加入，各相分離。固體K₂CO₃加入，水混合物以CHCl₃萃取。有機萃取物乾燥(MgSO₄)，濃縮，層析(CHCl₃/MeOH/NH₄OH，90:10:0至90:9.5:0.5)，獲得固體(97毫克，44%)。熔點56-58°C。MS (CI/NH₃) m/e: 192(M+H)⁺。¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 1.72-1.97(m, 6H), 2.02-2.12(m, 2H), 2.26(s, 3H), 2.61-2.71(m, 2H), 3.18-3.26(m, 2H), 5.82(s, 1H)。

2c. 7a-(1H-3-甲基-5-吡唑基)-六氫-1H-吡咯吡二鹽酸鹽

7a-(1H-3-甲基-5-吡唑基)-六氫-1H-吡咯吡(得自步驟2b，90.0毫克，0.47毫莫耳)溶於THF:MeOH(10:1，11毫升)中，以HCl(氣體)飽和之Et₂O逐滴加入。溶劑移除，殘餘之固體以Et₂O (2X)碾製，然後由MeOH/Et₂O再結晶，獲得結晶白色固體(90.0毫克，72%)。熔點130-132°C。MS (CI/NH₃) m/e: 192(M+H)⁺。¹H NMR (D₂O, 300 MHz) δ 2.08-2.33(m, 9H), 2.50-2.59(m, 2H), 3.22-3.31(m, 2H), 3.65-3.74

(請先閱讀背面之注意事項再
為本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(43)

(m, 2H), 6.27(s, 1H)。C₁₁H₁₈Cl₂N₃之分析計算值:C,50.01; H,7.25; N,15.90。實測值:C,49.71; H,7.49; N,15.77。

實例37a-(3-吡啶基)-六氫-1H-吡咯吡啶鹽酸鹽3a. 7a-(3-吡啶基)-六氫-1H-吡咯吡啶

2.5 M正丁基鋰於己烷中之溶液(2.9毫升, 7.2毫莫耳)逐滴加入3-溴吡啶(0.690毫升, 7.2毫莫耳)於Et₂O(10毫升)中在-78°C之溶液內。在攪拌10分鐘後, 過氯酸1,2,3,5,6,7-六氫吡咯吡啶(500毫克, 2.4毫莫耳), 依據S. Miyano et al., Synthesis 1978, 70-702及S. Miyano et al., Journal of Heterocyclic Chemistry, 1982, 19:1465-1468製備, 加入反應器中, 然後在-78°C攪拌4小時。反應混合物加熱至周圍溫度, 2N HCl加入。各相分離, 水相以15% NaOH溶液鹼化, 以CHCl₃(3X)萃取。有機萃取物合併, 乾燥(MgSO₄), 濃縮, 層析(矽膠, CHCl₃/MeOH, 97.5:2.5), 獲得琥珀色油(260毫克, 58%)。R_f=0.2(CHCl₃/MeOH, 90:10)。MS (CI/NH₃) m/e: 189 (M+H)⁺。¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 1.58-1.76(m, 2H), 1.79-1.90(m, 2H), 1.92-2.08(m, 4H), 2.66-2.74(m, 2H), 3.13-3.20(m, 2H), 7.19(dd, J=7.7, 4.8 Hz, 1H), 7.82(ddd, J=7.7, 2.6, 1.4 Hz, 1H), 8.41(dd, J=4.8, 1.4 Hz, 1H), 8.71(d, J=2.6 Hz, 1H)。

3b. 7a-(3-吡啶基)-六氫-1H-吡咯吡啶鹽酸鹽

7a-(3-吡啶基)-六氫-1H-吡咯吡啶(得自步驟3a, 125毫克, 0.66毫莫耳)溶於CH₂Cl₂(15毫升)中, 以HCl(氣體)飽和之

五、發明說明(44)

Et₂O逐滴加入。溶劑移除，殘餘之固體以CH₂Cl₂ (2X)碾製，獲得吸濕性黃色固體(140毫克，81%)。MS (CI/NH₃) m/e: 189(M+H)⁺。¹H NMR (D₂O, 300 MHz) δ 2.13-2.29(m, 2H), 2.32-2.43(m, 2H), 2.48-2.69(m, 4H), 3.40-3.49(m, 2H), 3.83-3.92(m, 2H), 7.92(dd, J=8.5, 5.5 Hz, 1H), 8.43(ddd, J=8.5, 2.6, 1.4 Hz, 1H), 8.75(dd, J=5.5, 1.4 Hz, 1H), 8.88(d, J=2.6 Hz, 1H)。C₁₂H₁₈Cl₂N₂ · 0.5H₂O之分析計算值:C,53.34; H,7.09; N,10.37。實測值:C,53.28; H,6.96; N,10.22。

實例4

7a-(3-喹啉基)-六氫-1H-吡咯吡啶二鹽酸鹽4a. 7a-(3-喹啉基)-六氫-1H-吡咯吡啶

2.5 M nBuLi於己烷中之溶液(1.2毫升，2.8毫莫耳)加入3-溴喹啉(386微升，2.8毫莫耳)於THF(10毫升)中在-100°C之溶液內，然後立即加入過氧酸1,2,3,5,6,7-六氫吡咯吡啶(200毫克，0.9毫莫耳)。反應混合物在-100°C攪拌2小時，然後2N HCl在0°C加入。在加熱至周圍溫度後，混合物倒於EtOAc上，各相分離。水相以15% NaOH溶液鹼化，以CH₂Cl₂ (3X)萃取。有機萃取物合併，乾燥(MgSO₄)，濃縮，殘餘物層析(矽膠；EtOAc)，獲得淡色固體(104毫克，46%)。熔點80-83°C。MS (CI/NH₃) m/e: 239(M+H)⁺。¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 1.61-1.75(m, 2H), 1.83-1.94(m, 2H), 2.03-2.17(m, 4H), 2.71-2.80(m, 2H), 3.20-3.27(m, 2H), 7.52(ddd, J=7.0, 7.0, 1.1 Hz, 1H), 7.65(ddd, J=7.0, 7.0, 1.5 Hz, 1H), 7.82(d, J=8.1 Hz, 1H), 8.05(d, J=8.5 Hz, 1H), 8.32(d,

(請先閱讀背面之注意事項再
為本頁)

裝

訂

泉

五、發明說明 (45)

J=2.2, Hz, 1H), 8.97(d, J=2.2 Hz, 1H)。

4b. 7a-(3-喹啉基)-六氫-1H-吡咯啉二鹽酸鹽

7a-(3-喹啉基)-六氫-1H-吡咯啉(得自步驟4a, 95毫克, 0.4毫莫耳)溶於CH₂Cl₂(5毫升)中, 以HCl(氣體)飽和之Et₂O逐滴加入反應溶液中。溶劑移除, 殘餘之固體由MeOH/Et₂O再結晶, 獲得短白色吸濕性針狀物(65毫克, 52%)。MS (CI/NH₃) m/e: 239(M+H)⁺。¹H NMR (D₂O, 300 MHz) δ 2.21-2.49(m, 4H), 2.55-2.64(m, 2H), 2.72-2.81(m, 2H), 3.42-3.51(m, 2H), 3.90-3.98(m, 2H), 7.87(ddd, J=7.0, 7.0, 1.1 Hz, 1H), 8.05(ddd, J=7.0, 7.0, 1.1 Hz, 1H), 8.17(m, 2H), 8.85(d, J=2.6 Hz, 1H), 9.13(d, J=2.6 Hz, 1H)。C₁₆H₂₀Cl₂N₂ · 1.4 H₂O之分析計算值:C,57.11; H,6.83; N,8.33。實測值:C,57.17; H,6.90; N,8.17。

實例57a-(6-氯-3-吡啶基)-六氫-1H-吡咯啉鹽酸鹽5a. 7a-(6-氯-3-吡啶基)-六氫-1H-吡咯啉

nBuLi(1.8毫升, 4.4毫莫耳)於己烷中之2.5 M溶液逐滴加入2-氯-5-碘吡啶(1.0克, 4.2毫莫耳, 依據S.C. Clayton and A.C. Regan, Tetrahedron Letters 1993, 34:7493-7496製備)中, 在-78°C於Et₂O(17毫升)中形成漿液。在攪拌15分鐘後, 過氯酸1,2,3,5,6,7-六氫吡咯啉(1.0克, 5.0毫莫耳)加入, 反應混合物加熱至周圍溫度。2N HCl之溶液加入, 各相分離。水相以15% NaOH溶液鹼化, 以CH₂Cl₂ (3X)萃取。有機相合併, 乾燥(MgSO₄), 濃縮, 殘留物層析(矽

五、發明說明(46)

膠； $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ ，99：1)，獲得黃色油(219毫克，23%)。
 $R_f=0.2(\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ ，98:2)。MS (CI/ NH_3) m/e: 223(M+H)⁺。
 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 ，300 MHz) δ 1.58-1.71(m, 2H), 1.79-2.08(m, 6H), 2.63-2.71(m, 2H), 3.11-3.18(m, 2H), 7.22(d, J=8.5 Hz, 1H), 7.80(dd, J=8.5, 2.6 Hz, 1), 8.48(d, J=2.6 Hz, 1H)。

5b. 7a-(6-氟-3-吡啶基)-六氫-1H-吡咯啉鹽酸鹽

7a-(6-氟-3-吡啶基)-六氫-1H-吡咯啉(得自步驟5a，210毫克，0.94毫莫耳)溶於 Et_2O (8毫升)中，以 HCl (氣體)飽和之 Et_2O 在周圍溫度加入。然後溶劑移除，殘餘之固體由 $\text{MeOH}/\text{Et}_2\text{O}$ 再結晶，獲得短白色針狀物(189毫克，78%)。熔點141-143°C。MS (CI/ NH_3) m/e: 223(M+H)⁺。 $^1\text{H NMR}$ (D_2O ，300 MHz) δ 2.12-2.50(m, 6H), 2.58-2.65(m, 2H), 3.33-3.42(m, 2H), 3.69-3.88(m, 2H), 7.62(d, J=8.5 Hz, 1H), 7.99(dd, J=8.5, 2.7 Hz, 1H), 8.53(d, J=2.7 Hz, 1H)。C₁₂H₁₆Cl₂N₂之分析計算值：C,55.61；H,6.22；N,10.81。實測值：C,55.10；H,6.36；N,10.57。

實例67a-(2-氟-3-吡啶基)-六氫-1H-吡咯啉鹽酸鹽6a. 7a-(2-氟-3-吡啶基)-六氫-1H-吡咯啉

2.5 M nBuLi(680微升，1.7毫莫耳)於己烷中之溶液加入二異丙基胺(220微升，1.7毫莫耳)於THF(4.5毫升)中在周圍溫度。在攪拌10分鐘後，反應混合物冷卻至-78°C，2-氟吡啶加入，在-78°C繼續攪拌4小時。過氟酸1,2,3,5,6,7-六氫吡咯啉(500毫克，2.4毫莫耳)加入，反應混合物在-78°C

