

公告本

申請日期	87.6.19
案 號	87109902
類 別	C07D 209/14 209/28

A4
C4

455581

(以上各欄由本局填註)

發明專利說明書

一、發明 名稱	中 文	製備4-經取代-1H-吲哚-3-乙二醯胺之方法
	英 文	PROCESS FOR PREPARING 4-SUBSTITUTED-1H-INDOLE-3-GLYOXAMIDES
二、發明 人	姓 名	1. 芬 凡 可浩 2. 約瑟夫 梅卓 鮑拉克 3. 麥可 約翰 馬丁尼爾
	國 籍	均美國
三、申請人	住、居所	1. 美國印第安那州卡梅爾市夏菲爾圓環3790號 2. 美國印第安那州印第安那普利市教堂街78號 3. 美國印第安那州容斯山莊慕兒桑尼路1935號
	姓 名 (名稱)	美國禮來大藥廠
	國 籍	美國
	住、居所 (事務所)	美國印第安那州印第安那普利市禮來公司中心
	代 表 人 姓 名	彼得 G. 史君格

455581

(由本局填寫)

承辦人代碼：

A6

大類：

B6

I P C分類：

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6月26日

60/050,877

☒有 ☐無主張優先權

美國

1997年6月26日

60/050,891

☒有 ☐無主張優先權

有關微生物已寄存於：

，寄存日期：

，寄存號碼：

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

裝

訂

線

五、發明說明(1)

發明領域

本發明係在宣示 U.S. Provisional Application No. 60/050,877，申請日期 6 月 26，1997 及 U.S. Provisional Application No. 60/050891，申請日期 6 月 26，1997 的優點。

本發明係關於製備某些 1H-吲哚-3-乙二醯胺之製程，該化合物之用途是抑制有關經 sPLA₂ 中介之脂肪酸釋放的病症，例如：敗血症的休克。

發明背景

某些 1H-吲哚-3-乙二醯胺是哺乳動物 sPLA₂ 的強效及選擇性的抑制劑，能用於治療疾病，例如：敗血症的休克，成年人呼吸的痛苦症候群，胰臟炎，外傷，支氣管的氣喘，過敏的鼻炎，類風濕病的關節炎及 sPLA₂ 引發之相關的疾病。參見例如：EPO publication No. 0675110，揭示之化合物。

各種專利及出版文獻已描述製備吲哚-3-乙二醯胺之製程。

參見文獻，"Recherches en serie indolique. VI sur tryptamines substituees", by Marc Julia, Jean Igolen and Hanne Igolen, Bull. Soc. Chim. France, 1962, pp. 1060-1068，其中描述某些吲哚-3-乙二醯胺及其轉換的胰蛋白胺衍生物。

文獻 "2-芳基-3-吲哚乙二醯胺(FGI 正-1)：A New Class of Potent and Specific Ligands for the Mitochondrial DBI

五、發明說明(2)

Receptor(MDR)"by E. Romeo, et al., The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, Vol. 262, No. 3, (pp. 971-978)描述某些 2-芳基-3-吲哚乙醛鹽胺在哺乳動物的中樞神經系統應用方面的研究。

文獻 "Fragmentation of N-benzylindoles in Mass Spectrometry"; Chemical Abstracts, Vol. 67, 1967, 73028h 中報導各種包括在吲哚核心第 3 位置上具有乙醛鹽胺的經苄基取代酚。

U.S. Patent No. 3,449,363 描述於吲哚核心之第 3 位置具有乙醛鹽胺基之三氟甲基吲哚。

U.S. Patent No. 3,351,630 描述 α -經取代-3-吲哚基乙酸化合物以及乙醛鹽胺中間物及其製備。

U.S. Patent No. 2,825,734 描述使用 3-吲哚乙二鹽胺中間物，例如：1-苄乙基-2-乙基-6-羧基-正-丙基-3-吲哚乙二鹽胺(參見，實施例 30)製備 3-(2-胺基-1-羥基乙基)吲哚。

U.S. Patent No. 4,397,850 使用乙醛鹽胺吲哚中間物製備異噁唑基吲哚胺。U.S. Patent No. 3,801,594 描述使用 3-吲哚乙二鹽胺中間物製備止痛劑。

"No. 565.-Inhibiteurs d'enzymes. XII. -Preparation de (propargylamino-2-ethyl)-3 indoles"by A. Alemanhy, E. Fernandez Alvarez, O. Nieto Lopey and M.E. Rubio Herraiez; Bulletin De La Societe Chimique De France, 1974, No. 12, pp. 2883-2888,描述各種吲哚基-3 乙二鹽胺(在吲哚核心六員環上經氫取代)。

五、發明說明(3)

文獻 "indole-Umlagerung von 1-Diphenylamino-2,3-dihydro-2,3-pyrrolidonen" by Gert Kollenz and Christa Labes : Liebigs Ann. Chem., 1975, pp. 1979-1983, 描述苯基經取代 3-乙醛醯胺。

Allowed U.S. Application Serial No. 08/469954, 全文在此并入參考文獻, 揭示一種製備 4-經取代-1H-吡啶-3-乙二醯胺衍生物的製程, 其中包括將適當的經取代 4-甲氧基吡啶(以 Clark, R.D. et al., Synthesis, 1991, pp 871-878 描述的方法製備, 全文在此并入參考文獻)與氫化鈉在二甲基甲醯胺於室溫下(20-25 °C)反應, 再於室溫下以芳基甲基鹵化物處理產生 1-芳基甲基吡啶, 在二氯甲烷中以三溴化硼進行 O-去甲基反應(Tsung-Ying Shem and Charles A. Winter, Adv. Drug Res., 1977, 12, 176, 全文在此并入參考文獻)而形成 4-羥基吡啶。烷化反應係在二甲基甲醯胺中採用 α -溴烷羧酸酯以氫化鈉作為鹼。 α -[(吡啶-4-基)氧基]羧酸酯先與草醯氯反應、再與氨反應, 以繼而在甲醇中用氫氧化鈉水解而轉化成乙二醯胺。

製備 4-經取代-1H-吡啶-3-乙二醯胺衍生物的製程(如前述)曾被使用。不過, 此製程使用昂貴的試劑及對環保有害的有機溶劑, 產生含呋喃之副產物並且產物的產量相當低。本發明提供一種改良的製程以製備 4-經取代-1H-吡啶-3-乙二醯胺衍生物。本發明之製程可採用較經濟、易於取得的試劑, 使用水溶性溶劑系統進行, 並達成較佳的總產量, 而不致於產生呋喃副產物。本發明的其它目的、特色及

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

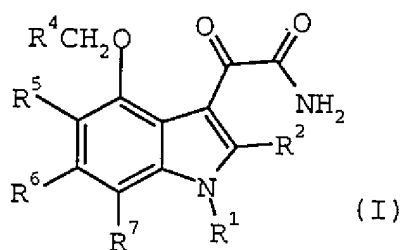
訂

五、發明說明(4)

