



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 200940525 A1

(43)公開日：中華民國 98 (2009) 年 10 月 01 日

(21)申請案號：097150345

(22)申請日：中華民國 97 (2008) 年 12 月 24 日

(51)Int. Cl.：

C07D401/12 (2006.01)

C07D205/04 (2006.01)

C07D207/12 (2006.01)

(30)優先權：2007/12/26

歐洲專利局

07291622.4

(71)申請人：賽諾菲阿凡提斯公司 (法國) SANOFI-AVENTIS (FR)

法國

(72)發明人：羅森 凱 ROSSEN, KAI (DE)；威連 赫姆特 WEHLAN, HERMUT (DE)；普勒藤 柏格 奧利佛 PLETTENBURG, OLIVER (DE)；卡夫 沃爾克 KRAFT, VOLKER (DE)；比倫 俊特 BILLEN, GUENTER (DE)；格斯勒 賽門 GESSLER, SIMON (DE)

(74)代理人：林秋琴；何愛文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：21 項 圖式數：0 共 45 頁

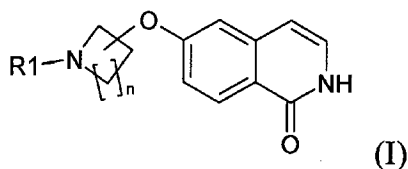
(54)名稱

製備 6-經取代-1-(2H)-異喹啉酮之方法

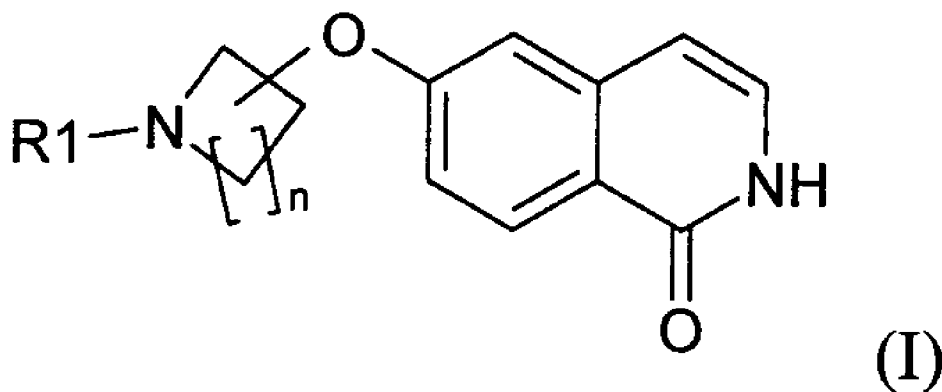
PROCESS FOR THE PREPARATION OF 6-SUBSTITUTED-1-(2H)-ISOQUINOLINONES

(57)摘要

本發明係關於一種用於製備式(I)之 6-經取代-1-(2H)-異喹啉酮衍生物之方法



其中 R₁ 及 n 是根據說明書中的敘述。本發明還關於在根據本發明方法中使用的新穎中間物及此中間物之製備方法。





(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 200940525 A1

(43)公開日：中華民國 98 (2009) 年 10 月 01 日

(21)申請案號：097150345

(22)申請日：中華民國 97 (2008) 年 12 月 24 日

(51)Int. Cl.：

C07D401/12 (2006.01)

C07D205/04 (2006.01)

C07D207/12 (2006.01)

(30)優先權：2007/12/26

歐洲專利局

07291622.4

(71)申請人：賽諾菲阿凡提斯公司 (法國) SANOFI-AVENTIS (FR)

法國

(72)發明人：羅森 凱 ROSSEN, KAI (DE)；威連 赫姆特 WEHLAN, HERMUT (DE)；普勒藤
柏格 奧利佛 PLETTENBURG, OLIVER (DE)；卡夫 沃爾克 KRAFT, VOLKER
(DE)；比倫 俊特 BILLEN, GUENTER (DE)；格斯勒 賽門 GESSLER, SIMON
(DE)

(74)代理人：林秋琴；何愛文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：21 項 圖式數：0 共 45 頁

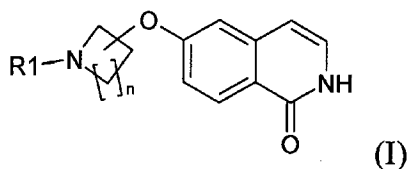
(54)名稱

製備 6-經取代-1-(2H)-異喹啉酮之方法

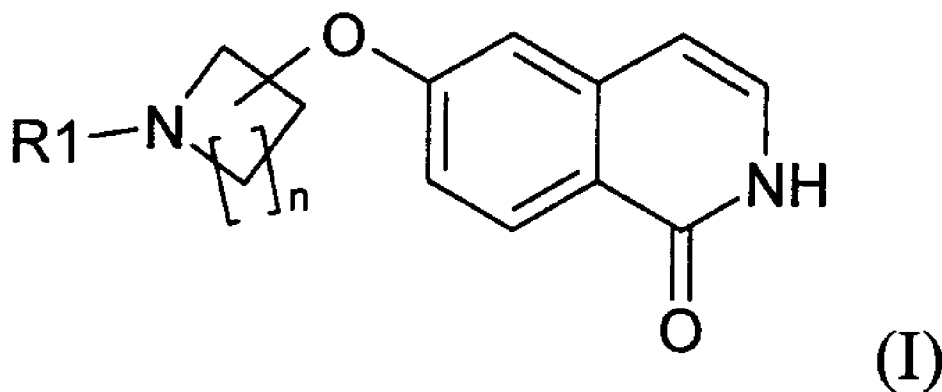
PROCESS FOR THE PREPARATION OF 6-SUBSTITUTED-1-(2H)-ISOQUINOLINONES

(57)摘要

本發明係關於一種用於製備式(I)之 6-經取代-1-(2H)-異喹啉酮衍生物之方法



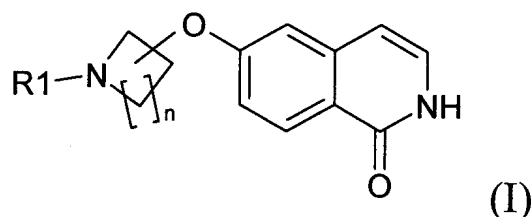
其中 R₁ 及 n 是根據說明書中的敘述。本發明還關於在根據本發明方法中使用的新穎中間物及此中間物之製備方法。



六、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於一種用於製備式(I)之 6-經取代-1-(2H)-異喹啉酮衍生物之方法

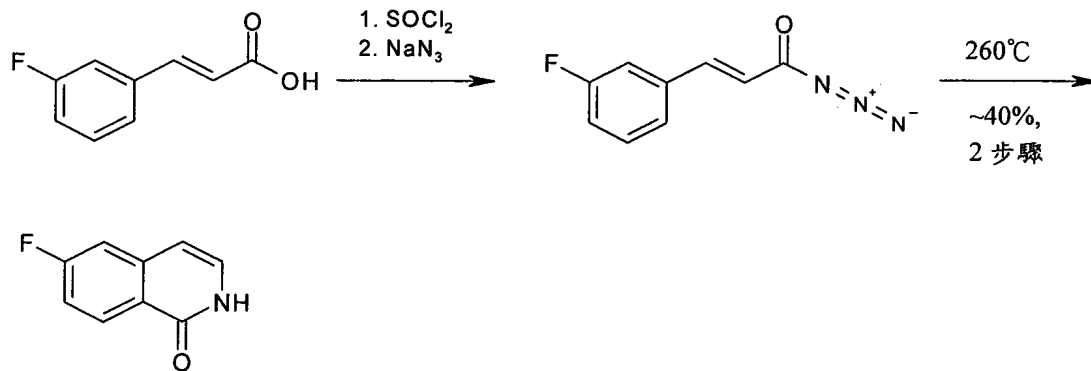


其中 R_1 及 n 如說明書中的敘述。本發明還關於在根據本發明方法中使用的新穎中間物及此中間物之製備方法。

【先前技術】

式(I)之衍生物可作為中間物用於製備 Rho-激酶之抑制劑，其係有益於用於治療尤其是高血壓。此中間物是揭示在例如 WO 2007/012421 或 WO 2007/065916。

在先前技藝中揭示之合成途徑及中間物合適於製備此化合物並具有在合成結束時經由將 N-雜環烷氧基加入至異喹啉酮而在合成序列之後期引入多樣性之附加益處。但是，其中一種揭示的途徑進行高溫 Curtius 重組/電環化方式用於環化作用而製造異喹啉酮環其中醯基疊氮化物證明是一種高度活性的化合物而使此反應很難操作(圖式 1 列出基本的環形成反應)。



圖式1

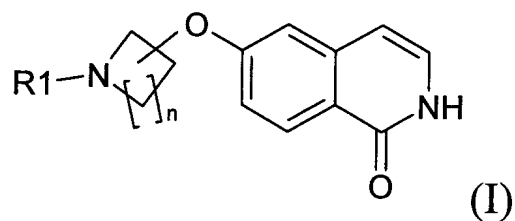
揭示的一個替代途徑首先形成異喹啉，其隨後經由形成 N-氧化物及重組而轉化成異喹啉-1-酮。此 N-氧化物也證明是一種高度活性的化合物而很難操作。

另外，兩種順序都是長時間且低產量。其也需要使用保護/去除保護順序因而降低產物之產量。

據此，本發明之目的是提供一種用於製備這些衍生物之替代途徑。此問題經由本發明而解決並提供一種新的合成途徑，其容許使用容易取得的起始物質及試劑，在敘述的反應條件下，以數個化學反應步驟，在良好產量下製備式(I)化合物。這些衍生物可以本身作為 Rho-激酶抑制劑使用或經由添加其他取代基至 N-原子而改良這些化合物中的胺基或經由改良異喹啉酮系統中的任何其他位置而在其他抑制劑之合成中作為中間物使用。