五、發明說明(47)

攪拌2小時，然後加熱至周圍溫度。2N HCl之溶液加入，然後混合物倒於EtOAc上。各相分離，水相以15% NaOH鹼化，以CH₂Cl₂ (2X)萃取。CH₂Cl₂萃取物合併，乾燥(MgSO₄)，濃縮，殘留物層析(矽膠；CHCl₃/MeOH, 98:2)，獲得透明油(66毫克，20%)。R_f = 0.38(CHCl₃/MeOH, 95:5)。MS (CI/NH₃) m/e: 207(M+H)⁺。 ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 1.52-1.64(m, 2H), 1.78-1.89(m, 2H), 1.97-2.12(m, 4H), 2.65-2.72(m, 2H), 3.08-3.14(m, 2H), 7.08-7.12(m, 1H), 8.00-8.03 (m, 1H), 8.18-8.24(m, 1H)。

6b. 7a-(2-氟-3-吡啶基)-六氫-1H-吡咯吡啶鹽酸鹽

7a-(2-氟-3-吡啶基)-六氫-1H-吡咯吡啶(得自步驟6a, 59毫克, 0.3毫莫耳)溶於Et₂O(8毫升)中，以HCl(氣體)飽和之Et₂O加入。溶劑移除，沉澱物由MeOH/Et₂O再結晶，獲得白色固體(54毫克，77%)。熔點185-186°C。MS (CI/NH₃) m/e: 207(M+H)⁺。 ¹H NMR (D₂O, 300 MHz) δ 2.06-2.21(m, 2H), 2.27-2.41(m, 4H), 2.65-2.77(m, 2H), 3.32-3.40(m, 2H), 3.85-3.95(m, 2H), 7.47(ddd, J=7.7, 4.8, 1.8 Hz, 1H), 8.14(ddd, J=10.7, 7.7, 1.8 Hz, 1H), 8.27(ddd, J=4.8, 1.8, 1.1 Hz, 1H)。C₁₂H₁₆ClFN₂之分析計算值:C,59.38; H,6.64; N,11.54。實測值:C,59.14; H,6.53; N,11.34。

實例77a-(2-氟-3-吡啶基)-六氫-1H-吡咯吡啶鹽酸鹽7a. 7a-(2-氟-3-吡啶基)-六氫-1H-吡咯吡啶

2.5 M nBuLi(680微升, 1.7毫莫耳)於己烷中之溶液加入

五、發明說明(48)

二異丙基胺(0.220毫升, 1.7毫莫耳)於THF(4.5毫升)中在周圍溫度。在攪拌10分鐘後, 反應混合物冷卻至 -78°C , 2-氯吡啶加入, 在 -78°C 繼續攪拌4小時。過氯酸1,2,3,5,6,7-六氫吡咯啉(500毫克, 2.4毫莫耳)加入, 反應混合物在 -78°C 攪拌2小時, 然後加熱至周圍溫度。2N HCl之溶液加入, 然後混合物倒於EtOAc上。各相分離, 水相以15% NaOH鹼化, 以 CH_2Cl_2 (2X)萃取。 CH_2Cl_2 萃取物合併, 乾燥(MgSO_4), 濃縮, 殘留物層析(矽膠; $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$, 100:0至99.5至0.5), 獲得透明油(18毫克, 5%)。 $R_f = 0.30$ ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$, 99:1)。MS (CI/ NH_3) m/e: 223(M+H)⁺。¹H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 1.50-1.61(m, 2H), 1.78-1.89(m, 2H), 2.10-2.29(m, 4H), 2.69-2.75(m, 2H), 3.04-3.11(m, 2H), 7.17(dd, J=7.7, 4.8 Hz, 1H), 8.21(dd, J=4.8, 1.8 Hz, 1H), 8.36(dd, J=7.7, 1.8 Hz, 1H)。

7b. 7a-(2-氯-3-吡啶基)-六氫-1H-吡咯啉鹽酸鹽

7a-(2-氯-3-吡啶基)-六氫-1H-吡咯啉(21毫克, 0.1毫莫耳)溶於 Et_2O (6毫升)中, 以HCl(氣體)飽和之 Et_2O 加入。溶劑移除, 沉澱物以 Et_2O 碾製(3X), 獲得黃色固體(26毫克, 定量)。熔點 $186-188^{\circ}\text{C}$ 。MS (CI/ NH_3) m/e: 223(M+H)⁺。¹H NMR (D_2O , 300 MHz) δ 2.03-2.18(m, 2H), 2.29-2.41(m, 2H), 2.54-2.64(m, 2H), 2.75-2.84(m, 2H), 3.41-2.51(m, 2H), 2.93-4.02(m, 2H), 7.57(dd, J=8.1, 4.7 Hz, 1H), 8.01(dd, J=8.1, 1.7 Hz, 1H), 8.42(dd, J=4.7, 1.7 Hz, 1H)。C₁₂H₁₆Cl₂N₂之分析計算值:C,55.61; H,6.22; N,10.81。實測值:C,55.21; H,6.25;

五、發明說明(49)

N,10.45。

實例 87a-(5,6-二氯-3-吡啶基)-六氫-1H-吡咯吡啶鹽酸鹽8a. 2,3-二氯-5-碘吡啶

5-氨基-2,3-二氯吡啶(15.0克, 92.0毫莫耳, 依據 V. Koch and S. Schnatterer, Synthesis, 1990, 499-501 製備) 溶於 DMF(30毫升)中, 依據 M. P. Doyle and W.J. Bryker (Journal of Organic Chemistry, 1979, 44, 1572) 之程序接受重氮化條件。溶解之吡啶類似物加入 BF_3 醚酸酯(etherate)複合物(17毫升, 138毫莫耳)在 -15°C 之溶液中。然後亞硝酸第三丁酯於 DMF 中(92毫升)加入, 以溫度不升至高於 -5°C 之速率。在加入完成後, 反應混合物加熱至 5°C , 再攪拌 45 分鐘。戊烷加入, 生成之漿液過濾。濾餅以冷 Et_2O 洗, 固體以空氣乾燥, 獲得淡橙色固體(22.3克)。粗四氟硼酸重氮鹽之樣品(5.1克, 19.5毫莫耳)及 KI(3.5克, 21.4毫莫耳)於 CH_3CN (130毫升)中合併, 在周圍溫度攪拌 18 小時。 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 之 10% 溶液小心地加入, 二相混合物倒於 Et_2O 上, 各相分離。有機相乾燥 (MgSO_4), 濃縮, 殘餘物層析(矽膠; 己烷/ CH_2Cl_2 , 10:1), 獲得白色固體(4.0克, 75%)。熔點 $55-57^\circ\text{C}$ 。 $R_f=0.43$ (己烷/ CH_2Cl_2 , 2:1)。 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8.09(d, $J=1.8$ Hz, 1H), 8.5(d, $J=1.8$ Hz, 1H)。

8b. 7a-(5,6-二氯-3-吡啶基)-六氫-1H-吡咯吡啶

1.7 M tBuLi(4.7毫升, 8.0毫莫耳)於戊烷中之溶液加入 2,3-二氯-5-碘吡啶(得自步驟 8a, 1.0克, 3.65毫莫耳)於

五、發明說明 (50)

Et₂O(15毫升)預先冷卻至-100°C中。在攪拌2分鐘後，過氯酸1,2,3,5,6,7-六氫吡咯啉(1.5克，7.3毫莫耳)加入，反應混合物在-100°C攪拌20分鐘，然後逐漸加熱至-20°C。2N HCl之溶液加入，冷卻浴移除。在加熱至周圍溫度後，反應混合物倒於EtOAc上，各相分離。水相以15% NaOH溶液鹼化，以CH₂Cl₂ (2X)萃取。CH₂Cl₂相合併，乾燥(MgSO₄)，濃縮，殘餘物層析(矽膠；CHCl₃/MeOH，99.5：0.5)，獲得淡黃色油(510毫克，54%)。MS (CI/NH₃) m/e: 257(M+H)⁺。¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 1.59-1.71(m, 2H), 1.80-2.08(m, 6H), 2.64-2.72(m, 2H), 3.11-3.20(m, 2H), 7.99(d, J=2.2 Hz, 1H), 8.36(d, J=2.2 Hz, 1H)。

8c. 7a-(5,6-二氯-3-吡啶基)-六氫-1H-吡咯啉鹽酸鹽

7a-(5,6-二氯-3-吡啶基)-六氫-1H-吡咯啉(得自步驟8b，128毫克，0.50毫莫耳)於Et₂O(8毫升)中成漿液，以HCl(氣體)飽和之Et₂O加入。溶劑移除，固體由MeOH/Et₂O再結晶，獲得白色固體(111毫克，75%)。熔點215-217°C。MS (CI/NH₃) m/e: 257(M+H)⁺。¹H NMR (D₂O, 300 MHz) δ 2.12-2.50(m, 6H), 2.54-2.65(m, 2H), 3.35-3.43(m, 2H), 3.79-3.88(m, 2H), 8.21(d, J=2.4 Hz, 1H), 8.47(d, J=2.4 Hz, 1H)。C₁₂H₁₅Cl₃N₂之分析計算值：C,49.09；H,5.15；N,9.54。實測值：C,49.01；H,5.15；N,9.44。

實例97a-(5-嘧啶基)-六氫-1H-吡咯啉鹽酸鹽9a. 7a-(5-嘧啶基)-六氫-1H-吡咯啉

五、發明說明 (51)

1.7 M tBuLi(1.6毫升, 2.6毫莫耳)於戊烷中之溶液加入5-溴嘧啶(190毫克, 1.2毫莫耳)於Et₂O:THF(1:1, 12毫升)中在-100°C。在攪拌10分鐘後, 過氧酸1,2,3,5,6,7-六氫吡咯啉(500毫克, 2.4毫莫耳)加入反應漿液中, 繼續攪拌30分鐘。然後反應混合物加熱至0°C, 攪拌1小時。2N HCl之溶液加入。反應混合物倒於Et₂O上, 各相分離。水相以15% NaOH溶液鹼化, 以CH₂Cl₂ (2X)萃取。CH₂Cl₂相合併, 乾燥(MgSO₄), 濃縮, 殘餘物層析(矽膠; CHCl₃/MeOH, 98:2), 獲得透明油(40毫克, 18%)。MS (CI/NH₃) m/e: 190(M+H)⁺。¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 1.60-1.73(m, 2H), 1.82-2.11(m, 6H), 2.66-2.75(m, 2H), 3.15-3.21(m, 2H), 8.85(s, 2H), 9.05(s, 1H)。