優點將由以下說明及隨附的申請專利範圍闡述。

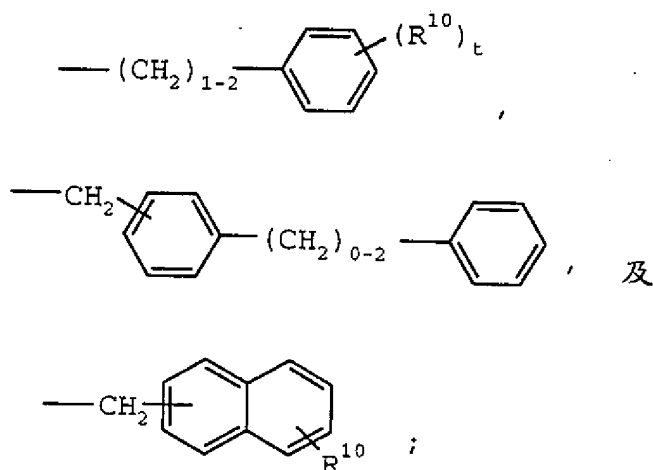
發明摘要

本發明提供一種製程製備式 I 化合物或其醫藥學上可接受的鹽類或其前驅藥物衍生物；



其中：

R^1 係僅能由以下各基中選出： C_7-C_{20} 烷基；



其中

五、發明說明(5)

R^{10} 係僅能由以下各基中選出：鹵素、 C_1-C_{10} 烷基、 C_1-C_{10} 烷氧基、 $-S-(C_1-C_{10})$ 烷基及鹵素 (C_1-C_{10}) 烷基， t 是從 0 至 5 的整數；

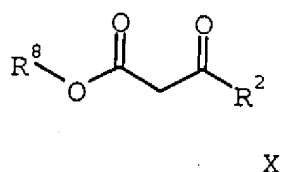
R^2 係僅能由以下各基中選出：氫、鹵素、 C_1-C_3 烷基、 C_3-C_4 環烷基、 C_3-C_4 環烯基、 $-O-(C_1-C_2)$ 烷基、 $-S-(C_1-C_2)$ 烷基、芳基、芳氧基及 HET；

R^4 係僅能由以下各基中選出： $-CO_2H$ 、 $-SO_3H$ 、及 $-P(O)(OH)_2$ 或其鹽類或其前驅藥物衍生物；且

R^5 、 R^6 及 R^7 各自係僅能由以下各基中選出：氫、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_1-C_6) 烷氧基、鹵素 (C_1-C_6) 烷氧基、鹵素 (C_2-C_6) 烷基、溴、氯、氟、碘及芳基；

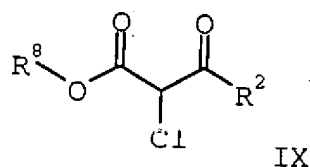
其製程包括以下步驟：

a) 將式 X 化合物



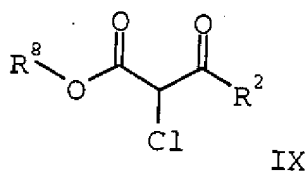
其中 R^8 為 (C_1-C_6) 烷基，芳基或 HET；

與 SO_2Cl_2 進行鹵化反應形成式 IX 化合物

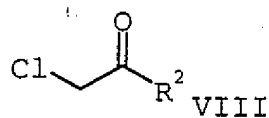


五、發明說明(6)

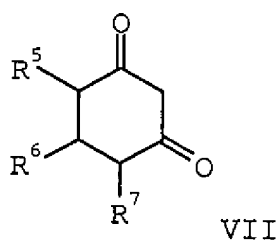
b) 式 IX 化合物



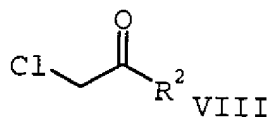
進行水解及脫羧反應形成式 VIII 化合物



c) 將式 VII 化合物

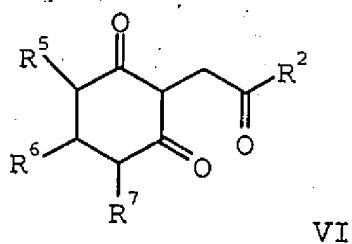


與式 VIII 化合物

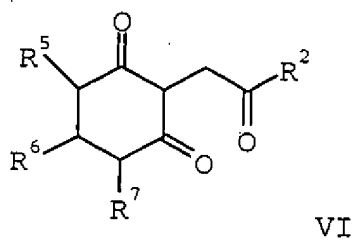


進行烷化反應形成式 VI 化合物

五、發明說明(7)

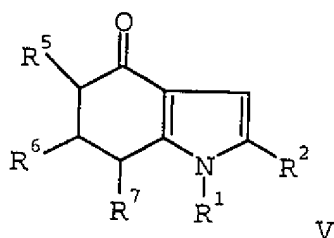


d) 將式 VI 化合物



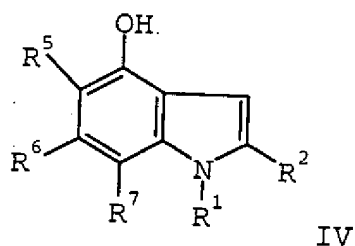
與式 R^1NH_2 之胺在溶劑(與水形成共沸物)存在下胺化並脫水以形成式 V 化合物；

e) 將式 V 化合物在觸媒存在下於極性碳氫溶劑(沸點至少為 $150^\circ C$ 且對偶常數至少為 10)中回流氧化，

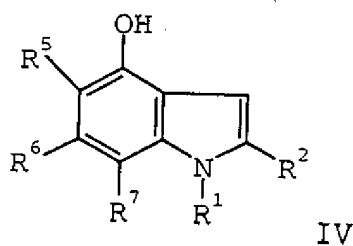


形成式 IV 化合物

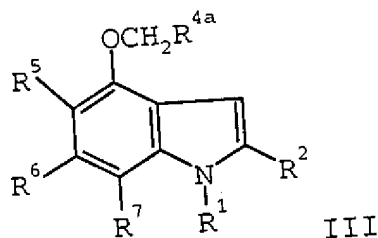
五、發明說明(8)



f) 將式 IV 化合物與式 XCH_2R^{4a} 之烷化劑進行烷化反應



其中 X 為脫離基而 R^{4a} 為 $-CO_2R^{4b}$, $-SO_3R^{4b}$, $-P(O)(OR^{4b})_2$, 或 $-P(O)(OR^{4b})H$, 而 R^{4b} 為酸之保護基, 形成式 III 化合物



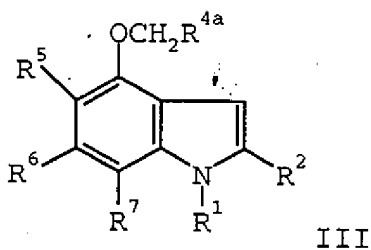
g) 將式 III 化合物

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

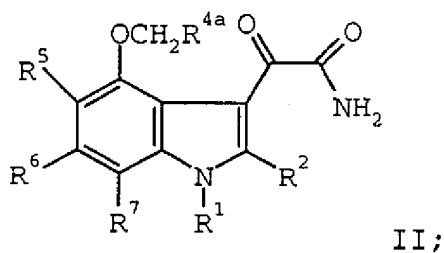
裝

訂

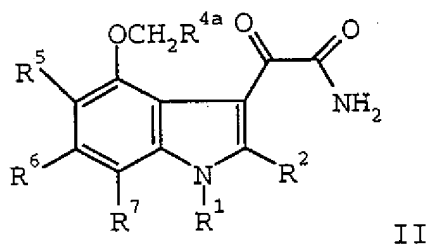
五、發明說明(9)