【發明內容】

本發明之一個具體實施例是關於一種用於製備式(I)化合物或其鹽之方法，



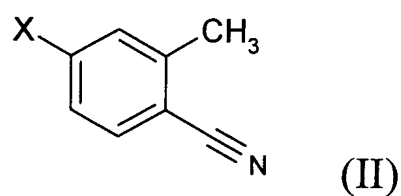
其中

n 是 1、2、3 或 4；且

R_1 是 H 或保護基，

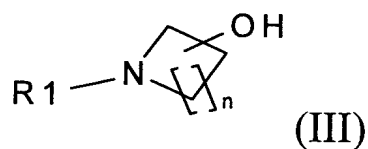
步驟包括

(A) 使式(II)化合物



其中 X 是鹵基，

在合適的溶劑中並在鹼存在下，與式(III)化合物反應，

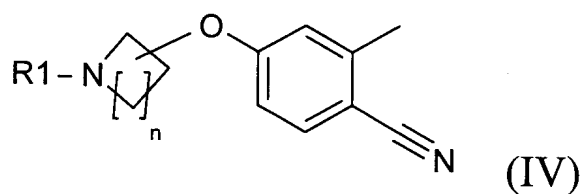


其中

R_1 是 H 或保護基且

n 是 1、2、3 或 4，

得到式(IV)化合物



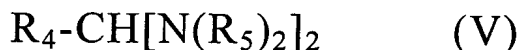
其中

R_1 是 H 或保護基且

n 是 1、2、3 或 4;

而且, 如果 R_1 是 H, 保護胺基而得到式(IV)化合物其中 R_1 是保護基;

(B)使式(IV)化合物, 其中 R_1 是保護基, 與式(V)化合物反應

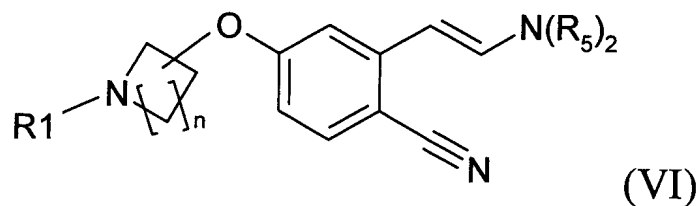


其中

R_4 是 -O(C1-C6)烷基, 且

R_5 是 (C1-C6)烷基,

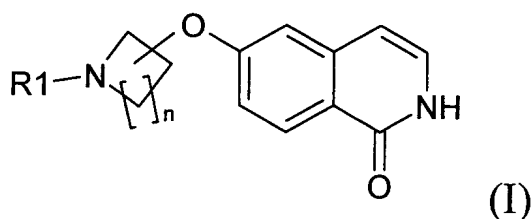
得到式(VI)化合物



其中 R_1 是保護基且

n 是 1、2、3 或 4;

(C)在合適的溶劑中並在氫鹵酸存在下環化式(VI)化合物且隨意地移除保護基而得到式(I)化合物



其中 R_1 是 H 或保護基;

(D)隨意地從步驟(C)所得的式(I)化合物移除保護基, 其中 R_1 是保護基, 得到式(I)化合物其中 R_1 是 H, 及

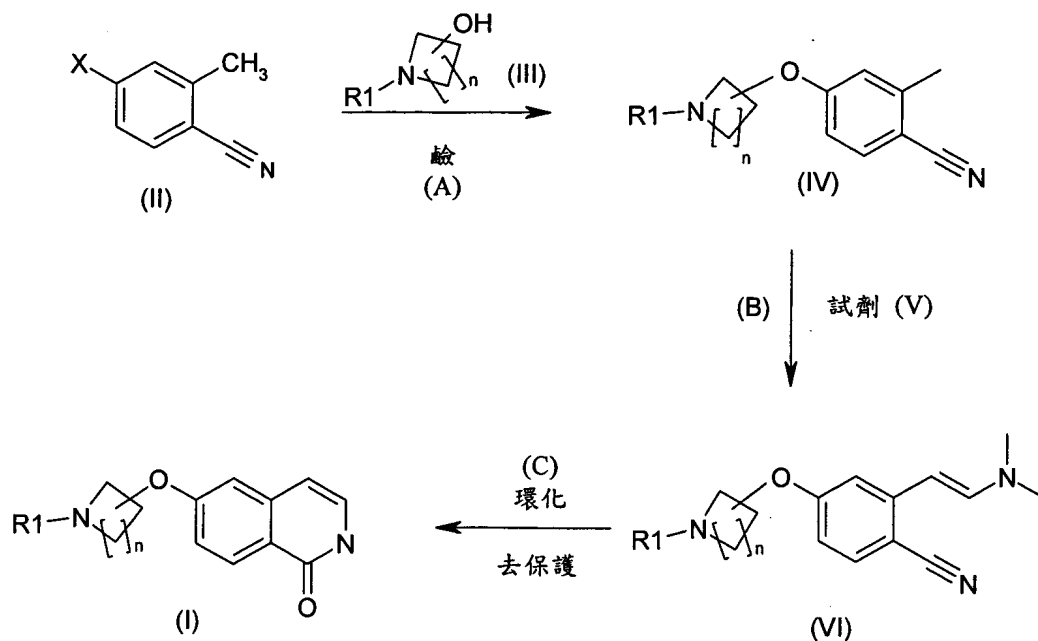
(E)隨意地將式(I)化合物轉化成其鹽。

使用的烷基及對應的伸烷基一詞係指烴基，其可以是直線，也就是直鏈，或支鏈且分別含有 1、2、3、4、5 或 6 個碳原子，例如在(C1-C6)烷基或(C1-C4)烷基或(C1-C2)烷基所示。此也適用於烷基在其他基團上出現作為取代基，例如在烷氧基(O-烷基)或烷氧羰基或芳烷基。烷基之實例是甲基、乙基、丙基、丁基、戊基(pentyl) (戊基(amyl))或己基，全部這些基之正-異構物，或支鏈的異構物異丙基、異丁基、1-甲基丁基、異戊基、新戊基、2,2-二甲基丁基、2-甲基戊基、3-甲基戊基、異己基、第二丁基、第三丁基(1,1-二甲基乙基)或第三戊基(tert-pentyl)(1,1-二甲基丙基、第三戊基(tert-amyl))。對應的伸烷基是亞甲基、伸乙基、伸丙基等。

鹵基係指氟(F)、氯(Cl)、溴(Br)或碘(I)。

芳基係指苯基或萘基，較宜是苯基，未經取代或經一、二或三個，較宜是一個獨立地選自(C1-C4)烷基、O(C1-C4)烷基或鹵基之取代基取代。在伸烷基芳基例如-(C1-C4)伸烷基或亞甲基芳基中，伸烷基可在相同或不同碳原子上經芳基取代一、二或三次。伸烷基芳基包括例如苯基亞甲基(也稱為苄基)、(三苯基)亞甲基(也稱為三苯甲基)、(二苯基)亞甲基(也稱為二苯甲基)或(4-甲氧基苯基)-二苯基亞甲基。

本發明製造式(I)化合物之方法以及單獨的反應步驟(A)、(B)及(C)，其本身也是本發明之具體實施例，是概述於下面圖式中。隨意地，可以加入分開的去除保護步驟(D)。



在圖式 2 中所示的方法步驟是在下面詳細說明。

步驟 A

使用親核性芳族取代作用製備式(IV)化合物。2-甲基-4-鹵基苄腈(II)含有建造所需的 6-雜環烷氧基-1-(2H)-異喹啉酮(VI)之適當官能基。2-甲基-4-鹵基苄腈是熟知於此項技藝且可以商業化地得自多個販售商，例如 Sigma Aldrich。在化合物(II)之一個具體實施例中，鹵基 X 是選自氟、氯或溴，更宜選自氟或氯，最宜 X 是氟。

多種式(III)之 N-雜環烷基醇類例如 2-羥基吡啶丁啶(n 是 1)、3-羥基吡咯啶(n 是 2)、3-或 4-羥基六氫吡啶(n=3)及 4-羥基氮雜環庚烷(n=4)可得自商業化供應。在反應步驟(A)中使用之 N-經保護的衍生物可以根據在二級胺氮引入保護基之技藝中已知的化學而製備。

較佳之式(III)的醇是 1-苄基-3-吡咯啶醇、3-羥基-六氫

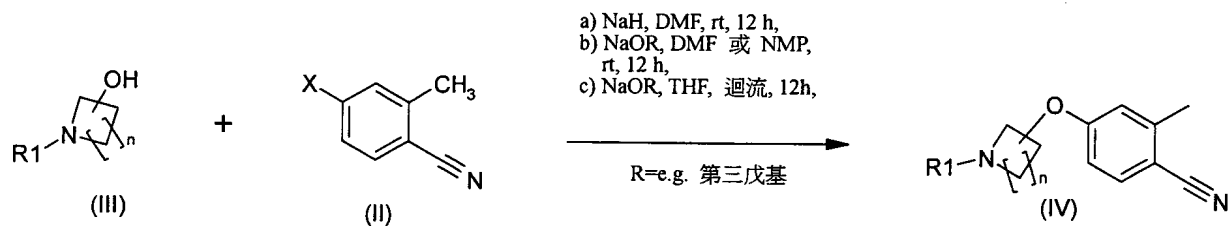
吡啶-1-羧酸第三丁酯、1-二苯甲基-吡啶-3-醇或 4-羥基-六氫吡啶-1-羧酸第三丁酯。

在式(II)化合物中的鹵素原子 X 經由從式(III)化合物製備的 R₁-經取代-N-雜環烷基-醇鹽親核性芳族取代而得到化合物(IV)。親核性芳族取代是一個已知的反應，其優先發生在胺類及芳基氟化物或氯化物而導致各經取代的苯胺類，只要該芳族環帶有(較宜多個)強烈拉電子基團例如硝基。

但是，當這些條件沒有達到時，親核性取代變成困難或甚至無法作用。在式(II)化合物中，缺乏反應性可能是腈基之弱拉電子特性結合供應電子的甲基之反作用所造成。因此，代替所要的親核性芳族取代反應，發生腈與醇之反應並得到烷氧基-羧酸酯(Pinner 反應)。此水解是在 WO 2004/110344 (Astra Zeneca)中揭示用於 4-氟-2-甲基苄腈，其中典型的鹼性反應條件唯一地導致在腈之反應而不是所要的親核性芳族取代反應。

發現容許 4-鹵基-2-甲基苄腈(II)與醇(III)的徹底且高產量轉化之反應條件。式(II)化合物與式(III)化合物反應得到式(IV)化合物是在鹼存在下進行，較宜是強鹼，其可以是無機或有機鹼。

反應可以根據其進行之具體實施例是概述於下面圖式 3。



圖式 3

式(II)化合物，其中 X 是鹵基，與式(III)之醇反應，其中醇的種類範圍是根據上面之定義。

在一個具體實施例中，該反應可以用式(III)化合物其中 R_1 是 H 進行，也就是其中胺基未經保護基保護。在另一個具體實施例中， R_1 是一個保護基。如果 R_1 是一個保護基，該保護基是在步驟 B)之前經由已知的方法引入式(IV)化合物中。較宜 R_1 是化合物(III)中的一個保護基。保護基之其他具體實施例，可以參考下面標題是「保護基」之段落。