9b. 5-(7a-六氫-1H-吡咯啉基)嘧啶鹽酸鹽

7a-(5-嘧啶基)-六氫-1H-吡咯啉(得自步驟9a, 33毫克, 0.2毫莫耳)於Et₂O(7毫升)中成漿液, 以HCl(氣體)飽和之HCl加入。溶劑移除, 獲得吸濕性白色固體(23毫克, 60%)。MS (CI/NH₃) m/e: 190(M+H)⁺。¹H NMR (D₂O, 300 MHz) δ 2.13-2.70(m, 8H), 3.38-3.46(m, 2H), 3.81-3.90(m, 2H), 8.99(s, 2H), 9.17(s, 1H)。C₁₁H₁₆ClN₃ · 0.5 HCl之分析計算值:C, 54.16; H, 6.82; N, 17.22。實測值:C, 54.42; H, 7.26; N, 16.95。

實例 107a-(2,6-二氟-3-吡啶基)-六氫-1H-吡咯啉鹽酸鹽10a. 7a-(2,6-二氟-3-吡啶基)-六氫-1H-吡咯啉

2.5 M nBuLi(675微升, 1.7毫莫耳)於己烷中之溶液加入

(請先閱讀背面之注意事項再寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (52)

二異丙基胺(220微升, 1.6毫莫耳)於THF(4.5毫升)中在周圍溫度。在攪拌10分鐘後, 反應混合物冷卻至 -78°C , 2,6-二氟吡啶(145微升, 1.6毫莫耳)加入, 在 -78°C 繼續攪拌1小時。然後過氯酸1,2,3,5,6,7-六氫吡咯啉(500毫克, 2.4毫莫耳)加入, 冷卻浴移除。在加熱至周圍溫度後, 2N HCl之溶液加入, 在反應混合物倒於EtOAc上後, 各相分離。水相以15% NaOH溶液鹼化, 以 CH_2Cl_2 (2X)萃取。 CH_2Cl_2 萃取物合併, 乾燥(MgSO_4), 濃縮, 層析(矽膠; $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$, 98:2), 獲得透明油(180毫克, 50%)。MS (CI/ NH_3) m/e: 225(M+H)⁺。¹H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 1.5-1.63(m, 2H), 1.78-1.89(m, 2H), 1.92-2.10(m, 4H), 2.63-2.70 (m, 2H), 3.08-3.12(m, 2H), 6.72(dd, J=8.1, 3.0 Hz, 1H), 8.33 (dd, J=18.0, 8.1 Hz, 1H)。

10b. 7a-(2,6-二氟-3-吡啶基)-六氫-1H-吡咯啉鹽酸鹽

以HCl(氣體)飽和之 Et_2O 溶液加入7a-(2,6-二氟-3-吡啶基)-六氫-1H-吡咯啉(得自步驟10a, 174毫克, 0.8毫莫耳)於 Et_2O (10毫升)中。漿液過濾, 濾餅以 Et_2O 洗, 獲得白色固體(138毫克, 68%)。熔點 $205-206^{\circ}\text{C}$ 。MS (CI/ NH_3) m/e: 225(M+H)⁺。¹H NMR (D_2O , 300 MHz) δ 2.08-2.21(m, 2H), 2.26-2.40(m, 4H), 2.64-2.73(m, 2H), 3.31-3.40(m, 2H), 3.82-3.90(m, 2H), 7.14(dd, J=8.5, 2.7 Hz, 1H), 8.22-8.30(m, 1H)。 $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{ClF}_2\text{N}_2$ 之分析計算值:C,54.92; H,5.70; N,10.52。實測值:C,55.28; H,5.80; N,10.74。

實例 11

五、發明說明 (53)

7a-(2,6-二氯-3-吡啶基)-六氫-1H-吡咯吡啶鹽酸鹽10a. 7a-(2,6-二氯-3-吡啶基)-六氫-1H-吡咯吡啶

2.5 M nBuLi(675微升, 1.7毫莫耳)於己烷中之溶液加入二異丙基胺(220微升, 1.7毫莫耳)於THF(4.5毫升)中在周圍溫度。在攪拌10分鐘後, 反應混合物冷卻至 -78°C , 2,6-二氯吡啶(237微升, 1.60毫莫耳)加入, 在 -78°C 繼續攪拌1小時。然後過氯酸1,2,3,5,6,7-六氫吡咯吡啶(500毫克, 2.40毫莫耳)加入, 反應混合物在 -78°C 攪拌2小時, 然後加熱至周圍溫度。2N HCl之溶液加入, 然後混合物倒於EtOAc上。各相分離。水相以15% NaOH鹼化, 以 CH_2Cl_2 (2X)萃取。 CH_2Cl_2 萃取物合併, 乾燥(MgSO_4), 濃縮, 殘留物層析(矽膠; $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$, 98:2), 獲得透明油(70.6毫克, 17%)。MS (CI/ NH_3) m/e: 257/259(M+H)⁺。¹H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 1.47-1.61(m, 2H), 1.77-1.90(m, 2H), 2.10-2.25(m, 4H), 2.67-2.75(m, 2H), 3.03-3.11(m, 2H), 7.19(d, J=8.5 Hz, 1H), 8.37(d, J=8.5 Hz, 1H)。

11b. 7a-(2,6-二氯-3-吡啶基)-六氫-1H-吡咯吡啶鹽酸鹽

7a-(2,6-二氯-3-吡啶基)-六氫-1H-吡咯吡啶(得自步驟11a, 62毫克, 0.24毫莫耳)溶於 Et_2O 中, 以HCl(氣體)飽和之 Et_2O 加入。溶劑移除, 沉澱物以 Et_2O 碾製, 獲得白色固體(35.6毫克)。熔點 $212-214^{\circ}\text{C}$ 。¹H NMR (D_2O , 300 MHz) δ 2.02-2.18(m, 2H), 2.28-2.41(m, 2H), 2.52-2.64(m, 2H), 2.72-2.83(m, 2H), 3.41-3.50(m, 2H), 3.92-4.02(m, 2H), 7.60(d, J=8.5 Hz, 1H), 8.00(d, J=8.5 Hz, 1H); MS (CI/ NH_3) m/z:

五、發明說明 (54)

257/259 (M+H)⁺。C₁₂H₁₆ClFN₂之分析計算值:C,49.26; H,4.82, N; 9.57。實測值:C,49.14; H,5.03; N,9.47。

實例 127a-(6-氟-3-吡啶基)-六氫-1H-吡咯啉鹽酸鹽12a. 2-氟-5-硝基吡啶

2-氟-5-硝基吡啶(100克, 0.656莫耳, Aldrich), KF(84.1克, 1.448莫耳), Ph₄PBr(95.3克, 0.227莫耳), 及乙腈(1.5升)合併, 在回流加熱直到無起始物質殘餘為止。體積減少至750毫升, 混合物以2升醚稀釋, 過濾, 濃縮。殘餘物以熱己烷(5×1升)碾製。己烷萃取物合併, 濃縮, 獲得48克(54%)。¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7.15(dd, J=3.6 Hz, 1H), 8.64(m, 1H), 9.15(d, J=1.6 Hz, 1H)。

12b. 5-胺基-2-氟吡啶

2-氟-5-硝基吡啶(52.35克, 368毫莫耳, 得自步驟12a)與5% Pd/C(100毫克)於(100毫升)中合併, 混合物在H₂大氣下攪拌4天。混合物過濾, 濃縮, 殘留物層析(矽膠; EtOAc/己烷, 1:9至1:1), 獲得30.9克(75%)標題化合物:¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 6.74(dd, J=3.6 Hz, 1H), 7.11(m, 1H), 7.26(t, J=1 Hz, 1H); MS (CI/NH₃) m/z: 113(M+H)⁺, 130(M+NH₄)⁺。

12c. 2-氟-5-碘吡啶

5-胺基-2-氟吡啶(990毫克, 8.83毫莫耳, 得自步驟12b)於DME(5毫升)中逐滴加入三氟化硼醚酸二乙酯(1.6毫升, 13.2毫莫耳)在-10°C之溶液中。在攪拌15分鐘後, 亞硝酸

(請先閱讀背面之注意事項再
為本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (55)

第三丁酯於DME中(15毫升)小心地加入反應混合物中，溫度維持低於 -5°C 。在加入完成後，溫度逐漸加熱至 5°C 歷1小時。溶液再冷卻至 -10°C ，殘留物以戊烷(2X)及 Et_2O 碾製，然後所有溶劑在真空中移除。粗四氟硼酸重氮鹽溶於乙腈(50毫升)中，KI(1.6克，9.7毫莫耳)加入，混合物攪拌24小時。10%硫代硫酸鈉之溶液小心地加入，混合物倒於 Et_2O 上，各相分離。有機相乾燥(MgSO_4)，濃縮，殘留物層析(矽膠； EtOAc /己烷，1:20)，獲得白色固體(1.2克，59%)： ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 6.79(dd, $J=8.4, 2.6$ Hz, 1H), 8.04(ddd, $J=8.4, 7.4, 2.6$ Hz, 1H), 8.43(dd, 2.6, 0.7 Hz, 1H)。

12d. 7a-(6-氟-5-吡啶基)-六氫-1H-吡咯啉

2-氟-5-碘吡啶(200微升，0.90毫莫耳)溶於 Et_2O 中，冷卻至 -78°C 。2.5 M $t\text{-BuLi}$ (1.2毫升，1.98毫莫耳)於戊烷中之溶液加入，反應混合物攪拌2分鐘。過氧酸1,2,3,5,6,7-六氫吡咯啉(375毫克，1.80毫莫耳)加入，反應混合物在 -78°C 攪拌10分鐘，然後加熱至 -20°C 。冷卻浴移除，2N HCl加入，混合物以 Et_2O 萃取。各相分離，水相以15% NaOH鹼化，以 CH_2Cl_2 (2X)萃取。 CH_2Cl_2 萃取物合併，乾燥(MgSO_4)，濃縮，殘餘物層析(矽膠； $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ ，98:2)，獲得透明油(75毫克，40%)。 ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 1.58-1.73(m, 2H), 1.79-2.05(m, 6H), 2.64-2.73(m, 2H), 3.12-3.19(m, 2H), 6.82(dd, $J=8.4, 2.7$ Hz, 1H), 7.90(m, 1H), 8.30(dd, $J=1.4, 0.7$ Hz, 1H); MS (CI/ NH_3) m/z : 207(M+H) $^+$ 。

(請先閱讀背面之注意事項再
寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (56)

12e. 7a-(5-氟-3-吡啶基)-六氫-1H-吡咯吡啶鹽酸鹽

7a-(5-氟-3-吡啶基)-六氫-1H-吡咯吡啶(62毫克, 0.24毫莫耳, 得自步驟12d)溶於Et₂O中, 以HCl(氣體)飽和之Et₂O加入。溶劑移除, 沉澱物以Et₂O碾製, 獲得白色固體(57.1毫克, 69%)。熔點168-169°C。¹H NMR (D₂O, 300 MHz) δ 2.13-2.50(m, 6H), 2.58-2.67(m, 2H), 3.34-3.42(m, 2H), 3.78-3.87(m, 2H), 7.24(dd, J=8.8, 2.4, Hz, 1H), 8.13(ddd, J=8.8, 7.2, 2.7 Hz, 1H), 8.36(dd, J=2.7, 1.4 Hz, 1H); MS (CI/NH₃) m/z: 207(M+H)⁺。C₁₂H₁₆ClFN₂之分析計算值C:59.38; H,6.64; N,11.54。實測值:C,59.51; H,6.52; N,11.30。