與草醯氯及氨反應形成式 II 化合物



h) 視情況將式 II 化合物水解



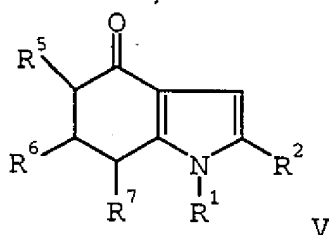
形成式 I 化合物；及

i) 視情況將式 I 化合物形成鹽類。

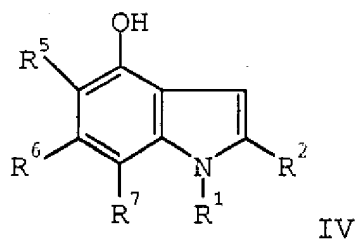
本發明之另一具體實施例提供製備式 I 化合物之製程，
包括以下步驟：

五、發明說明 (10)

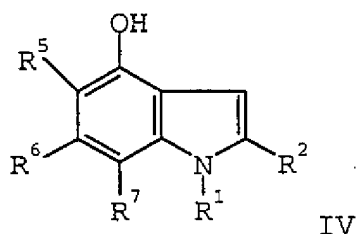
a) 將式 V 化合物



在極性碳氫溶劑(沸點至少 150°C 且對偶常數至少為 10)及催化劑下氧化形成式 IV 化合物



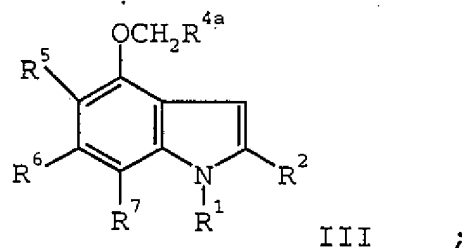
b) 將式 IV 化合物



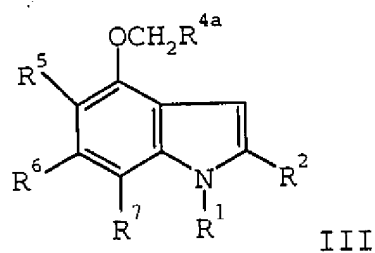
與式 XCH_2R^{4a} 烷化劑(其中 X 為脫離基, 而 R^{4a} 為 $-CO_2R^{4b}$, $-SO_3R^{4b}$, $-P(O)(OR^{4b})_2$ 或 $-P(O)(OR^{4b})H$,

五、發明說明 (11)

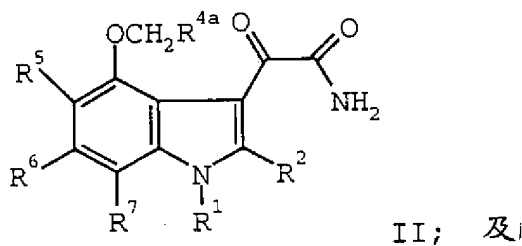
其中 R^{4b} 為酸保護基) 進行烷化反應形成式 III 化合物



c) 將式 III 化合物

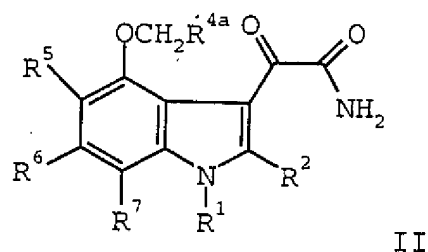


與草醯氯及氨反應形成式 II 化合物



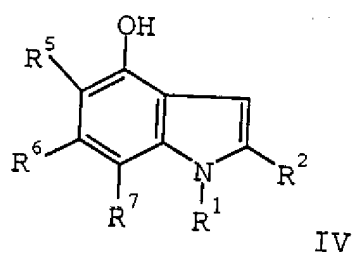
d) 視情況水解式 II 化合物形成式 I 化合物 ; 及

五、發明說明(12)



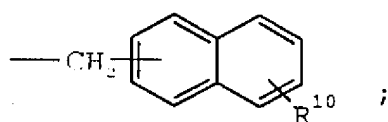
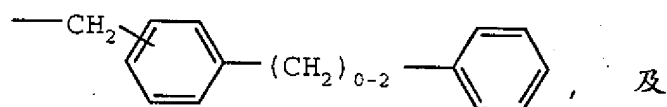
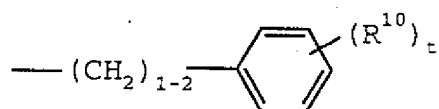
e) 視情況形成式 I 化合物之鹽。

本發明，更提供一種新的式 IV 化合物中間物



其中：

R¹ 係僅能由以下各基中選出：-C₇-C₂₀ 烷基，



五、發明說明 (13)

其中：

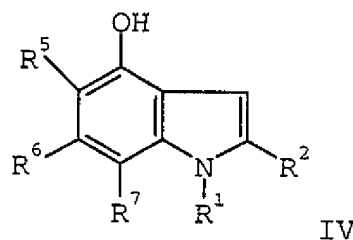
R^{10} 係僅能由以下各基中選出：鹵素， C_1-C_{10} 烷基， C_1-C_{10} 烷氧基， $-S-(C_1-C_{10})$ 烷基及鹵素 (C_1-C_{10}) 烷基， t 是包括 0 至 5 的整數；

R^2 係僅能由以下各基中選出：氫，鹵素， C_1-C_3 烷基， C_3-C_4 環烷基， C_3-C_4 環烯基， $-O-(C_1-C_2)$ 烷基， $-S-(C_1-C_2)$ 烷基)，芳基，芳氧基及 HET；而

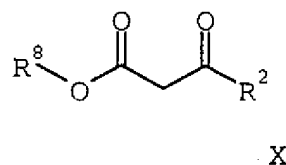
R^5 ， R^6 及 R^7 各自係僅能由以下各基中選出：氫， (C_1-C_6) 烷基， (C_1-C_6) 烷氧基，鹵素 (C_1-C_6) 烷氧基，鹵素 (C_2-C_6) 烷基，溴，氯，氟，碘及芳基。

式 IV 化合物可作為製備式 I 化合物的中間物。

本發明提供額外的製備式 IV 化合物製程，該製程包括以下步驟：

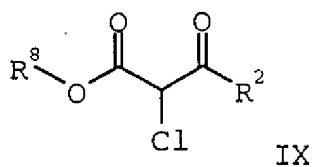


- a) 將式 X 化合物與 SO_2Cl_2 進行鹵化反應形成式 IX 化合物

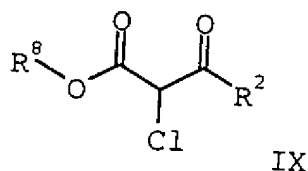


五、發明說明 (14)