該反應可以在不同的方式進行，其中醇(III)是在合適的溶劑中使用強有機或無機鹼轉化成醇鹽。在一個較佳具體實施例中，在步驟 A)使用的鹼是選自三級鹼金屬醇鹽、鹼金屬氫化物或鹼金屬。在這些鹼或金屬本身中的鹼金屬特別是鋰、鈉或鉀。合適的鹼金屬醇鹽可以是第三丁醇鈉及鉀或第三戊酸鈉及鉀。對應的鹼金屬氫化物可以選自 NaH、KH 或 LiH。

根據變化 a)可以使用鹼金屬氫化物例如 NaH 或 KH，或金屬例如鈉或鉀可以直接用在合適的溶劑例如醚或非質子雙極性溶劑中。

根據變化 b)可以使用三級醇之醇鹽，其因為強空間位

阻而同時具有強鹼性及非親核性。實例是商業化供應的第三丁醇鈉及鉀或第三戊酸鈉及鉀。

醇鹽也可以從鹼例如氫氧化鈉或鉀及醇例如第三丁醇或第三戊醇製備，結合直接或共沸蒸餾移除形成的水而直接形成烷氧化物。

在一個具體實施例中，該鹼是三級鹼金屬醇鹽。較佳的鹼是選自第三丁醇鈉或鉀(KOtBu)、第三戊酸鈉或鉀或NaH。在一個更佳的具體實施例中，使用第三丁醇鉀或第三戊酸鉀作為鹼，最宜是第三丁醇鉀。

溶劑之使用較宜減少至最低限度，但是為了操作上的容易及方便，實務上可以使用合適的溶劑。可以在此反應步驟包括上述變化 a)及 b)中使用的溶劑是醚類例如四氫呋喃(THF)、2-甲基-THF、甲基-第三丁基醚(MTBE)、二噁烷、二甲氧基乙烷(DME)或二甲烷基甲烷以及雙極性非質子溶劑例如二甲亞砜(DMSO)、N-甲基吡咯酮(NMP)、N-乙基吡咯酮、二甲基甲醯胺(DMF)或二甲基乙醯胺。

使用的溫度通常是在 4°C 至 220°C 之範圍，較宜在 80°C 至 200°C 之範圍且更宜在 40°C 至 140°C 之範圍。當使用較低沸點的溶劑時，可能在壓力鍋的壓力下進行反應。

整體的反應時間是取決於使用的溶劑、鹼及反應溫度且可根據這些參數而方便地調整。

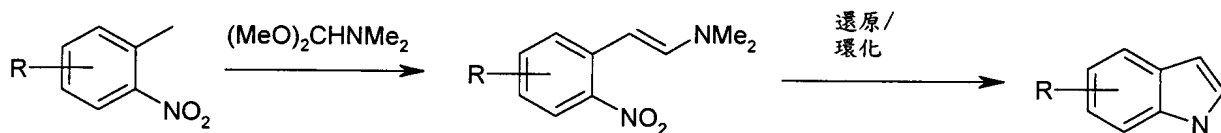
式(IV)化合物可以經由標準合成方法而分離並純化，例如經由將從溶液沈澱產物之反溶劑添加至反應混合物而從反應混合物直接沈澱，或經由標準水溶液處理而萃取至有

機層並移除水層中的鹽。隨後，可以將產物結晶化。在部份實例中，較宜經由層析法純化並分離所要的產物。

步驟 B

在此方法步驟中，在式(IV)化合物中的甲基與甲醯基化劑反應而將甲基轉化成甲醯基-甲基或其合成同等體，例如烯胺或烯醇醚。

2-甲基-硝基苯及其衍生物與二甲基甲醯胺縮醛之甲醯基化是所謂的 Leimgruber-Batcho 吲哚合成(Leimgruber, W.; Batcho, A. D. US Patent No. 3732245)之已知起始點，其中一個強拉電子的硝基用於酸化鄰位之甲基。與 N,N-二甲基甲醯胺二甲基縮醛之溫和甲醯基化，將甲基轉化成 β -二甲胺基-苯乙烯，其在硝基還原成胺時瓦解成吲哚(圖式 4)。

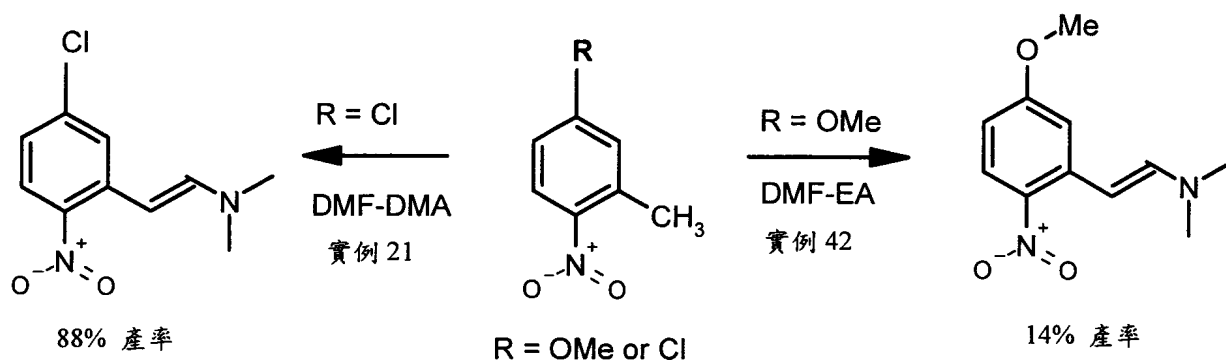


圖式 2

但是，在式(IV)的 4-雜環烷氧基-2-甲基苄腈中的取代作用，類似的結果是從事此項技藝者無法預期。

首先，腈基之拉電子性明顯小於硝基。此外，在 4-雜環烷氧基-2-甲基苄腈中的甲基所需之酸性因為在先前步驟中引入強供應電子的 4-雜環氧基之結果而降低。

根據圖式 4a 所示，從美國專利 3732245 號已知甲醯基化反應非常取決於苯基取代基，甚至對於強活化的硝基。



圖式 4a

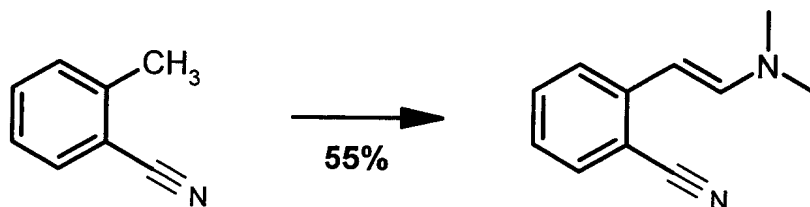
美國專利 3732245 號揭示將溫和活化性的 Cl (實例 21, 二甲基甲醯胺二甲基縮醛(DMF-DMA)作為試劑), 換成減活化性的甲氧基(實例 42, 二甲基甲醯胺乙烯縮醛(DMF-EA)作為試劑), 導致觀察到的產量從吸引人的 88% (R = Cl) 大幅下降至在合成上幾乎無用處的 14% (R = OMe)。O-Me 基與在本發明中對於電子減活化作用之目的所使用的雜環烷氧基(III)相同。

另外, 已知硝基之酸化效應明顯高於腈基。雖然文獻中沒有鄰位取代之定量數據, 在對位分別被 NO₂ 或 CN 取代的甲苯的甲基之 pKa 值經實驗測定(J. Org. Chemistry 42, No. 10, 1977, 1818 頁的表 1)。根據這些測量, CN 基之活化效應大幅下降 10 pKa 單位(-NO₂ pK 20.4; -CN pK 30.8) 且是如此微弱而幾乎無法測量。因此, 預期 2-甲基苄腈之反應性明顯低於在美國專利 3732245 號中使用之對應的 2-甲基硝基苯。

甲基取代的苄腈之甲醯基化事實上經 Bredereck, H. et al. 揭示在 Chem. Berichte 1968, 101, 4048 - 4056。在此情

形中使用其他甲醯基化試劑($t\text{-BuOCH}(\text{NMe}_2)_2$)。

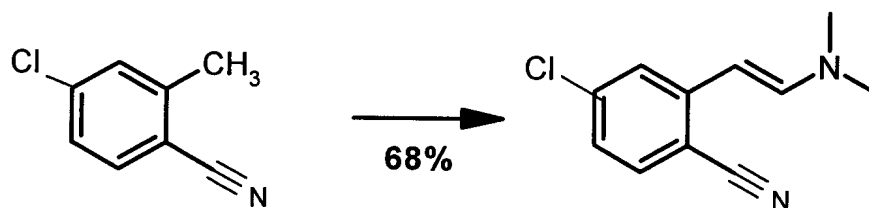
但是，此轉化用鄰位-及對位-甲苯腈進行時只有中等產量(4050/4051 頁，表 1)，證實上述觀察關於 CN 基之低反應性(見圖式 4b，與第三丁基 O-CH-N(NMe₂)₂ 反應)。



5

圖式 4b

具有部份活化作用(Cl 在對位)，與第三丁基 O-CH-N(NMe₂)₂ 有較佳的反應(Widmer, U. Helv. Chim. Acta 1990, 73, 763)。- 見圖式 4c



10

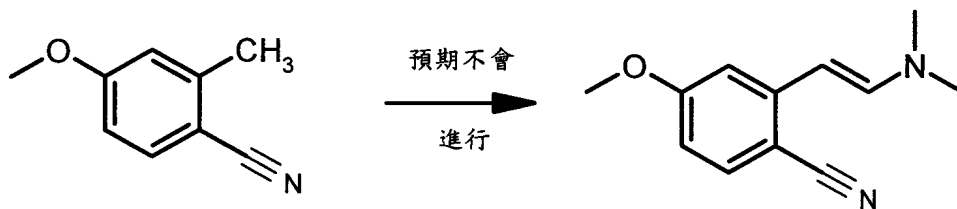
圖式 4c

通常此轉化在文獻中揭示為可接受地進行是只有在特殊情形下當甲基經兩個腈(WO 2005/123680; Threadgill, M. D. et al. Bioorg. Med. Chem. 1998, 6, 721)或經一個腈及一個硝基(美國專利 6906192 號; Glossop, S. C Synthesis 2007, 981; Cannon, J. G. et al. J. Heterocyc. Chem. 1983, 20, 149)雙重活化。