實例 137a-(3-乙基-5-異噁唑基)-六氫-1H-吡咯吡啶鹽酸鹽13a. 7a-乙炔基-六氫-1H-吡咯吡啶

過氧酸1,2,3,5,6,7-六氫吡咯吡啶(1.0克, 4.8毫莫耳)加入0.5 M溴化乙炔基鎂(29毫升, 14.3毫莫耳)於THF中在室溫之溶液內。反應混合物攪拌45分鐘, 15% NaOH溶液加入。漿液以鹽水:水(1:1)稀釋, 以CH₂Cl₂ (3X)萃取。有機相合併。乾燥(MgSO₄), 濃縮, 層析(矽膠; CHCl₃/MeOH, 90:10), 獲得琥珀色油(463毫克, 71%): ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 1.75-2.06(m, 6H), 2.14-2.23(m, 2H), 2.33(s, 1H), 2.53-2.62(m, 2H), 3.22-3.28(m, 2H); MS (CI/NH₃) m/z: 136(M+H)⁺。

13b. 7a-(3-乙基-5-異噁唑基)-六氫-1H-吡咯吡啶

硝基丙烷(0.475毫升, 5.29毫莫耳)及苯基異氰酸酯(1.0

五、發明說明(57)

毫升，9.5毫莫耳)溶於苯(10毫升)中，加入含有7a-乙炔基-六氫-1H-吡咯吡(358毫克，2.65毫莫耳，得自步驟13a)之燒瓶中。溶液在周圍溫度攪拌1小時，在回流攪拌5小時。混合物冷卻，過濾，濃縮，以EtOAc稀釋。溶液以6N HCl萃取。水相以15% NaOH作成鹼性，以二氯甲烷萃取。有機萃取物合併，乾燥(MgSO₄)，濃縮。殘留物層析(矽膠；CHCl₃/MeOH，98：2)，獲得琥珀色油(274毫克，50%)。¹H NMR (CDCl₃，300 MHz) δ 1.25(t, J=7.5 Hz, 3H), 1.75-1.92(m, 6H), 2.15-2.25(m, 2H), 2.60-2.69(m, 4H), 3.13-3.20(m, 2H), 5.98(s, 1H); MS (CI/NH₃) m/z: 207(M+H)⁺。

13c. 7a-(3-乙基-5-異噁唑基)-六氫-1H-吡咯吡鹽酸鹽

7a-(3-乙基-5-異噁唑基)-六氫-1H-吡咯吡(265毫克，1.30毫莫耳，得自步驟13b)溶於Et₂O中，以HCl(氣體)飽和之Et₂O加入。溶劑移除，沉澱物由甲醇/乙醇中再結晶，獲得標題化合物，呈白色固體：熔點139-140°C。¹H NMR (D₂O, 300 MHz) δ 1.23(t, J=7.5 Hz, 3H), 2.17-2.40(m, 6H), 2.58-2.75(m, 4H), 3.29-3.38(m, 2H), 3.69-3.77(m, 2H), 6.64(s, 1H); MS (CI/NH₃) m/z: 207(M+H)⁺; C₁₂H₁₈N₂O · HCl之分析計算值：C,59.38; H,7.89; N,11.54。實測值：C,59.44; H,7.94; N,11.48。

實例147a-(3-丙基-5-異噁唑基)-六氫-1H-吡咯吡鹽酸鹽14a. 7a-(3-丙基-5-異噁唑基)-六氫-1H-吡咯吡

硝基丁烷(0.705毫升，6.66毫莫耳)及苯基異氰酸酯(1.50

(請先閱讀背面之注意事項再
寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (58)

毫升，13.3毫莫耳)溶於苯(13.5毫升)中，加入含有7a-乙炔基-六氫-1H-吡咯啉(450毫克，3.33毫莫耳，得自步驟13a)之燒瓶中。溶液在周圍溫度攪拌1小時，在回流攪拌5小時。混合物冷卻，過濾，濃縮，以EtOAc稀釋。溶液以6N HCl萃取。水相以15% NaOH作成鹼性，以二氯甲烷萃取。有機萃取物合併，乾燥(MgSO₄)，濃縮，殘餘物層析(矽膠；CHCl₃/MeOH，98：2)，獲得琥珀色油(392毫克，53%)。¹H NMR (CDCl₃，300 MHz) δ 0.97(t, J=7.5 Hz, 3H), 1.61-1.92(m, 8H), 2.15-2.26(m, 2H), 2.55-2.69(m, 4H), 3.13-3.20(M, 2H), 5.96(s, 1H); MS (CI/NH₃) m/z: 207(M+H)⁺。

14b. 7a-(3-丙基-5-異噁唑基)-六氫-1H-吡咯啉鹽酸鹽

7a-(3-丙基-5-異噁唑基)-六氫-1H-吡咯啉(265毫克，1.30毫莫耳，得自步驟14a)溶於Et₂O中，以HCl(氣體)飽和之Et₂O加入。溶劑移除，沉澱物以Et₂O碾製，乾燥，獲得標題化合物，呈自由流動白色粉末。熔點97-98°C。MS (NH₃/CI): m/z 207(M+H)⁺。¹H NMR (D₂O, 300 MHz) δ 0.92(t, J=7.5 Hz, 3H), 1.63-1.75(m, 2H), 2.20-2.40(m, 6H), 2.59-2.71(m, 4H), 3.30-3.38(m, 2H), 3.70-3.78(m, 2H), 6.65(s, 1H); MS (CI/NH₃) m/z: 221(M+H)⁺。C₁₃H₂₀N₂O · HCl之分析計算值:C,59.38; H,7.89; N,11.54。實測值:C,59.44; H,7.94; N,11.48。

實例 157a-(3-苯甲基-5-異噁唑基)-六氫-1H-吡咯啉鹽酸鹽15a. 2-苯基硝基乙烯

苯甲醛(10.0克，94.2毫莫耳)及硝基甲烷(5.1毫升，94.2

五、發明說明 (59)

毫莫耳) 溶於 MeOH 中，溶液冷卻至 -18°C ，NaOH(3.9 克，98.9 毫莫耳) 於水溶液(80 毫升) 中加入，溫度維持低於 -10°C 。混合物在 0°C 攪拌 2 小時，然後在 5°C 貯存過夜。然後溶液倒入攪拌酸(200 毫升濃 HCl/300 毫升 H_2O) 中。收集沉澱物，清洗，由 EtOH 再結晶，獲得標題化合物，呈淡橙色針狀物(5.15 克，37%)。

15b. 2-苯基硝基乙烷

2-苯基硝基乙烯(5.12 克，34.3 毫莫耳，得自步驟 15a) 溶於 $\text{CHCl}_3/i\text{-PrOH}$ (410 : 85 毫升) 中， SiO_2 (51.4 克) 加入。NaBH₄(5.2 克，137 毫莫耳) 逐份加入，混合物在室溫攪拌 90 分鐘。HCl(0.5 N，100 毫升) 加入，混合物攪拌 30 分鐘。各層分離，水相以二氯甲烷萃取。有機層合併，乾燥(MgSO_4)，濃縮，殘餘物在矽膠上層析(以醚；己烷 1 : 30 溶離)，獲得標題化合物，呈油狀物(3.89 克，75%)。

15c. 7a-(3-苯甲基-5-異噁唑基)-六氫-1H-吡咯啉

2-苯基硝基乙烷(895 毫克，5.92 毫莫耳，得自步驟 15b) 及苯基異氰酸酯(1.3 毫升，11.8 毫莫耳) 溶於苯(12 毫升) 中，加入含有 7a-乙炔基-六氫-1H-吡咯啉(400 毫克，2.96 毫莫耳，得自步驟 13a) 之燒瓶中。溶液在回流攪拌 5 小時，冷卻，在室溫攪拌 48 小時。混合物過濾，以 6N HCl 萃取。水相以 15% NaOH 作成鹼性，以二氯甲烷萃取。有機萃取物合併，乾燥(MgSO_4)，濃縮，殘餘物層析(矽膠； $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ ，99 : 1)，獲得琥珀色油(415 毫克，52%)。¹H NMR (CDCl_3 ，300 MHz) δ 1.71-1.92(m, 6H), 2.11-2.23(m,

(請先閱讀背面之注意事項再為本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(60)

2H), 2.58-2.66(m, 2H), 3.08-3.15(m, 2H), 3.95(s, 2H), 5.87(s, 1H), 7.20-7.34(m, 5H); MS (CI/NH₃) m/z: 269(M+H)⁺。

15d. 7a-(3-苯甲基-5-異噁唑基)-六氫-1H-吡咯吡啶鹽酸鹽

7a-(3-苯甲基-5-異噁唑基)-六氫-1H-吡咯吡啶(407毫克, 1.52毫莫耳, 得自步驟15c)溶於Et₂O中, 以HCl(氣體)飽和之Et₂O加入。溶劑移除, 沉澱物由MeOH再結晶, 乾燥, 獲得標題化合物, 呈白色針狀物: 熔點126-127°C。¹H NMR (D₂O, 300 MHz) δ 2.17-2.36(m, 6H), 2.53-2.62(m, 2H), 3.28-3.36(m, 2H), 3.67-3.75(m, 2H), 4.08(s, 2H), 6.57(s, 1H), 7.34-7.45(m, 5H); MS (CI/NH₃) m/z: 269(M+H)⁺; C₁₇H₂₀N₂O

HCl之分析計算值:C,66.99; H,6.94; N,9.19。實測值:C,66.99; H,6.87; N,9.09。

實例167a-(3-吡啶基-5-羥基)-六氫-1H-吡咯吡啶鹽酸鹽16a. 3-苯甲基氧基-5-溴吡啶

氫化鈉(60%於礦油中, 40.9克, 1.0莫耳)於DMF(800毫升)中冷卻至0°C, 苯甲醇(105毫升, 1.0莫耳)緩慢加入。在周圍溫度攪拌1小時後, 3,5-二溴吡啶(200.4克, 846毫莫耳)加入, 混合物攪拌16小時。飽和之NH₄Cl溶液(500毫升)加入, 然後水(400毫升)加入, 混合物以Et₂O(5×300毫升)萃取。合併之Et₂O萃取物以50%鹽水(6×300毫升)洗, 乾燥(MgSO₄), 濃縮, 殘餘物由Et₂O再結晶, 獲得白色固體(161克, 72%): ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 5.10(s, 2H), 7.50-7.35(m, 6H), 8.37-8.27(m, 2H); MS (CI/NH₃) m/z: 264/

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明(61)