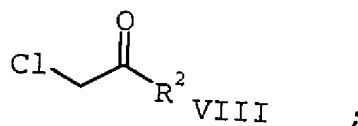
其中 R^8 為 (C_1-C_6) 烷基，芳基或 HET；



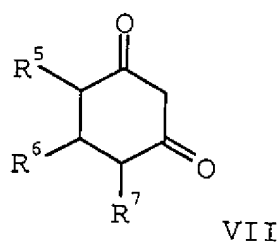
b) 將式 IX 化合物



進行水解及脫羧反應形成式 VIII 化合物

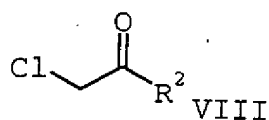


c) 將式 VII 化合物

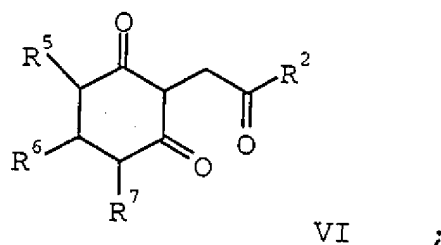


五、發明說明 (15)

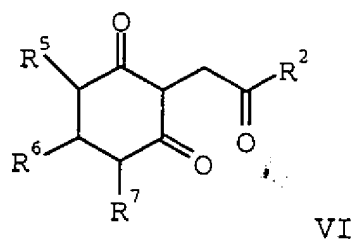
與式 VIII 化合物進行烷化反應



形成式 VI 化合物

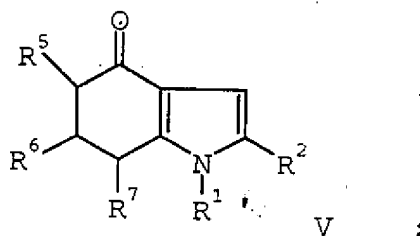


d) 式 VI 化合物

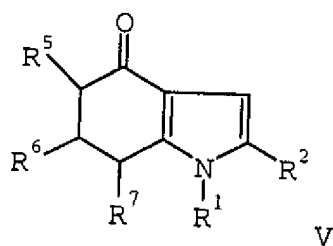


與式 R^1NH_2 之胺在溶劑(與水形成共沸物)存在下胺化並脫水以形成式 V 化合物

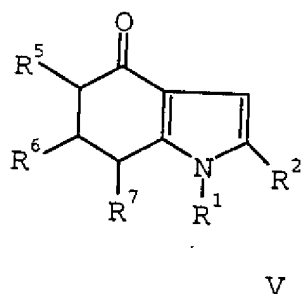
五、發明說明 (16)



e) 將式 V 化合物在觸媒存在下以極性碳氫溶劑(沸點至少為 150 °C 且對偶常數至少為 10)中回流氧化。



另一個具體實施例中，本發明提出一種製備式 IV 化合物的製程，其中包括：將式 V 化合物在觸媒存在下以極性碳氫溶劑(沸點至少為 150 °C 且對偶常數至少為 10)中回流氧化。



五、發明說明(17)

本發明的詳細說明

本發明使用的 1H-吡啶-3-乙醛醯胺其某些專有名詞定義如下：

下文起，"烷基"本身或作為另一個取代基的部份代表(除非另有申明)：直鏈或支鏈的單鍵碳氫基，例如：甲基，乙基，正-丙基，異丙基，正-丁基，第三丁基，異丁基，第二-丁基，第三-丁基，正-戊基，異戊基，新戊基，庚基，己基，辛基，壬基，癸基等。

名詞"(C₁-C₁₀)烷氧基"代表一群以氧原子和其它分子相接的基團，例如：甲氧基，乙氧基，正-丙氧基，異丙氧基，正-丁氧基，第三-丁氧基，正-戊氧基，異戊氧基，新戊氧基，庚氧基，己氧基，辛氧基，壬氧基，癸氧基等基團。

名詞"(C₃-C₄)環烷基"包括環丙基及環丁基。

名詞"C₃-C₄環烯基"包括在 1-或 2-位置上具有雙鍵的環丙烯或環丁烯環。

名詞"鹵素"代表氟，氯，溴或碘。

名詞"鹵素(C₁-C₁₀)烷基"代表(C₁-C₁₀)烷基，經 1-3 個鹵素取代，以烷基連接上其它分子。名詞鹵素(C₁-C₁₀)烷基包括名詞鹵素(C₂-C₆)烷基。

名詞"鹵素(C₁-C₆)烷氧基"代表一個鹵素-經取代烷氧基，以烷氧基之氧原子和其它分子相接。

名詞"芳基"代表一個基團，具有下列基團的環結構：苯，戊烯環，因烯(indene)，萘，甘菊環煙，庚烯環，苯蔥，蔥，等。芳基可視情況以 1-3 個由以下各基中選出的取代

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (18)

基取代：(C₁-C₆)烷基(甲基較佳)，(C₁-C₆)烷氧基或鹵素(氟或氯較佳)。

名詞"芳氧基"代表一個以氧原子和其它分子相接之芳基。

名詞"脫離基"代表一個其上有獨佔電子對的取代基，在親核的取代反應中脫離其基質。名詞"脫離基"包括鹵素，磺酸，醋酸酯等。

名詞 HET 包括吡啶，吡咩，嘧啶，噻嗪，吡咯，吡唑，呋喃，硫苯，噻唑，異噻唑，喹二唑，噻二唑，咪唑，三氮唑及四氮唑。雜環可藉由雜環上的任何碳原子與其它分子相接。

式 I 化合物的鹽類為本發明的另一個特色。當本發明化合物帶有酸性官能基時可形成各種鹽類，以俾具有更佳的水溶性及較根源化合物的生理合適性更佳。醫藥學上可接受的鹽類分別包括(但不限於)鹼金屬及鹼土金屬鹽類，例如：鋰，鈉，鉀，鈣，鎂，鋁等。鹽類以自由酸製備，將此酸在溶液中以鹼處理或以陰離子樹脂處理酸。

醫藥學上可接受的鹽類的定義也包括本發明化合物的無毒、無機和有機鹼加成鹽類，例如：銨離子，四級銨離子和胺陽離子，由具有充足鹼度的氮類鹼衍生以與本發明化合物形成鹽類(參見，例如：S. M. Berge, et al., "Pharmaceutical Salts," J. Phar. Sci., 66 : 1-19(1977))。

前驅藥物為本發明化合物之衍生物，其上具有可以化學方式或代謝方式切斷的基團，並在生理條件下藉溶劑水解而形成在活體內具有醫藥學活性的本發明化合物。本發明

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明(19)

化合物衍生物之酸性或鹼性衍生物形式均具有活性，但酸衍生物形式的溶解度、組織相容性或在哺乳動物器官內延滯釋出方面較佔優勢(參見，Bundgard, H., Design of 前驅藥物，pp. 7-9, 21-24, Elsevier, Amsterdam 1985)。前驅藥物包括專業人士常見的酸衍生物，例如：由根源酸性化合物與適當的醇或鹼胺(由根源酸化合物與適當的胺反應而製備)反應而製備的酯類。前驅藥物中以由本發明化合物衍生物向外伸出的簡單脂族或芳族酯類酸性基團較佳。某些時候也可視需要製備雙酯類形式的前驅藥物，例如：(鹼氧基)烷基酯類或((烷氧基羰基)氧基)烷基酯類。