15

根據先前的討論，此點相當不同於從含有單一腈及一個強鹼活化的烷氧基例如在式(IV)之 4-雜環烷氧基-2-甲基

苄腈。從美國專利 3732245 號(見圖式 4a)提供的實例推論，
 並已知 CN 基相當微弱於活化甲基，預期 2-甲基苄腈(見圖
 式 4b)之下降的反應性經對位於腈的 N-雜環烷氧基進一步
 降低且反應將無法進行，或在低產量下進行而沒有合成上
 的用處，尤其是大規模的合成。因此，從事此項技藝者不
 會考慮使用上述文獻揭示的試劑經由甲醯基化反應用於合
 成此種化合物(見圖式 4d)。

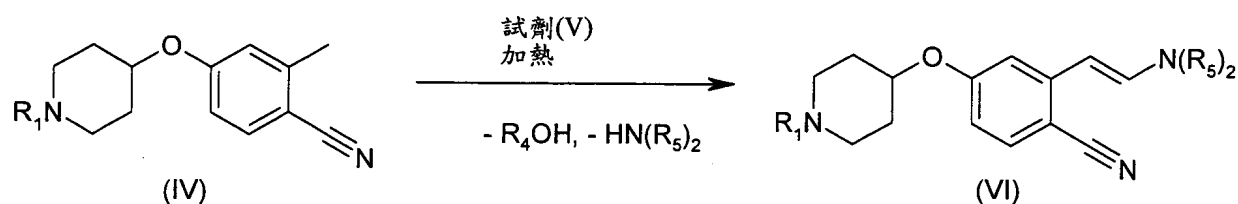


圖式 4d

因此並根據此預期，發明者最初嘗試利用類似
 Leimgruber- Batcho-吡啶合成的條件，使用根據美國專利
 3732245 號的多種二甲基甲醯胺二烷氧基縮醛都遭遇失敗，
 導致沒有轉化或在更強迫的條件下成為複雜的反應混合
 物。經由金屬化或使用強有機鹼例如 LDA 或六甲基二疊氮
 化鉀(KHMDS)並用甲醯基化劑例如 DMF、Vilsmeier 試劑
 或甲酸乙酯淬滅之潛在替代甲醯基化作用無法達到微量以
 上的所要產物，其導致弱活化基團例如腈與減活化基團例
 如烷氧基之結合不足以進行此反應之結論。

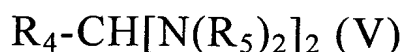
訝異地，發現使用式(V)之試劑可以在良好的產量下得
 到 4-雜環烷氧基-2-甲基苄腈(IV)成為二甲胺基胺(VI)之極
 佳的轉化。

此步驟之整個反應是列在圖式 5 其中列出 n 是 3 的式 (IV) 之醇作為實例。



圖式 3

試劑(V)是下式之化合物



其中

R_4 是 $-\text{O}(\text{C1-C6})$ 烷基，且

R_5 是 (C1-C6) 烷基。

在化合物(V)中， R_4 是 $-\text{O}(\text{C1-C6})$ 烷基，例如甲氧基、乙氧基、異丙氧基、第三丁氧基或 1,1-二甲基-丙氧基，且 R_5 是 (C1-C6) 烷基，較宜是 (C1-C4) 烷基，例如甲基或乙基。較宜 R_4 是 $-\text{O}(\text{C1-C6})$ 烷基。

在試劑(V)之另一個具體實施例中， R_4 是第三丁氧基或乙氧基，較宜是第三丁氧基。在另一個具體實施例中， R_5 是甲基。在試劑(V)之另一個具體實施例中，第三丁氧基-雙-(二甲胺基)甲烷是在與式(IV)化合物之反應中使用。

特別較佳的化合物 $\text{R}_4\text{-CH}[\text{N(R}_5\text{)}_2]_2$ (V) 是第三丁氧基-雙-(二甲胺基)甲烷。此試劑(R_4 是第三丁氧基， R_5 是甲基)是可得自商業化供應(也稱為 Brederick's 試劑)。類似的活性甲醯胺化試劑(V)，例如第三丁氧基-雙-(二乙胺基)甲烷(R_4 是第三丁氧基， R_5 是乙基)或第三戊氧基-雙-(二乙胺基)

甲烷(R_4 是 1,1-二甲基-丙氧基, R_5 是甲基)也可以在反應中使用。這些試劑可以商業化地得自不同的供應商, 例如 Aldrich、Acros 或 Fluka, 或可以經由已知方法例如 Brederick 在 Chem. Berichte 1968, 101, 41 或 Wasserman 在 J.Org. Chem. 1985, 50, 3573 之敘述而合成。試劑(V)已知可能在反應條件下相互轉化(見例如 Brederick 在 Chem. Berichte 1968, 101, 51-57)且這些中間物或物種是包括在試劑(V)之定義及範圍內。

在該反應之一個具體實施例中, 經由甲醯基化劑 $R_4\text{-CH}[\text{N}(\text{R}_5)_2]_2$ 與式(IV)化合物(例如第三丁醇, 如果 R_4 是第三丁氧基)反應所形成的醇是在高溫下同時移除。試劑(V)在高溫時不安定。因此, 在該反應之另一個具體實施例中, 可以選擇反應條件使得試劑(V)持續添加至式(IV)化合物之熱溶液中並蒸餾移除當反應進行時所製備的醇(例如第三丁醇)。

試劑(V)也可以作為溶劑使用, 在其中直接加入式(IV)化合物而不需要先稀釋在溶劑中。或者是, 式(IV)化合物可以稀釋在合適的溶劑中, 例如 N-甲基吡咯酮或低沸點醚例如 MTBE (甲基第三丁基醚), 其經由蒸餾而持續移除。

用於進行反應之溫度是在 $80^\circ\text{-}200^\circ\text{C}$ 之範圍, 較宜是 $90^\circ\text{-}180^\circ\text{C}$, 更宜是 $110\text{-}170^\circ\text{C}$ 。可以加入鹼例如第三丁酸鈉或鉀或第三戊酸鈉或鉀或 DBU (1,8-二氮雜二環[5.4.0]十一碳-7-烯)以促進反應。

試劑(V)的量不重要且可從 1 變化至 30 莫耳當量。更

宜使用 3 至 10 莫耳當量之試劑。

所得的產物可以經由標準合成技術分離並純化，較宜添加反溶劑至熱反應混合物並直接過濾沈澱的產物。例如添加乙醇至熱反應混合物可導致部份所要的產物沈澱。相同吸引力的是將反應混合物蒸發後經由例行水溶液處理且隨後使產物結晶。而且，可經由已知方法經由層析而將產物分離。

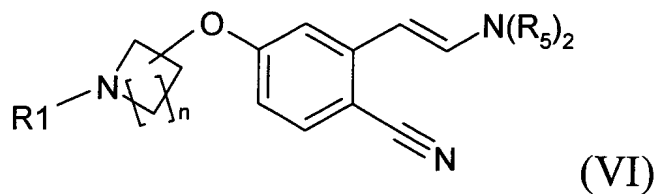
或者是，包含在反應混合物中的產物也可以不再純化而直接在下一個反應步驟中使用，也就是反應步驟(B)及(C)可以作為單鍋反應進行。為了控制雜質及整個製程-較宜強健性(robustness)分離中間物。

雖然(VI)中的烯胺之立體化學性是畫成 E-異構物，其可以存在為 E 及 Z 異構物，其在合成上是同等。

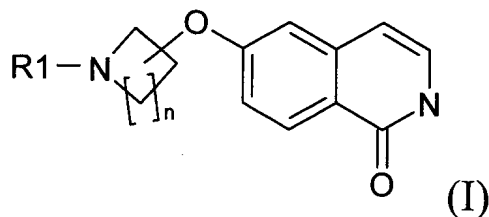
保護基 R1 可以在下面「保護基」敘述的基團中選擇。

15 步驟 C、D 及 E

根據本發明之方法步驟 C)，式(VI)化合物



是在合適的溶劑中並在氫鹵酸存在下環化並隨意地移除保護基而得到式(I)化合物



其中 R_1 是 H 或保護基；

(D)隨意地從步驟(C)所得的式(I)化合物移除保護基，其中 R_1 保護基，得到式(I)化合物其中 R_1 是 H，及

(E)隨意地將式(I)化合物轉化成其鹽。

5 文獻中沒有揭示將式(VI)之 4-雜環烷氧基-2-(2' 二烷
胺基乙烯基)苜腓轉化成式(I)之 6-雜環烷氧基-1-(2H)-異
喹啉酮。發現完成所要的 6-雜環烷氧基-1-(2H)-異喹啉酮(I)
之條件及環化試劑。其中使用的這些環化條件及試劑是本
發明之一部份。

10 在一個具體實施例中，式(VI)之 4-雜環烷氧基-2-(2'
二烷胺基乙烯基)苜腓成為式(I)化合物之環化反應可以在
作為環化試劑之強酸存在下經由反應式(VI)化合物而進行，
也就是在酸性反應條件下進行反應。在酸性條件下係指在
氫鹵酸例如 HCl、HBr 或 HI 存在下，較宜是 HCl，在醇中，
15 尤其是使用(C1-C6)-烷醇作為溶劑例如甲醇、乙醇、丙醇、
丁醇或戊醇進行環化反應。可以使用正-醇類及異構物。較
宜在甲醇、乙醇、正-丙醇或正-丁醇中進行反應，以正-丁
醇最佳。

20 作為氫鹵酸之來源，可以使用氣相的 HCl 或 HBr 或 HI
並添加至醇。也可以使用其他試劑作為使用氣相 HCl 之替
代方法，例如 TMSCl 或 AcCl (乙醯氯)，其與醇反應而形成
無水醇系 HCl 溶液。用於環化之較佳反應條件組合是使用
氣相 HCl，在(C1-C6)-烷醇中，較宜是正-丁醇作為溶劑。

此反應較宜在 40°C 至 140°C 之溫度範圍進行，更宜在

60°C 至 120°C 之溫度範圍，取決於使用的醇之沸點。

此反應較宜使用 2 至 30 莫耳當量之氫鹵酸例如氣相 HCl 進行，更宜經由使用 3 至 15 莫耳當量。在技術規模上，過量的氫鹵酸例如 HCl 可以在鹼性洗滌塔中輕易地中和化。

在環化反應中，也可以將保護基隨意地同時移除而得到式(I)化合物其中 R_1 是 H。對於選擇 R_1 中的保護基以得到式(I)化合物其中 R_1 是 H 或保護基，見下段之「保護基」。