266(M+H)⁺。

16b. 7a-(3-吡啶基-5-苯甲氧基)-六氫-1H-吡咯吡

3-苯甲氧基-5-溴吡啶(1.18克, 4.47毫莫耳)溶於Et₂O中, 冷卻至-78°C。2.5 M t-BuLi(5.8毫升, 9.83毫莫耳)於戊烷中之溶液加入, 反應混合物攪拌10分鐘。過氯酸1,2,3,5,6,7-六氫吡咯吡(1.4克, 6.70毫莫耳)加入, 反應混合物在-78°C攪拌3小時, 然後加熱至-20°C, 攪拌2小時。冷卻浴移除, 2N HCl加入, 混合物以Et₂O萃取。各相分離, 水相以15% NaOH鹼化, 以CH₂Cl₂ (2X)萃取。CH₂Cl₂萃取物合併, 乾燥(MgSO₄), 濃縮, 殘餘物層析(矽膠; CHCl₃/MeOH, 98:2), 獲得透明油(286毫克, 22%); 熔點45-49°C。¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 1.58-1.69(m, 2H), 1.78-1.83(m, 2H), 1.89-2.03(m, 4H), 2.63-2.72(m, 2H), 3.05-3.18(m, 2H), 5.12(s, 2H), 7.31-7.54(m, 6H), 8.17(d, J=3.0 Hz, 1H), 8.29(d, J=1.7 Hz, 1H); MS (CI/NH₃) m/z: 295(M+H)⁺。

16c. 7a-(3-吡啶基-5-羥基)-六氫-1H-吡咯吡

7a-(3-吡啶基-5-苯甲氧基)-六氫-1H-吡咯吡(260毫克, 0.88毫莫耳, 得自步驟16b)溶於甲醇(9毫升)中, 10% Pt/C(35毫克)加入, 混合物在1 atm之H₂下攪拌16小時。催化劑移除, 濾液濃縮, 殘餘物層析(矽膠; CHCl₃/MeOH/0.5% NH₄OH, 90:10:0至90:10:0.5), 獲得標題化合物, 呈白色固體(114毫克, 63%)。¹H NMR (D₂O, 300 MHz) δ 2.07-2.40(m, 6H), 2.49-2.58(m, 2H), 3.26-3.34(m, 2H), 3.71-3.80(m, 2H), 7.00(dd, J=2.4, 2.0 Hz, 1H), 7.80(d, J=2.0 Hz,

五、發明說明 (62)

1H), 7.85(d, J=2.4 Hz, 1H); MS (CI/NH₃) m/z: 205(M+H)⁺。

16d. 7a-(3-吡啶基-5-羥基)-六氫-1H-吡咯吡啶鹽酸鹽

7a-(3-吡啶基-5-羥基)-六氫-1H-吡咯吡啶(150毫克, 0.56毫莫耳, 得自步驟16c)溶於二氯甲烷中, 以HCl(氣體)飽和之Et₂O加入。溶劑移除, 固體乾燥, 獲得標題化合物, 呈白色粉末(114毫克, 91%): 熔點175-180°C(分解); ¹H NMR (D₂O, 300 MHz) δ 2.11-2.63(m, 8H), 3.35-3.44(m, 2H), 3.80-3.89(m, 2H), 7.66(dd, J=2.4, 2.0 Hz, 1H), 8.23(d, J=2.4 Hz, 1H), 8.29(d, J=2.0 Hz, 1H); MS (CI/NH₃) m/z: 205 (M+H)⁺。C₁₂H₁₆N₂O HCl之分析計算值:C,53.40; H,6.65; N,10.38。實測值:C,53.55; H,6.62; N,10.24。

實例 177a-(5-溴-3-吡啶基)-六氫-1H-吡咯吡啶鹽酸鹽17a. 7a-(5-溴-3-吡啶基)-六氫-1H-吡咯吡啶

3,5-二溴吡啶(500毫克, 2.11毫莫耳, Aldrich)溶於Et₂O中, 冷卻至-95°C。2.5 M t-BuLi(1.7 M於戊烷中, 2.7毫升, 4.64毫莫耳)於戊烷中之溶液逐滴加入。過氯酸1,2,3,5,6,7-六氫吡咯吡啶(663毫克, 3.2毫莫耳)加入, 反應混合物攪拌, 加熱至-10°C, 攪拌2小時。冷卻浴移除, 2N HCl加入, 各相分離。水相以15% NaOH鹼化, 以CH₂Cl₂(2X)萃取。CH₂Cl₂萃取物合併, 乾燥(MgSO₄), 濃縮, 殘餘物層析(矽膠; CHCl₃/MeOH, 98:2), 獲得透明油(160毫克, 28%)。 ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 1.57-1.71(m, 2H), 1.79-2.04(m, 6H), 2.62-2.73(m, 2H), 3.11-3.20(m, 2H), 8.04

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (63)

(dd, $J=2.0, 2.0$ Hz, 1H), 8.46(d, $J=2.0$ Hz, 1H), 8.58(d, $J=2.0$ Hz, 1H); MS (CI/NH₃) m/z : 267/269(M+H)⁺。

17b. 7a-(5-溴-3-吡啶基)-六氫-1H-吡咯啉鹽酸鹽

7a-(5-溴-3-吡啶基)-六氫-1H-吡咯啉(107毫克, 0.52毫莫耳, 得自步驟16c)溶於二氯甲烷中, 以HCl(氣體)飽和之Et₂O加入。溶劑移除, 固體由MeOH, /Et₂O結晶, 乾燥, 獲得標題化合物, 呈灰白色粉末(118毫克)。熔點192-194°C。¹H NMR (D₂O, 300 MHz) δ 2.13-2.51(m, 6H), 2.57-2.66(m, 2H), 3.36-3.44(m, 2H), 3.81-3.89(m, 2H), 8.22(s, 1H), 8.65(s, 1H), 8.72(s, 1H); MS (CI/NH₃) m/z : 267/269(M+H)⁺。C₁₂H₁₅BrN₂ · HCl之分析計算值:C,47.47; H,5.31; N,9.23。實測值:C,47.40; H,5.22; N,8.98。

實例 187a-(6-氟-5-甲基-3-吡啶基)-六氫-1H-吡咯啉鹽酸鹽18a. 2-氟-3-甲基-5-硝基吡啶

2-氟-3-甲基-5-硝基吡啶(15克, 86.9毫莫耳; 得自Maybridge Chemical Co.), KF(12克, 258毫莫耳), 及溴化四苯基鎂(20克, 47.7毫莫耳; Aldrich)於200毫升乙腈中合併, 在回流加熱4天。混合物以Et₂O(500毫升)稀釋, 過濾, 濾液濃縮。殘餘物以熱己烷(4×200毫升)碾製, 己烷溶液合併, 濃縮, 獲得標題化合物, 呈固體(8.4克, 60%)。¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 2.42(s, 3H), 8.43(m, 1H), 8.95(dd, $J=1.6$ Hz, 1H); MS (CI/NH₃) m/z : 157(M+H)⁺。

18b. 5-胺基-2-氟-3-甲基吡啶

五、發明說明 (64)

2-氟-3-甲基-5-硝基吡啶(8.2克, 毫莫耳)與5% Pd/c(100毫克)於EtOH(100毫升)中合併, 在H₂大氣下16小時。混合物過濾, 濃縮, 粗產物層析(矽膠; CHCl₃/MeOH, 99:1至96:4), 獲得固體(5.2克, 78%): ¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 2.10(s, 3H), 5.11(brs, 2H), 6.95(dd, J=8.14 Hz, 1H), 7.26(t, J=2.72 Hz, 1H); MS (CI/NH₃) m/z: 127(M+H)⁺, 144 (M+NH₄)⁺。

18c. 2-氟-5-碘-3-甲基吡啶

5-胺基-2-氟-3-甲基吡啶(397毫克, 3.1毫莫耳)於DMF(1.7毫升)中逐滴加入三氟化硼醚酸二乙酯(5.8微升, 4.6毫莫耳)於DMF(6毫升)中在-17°C之溶液內。在攪拌15分鐘後, 亞硝酸第三丁酯(442微升, 3.7毫莫耳)小心地加入反應混合物中, 溫度維持低於-5°C。在加入完成後, 溫度逐漸加熱至5°C歷1小時。再冷卻至-17°C後, 戊烷加入, 然後傾析。淡橙色固體以戊烷(2X)及Et₂O (2X)碾製, 然後溶劑以正N₂壓移除, 獲得淡橙色固體。粗四氟硼酸重氮鹽溶於乙腈(6毫升)中, KI(570毫克, 3.4毫莫耳)在-10°C加入。反應混合物逐漸加熱至周圍溫度, 攪拌過夜。10%硫代硫酸鈉溶液小心地加入反應混合物中, 然後倒於Et₂O上, 各相分離。有機相乾燥(MgSO₄), 濃縮, 殘餘物層析(矽膠; EtOAc/己烷, 1:50), 獲得白色固體(500毫克, 68%): ¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 2.21 (s, 3H), 8.21(m, 1H), 8.27(m, 1H)。

18d. 7a-(6-氟-5-甲基-3-吡啶基)-六氫-1H-吡咯嘧

(請先閱讀背面之注意事項再寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (65)

2-氟-5-碘-3-甲基吡啶(200毫克, 0.84毫莫耳)溶於Et₂O中, 冷卻至-95°C。2.5 M t-BuLi(1.7 M於戊烷中, 1.1毫升, 1.80毫莫耳)於戊烷中之溶液逐滴加入。過氯酸1,2,3,5,6,7-六氫吡咯啉(265毫克, 1.26毫莫耳)加入, 反應混合物加熱至-10°C, 攪拌2小時。冷卻浴移除, 2N HCl加入, 各相分離。水相以15% NaOH鹼化, 以CH₂Cl₂ (2X)萃取。CH₂Cl₂萃取物合併, 乾燥(MgSO₄), 濃縮, 殘餘物層析(矽膠; CHCl₃/MeOH, 99:1), 獲得標題化合物, 呈油狀物(123毫克, 67%)。¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 1.55-1.71(m, 2H), 1.78-2.04(m, 6H), 2.26(s, 3H), 2.64-2.72(m, 2H), 3.11-3.18(m, 2H), 7.70(m, 1H), 8.09(m, 1H); MS (CI/NH₃) m/z: 221(M+H)⁺。

18e. 7a-(6-氟-5-甲基-3-吡啶基)-六氫-1H-吡咯啉鹽酸鹽

7a-(6-氟-5-甲基-3-吡啶基)-六氫-1H-吡咯啉(115毫克, 0.52毫莫耳, 得自步驟18d)溶於Et₂O中, 以HCl(氣體)飽和之Et₂O加入。溶劑移除, 固體由MeOH/Et₂O結晶, 乾燥, 獲得標題化合物(白色針狀物, 92毫克, 69%): 熔點170-171°C; ¹H NMR (D₂O, 300 MHz) δ 2.12-2.46(m, 9H), 2.56-2.66(m, 2H), 3.32-3.41(m, 2H), 3.77-3.86(m, 2H), 7.94(m, 1H), 8.14(m, 1H); MS (CI/NH₃) m/z: 221(M+H)⁺; MS(CI/NH₃) m/z: 221 (M+H⁺)。C₁₃H₁₇FN₂ · HCl之分析計算值:C,60.82; H,7.07; N,10.91。實測值:C,60.83; H,6.80; N,10.63。