名詞"酸保護基"常見於有機化學，意指一個可使酸基團免於涉及到其它分子上的官能基反應、卻可在需要時予以移除的基團。此基團參見 T.W. Greene, Protective Groups in Organic Synthesis，第 5 章，John Wiley and Sons, New York, 1981，在此并入作為參考。

酸保護基的實施例包括酸基團之酯類或鹼胺衍生物，例如：甲基，甲氧基甲基，甲基-硫甲基，四氫呋喃基，甲氧基乙氧基甲基，苄基氧基甲基，苯基芳基，乙基，2,2,2-三氯乙基，2-甲基硫乙基，第三-丁基，環戊基，三苯基甲基，p-溴苄基，三甲基矽烷基，N,N-二甲基，吡咯啶基，六氫吡啶基或 O-硝苄胺。較佳的酸保護基為甲基為。

本發明製程的較佳化合物

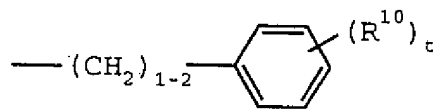
本發明製程製備的式 I 化合物中較佳基團為，其中：

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (20)



R^1 爲

R^2 爲鹵素，環丙基，甲基，乙基，丙基，O-甲基或S-甲基；

R^4 爲 $-CO_2H$ ；而

R^5 ， R^6 及 R^7 爲 H。

本發明製程可製備的化合物包括：

((3-(2-胺基-1,2-二氧基乙基)-2-甲基-1-(苯基甲基)-1H-吡啶-4-基)氧基)乙酸；

dl-2-((3-(2-胺基-1,2-二氧基乙基)-2-甲基-1-(苯基甲基)-1H-吡啶-4-基)氧基)丙酸；

((3-(2-胺基-1,2-二氧基乙基)-1-(((1,1'-聯苯基)-2-基甲基)-2-甲基-1H-吡啶-4-基)氧基)乙酸；

((3-(2-胺基-1,2-二氧基乙基)-1-(((1,1'-聯苯基)-3-基甲基)-2-甲基-1H-吡啶-4-基)氧基)乙酸；

((3-(2-胺基-1,2-二氧基乙基)-1-(((1,1'-聯苯基)-4-基甲基)-2-甲基-1H-吡啶-4-基)氧基)乙酸；

((3-(2-胺基-1,2-二氧基乙基)-1-((2,6-二氯苯基)甲基)-2-甲基-1H-吡啶-4-基)氧基)乙酸；

((3-(2-胺基-1,2-二氧基乙基)-1-(4-氟苯基)甲基)-2-甲基-1H-吡啶-4-基)氧基)乙酸；

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (21)

- ((3-(2-胺基-1,2-二氧基乙基)-2-甲基-1-((萘基)甲基)-1H-吡啶-4-基)氧基)乙酸；
- ((3-(2-胺基-1,2-二氧基乙基)-2-乙基-1-(苯基甲基)-1H-吡啶-4-基)氧基)乙酸；
- ((3-(2-胺基-1,2-二氧基乙基)-1-((3-氯苯基甲基)-2-乙基-1H-吡啶-4-基)氧基)乙酸；
- ((3-(2-胺基-1,2-二氧基乙基)-1-((1,1'-聯苯基)-2-基甲基)-2-乙基-1H-吡啶-4-基)氧基)乙酸；
- ((3-(2-胺基-1,2-二氧基乙基)-1-((1,1'-聯苯基)-2-基甲基)-2-丙基-1H-吡啶-4-基)氧基)乙酸；
- ((3-(2-胺基-1,2-二氧基乙基)-2-環丙基-1-(苯基甲基)-1H-吡啶-4-基)氧基)乙酸；
- ((3-(2-胺基-1,2-二氧基乙基)-1-((1,1'-聯苯基)-2-基甲基)-2-環丙基-1H-吡啶-4-基)氧基)乙酸；
- 4-((3-(2-胺基-1,2-二氧基乙基)-2-乙基-1-(苯基甲基)-1H-吡啶-4-基)氧基)丁酸；
- ((3-(2-胺基-1,2-二氧基乙基)-2-乙基-1-(苯基甲基)-1H-吡啶-4-基)氧基)乙酸；
- ((3-(2-胺基-1,2-二氧基乙基)-2-乙基-6-甲基-1-(苯基甲基)-1H-吡啶-4-基)氧基)乙酸；
- ((3-(2-胺基-1,2-二氧基乙基)-2,6-二甲基-1-(苯基甲基)-1H-吡啶-4-基)氧基)乙酸；
- ((3-(2-胺基-1,2-二氧基乙基)-2-甲基-1-(苯基甲基)-1H-吡啶-4-基)氧基)乙酸；

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (22)

((3-(2-胺基-1,2-二氧基乙基)-6-乙基-2-甲基-1-(苯基甲基)-1H-吡啶-4-基)氧基)乙酸；

((3-(2-胺基-1,2-二氧基乙基)-2,6-二乙基-1-(苯基甲基)-1H-吡啶-4-基)氧基)乙酸；

((3-(2-胺基-1,2-二氧基乙基)-2-甲基-6-苯氧基-1-(苯基甲基)-1H-吡啶-4-基)氧基)乙酸；

((3-(胺基氧乙醯基)-2-乙基-6-甲基-1-(苯基甲基)-1H-吡啶-4-基)氧基)乙酸；及

((3-(2-胺基-1,2-二氧基乙基)-2-乙基-6-苯氧基-1-(苯基甲基)-1H-吡啶-4-基)氧基)乙酸或其醫藥學上可接受的鹽類。

這些化合物中，較佳的化合物包括：

((3-(2-胺基-1,2-二氧基乙基)-2-乙基-1-(苯基甲基)-1H-吡啶-4-基)氧基)乙酸；

((3-(2-胺基-1,2-二氧基乙基)-2-乙基-6-甲基-1-(苯基甲基)-1H-吡啶-4-基)氧基)乙酸；

((3-(2-胺基-1,2-二氧基乙基)-2,6-二甲基-1-(苯基甲基)-1H-吡啶-4-基)氧基)乙酸；

((3-(2-胺基-1,2-二氧基乙基)-2-甲基-1-(苯基甲基)-1H-吡啶-4-基)氧基)乙酸；

((3-(2-胺基-1,2-二氧基乙基)-6-乙基-2-甲基-1-(苯基甲基)-1H-吡啶-4-基)氧基)乙酸；

((3-(2-胺基-1,2-二氧基乙基)-2,6-二乙基-1-(苯基甲基)-1H-吡啶-4-基)氧基)乙酸；

((3-(2-胺基-1,2-二氧基乙基)-2-甲基-6-苯氧基-1-(苯基甲

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (23)

基)-1H-吡啶-4-基)氧基)乙酸；

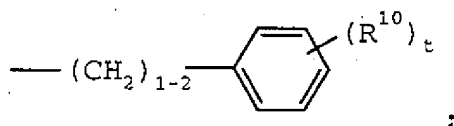
((3-(胺基氧乙醯基)-2-乙基-6-甲基-1-(苯基甲基)-1H-吡啶-4-基)氧基)乙酸；及