保護基

在其中一個上述反應步驟 A)、B)及 C)及對應的中間物中使用的保護基可以選自多種基團，例如列在但不限於在 T.W. Greene and P.G.M. Wuts: Protective Groups in Organic Synthesis, Third Edition, John Wiley and Sons, New York, 1999 Chapter 7. 494 頁中所提到者。

在 R_1 中的保護基較宜是在步驟 A)及 B)中使用的鹼性反應條件下安定者。可以在步驟 A)以及步驟 B)及 C)及中間物(III)、(IV)及(VI)中使用的合適安定保護基 R_1 可以選自胺基甲酸酯類例如第三丁氧羰基及苄氧羰基或對-甲氧基苄基羰基，醯胺類例如甲醯基或乙醯基，N-伸烷基芳基類例如苄基、(二苯基)亞甲基、三苯甲基或(4-甲氧基苯基)二苯基亞甲基或 N-P 及 N-磺醯基保護基例如二烷基胺基磷酸及對-甲苯磺醯基。

保護基可以經由此項技藝中已知的方法加入，其中式(III)之 N-雜環烷基醇其中 R_1 是 H，與提供對應保護基之試

劑反應，而得到經保護的胺。在另一個具體實施例中，根據上述在步驟 A)之反應中可以將保護基加入式(IV)化合物中，如果 R_1 是 H。

據此，在一個具體實施例中，在式(III)、(IV)或(VI)或(I)化合物中的保護基 R_1 是選自 $-C(O)-R_6$ 其中 R_6 是 H、CH₃、第三丁氧基-、苄氧基-或對-甲氧基苄基-，或 R_1 是 $-(C1-C4)$ 伸烷基芳基，較宜是亞甲基芳基，例如苄基、(二苯基)亞甲基、(三苯基)亞甲基或(4-甲氧基苯基)-二苯基亞甲基，或 R_1 是 $-S(O)_2-$ 芳基，例如對-甲苯磺醯基，或 R_1 是 $-P(O)(O(C1-C6))_2$ 或 $-P(O)(O \text{ 芳基})_2$ 。

可以用於引入保護基之合適試劑是已知於此項技藝且可得自商業化供應。例如，二碳酸二第三丁酯可以用於引入第三丁氧羰基。個別基團之選擇是經由起始物質之可獲得性以及其他有用的性質例如在反應條件下之安定性、隨後移除之容易性及中間物之結晶性而決定。

較宜在整個合成中使用相同的保護基。據此，一種在鹼性反應條件下安定的保護基較宜在步驟 A)及 B)及 C)中使用。為了在步驟(C)中得到式(I)之經保護的產物，其中 R_1 是 H，保護基可以是酸-不安定或酸-安定。

在式(VI)化合物於步驟 C)之環化反應而得到式(I)化合物之一個具體實施中，保護基可以隨意地在環化反應中同時移除而得到式(I)化合物其中 R_1 是 H。在此具體實施中，較宜使用酸-不安定的保護基。據此，式(I)化合物可以直接得自不含保護基之式(VI)化合物因而得到式(I)化合物其中

R_1 是 H。基基團可以在環化反應進行之相同反應步驟中同時解離並在步驟 C) 中直接得到式(I)化合物其中 R_1 是 H。

可用在此具體實施中之酸-不安定的保護基是其中 R_1 是胺基甲酸酯(R_1 是 $-C(O)-R_6$ 其中 R_6 是第三丁氧基、苄氧基或對-甲氧基苄基)例如第三丁氧羰基或苄氧羰基, 醯胺例如 N-甲醯基(R_6 是 H)或 N-乙醯基(R_6 是 $-CH_3$), 或 R_1 是 $-(C1-C4)$ -伸烷基芳基, 較宜是亞甲基芳基, 例如三苯甲基((三苯基)亞甲基)、(4-甲氧基苯基)二苯基亞甲基或對-甲氧基苄基。此基團可以經由此項技藝中已知的方法移除, 也就是轉化成胺基。這些保護基在步驟 A) 及 B) 中的鹼性反應條件下是安定, 但是在步驟 C) 是酸-不安定。當氫鹵酸是用在上述式(VI)化合物之環化時, R_1 較宜是 BOC (第三丁氧羰基)。

在本發明之一個特定具體實施例中, 酸不安定的保護基, 較宜是第三丁氧羰基, 是作為式(III)、(IV)及(VI)化合物中在 R_1 的保護基使用。更具體地說, 當第三丁氧羰基是用在 R_1 中時, 式(VI)化合物之環化反應較宜用氫鹵酸例如 HCl 較宜是氣相 HCl 在合適的溶劑較宜在正丁醇中進行, 其直接得到式(I)化合物其中 R_1 是 H。使用酸不安定的基團, 可以省略步驟(D)。

在式(VI)化合物的環化反應之另一個具體實施例中, 可以在式(I)化合物之製備中使用保護基, 其中得到式(I)之環化產物其仍然含有保護基。在酸性反應條件下保留在氮且可以用於式(VI)化合物的環化之合適的保護基是其中 R_1 是

(C1-C4)伸烷基芳基，例如苄基或(二苯基)亞甲基，胺基甲酸酯例如甲基-或乙氧羰基(R_1 是 $-C(O)R_6$ 其中 R_6 是 $-OCH_3$ 或 $-OCH_2CH_3$)，或 N-磺醯基其中 R_1 是 $-S(O)_2$ -芳基例如對-甲苯磺醯基。如果需要時，對應的保護基是在步驟(D)中經由已知方法隨意地移除而得到式(I)化合物其中 R_1 是 H。

據此，在保護基於 R_1 中並使用環化條件時，其中保護基存留在環化產物且最後在式(I)化合物之 R_1 內，考慮使用的保護基之化學反應性，隨後可經由此項技藝中熟知的方法將保護基隨意地移除。例如苄基可經由氫化作用移除。

當需要在反應步驟(C)之後移除保護基時，保護基之移除可以在分開的步驟(D)中將含有保護基的中間物分離之前進行或環化反應之後所得的反應混合物可以在去除保護步驟中直接使用。

在一個具體實施例中，式(I)化合物是經由本發明方法製備其中 R_1 是 H。在另一個具體實施例中，式(I)化合物其中 R_1 是 H 是在步驟(C)中經由移除保護基而直接製備。

式(I)化合物，其中 R_1 是 H 或保護基，較宜是 H，是隨意地轉化成其鹽。化合物(I)可以直接得到為鹽如果沒有為了得到自由態鹼而將酸從環化步驟移除。在環化步驟中使用的酸也可以經由已知方法移除並與其他酸交換以製備式(I)化合物之對應的鹽。

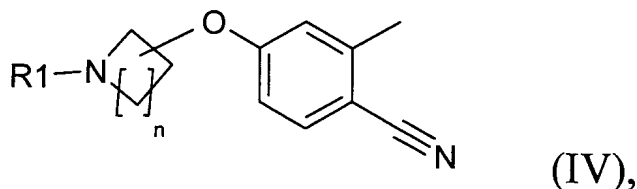
式(I)化合物之鹽，包括藥學上可接受的鹽，可以從無機酸例如氫氯酸、氫溴酸、磷酸、偏磷酸、硝酸及硫酸、及有機酸例如醋酸、苯磺酸、苯甲酸、檸檬酸、乙磺酸、

富馬酸、葡糖酸、甘醇酸、乳酸、馬來酸、蘋果酸、甲磺酸、琥珀酸、對-甲苯磺酸及酒石酸經由此項技藝中的已知方法製備。

在本發明方法之另一個具體實施例中，經由本發明方法製備的式(I)化合物其中 R_1 是 H，可以在 R_1 取代基不是 H 的其他其衍生物的合成中作為中間物使用。據此，本發明也關於式(I)化合物其中 R_1 是 H 用於製造 Roh-激酶抑制劑之用途。本發明係關於一種製造式(I)化合物其中 R_1 是 H 之方法，並在第二個步驟中，經由使 R_7 基團之合適的化學同等物與式(I)化合物反應而製備式(I')化合物，其中 R_1 變成 R_7 。例如一個合適的醛 $R_7-C(O)H$ ，其中 R_7 是例如(C1-C5)烷基或再經取代之(C1-C5)烷基，可以根據 WO 2007/012421 揭示的還原性胺化方法與式(I)化合物其中 R_1 是 H 反應而得到(C1-C6)烷基取代之 6-雜環烷氧基-1-(2H)-異喹啉酮(I')。

在 R_1 含有保護基之式(I)化合物也可以作為中間物使用供進一步改良分子之異喹啉酮部份以便製備也合適作為 Roh-激酶抑制劑之衍生物。

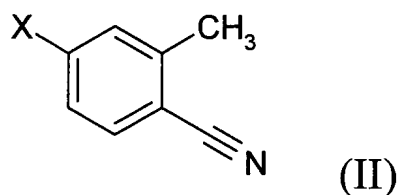
在另一個具體實施例中，本發明係關於一種用於製備式(IV)化合物之方法



其中 R_1 是 H 或保護基且

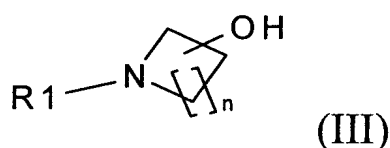
n 是 1、2、3 或 4;

包括使式(II)化合物



其中 X 是鹵基

在合適的溶劑中並在鹼較宜是強鹼存在下，與式(III)
5 化合物反應



其中 R₁ 是 H 或保護基且

n 是 1、2、3 或 4。

此方法相當於上述在合成式(I)化合物之方法步驟(A)。

10 訝異地發現反應條件其容許徹底、高產量及安全地將
4-鹵基-2-甲基-苄腈(II)及醇(III)轉化成芳基醚(IV)。根據一
個具體實施例，式(II)化合物與式(III)化合物反應而得到式
(IV)化合物是在選自三級鹼金屬醇鹽之鹼存在下進行。

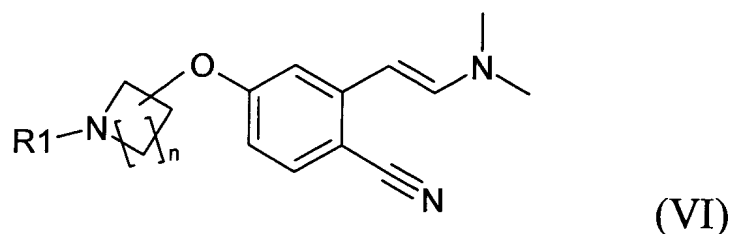
15 在一個具體實施例中，可以在此反應步驟中使用的三
級鹼金屬醇鹽是第三丁醇鈉或鉀(KOtBu)、第三戊酸鈉或
鉀。在一個較佳的具體實施例中，使用第三丁醇鉀或第三
戊酸鉀作為鹼，最宜是第三丁醇鉀。