實例 197a-(6-氟-5-甲基-3-吡啶基)-六氫-1H-吡咯啉鹽酸鹽

五、發明說明 (66)

19a. 5-胺基-2-氯-3-甲基吡啶

2-氯-3-甲基-5-硝基吡啶(15克, 86.9毫莫耳; 得自 Maybrideg Chemical Co.)溶於H₂O/AcOH(5:1, 60毫升)之溶液中。鐵粉加入反應混合物中, 溫度維持低於40°C, 混合攪拌5小時。混合物經celite過濾, 水濾液以EtOAc (4X)萃取。濾餅以EtOAc洗, EtOAc溶液合併, 乾燥(MgSO₄), 濃縮, 層析(矽膠; CHCl₃/MeOH, 98:2), 獲得橙色固體(2.3克, 89%)。¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz) δ 2.25(s, 3H), 7.01(d, J=2.0 Hz, 1H), 7.58(d, J=2.0 Hz, 1H); MS (CI/NH₃) m/z: 243/245(M+H)⁺。

19b. 2-氯-5-碘-3-甲基吡啶

5-胺基-2-氯-3-甲基吡啶(2.3克, 16.3毫莫耳)於DMF(9.0毫升)中逐滴加入三氟化硼醚酸二乙酯(3.0毫升, 24.4毫莫耳)於DMF(30.5毫升)中在-17°C之溶液內。在攪拌15分鐘後, 亞硝酸第三丁酯(442微升, 3.7毫莫耳)於DMF(30.5毫升)中小心地加入反應混合物中, 溫度維持低於-5°C。在加入完成後, 溫度逐漸加熱至5°C歷1小時。混合物再冷卻至-17°C後, 戊烷加入, 然後傾析。固體以戊烷(3X)及Et₂O (3X)碾製, 然後溶劑以正N₂壓移除。粗四氟硼酸重氮鹽溶於乙腈(15毫升)中, KI(3.0克, 17.9毫莫耳)在-10°C加入。反應混合物逐漸加熱至周圍溫度, 攪拌過夜。10%硫酸鈉溶液小心地加入反應混合物中, 然後倒於Et₂O上, 各相分離, 有機相乾燥(MgSO₄), 濃縮, 殘餘物層析(矽膠; EtOAc/己烷, 1:50), 獲得白色固體(3.42克,

(請先閱讀背面之注意事項再
為本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (67)

83%) : ^1H NMR (CD_3OD , 300 MHz) δ 2.34(s, 3H), 8.09(d, $J=2.2$ Hz, 1H), 8.43(d, $J=2.2$ Hz, 1H)。

19c. 7a-(6-氯-5-甲基-3-吡啶基)-六氫-1H-吡咯吡

2-氯-5-碘-3-甲基吡啶(1.0克, 3.94毫莫耳)溶於 Et_2O 中, 冷卻至 -95°C 。2.5 M t-BuLi(1.7 M於戊烷中, 5.1毫升, 7.67毫莫耳)於戊烷中之溶液逐滴加入。過氯酸1,2,3,5,6,7-六氫吡咯吡(1.2克, 5.92毫莫耳)加入, 反應混合物加熱至 -10°C , 攪拌2小時。冷卻浴移除, 2N HCl加入, 各相分離。水相以15% NaOH鹼化, 以 CH_2Cl_2 (2X)萃取。 CH_2Cl_2 萃取物合併, 乾燥(MgSO_4), 濃縮, 殘餘物層析(矽膠; $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$, 99:1), 獲得標題化合物(694毫克, 74%)。熔點 $31-33^\circ\text{C}$; ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 1.56-1.70(m, 2H), 1.78-2.05(m, 6H), 2.36(s, 3H), 2.64-2.72(m, 2H), 3.11-3.18(m, 2H), 7.67(d, $J=2.0$ Hz, 1H), 8.29(d, $J=2.0$ Hz, 1H); MS (CI/ NH_3) m/z: 237/ 239(M+H) $^+$ 。

19d. 7a-(6-氯-5-甲基-3-吡啶基)-六氫-1H-吡咯吡鹽酸鹽

7a-(6-氯-5-甲基-3-吡啶基)-六氫-1H-吡咯吡(245毫克, 1.03毫莫耳)溶於 Et_2O 中, 以HCl(氣體)飽和之 Et_2O 加入。溶劑移除, 固體由 $\text{MeOH}/\text{Et}_2\text{O}$ 結晶, 乾燥, 獲得標題化合物, 呈白色片狀: 熔點 $179-180^\circ\text{C}$; ^1H NMR (D_2O , 300 MHz) δ 2.14-2.48(m, 9H), 2.56-2.65(m, 2H), 3.34-3.42(m, 2H), 3.79-3.87(m, 2H), 7.89(d, $J=3.0$ Hz, 1H), 8.33(d, $J=3.0$ Hz, 1H); MS (CI/ NH_3) m/z: 237/239(M+H) $^+$; MS (CI/ NH_3) m/z: 237 (M+H) $^+$ 。C₁₃H₁₇ClN₂·HCl之分析計算值:C, 55.67; H, 6.54;

五、發明說明 (68)

N,9.99。實測值:C,55.90; H,6.57; N,9.76。

實例 207a-(6-甲基-3-吡啶基)-六氫-1H-吡咯吡啶鹽酸鹽20a. 5-胺基-2-甲基吡啶

2-甲基-5-硝基吡啶(1.4克, 10毫莫耳)及10% Pd/C(200毫克)於MeOH(40毫升)中合併, 在H₂大氣下攪拌18小時。反應混合物經celite過濾, 濃液濃縮。殘餘物層析(矽膠; CHCl₃/MeOH, 95:5), 獲得標題化合物(845毫克, 77%):
¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz) δ 2.35(s, 3H), 6.97-7.06(m, 2H), 7.85(d, J=2.5 Hz, 1H)。

20b. 5-碘-2-甲基吡啶

5-胺基-2-甲基吡啶(825毫克, 7.6毫莫耳)於DME(4.0毫升)中逐滴加入三氟化硼醚酸二乙酯(1.4毫升, 11.4毫莫耳)於DME(14.5毫升)中在-17°C之溶液內。在攪拌15分鐘後, 亞硝酸第三丁酯(1.1毫升, 9.2毫莫耳)於DME(14.5毫升)中小心地加入反應混合物中, 溫度維持低於-5°C。在加入完成後, 溫度逐漸加熱至5°C歷1小時。再冷卻至-17°C後, 戊烷加入, 然後傾析。固體以戊烷(2X)及Et₂O (2X)碾製, 然後溶劑以正N₂壓移除。粗四氟硼酸重氮鹽溶於乙腈(15毫升)中, KI(1.4克, 8.4毫莫耳)在-10°C加入。反應混合物逐漸加熱至周圍溫度, 攪拌過夜。10%硫代硫酸鈉溶液小心地加入反應混合物中, 然後倒於Et₂O上, 各相分離, 有機相乾燥(MgSO₄), 濃縮, 殘餘物層析(矽膠; EtOAc/己烷, 1:15), 獲得淡白色固體(315毫克, 83%):

五、發明說明 (69)

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 2.50(s, 3H), 6.97(d, $J=8.1$ Hz, 1H), 7.86(dd, $J=8.1, 2.0$ Hz, 1H), 8.70(d, $J=2.0$ Hz, 1H); MS (CI/ NH_3) m/z : 220(M+H) $^+$ 。

20c. 7a-(6-甲基-3-吡啶基)-六氫-1H-吡咯啉

5-碘-2-甲基吡啶(345毫克, 1.39毫莫耳)溶於 Et_2O 中, 冷卻至 -95°C 。2.5 M $t\text{-BuLi}$ (1.7 M於戊烷中, 1.8毫升, 3.06毫莫耳)於戊烷中之溶液逐滴加入。過氯酸1,2,3,5,6,7-六氫吡咯啉(435毫克, 2.1毫莫耳)加入, 反應混合物加熱至 -10°C , 攪拌2小時。冷卻浴移除, 2N HCl加入, 各相分離。水相以15% NaOH鹼化, 以 CH_2Cl_2 (2X)萃取。 CH_2Cl_2 萃取物合併, 乾燥(MgSO_4), 濃縮, 殘餘物層析(矽膠; $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$, 95:5), 獲得標題化合物, 呈油狀物(126毫克, 45%)。 ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 1.57-1.71(m, 2H), 1.77-2.05(m, 6H), 2.52(s, 3H), 2.64-2.72(m, 2H), 3.12-3.19(m, 2H), 7.05(d, $J=8.1$ Hz, 1H), 7.71(dd, $J=8.1, 2.6$ Hz, 1H), 8.56(d, $J=2.6$ Hz, 1H); MS (CI/ NH_3) m/z : 203 (M+H) $^+$ 。

20d. 7a-(6-甲基-3-吡啶基)-六氫-1H-吡咯啉二鹽酸鹽

7a-(6-甲基-3-吡啶基)-六氫-1H-吡咯啉(115毫克, 0.57毫莫耳)溶於 Et_2O 中, 以HCl(氣體)飽和之 Et_2O 加入。溶劑移除, 固體由 $\text{MeOH}/\text{Et}_2\text{O}$ 結晶, 乾燥, 獲得標題化合物, 呈自由流動之白色粉末: 熔點 $205\text{-}208^\circ\text{C}$; ^1H NMR (D_2O , 300 MHz) δ 2.14-2.49(m, 6H), 2.57-2.66(m, 5H), 3.34-3.42(m, 2H), 3.78-3.87(m, 2H), 7.56(d, $J=8.1$ Hz, 1H), 8.05(dd, $J=8.1, 2.7$ Hz, 1H), 8.61(d, $J=2.7$ Hz, 1H); MS (CI/ NH_3) m/z : 203

五、發明說明(70)

(M+H)⁺; MS (CI/NH₃) m/z: 203 (M+H⁺)。C₁₃H₁₈N₂ · 2 HCl之分析計算值:C,53.91; H,7.52; N,9.67。實測值:C,53.80; H,7.46; N,9.68。