((3-(2-胺基-1,2-二氧基乙基)-2-乙基-6-苯氧基-1-(苯基甲基)-1H-吡啶-4-基)氧基)乙酸或其醫藥學上可接受的鹽類。

此類化合物中更較佳的有((3-(2-胺基-1,2-二氧基乙基)-2-甲基-1-(苯基甲基)-1H-吡啶-4-基)氧基)乙酸及((3-(2-胺基-1,2-二氧基乙基)-2-乙基-(苯基甲基)-1H-吡啶-4-基)氧基)乙酸。

本製程製備的最佳化合物為((3-(2-胺基-1,2-二氧基乙基)-2-乙基-1-(苯基甲基)-1H-吡啶-4-基)氧基)乙酸或其醫藥學上可接受的鹽類。

式 IV 化合物，以其中 R^1 為



是：

R^2 為鹵素，環丙基，甲基，乙基，丙基，O-甲基或 S-甲基，而 R^5 ， R^6 及 R^7 為 H 者為製作式 I 化合物製程中較佳的中間物。

最佳的式 IV 化合物為 2-乙基-1-(苯基甲基)-4-羥基-1H-吡啶。

其它適用於本發明之式 IV 化合物典型實施例包括：

2-氯-1-(3-甲基苯基乙基)-4-羥基-6-甲氧基-1H-吡啶；

2-環丙基-1-(4-乙基硫苯基甲基)-4-羥基-5-(2-氟丁氧基)-

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

32K

五、發明說明(24)

1H-吡啶；

2-(環丙-1-烯基)-1-(5-氯庚基苯基乙基)-4-羥基-5,7-二氯-1H-吡啶；

2-甲氧基-1-(3-第三-丁基苯基甲基)-4-羥基-7-苯基-1H-吡啶；

2-甲基硫-1-(4-苯基乙基苯基甲基)-4-羥基-6-碘-1H-吡啶；

2-苯基-1-庚基-4-羥基-1H-吡啶；

2-萘基-1-辛基-4-羥基-6-己基-1H-吡啶；

2-環丁基-1-十二基-4-羥基-1H-吡啶；

2-(環丁-1-烯基)-1-(2-氯苯基甲基)-4-羥基-7-丁氧基-1H-吡啶；

2-環丙基-1-十八基-4-羥基-5-(3-氯己氧基)-1H-吡啶；

2-(環丙-1-烯基)-1-(3-戊氧基苯基乙基)-4-羥基-6-甲基-1H-吡啶；

2-甲氧基-1-(2-苯基甲基苯基甲基)-4-羥基-7-(2-氯乙基)-1H-吡啶；

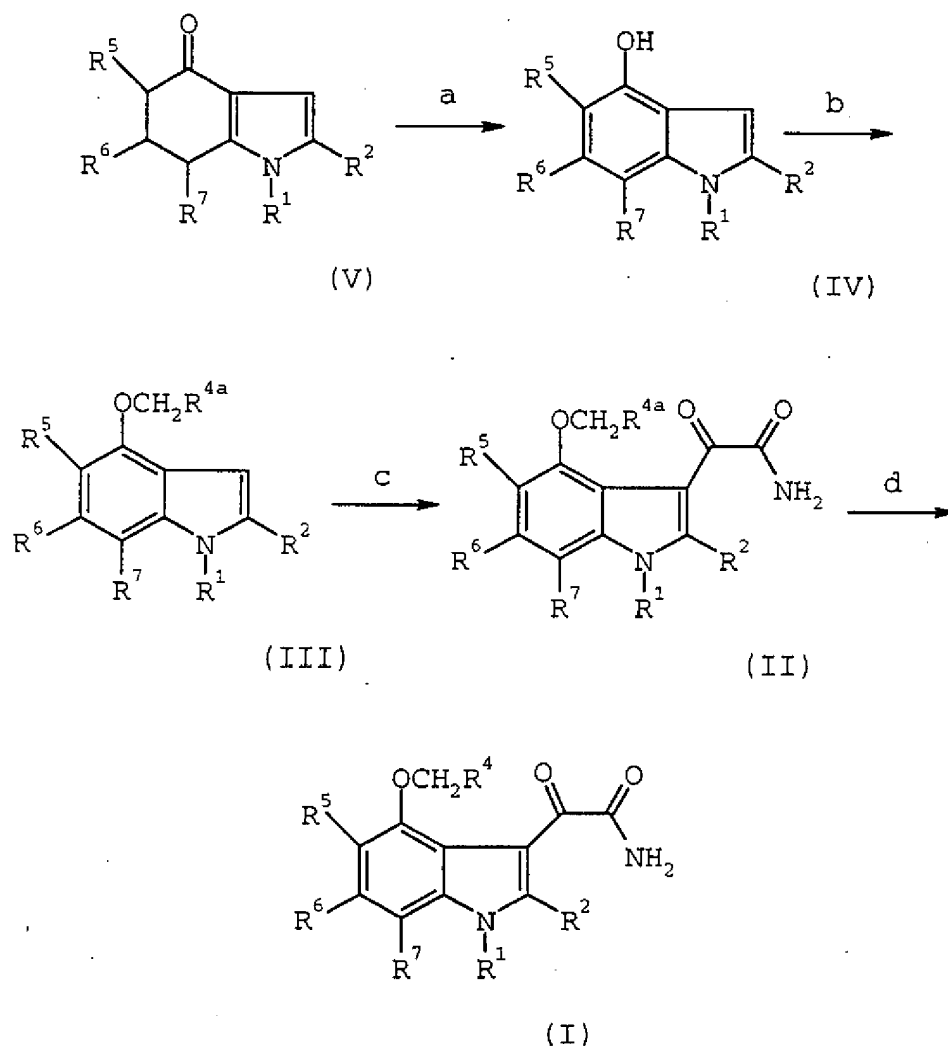
2-乙基硫-1-十四-4-羥基-5,7-二溴-1H-吡啶。

本發明之製程

本發明之製程提供了一個改良的合成方法，可用較經濟、易於取得的試劑合成式 I 化合物，如圖 I 所示。

五、發明說明 (25)

圖 I



式 V 化合物係溶於極性碳氫溶劑(沸點至少為 $150^{\circ}C$ 且對偶常數至少為 $10^{\circ}C$)，例如：二乙二醇，Cellosolve®，Carbitol®，基來姆(glyme)，二基來姆(diglyme)或三基來姆(triglyme)。Carbitol 為本製程較佳的溶劑。溶劑的使用量應足以確使所有化合物保持在溶液中以達反應完成。

五、發明說明(26)

沸點在 150°C - 250°C 且對偶常數為 10-20 的溶劑較佳。
沸點在 150°C - 220°C 且對偶常數為 12-18 的溶劑為最佳。

其它適當的溶劑之實施例包括： m -二氯苯，溴苯， m -甲苯胺， O -甲苯胺，反-3-甲基環己醇，1,1,2,2-四氯乙烷，2-庚醇，2-丁氧基乙醇， O -二氯苯，甲酚，1-辛醇，3-甲基環己醇，苄基醇，2-甲基環己醇，4-甲基環己醇，辛烷腈，己烷腈， α -甲苯腈，1,1,2,2-四甲基尿素和三乙二醇。