20 對應的醇鹽也可以從鹼例如氫氧化鈉或鉀及醇例如第
三丁醇或第三戊醇製備，結合直接或共沸蒸餾移除形成的
水而直接形成醇鹽。

而且，上面提到關於反應步驟(A)的進行之敘述及其他

具體實施例，也適用於此處。

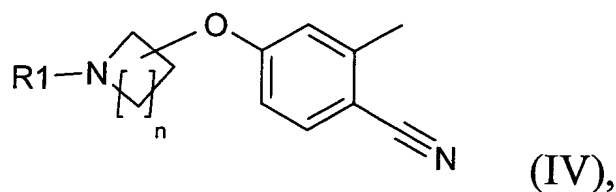
在另一個具體實施例中，本發明係關於一種用於製備式(VI)化合物之方法



其中 R_1 是保護基且

n 是 1、2、3 或 4;

包括使式(IV)化合物



其中 R_1 是保護基且 n 是 1、2、3 或 4;

與式(V)化合物反應



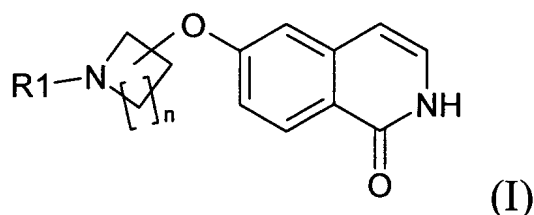
其中

R_4 是 $\text{-O}(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷基，

R_5 是 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷基。

此方法相當於上述在合成式(I)化合物之方法步驟(B)。據此，上面提到關於步驟(B)之敘述及具體實施例也適用在此具體實施例。在 $R_4\text{-CH}[\text{N}(\text{R}_5)_2]_2$ (V)之一個較佳具體實施例中， R_4 及 R_5 是根據先前之敘述。第三丁氧基-雙-(二甲胺基)甲烷是較佳的化合物(V)。

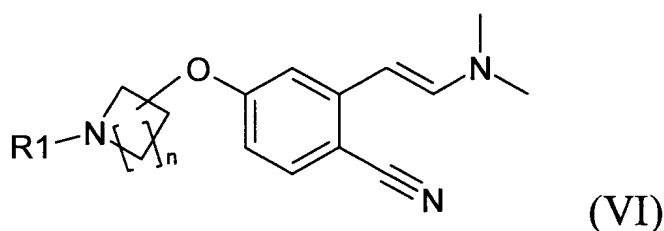
在另一個具體實施例中，本發明係關於一種用於製備式(I)化合物或其鹽之方法



其中

5 R_1 是 H 或保護基且 n 是 1、2、3 或 4，
包括

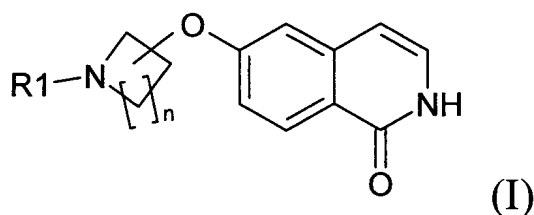
C)環化式(VI)化合物



其中 R_1 是保護基且

10 n 是 1、2、3 或 4，

且在合適的溶劑中並在氫鹵酸存在下隨意地移除保護基而得到式(I)化合物



其中 R_1 是 H 或保護基；及

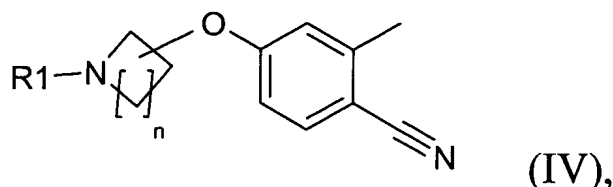
15 (D)從步驟(C)所得的式(I)化合物，其中 R_1 是保護基，
隨意地移除保護基而得到式(I)化合物其中 R_1 是 H，及

(E) 隨意地將式(I)化合物轉化成其鹽。

此方法相當於上述在合成式(I)化合物之方法步驟

(C)。據此，上面提到關於步驟(C)、(D)及(E)之敘述及具體實施例也適用在此具體實施例。

在另一個具體實施例中，本發明係關於式(IV)化合物



其中 R_1 是 H 或保護基且

n 是 1、2、3 或 4。

式(IV)化合物是本發明之另一個具體實施例。特定的式(IV)化合物是選自

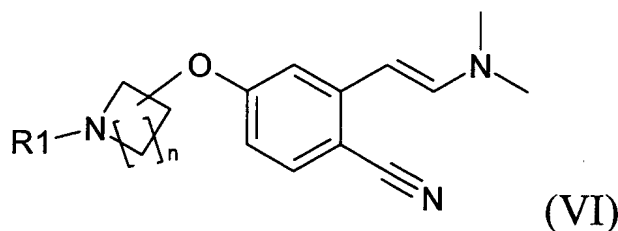
4-(1-苄基-吡咯啉-3-氧基)-2-甲基-苄腈，

3-(4-氰基-3-甲基-苯氧基)-六氫吡啶-1-羧酸第三丁酯，

4-(1-二苯甲基-吡啶-3-氧基)-2-甲基-苄腈，或

4-(4-氰基-3-甲基-苯氧基)-六氫吡啶-1-羧酸第三丁酯。

在另一個具體實施例中，本發明係關於式(VI)化合物



其中 R_1 是 H 或保護基且

n 是 1、2、3 或 4。較宜 R_1 是保護基。

先前概述的保護基之特性及具體實施例適用於化合物(VI)。較佳的保護基是第三丁氧羰基。

在式(VI)化合物之另一個具體實施例中，該化合物是選

自包括

4-(1-苄基-吡咯啉-3-氧基)-2-(2-二甲氨基-乙烯基)-苄腈,

3-[4-氰基-3-(2-二甲氨基-乙烯基)-苯氧基]-六氫吡啶-1-羧酸第三丁酯,

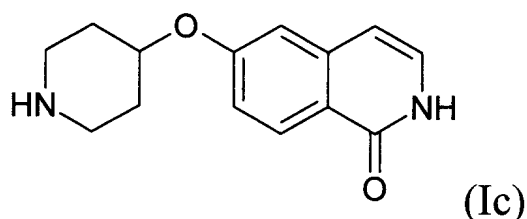
4-(1-二苯甲基-吡啶-3-氧基)-2-(2-二甲氨基-乙烯基)-苄腈, 或

4-[4-氰基-3-(2-二甲氨基-乙烯基)-苯氧基]-六氫吡啶-1-羧酸第三丁酯。

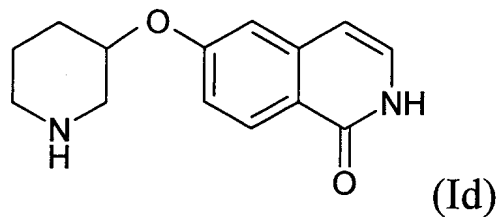
在式(IV)或(VI)化合物之一個具體實施例中, R_1 是具有上述用於保護基的特性之保護基, 包括酸-不安定的保護基, 較宜選自胺基甲酸酯, 例如第三丁氧羰基、苄氧羰基或對-甲氧基苄基羰基, 更宜是第三丁氧羰基。

在本發明之另一個具體實施例中, 在任何式(I)、(III)、(IV)或(VI)化合物中, n 是 2 或 3, 更宜 n 是 3。

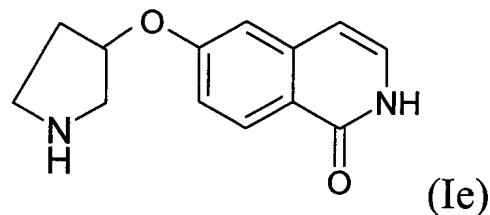
氧(O)可以經由環碳原子結合至任何式(I)、(III)、(IV)或(VI)化合物中含氮的環之任何位置。在一個具體實施例中, n 是 3 且 O 是連結至所得的六氫吡啶環之 4-位置而得到式(Ic)化合物。



或在另一個具體實施例中, O 是連結至六氫吡啶環之 3-位置而得到全部其立體異構物形式之式(Id)化合物。



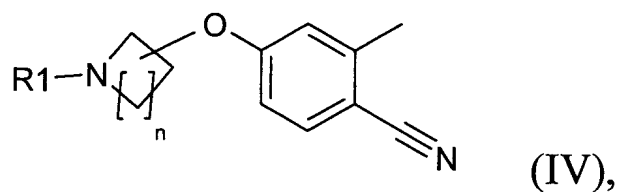
在另一個具體實施例中，O 是連結至吡咯啉環之 3-位置而得到全部其立體異構物形式之式(Ie)化合物。



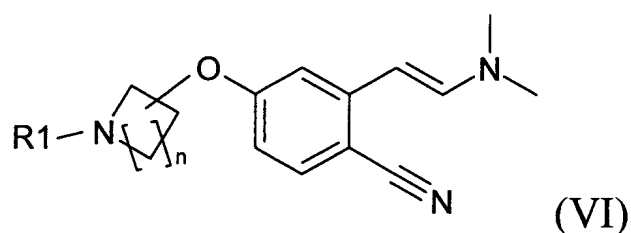
此外，在此項技藝中熟知圖式中所示的式(I)之 2H-異喹啉-1-酮也可以存在為互變異構物形式之 1-羥基-異喹啉且這些互變異構物是包括在本發明之範圍內。而且，式(I)、(IV)或(VI)化合物可以含有一個對掌性碳原子。據此，這些化合物存在立體異構物形式，包括對掌異構物或非對掌異構物。這些立體異構物形式及立體異構物形式在全部比例的混合物是包括在本發明之範圍內。

在本發明方法之一個具體實施例中，是製備 6-(六氫吡啶-4-氧基)-2H-異喹啉-1-酮或其鹽。在另一個具體實施例中，是製備 6-(六氫吡啶-3-氧基)-2H-異喹啉-1-酮或其鹽。在又另一個具體實施例中，是製備 6-(吡咯啉-3-氧基)-2H-異喹啉-1-酮或其鹽。較佳的鹽是鹽酸鹽。