實例 217a-(5-甲基-3-吡啶基)-六氫-1H-吡咯吡啶鹽酸鹽21a. 7a-(5-甲基-3-吡啶基)-六氫-1H-吡咯吡啶

7a-(6-氯-5-甲基-3-吡啶基)-六氫-1H-吡咯吡啶(274毫克, 1.16毫莫耳, 得自實例19c)及LAH(1.0 M於THF中, 1.2毫升, 1.16毫莫耳)加入THF(4.5毫升)中, 混合物在室溫攪拌4小時。其他量之LAH(1.0 M於THF中, 1.2毫升, 1.16毫莫耳)加入, 反應混合物攪拌過夜。其他量之LAH(2當量)加入, 反應混合物在室溫攪拌24小時, 在80°C攪拌5小時。反應以10% K₂CO₃溶液淬火, 生成之漿液過濾。濾液以EtOAc及15% NaOH稀釋, 各相分離。水相以二氯甲烷萃取, 所有有機溶液合併, 乾燥, 濃縮。殘餘物層析(矽膠; CHCl₃/MeOH, 98:2), 獲得標題化合物, 呈油狀物(116毫克, 49%): ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 1.57-1.71(m, 2H), 1.77-2.06(m, 6H), 2.32(s, 3H), 2.66-2.74(m, 2H), 3.12-3.19(m, 2H), 7.63(s, 1H), 8.24(s, 1H), 8.50(s, 1H); MS (CI/NH₃) m/z: 203(M+H)⁺。

21b. 7a-(5-甲基-3-吡啶基)-六氫-1H-吡咯吡啶鹽酸鹽

7a-(5-甲基-3-吡啶基)-六氫-1H-吡咯吡啶(109毫克, 0.54毫莫耳)溶於Et₂O中, 以HCl(氣體)飽和之Et₂O加入。溶劑移除, 固體以Et₂O碾製, 乾燥, 獲得標題化合物, 呈白色粉

五、發明說明(71)

末(112毫克, 87%); 熔點 153-154°C; $^1\text{H NMR}$ (D_2O , 300 MHz) δ 2.12-2.49(m, 9H), 2.57-2.66(m, 2H), 3.34-3.43(m, 2H), 3.79-3.87(m, 2H), 7.90(s, 1H), 8.46(s, 1H), 8.52(s, 1H); MS (CI/ NH_3) m/z: 203(M+H) $^+$; MS (CI/ NH_3) m/z: 203(M+H) $^+$, 220 (M+ NH_4^+)。C₁₃H₁₈N₂ · 1.4 HCl之分析計算值:C,61.63; H,7.72; N,11.06。實測值:C,61.82; H,7.89; N,11.00。

實例 227a-(5-溴-6-氟-3-吡啶基)-六氫-1H-吡咯吡啶鹽酸鹽22a. 7a-(5-溴-6-氟-3-吡啶基)-六氫-1H-吡咯吡啶

n-BuLi(2.5 M於己烷中, 0.252毫升, 0.63毫莫耳)加入二異丙基胺(0.082毫升, 0.63毫莫耳)於THF中, 在室溫攪拌10分鐘, 然後冷卻至-78°C。7a-(6-氟-3-吡啶基)-六氫-1H-吡咯吡啶(123毫克, 0.60毫莫耳, 得自實例12d)及1,2-二溴-1,1,2,2-四氫乙烷(0.215毫升, 1.80毫莫耳)加入。混合物緩慢加熱至室溫, 攪拌過夜。反應以2N HCl淬火, 混合物以Et₂O洗。水層以15% NaOH鹼化, 以二氯甲烷萃取。有機萃取物合併, 乾燥(MgSO₄), 濃縮, 殘留物層析(矽膠; CHCl₃/MeOH, 99:1), 獲得標題化合物, 呈油(64毫克, 37%)。 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 1.59-1.71(m, 2H), 1.79-2.06(m, 6H), 2.64-2.72(m, 2H), 3.12-3.19(m, 2H), 8.14(dd, J=8.8, 2.2 Hz, 1H), 8.19(dd, J=2.2, 1.2 Hz, 1H); MS (CI/ NH_3) m/z: 285/287(M+H) $^+$ 。

22b. 7a-(5-溴-6-氟-3-吡啶基)-六氫-1H-吡咯吡啶鹽酸鹽

7a-(5-溴-6-氟-3-吡啶基)-六氫-1H-吡咯吡啶溶於Et₂O中, 以

五、發明說明 (72)

HCl(氣體)飽和之Et₂O加入。溶劑移除，固體以Et₂O碾製，乾燥，獲得標題化合物，呈白色粉末(59毫克，87%)：熔點213-215°C。¹H NMR (D₂O, 300 MHz) δ 2.15-2.49(m, 6H), 2.56-2.65(m, 2H), 3.34-3.42(m, 2H), 3.78-3.87(m, 2H), 8.31(dd, J=2.4, 1.0 Hz, 1H), 8.38(dd, J=7.8, 2.4 Hz, 1H); MS (CI/NH₃) m/z: 285/287(M+H)⁺; MS (CI/NH₃): m/z 285/287 (M+H)⁺。C₁₂H₁₄BrFN₂·HCl之分析計算值：C,44.81; H,4.70; N,8.71。實測值：C,45.04; H,4.25; N,8.48。

實例 237a-(5-氟-6-氟-3-吡啶基)-六氫-1H-吡咯啉鹽酸鹽7a-(5-氟-6-氟-3-吡啶基)-六氫-1H-吡咯啉

n-BuLi(2.5 M於己烷中，0.232毫升，0.58毫莫耳)加入二異丙基胺(0.077毫升，0.58毫莫耳)於THF中，在室溫攪拌15分鐘，然後冷卻至-78°C。7a-(6-氟-3-吡啶基)-六氫-1H-吡咯啉(115毫克，0.56毫莫耳，得自實例12d)及六氟乙烷(400毫克，1.7毫莫耳)加入。混合物緩慢加熱至室溫，攪拌過夜。反應以2N HCl淬火，混合物以Et₂O洗。水層以15% NaOH鹼化，以二氯甲烷萃取。有機萃取物合併，乾燥(MgSO₄)，濃縮，殘餘物層析(矽膠；CHCl₃/MeOH，99：1)，獲得標題化合物，呈油狀物(45毫克，34%)。¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 1.60-1.72(m, 2H), 1.80-2.06(m, 6H), 2.64-2.72(m, 2H), 3.14-3.27(m, 2H), 8.00(dd, J=8.8, 2.0 Hz, 1H), 8.15(dd, J=2.0, 1.0 Hz, 1H); MS (CI/NH₃) m/z: 241 (M+H)⁺。

五、發明說明(73)

7a-(5-氯-6-氟-3-吡啶基)-六氫-1H-吡咯啉鹽酸鹽

7a-(5-氯-6-氟-3-吡啶基)-六氫-1H-吡咯啉溶於Et₂O中，以HCl(氣體)飽和之Et₂O加入。溶劑移除，固體以Et₂O碾製，乾燥，獲得標題化合物，呈白色粉末(35毫克，74%)：熔點181-183°C。¹H NMR (D₂O, 300 MHz) δ 2.15-2.50(m, 6H), 2.56-2.65(m, 2H), 3.34-3.42(m, 2H), 3.79-3.87(m, 2H), 8.24-8.29(m, 2H); MS (CI/NH₃) m/z: 241(M+H)⁺; MS (CI/NH₃) m/z 241/243 (M+H)⁺。C₁₂H₁₄ClFN₂·HCl之分析計算值：C, 52.00; H, 5.45; N, 10.11。實測值：C, 51.81; H, 5.62; N, 9.84。

實例 247a-(4-甲基-3-吡啶基)-六氫-1H-吡咯啉鹽酸鹽24a. 3-胺基-4-甲基吡啶

2-氯-4-甲基-3-硝基吡啶(10.2克，59.1毫莫耳，Aldrich)及10% Pd/C(1.5克)於MeOH(250毫升)中合併，在周圍溫度於H₂之4大氣壓下20小時。反應混合物過濾，濾液濃縮。殘餘物層析(矽膠；CHCl₃/MeOH, 95:5)，獲得白色固體(6.1克，96%)：¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 2.17(s, 3H), 6.96(d, J=4.8 Hz, 1H), 7.94(d, J=4.8 Hz, 1H), 8.02(s, 1H); MS (CI/NH₃) m/z: 109(M+H)⁺。

24b. 3-碘-4-甲基吡啶

3-胺基-4-甲基吡啶(2.0克，18.5毫莫耳)於DME(9.0毫升)中逐滴加入三氟化硼醚酸二乙酯(3.4毫升，27.7毫莫耳)於DME(35毫升)中在-17°C之溶液內。在攪拌15分鐘後，亞硝酸第三丁酯(2.6毫升，22.2毫莫耳)於DME(37.0毫升)中

(請先閱讀背面之注意事項再
為本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (74)

小心地加入反應混合物中，溫度維持低於 -5°C 。在加入完成後，溫度逐漸加熱至 5°C 歷1小時。再冷卻至 -17°C 後，戊烷加入並傾析。固體以戊烷(2X)及 Et_2O (2X)碾製，然後溶劑以正 N_2 壓移除。獲得白色固體。粗四氟硼酸重氮鹽溶於乙腈(70毫升)中， KI (3.4克，20.3毫莫耳)在 -10°C 加入。反應混合物逐漸加熱至周圍溫度，攪拌過夜。10%硫代硫酸鈉溶液小心地加入反應混合物中，然後倒於 Et_2O 上，各相分離，有機相乾燥(MgSO_4)，濃縮，殘餘物層析(矽膠； EtOAc /己烷，1:15)，獲得琥珀色油(2.2毫克，54%)： ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 2.42(s, 3H), 7.19(d, $J=4.8$ Hz, 1H), 8.38(dd, $J=4.8$ Hz, 1H), 8.86(s, 1H)。

24c. 7a-(4-甲基-3-吡啶基)-六氫-1H-吡咯吡

3-碘-4-甲基吡啶(330毫克，3.10毫莫耳)溶於 Et_2O 中，冷卻至 -95°C 。 $t\text{-BuLi}$ (1.7 M於戊烷中，4.0毫升，6.80毫莫耳)於戊烷中之溶液逐滴加入。過氧酸1,2,3,5,6,7-六氫吡咯吡(960毫克，4.60毫莫耳)加入，反應混合物加熱至 -10°C ，攪拌2小時。冷卻浴移除，2N HCl 加入，各相分離。水相以15% NaOH 鹼化，以 CH_2Cl_2 (2X)萃取。 CH_2Cl_2 萃取物合併，乾燥(MgSO_4)，濃縮，殘餘物層析(矽膠； $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$, 99:1)，獲得標題化合物，呈油狀物(41毫克，6%)。 ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 1.54-1.69(m, 2H), 1.77-1.89(m, 2H), 1.93-2.11(m, 4H), 2.41(s, 3H), 2.69-2.77(m, 2H), 3.08-3.15(m, 2H), 7.02(d, $J=4.8$ Hz, 1H), 8.32(d, $J=4.8$ Hz, 1H), 9.06(s, 1H); MS (CI/NH_3) m/z : 203 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

五、發明說明 (75)