將溶液加熱，宜在所選定之溶劑溫度下回流。反應宜在觸媒存在下進行，例如： Pd/C ， Pt/C ， PdO ， PtO_2 ， V_2O_5 ， CuO ， NiO ， DDQ 或 MnO_2 。

以 Pd/C 和氧化鈹較佳。反應大體上會在約 30 至 24 小時內完成。

吡啶(IV)便在鹼的存在下與式 $\text{XCH}_2\text{R}^{4a}$ 烷化劑進行烷化反應(其中 X 為適當的脫離基，而 R^{4a} 為經保護的羧基，磺基或膦酸基酸基團，宜以酯類基團保護較佳)。溴酸甲酯為較佳的烷化劑。適當的鹼包括碳酸鉀，碳酸鈉，碳酸鋰，碳酸鈹，重碳酸鈉，重碳酸鉀或氫氧化鉀。碳酸鉀為較佳。烷化劑的數量並不重要，不過，反應中烷化劑對反應物最好使用過量莫耳數。反應宜在有機溶劑下進行，例如：丙酮，乙腈或二甲基甲醯胺。其它適當的溶劑，包括：四氫呋喃，甲基乙基酮，乙腈，或 t -丁基甲基乙醚。反應在 0 - 100°C 溫度下進行，以室溫較佳，並可在約 1-24 小時內大體完成，視所採用的反應物及其它條件如反應溫度而定。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (27)

視情況，相轉變試劑，例如：可使用四丁基溴化銨。

乙二醯胺 II 的製備可用兩段步驟輕易達成，先以 0.2-1.5 毫莫耳草醯氯處理中間物 III、宜用與反應物相同莫耳數的反應濃度。溶劑如：二氯甲烷，氯仿，三氯乙烷，四氯甲烷，乙醚或甲苯 a 為較佳。適合的溫度在約 -20 °C 到室溫以約 -5 °C 較佳。

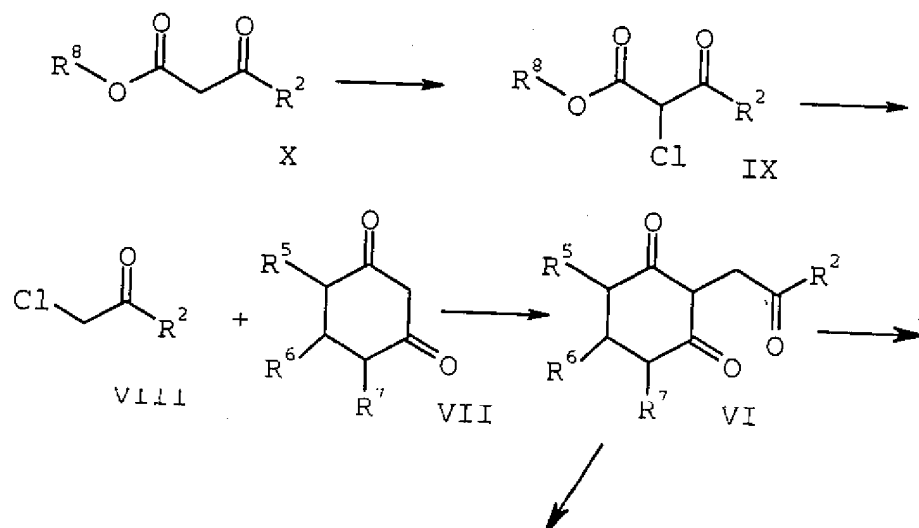
於第二步驟中，溶液可用氨處理；灌入氨氣或較佳者用過量莫耳之 30% 氨水。反應在 -25 °C 至 25 °C 之溫度間進行，較佳者約 -2 °C 至 0 °C，10 分鐘至 1 小時內大體完成。

可用鹼水解 II，例如：氫氧化鉀、氫氧化鋰或氫氧化鈉較佳者為低醇溶劑之氫氧化鈉，例如：甲醇，乙醇，異丙醇等，或溶劑，例如：四氫呋喃，二噁烷及丙酮。

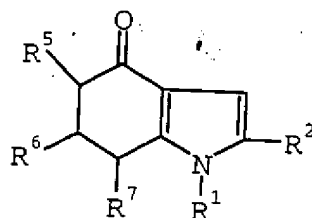
可用標準的分析技藝，例如：HPLC，監測圖 I 之反應是否將起始物質及中間物轉變成產物。

起始物質 V 之製備是依據以下之製程。

圖 II



五、發明說明 (28)



R^8 爲 (C_1-C_6) 烷基或芳基

首先將適當之經取代的丙醯乙酸酯 X 用硫醯氯進行鹵化反應，較佳者是使用與起始物質等莫耳濃度，在溫度約 0°C 至 25°C 之間，較佳者少於 15°C 製備 IX。

IX 與酸性溶液，例如：氯化氫，回流約 1 至 24 小時進行水解及脫羧反應。將含脫羧產物 VIII 的溶液中和至 pH 約 7.0-7.5 後與環己二酮 VII (較佳者為等莫耳濃度) 及鹼 (較佳者為氫氧化鈉) 反應產生三酮單水合物 VI 之沈澱物，視情況分離及純化。反應溫度較佳者在 -20°C 至常溫下進行大體上 1 至 24 小時內完成。

上述反應較佳者是 "一貫" 製程，即反應物依上述之次序依序加入反應容器。較佳者，進行反應時不須分離式化合物 IX 或 VIII，因此可以避免此類揮發性催淚物質的曝露。

製備 V 是將 VI 在高沸點之非極性溶劑 (較佳者為甲苯) 與水形成共沸物後與等莫耳量之式 $R^1\text{NH}_2$ 之胺類 (其中 R^1 之定義如上) 回流。

溶劑之沸點至少 100°C 者較佳，例如：甲苯，二甲苯，百里香素，苯，1,2-二氯乙烷或三甲苯，因為不須使用壓力反應器。必須使用足量之溶劑確保化合物位於溶液中直

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

錄

五、發明說明 (29)

到反應大體上完成(約 1 至 24 小時)。

此外，中間物 IV 可用 VI 於一貫製程之下，將 VI 與 Pd/C 及適量的經取代式 R^1NH_2 之胺於極性碳氫溶劑(例如：Carbitol®)加熱，如上述圖 I 所描述不用分離中間物 V 而製備。較佳之反應為回流下進行，大體上 1 至 24 小時完成。

製作中間物式 IV 化合物的方法

中間物 IV 依上述圖 I 步驟 a 及圖 II 之方法製備。

中間物羰基吡啶 IV 可使用標準的結晶步驟純化。例如：用矽藻土過濾反應產物後以第三-丁基甲基醚有效的洗滌去除催化劑。濾液用第三丁基甲基醚稀釋後以水(最佳者)洗滌。收集有機層用傳統的方法乾燥濃縮。將濃縮液溶於二氯甲烷/己烷(最佳者)、於二氧化矽中過濾並且再度濃縮。