式(IV)及(VI)化合物可以在 Rho 激酶抑制劑之製備中作為中間物使用。本發明也關於式(IV)化合物

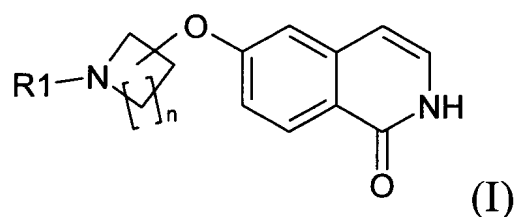


或式(VI)化合物



其中 R_1 是 H 或保護基，較宜 R_1 是保護基，且
 n 是 1、2、3 或 4，

在製備式(I)化合物中的用途，



其中

n 是 1、2、3 或 4；且

R_1 是 H 或保護基，較宜 R_1 是 H。

【實施方式】

實例

在下面實例中更詳細地概述本發明之方法及中間物。
 據此，下面實例是本發明之一部份。其也是用於說明而不是要限制本發明。

縮寫

rt 室溫

DMF 二甲基甲醯胺

g 克

ml 毫升

H 小時

5

通用方法 (GP) 步驟 A:

將溶解在 DMF 中之適當的 4-氟-2-甲基-苄腈添加至式 (III) 之適當的 N-雜環醇及氫化鈉在 DMF 之混合物中。將混合物在室溫 (rt) 攪拌至反應完成。用水將反應淬滅。將水層用醋酸乙酯 (AcOEt) 或甲基第三丁基醚 (MTB 醚) 萃取。將合併的有機層用鹽水清洗，乾燥並濃縮後得到適當的 N-雜環烷氧基-2-甲基-苄腈。

10

15

A1) 將 5.0 克 4-氟-2-甲基-苄腈、6.6 克 1-苄基-吡咯啉-3-醇及 1.2 克氫化鈉在 85 毫升 DMF 中根據 GP A 反應而得到 9.7 克 (90%) 4-(1-苄基-吡咯啉-3-氧基)-2-甲基-苄腈。質量：理論值 ($C_{19}H_{20}N_2O$) = 292 實驗值：293 (M+H+)。

●

20

A2) 將 5.0 克 4-氟-2-甲基-苄腈、7.5 克 3-羥基-六氫吡啶-1-羧酸第三丁酯及 1.2 克氫化鈉在 85 毫升 DMF 中根據 GP A 反應而得到 11.1 克 (95%) 3-(4-氟基-3-甲基-苯氧基)-六氫吡啶-1-羧酸第三丁酯。質量：理論值 ($C_{18}H_{24}N_2O_3$) = 316 實驗值：261 [M+H - t(C₄H₉)]+。

A3) 將 5.0 克 4-氟-2-甲基-苄腈、8.9 克 1-二苯甲基-吡

丁啉-3-醇 及 1.2 克氫化鈉在 85 毫升 DMF 中根據 GP A 反應而得到 11.9 克 (91%) 4-(1-二苯甲基-吡啶-3-氧基)-2-甲基-苄腈。質量：理論值($C_{24}H_{22}N_2O$)= 354 實驗值：355 (M+H+).

5

A4) 將 1.35 克 4-氟-2-甲基-苄腈、2.11 克 4-羥基-六氫吡啶-1-羧酸第三丁酯及 0.6 克氫化鈉在 30 毫升 DMF 中根據 GP A 反應而得到 2.6 克(81%) 4-(4-氟基-3-甲基-苯氧基)-六氫吡啶-1-羧酸第三丁酯。質量：($C_{18}H_{24}N_2O_3$): 理論值 316, 實驗值 261 [M+H - t(C₄H₉)]+。

10

步驟 A 之替代方法

A5) 將 4-羥基-六氫吡啶(1.05 克)溶解在 7 毫升 MTBE 及 5 毫升 THF 中。加入第三丁酸鉀(1.43 克)並將混合物加熱至 50 °C 經 30 分鐘。冷卻至室溫後, 逐份加入 4-氟-2-甲基-苄腈(1.32 克)。在室溫攪拌 2 小時後用水將反應淬滅。將液層分離並將水層用醋酸乙酯 (3x 10 毫升)萃取。將合併的有機層用鹽水(10 毫升)清洗, 用 $MgSO_4$ 乾燥並濃縮後得到 1.92 克(94%) 2-甲基-4-(六氫吡啶-4-氧基)-苄腈。質量 (ESI) ($C_{13}H_{16}N_2O$): 理論值 216, 實驗值 217 [M+H]+。

15

20

通用方法 (GP) 步驟 B:

將適當的 N-雜環烷氧基-2-甲基-苄腈懸浮在 2 莫耳當

量的第三丁氧基雙(二甲胺基)甲烷中並將混合物在 120 及 170°C 之間加熱。加入額外量的第三丁氧基雙(二甲胺基)甲烷直到反應完成。冷卻後，加入乙醇並將結晶產物過濾而得到適當的 N-雜環烷氧基-2-((E)-2-二甲胺基-乙烯基)-苄腈。或者是，將溶劑蒸發至乾並將粗產物直接用在下一個步驟。

B1) 將 9.7 克 4-(1-苄基-吡咯啉-3-氧基)-2-甲基-苄腈、3.2 克第三丁酸鈉及 37 毫升第三丁氧基雙(二甲胺基)甲烷根據 GP B 反應而得到 15.2 克的粗 4-(1-吡咯啉-3-氧基)-2-((E)-2-二甲胺基-乙烯基)-苄腈。

B2) 將 11.1 克 3-(4-氟基-3-甲基-苯氧基)-六氫吡啶-1-羧酸第三丁酯及 37 毫升第三丁氧基雙(二甲胺基)甲烷根據 GP B 反應而得到 13.3 克 3-[4-氟基-3-((E)-2-二甲胺基-乙烯基)-苯氧基]-六氫吡啶-1-羧酸第三丁酯。

B3) 將 11.9 克 4-(1-二苯甲基-吡啶-3-氧基)-2-甲基-苄腈、3.2 克第三丁酸鈉及 27 毫升第三丁氧基雙(二甲胺基)甲烷根據 GP B 反應而得到 13.9 克 4-(1-二苯甲基-吡啶-3-氧基)-2-((E)-2-二甲胺基-乙烯基)-苄腈。

B4) 將 20 克 4-(4-氟基-3-甲基-苯氧基)-六氫吡啶-1-羧酸第三丁酯及 37 毫升第三丁氧基雙(二甲胺基)甲烷根據 GP

B 反應而得到 17 克(73%) 4-[4-氰基-3-((E)-2-二甲氨基-乙烯基)-苯氧基]-六氫吡啶-1-羧酸第三丁酯。m.p.: 135-137°C (EtOH)。

5 通用方法 (GP) 步驟 C:

將適當的 N-雜環烷氧基-2-((E)-2-二甲氨基-乙烯基)-苄腈(VI)溶解在甲醇系的 HCl 中並將混合物迴流直到反應完成。冷卻並將溶劑部份蒸發後，所要的 N-雜環烷氧基-2H-異喹啉-1-酮從溶液沈澱並經由過濾分離。或者是，
10 將反應混合物蒸發至乾並將粗產物經由層析法純化且隨後經由兩次將其溶解在 1M HCl 中並冷凍乾燥而轉化成鹽酸鹽。

C1) 將 15.2 克 4-(1-苄基-吡咯啶-3-氧基)-2-((E)-2-二甲氨基-乙烯基)-苄腈在 140 毫升甲醇系的 HCl 中根據 GP C 反應而得到 4.9 克(41%) 6-(1-苄基-吡咯啶-3-氧基)-2H-異喹啉-1-酮鹽酸鹽。
15

質量：理論值 ($C_{20}H_{20}N_2O_2$) = 320；實驗值：321 (M+H+)。如此所得的產物可以使用已知的條件例如在 Pd/C 上氫解，經由移除保護基而進一步修改。
20

C2) 將 13.3 克 3-[4-氰基-3-((E)-2-二甲氨基-乙烯基)-苯氧基]-六氫吡啶-1-羧酸第三丁酯在 140 毫升甲醇系的 HCl 中根據 GP C 反應而得到 5.1 克(52%) 6-(六氫吡啶-3-氧

基)-2H-異喹啉-1-酮鹽酸鹽。質量：理論值($C_{14}H_{16}N_2O_2$)=244；實驗值：245 (M+H+)。

5 C3) 將 13.9 克 4-(1-二苯甲基-吡啶-3-氧基)-2-((E)-2-二甲氨基-乙烯基)-苄腈在 100 毫升甲醇系的 HCl 中根據 GP C 反應而得到 4.5 克(32%) 6-(1-二苯甲基-吡啶-3-氧基)-2H-異喹啉-1-酮鹽酸鹽。質量：理論值($C_{25}H_{22}N_2O_2$)=382；實驗值：383 (M+H+)。

10 如此所得的產物可以使用已知的條件例如在 Pd/C 上氫解，經由移除保護基而進一步修改。

15 C4) 將 25 克 4-[4-氰基-3-((E)-2-二甲氨基-乙烯基)-苯氧基]-六氫吡啶-1-羧酸第三丁酯在 300 毫升甲醇系的 HCl 中根據 GP C 反應而得到 9.6 克(51%) 6-(六氫吡啶-4-氧基)-2H-異喹啉-1-酮鹽酸鹽。質量：理論值($C_{14}H_{16}N_2O_2$)=244；實驗值：245 (M+H+)。

發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※ 申請案號： 97150345

※ 申請日： 97.12.24

※IPC 分類：

C07D 401/12 (2006.01)

C07D 205/04 (2006.01)

C07D 207/12 (2006.01)

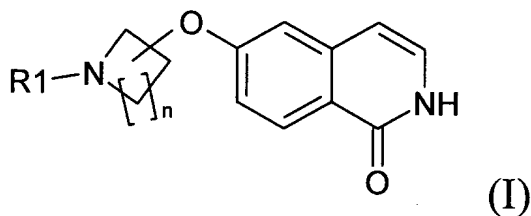
一、發明名稱：(中文/英文)

製備 6-經取代-1-(2H)-異喹啉酮之方法

PROCESS FOR THE PREPARATION OF
6-SUBSTITUTED-1-(2H)-ISOQUINOLINONES

二、中文發明摘要：

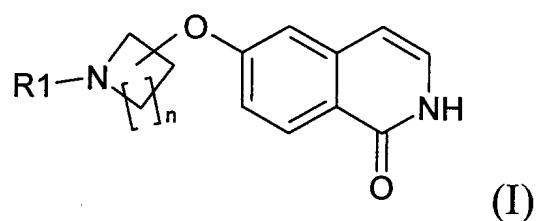
本發明係關於一種用於製備式(I)之 6-經取代-1-(2H)-異喹啉酮衍生物之方法



其中 R_1 及 n 是根據說明書中的敘述。本發明還關於在根據本發明方法中使用的新穎中間物及此中間物之製備方法。

三、英文發明摘要：

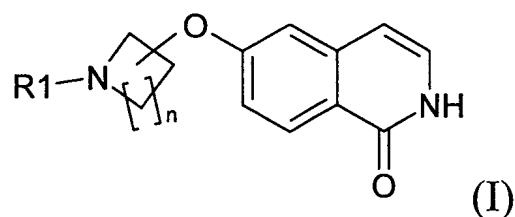
The present invention relates to a process for making 6-substituted-1-(2H)-isoquinolinone derivatives of formula (I)



wherein R_1 and n are as described in the specification. The present invention further relates to novel intermediates which are used in the process according to the invention and to processes for preparing such intermediates.