24d. 7a-(4-甲基-3-吡啶基)-六氫-1H-吡咯吡啶鹽酸鹽

7a-(4-甲基-3-吡啶基)-六氫-1H-吡咯吡啶 (37毫克, 0.18毫莫耳) 溶於 Et₂O 中, 以 HCl(氣體) 飽和之 Et₂O 加入。溶劑移除, 固體由 Et₂O 碾製, 乾燥, 獲得標題化合物, 呈白色固體 (26.2毫克, 61%): 熔點 244-247°C; ¹H NMR (D₂O, 300 MHz) δ 2.01-2.16(m, 2H), 2.27-2.52(m, 4H), 2.65(s, 3H), 2.65-2.78(m, 2H), 3.45-3.54(m, 2H), 3.87-3.96(m, 2H), 7.75(d, J=5.6 Hz, 1H), 8.49(s, 1H), 8.55(d, J=5.6 Hz, 1H); MS (CI/NH₃) m/z: 203 (M+H)⁺。C₁₃H₁₈N₂ · 2 HCl 之分析計算值: C, 56.73; H, 7.32; N, 10.18。實測值: C, 56.94; H, 7.24; N, 9.99。

實例 257a-(5-苯基-3-吡啶基)-六氫-1H-吡咯吡啶鹽酸鹽25a. 3-溴-5-苯基吡啶

3,5-二溴吡啶 (1.0克, 4.22毫莫耳), 苯基硼酸 (570毫克, 4.6毫莫耳), 及四(三苯膦)鈾 (60毫克) 於甲苯 (20毫升) 中與碳酸鈉水溶液 (2 M, 3.0毫升) 合併, 在回流加熱 6 小時。混合物冷卻至周圍溫度, 溶劑移除。殘餘物以層析純化 (矽膠, 以醚: 己烷 1:10 溶離), 獲得標題化合物: MS (CI/NH₃) m/z: 234/236(M+H)⁺, 251/153(M+NH₄)⁺; ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7.21-8.02(dd, J=2.0, 2.0 Hz), 8.65(d, J=2.0 Hz), 8.75(d, J=2.0 Hz)。

25b. 7a-(5-苯基-3-吡啶基)-六氫-1H-吡咯吡啶

3-溴-3-苯基吡啶 (200毫克, 0.85毫莫耳) 溶於 Et₂O 中, 冷卻至 -30°C。2.5 M t-BuLi (1.1毫升, 1.90毫莫耳) 於戊烷中之

五、發明說明 (76)

溶液加入，反應混合物攪拌10分鐘。過氯酸1,2,3,5,6,7-六氫吡咯啉(230毫克，1.30毫莫耳)加入，反應混合物在-30°C攪拌30分鐘，然後加熱至室溫，攪拌1小時。然後2N HCl加入，各相分離，水相以15% NaOH鹼化，以CH₂Cl₂ (2X)萃取。有機相合併，乾燥(MgSO₄)，濃縮，殘留物層析(矽膠；CHCl₃/MeOH，95：5)，獲得透明油(32.5毫克)。

25c. 7a-(5-苯基-3-吡啶基)-六氫-1H-吡咯啉鹽酸鹽

得自步驟25b之7a-(5-苯基-3-吡啶基)-六氫-1H-吡咯啉化合物溶於醚(5毫升)中，以HCl(氣體)飽和之Et₂O加入。溶劑移除，固體乾燥，獲得標題化合物，呈黃色針狀物(13.5毫克)：熔點217-220°C(分解)；¹H NMR (D₂O, 300 MHz) δ 2.17-2.47(m, 4H), 2.57-2.73(m, 4H), 3.41-3.50(m, 2H), 3.87-3.97(m, 2H), 7.60-7.68(m, 3H), 7.75-7.81(m, 2H), 8.60(dd, J=2.0, 2.0 Hz, 1H), 8.87(d, J=2.0 Hz, 1H), 9.04(d, J=2.0 Hz, 1H); MS (CI/NH₃) m/z: 265(M+H)⁺。C₁₈H₂₀N₂ · 2.0 HCl · 0.1 H₂O之分析計算值：C, 63.76; H, 6.60; N, 8.26。實測值：C, 63.62; H, 6.48; N, 8.02。

(請先閱讀背面之注意事項再
為本頁)

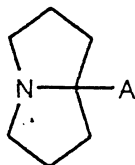
裝

訂

線

四、中文發明摘要 (發明之名稱： 用於控制化學突觸傳遞之經7A-雜環-取代之六
氫-1H-吡咯啞化合物)

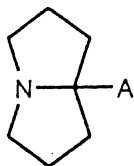
7a- 經取代之六氫-1H-吡咯啞化合物，具有下式



其中 A 為一定義之雜環基，這些化合物之醫藥組合物，及
該組合物用於選擇性控制哺乳類突觸傳遞之用途。

英文發明摘要 (發明之名稱： "7A-HETEROCYCLE-SUBSTITUTED
HEXAHYDRO-1H-PYRROLIZINE COMPOUNDS
USEFUL IN CONTROLLING CHEMICAL
SYNAPTIC TRANSMISSION")

7a-Substituted hexahydro-1H-pyrrolizine compounds having the formula



, wherein A is a defined heterocycle moiety,
pharmaceutical compositions of these compounds, and use of said compositions to
selectively control synaptic transmission in mammals.

(請先閱讀背面之注意事項再填
本頁各欄)

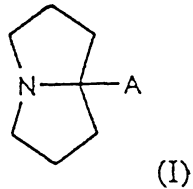
裝

訂

線

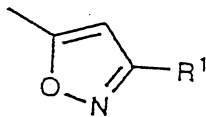
六、申請專利範圍

1. 一種具式(I)之化合物，



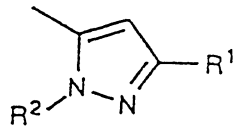
或其醫藥可接受鹽，其中A基係選自包括：

(a)



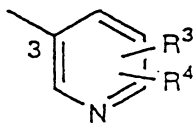
其中R¹為C₁-C₃-烷基或-CH₂-苯基；

(b)



其中R¹如上述定義，且R²為H或C₁-C₃-烷基；

(c)



其中

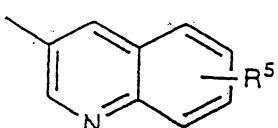
R³取代於2，4，或6位置，且係選自包括H，C₁-C₃-烷基，Br，Cl，或F；及

R⁴取代於不為R³佔據之其餘位置之一，且係獨立選

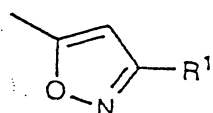
六、申請專利範圍

自包括 H, C₁-C₃-烷基, Br, Cl 或 F; 或當取代於 5 位置時, R⁴ 可另外選自包括苯基及 OR⁶ 其中 R⁶ 係選自氫及 -CH₂-苯基,

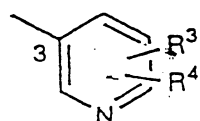
(d)  , 其中 R³ 為 H; 且

(g)  , 其中 R⁵ 為 H。

2. 根據申請專利範圍第 1 項之式 (I) 化合物, 其中 A 係選自

(a) 

其中 R¹ 為 C₁-C₃-烷基或 -CH₂-苯基;

(c) 

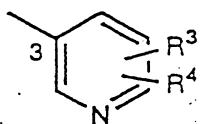
其中

R³ 取代於 2, 4, 或 6 位置, 且係選自包括 H, C₁-C₃-烷基, Br, Cl, 或 F; 及

R⁴ 取代於不為 R³ 佔據之其餘位置之一, 且係獨立選自包括 H, C₁-C₃-烷基, Br, Cl, F; 或當取代於 5 位置時, R⁴ 可另外為苯基或羥基。

六、申請專利範圍

3. 根據申請專利範圍第2項之式(I)化合物，其中A係選自
(c)



其中

R³取代於2, 4, 或6位置，且係選自H, C₁-C₃-烷基，
Br, Cl, 或F；及

R⁴取代於不為R³佔據之其餘位置之一，獨立選自H，
C₁-C₃-烷基，Br, Cl或F；或當取代於5位置時，R⁴可
另外為苯基或羥基；

4. 根據申請專利範圍第1項之式(I)化合物，其為

7a-(3-甲基-5-異噁唑基)-六氫-1H-吡咯啉；

7a-(1H-3-甲基-5-吡唑基)-六氫-1H-吡咯啉；

7a-(3-吡啶基)-六氫-1H-吡咯啉；

7a-(3-喹啉基)-六氫-1H-吡咯啉；

7a-(6-氯-3-吡啶基)-六氫-1H-吡咯啉；

7a-(2-氟-3-吡啶基)-六氫-1H-吡咯啉；

7a-(2-氯-3-吡啶基)-六氫-1H-吡咯啉；

7a-(5,6-二氯-3-吡啶基)-六氫-1H-吡咯啉；

7a-(5-噁唑基)-六氫-1H-吡咯啉；

7a-(2,6-二氟-3-吡啶基)-六氫-1H-吡咯啉；

7a-(2,6-二氯-3-吡啶基)-六氫-1H-吡咯啉；

六、申請專利範圍

- 7a-(6-氟-3-吡啶基)-六氫-1H-吡咯吡啶；
7a-(3-乙基-5-異噁唑基)-六氫-1H-吡咯吡啶；
7a-(3-丙基-5-異噁唑基)-六氫-1H-吡咯吡啶；
7a-(3-苯甲基-5-異噁唑基)-六氫-1H-吡咯吡啶；
7a-(5-羥基-3-吡啶基)-六氫-1H-吡咯吡啶；
7a-(5-苯甲基氧基-3-吡啶基)-六氫-1H-吡咯吡啶；
7a-(5-溴-3-吡啶基)-六氫-1H-吡咯吡啶；
7a-(6-氟-5-甲基-3-吡啶基)-六氫-1H-吡咯吡啶；
7a-(6-氯-5-甲基-3-吡啶基)-六氫-1H-吡咯吡啶；
7a-(6-甲基-3-吡啶基)-六氫-1H-吡咯吡啶；
7a-(5-甲基-3-吡啶基)-六氫-1H-吡咯吡啶；
7a-(5-溴-6-氟-3-吡啶基)-六氫-1H-吡咯吡啶；
7a-(5-氯-6-氟-3-吡啶基)-六氫-1H-吡咯吡啶；
7a-(4-甲基-3-吡啶基)-六氫-1H-吡咯吡啶；或
7a-(5-苯基-3-吡啶基)-六氫-1H-吡咯吡啶。
5. 根據申請專利範圍第1項之式(I)化合物，其中化合物在 α -4- β -2 菸鹼受體亞型及 α -7 菸鹼受體亞型具有結合親和性。
6. 一種用於選擇性控制突觸傳遞之醫藥組合物，包含治療有效量之如申請專利範圍第1項所定義之式(I)化合物與醫藥可接受載劑。
7. 一種於活體外結合 α -7 菸鹼受體亞型之方法，包含施用如申請專利範圍第1項所定義之式(I)化合物進行篩檢。