七、申請專利範圍：

1. 一種用於製備式(I)化合物或其鹽之方法：



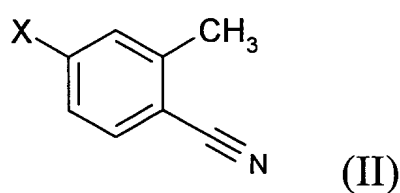
其中

5 n 是 1、2、3 或 4；且

R₁ 是 H 或保護基，

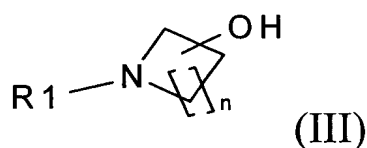
步驟包括

(A) 使式(II)化合物



10 其中 X 是鹵基，

在合適的溶劑中並在選自三級鹼金屬醇鹽、鹼金屬氫化物
或鹼金屬之鹼存在下，與式(III)化合物反應，

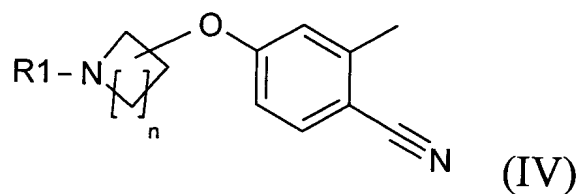


其中

15 R₁ 是 H 或保護基且

n 是 1、2、3 或 4，

得到式(IV)化合物



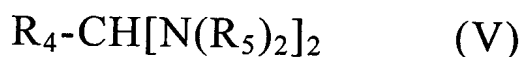
其中

R_1 是 H 或保護基且

n 是 1、2、3 或 4;

5 而且，如果 R_1 是 H，保護胺基而得到式(IV)化合物其中 R_1 是胺基保護基；

(B)使式(IV)化合物與式(V)化合物反應

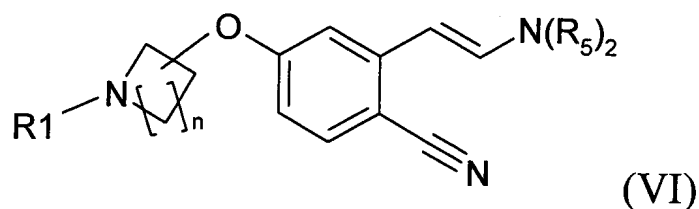


其中

10 R_4 是 -O(C1-C6)烷基，且

R_5 是 (C1-C6)烷基，

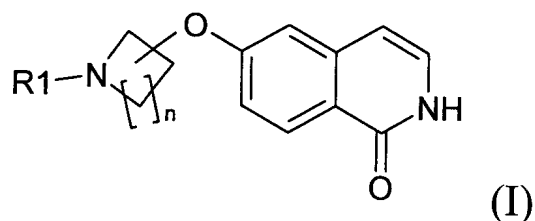
得到式(VI)化合物



其中 R_1 是保護基且

15 n 是 1、2、3 或 4；及

(C)在合適的溶劑中並在氫鹵酸存在下環化式(VI)化合物且隨意地移除保護基而得到式(I)化合物

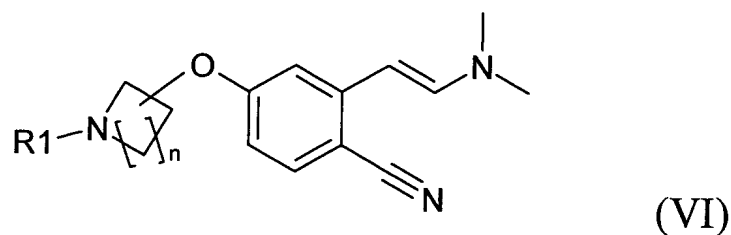


其中 R_1 是 H 或保護基；

(D)隨意地從步驟(C)所得的式(I)化合物移除保護基，其中 R_1 是保護基，得到式(I)化合物其中 R_1 是 H，及

(E)隨意地將式(I)化合物轉化成其鹽。

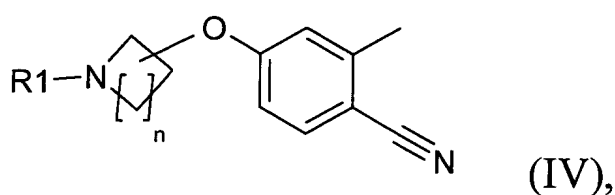
- 5 2. 根據申請專利範圍第 1 項之方法，其中 X 是氟。
3. 根據申請專利範圍第 1 或 2 項之方法，其中在步驟(A)使用的鹼是選自三級鹼金屬醇鹽。
4. 根據申請專利範圍第 3 項之方法，其中鹼是第三戊酸鉀或第三丁醇鉀。
- 10 5. 根據申請專利範圍第 1 項之方法，其中 R_4 是第三丁氧基或乙氧基。
6. 根據申請專利範圍第 1 項之方法，其中 R_5 是甲基。
7. 根據申請專利範圍第 5 或 6 項任一項之方法，其中在步驟(B)使用的試劑(V)是第三丁氧基-雙-(二甲胺基)甲烷。
- 15 8. 根據申請專利範圍第 1 項之方法，其中在步驟(C)的環化反應中使用的氫鹵酸是 HCl。
9. 根據申請專利範圍第 1-8 項任一項之方法，其中 n 是 3。
10. 根據申請專利範圍 1-9 項任一項之方法，其中保護基是酸不安定的基。
- 20 11. 根據申請專利範圍第 1-10 項任一項之方法，其中在 R_1 的保護基是第三丁氧羰基。
12. 一種用於製備式(VI)化合物之方法



其中 R_1 是保護基且

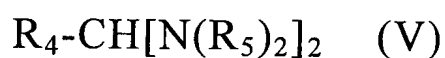
n 是 1、2、3 或 4;

包括使式(IV)化合物



其中 R_1 是保護基且 n 是 1、2、3 或 4;

與式(V)化合物反應



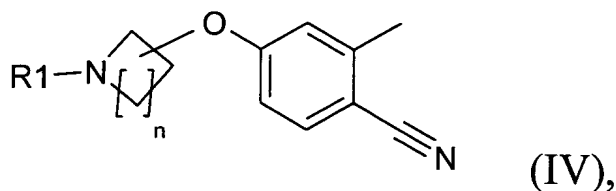
其中

R_4 是 -O(C1-C6)烷基,

R_5 是 (C1-C6)烷基。

13. 根據申請專利範圍第 12 項之方法, 其中試劑(V)是第三丁氧基-雙-(二甲胺基)甲烷。

14. 一種式(IV)化合物



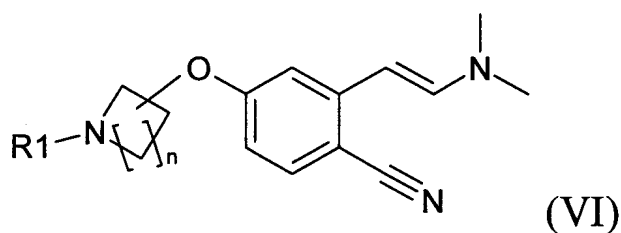
其中 R_1 是 H 或保護基且

n 是 1、2、3 或 4。

15. 根據申請專利範圍第 14 項之化合物, 其係選自

4-(1-苄基-吡咯啉-3-氧基)-2-甲基-苄腈，
 3-(4-氰基-3-甲基-苯氧基)-六氫吡啶-1-羧酸第三丁酯，
 4-(1-二苯甲基-吡啶啉-3-氧基)-2-甲基-苄腈，或
 4-(4-氰基-3-甲基-苯氧基)-六氫吡啶-1-羧酸第三丁酯。

5 16. 一種式(VI)化合物



其中 R_1 是 H 或保護基且

n 是 1、2、3 或 4。

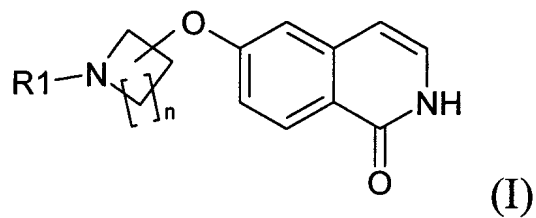
17. 根據申請專利範圍第 16 項之化合物，其中該化合物是選自
 10 包括

4-(1-苄基-吡咯啉-3-氧基)-2-(2-二甲胺基-乙烯基)-苄腈，
 3-[4-氰基-3-(2-二甲胺基-乙烯基)-苯氧基]-六氫吡啶-1-羧酸
 第三丁酯，
 4-(1-二苯甲基-吡啶啉-3-氧基)-2-(2-二甲胺基-乙烯基)-苄腈，
 15 或
 4-[4-氰基-3-(2-二甲胺基-乙烯基)-苯氧基]-六氫吡啶-1-羧酸
 第三丁酯。

18. 根據申請專利範圍第 14 或 16 項之化合物，其中保護基是酸
 -不安定的保護基。

20 19. 根據申請專利範圍第 18 項之化合物，其中該酸-不安定的保
 護基是第三丁氧羰基。

20. 根據申請專利範圍第 14 或 16 項之化合物，其中 n 是 3。
21. 根據申請專利範圍第 14 至 20 項任一項之化合物在製備式(I)化合物或其鹽中的用途



5 其中

n 是 1、2、3 或 4；且 R_1 是 H 或保護基。

四、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：第（ 無 ）圖。

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

無

五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