可以使用標準的分析技藝，例如：HPLC，監測反應之起始物質及中間物是否轉變成產物。

熟悉此技藝之專業人士必然知悉上述所有製程之起始物質可以購自市面或用商購之起始物質使用已知的技藝製備。例如：起始物質 X 可依描述於 D. W. Brooks et al., Angew. Chem., Int. Ed. Eng 1979, 18, 72 之方法製備。其他之製備方法描述於 R. J. Cregge, et. al., Tetrahedron Lett. 1973, 26, 2425 ; M. W. Rathke, et al., J. Am. Chem. Soc. 1971, 93, 2318 ; M. Hirama, et al., Tetrahedron Lett., 1986, 27, 5281 ; D. F. Taber, et al., J. Am. Chem. Soc. 1987, 109, 7488 ; and T. Hanken, Chem Ind. 1973, 325 。

起始物質 VII 之製備可使用，例如：狄氏(Dieckman)環化

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (30)

反應，該反應描述於 Gramatiga P, et al., Heterocycles 24(3), 743-750(1986)或 Frank R.L. et al., J. Am. Chem Soc., 72, p. 1645, 1950。其他之製備方法參見 Venkar Y. D. et al., Tetrahedron Lett., 28, p. 551, 1987; H.E. Zimmerman et al., J. Am. Chem. Soc., 107(25), p. 7732, 1985; Hosangadi B. D., et al, Indian J. Chem., 20, mp. 63, 1981; Zenyuk A.A. et al., Zh Org Khim 26(10), 2232-2233 (1990); 或 Berry N.M. et al., Synthesis-Stuttgart (6), 476-480(1986)。

以下之實施例將用來更進一步的說明本發明之製程。實施例中亦會說明本發明之中間化合物之製備方法。此外實施例是用以說明而非限制本發明之範圍。

以下為實施例中使用之縮寫：

HCl 為鹽酸

NaOH 為氫氧化鈉

Pd/C 為碳載鈀

第三 BuOMe 為第三丁基甲基乙醚

MgSO₄ 為硫酸鎂

CH₂Cl₂ 為二氯甲烷

SiO₂ 為二氧化矽

K₂CO₃ 為碳酸鉀

i-PrOH 為異丙醇

NH₃(g) 為氨氣

MeOH 為甲醇

EtOH 為乙醇

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

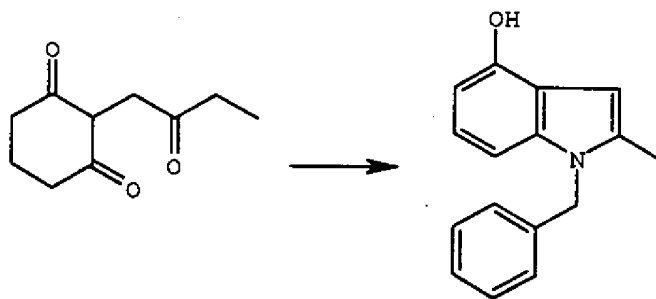
訂

錄

五、發明說明 (31)

MTBE 為第三丁基甲基醚

製備 2-乙基-(苄基甲基)-1H-吡啶-4-醇



依序將 750 克 (4.12 莫耳) 之 2-(2-酮基丁基)-1,3-環己烷二酮、75 克之 10% Pd/C 及 7.5 公升之二甘醇一乙醚 (lot 119WC7) 攪拌加至 22 公升燒瓶。然後在燒瓶中加入 462 克 (4.32 莫耳) 之苄基胺並加熱至 200 °C 大約 1 小時。反應回流 (於 197 °C) 1 小時。用 TLC 檢測顯示無起始物質。將反應冷卻至室溫，用寅式鹽濾除催化劑，固體依序用 6.0 公升甲苯、2 公升水清洗。濾液中加入 12 公升甲苯及 6 公升水。攪拌混合物後分層。水層用二氯甲烷萃取 (2x4 公升)。合併有機層後濃縮之油狀物重 1008 克。將油狀物通過二氧化矽凝膠塞子，用二氯甲烷將產物從二氧化矽中溶析出來。合併所有含產物之部分並濃縮成固體 (775 克)。將固體溶於 2 公升之甲苯，在 65 °C 下攪拌 15 分鐘後用 15 公升之環己烷稀釋，在 65-70 °C 下攪拌 10 分鐘。冷卻至室溫後，將產物結晶並置於 0 °C 過夜，在冷卻中攪拌 15-30 分鐘，過濾並用 2.0 公升之環己烷清洗。產物真空乾燥後乾重為 547.4 克。

455581

第 87109902 號專利申請案

中文說明書修正頁(90 年 1 月)

A7

B7

修正
補充

五、發明說明 (32)

產率為=52.9%。

實施例 1

((3-(胺基氧基乙鹽基)-2-乙基-1-(苯基甲基)-1H-吡啶-4-基)氧基)乙酸

A. 製備 2-(2-酮基丁基)-1,3-環己二酮

將丙鹽乙酸甲酯(130.15 克, 1.0 莫耳)置於含機械攪拌器、氮氣入口及熱耦之 2 公升 Morton 燒瓶。使用外冷卻裝置直到內部溫度為 10°C 為止。將溫度維持在 <15°C 下, 逐滴加入硫鹽氯(135 克, 1.0 莫耳)。加完後經色層分析顯示所有的反應物均轉換成氯-化合物。加入 1M HCl(205 毫升), 攪拌反應混合物並回流 18 小時。冷卻至室溫後, 加入 4N NaOH 將 pH 調整為 7.0 至 7.5。加入環己二酮(112.13 克, 1.0 莫耳), 混合物用冰浴冷卻。逐滴加入 5N NaOH(200 毫升, 1.0 莫耳), 反應在室溫下攪拌 18 小時。產生之濃沈澱物經過濾、水洗滌, 真空乾燥後得到次標題的三酮單水合物, 101 克, 產率 56%。

m.p 96-98°C。

 $R_f=0.63(\text{SiO}_2/9:1 \text{ CH}_2\text{Cl}_2:i\text{-PrOH})$ 。
 $^1\text{H NMR} (\text{CDCl}_3) \delta$ 1.04(t, 3H, $J=7.2 \text{ Hz}$), 1.93(m, 2H), 2.35(m, 2H), 2.50 (m, 2H), 2.63 (q, 2H, $J=7.2 \text{ Hz}$), 3.51(s, 2H), 9.97(s, 1H)。
IR(CHCl₃) 3018, 1707, 1613, 1380, 1189, 1127 cm^{-1} 。UV(EtOH) $\lambda_{\text{max}}(\epsilon)=262(14500)$ 。

EA 理論值: C, 59.98 H, 8.05

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明(33)

實際值：C, 59.71 H, 7.82。

$C_{10}H_{14}O_3$ 之 MS 為： $m/z=183(m+1)$ 。

B. 製備 2-乙基-1,5,6,7-四氫-1-(苯基甲基)-4H-吡啶-4-酮

將上述得到之三酮 101.14 克(0.51 莫耳)置於含戴氏(Dean-Stark)水分離器、機械攪拌器及滴入漏斗之 2000 毫升燒瓶。加入甲苯(600 毫升)，將混合物加熱回流至蒸餾液變清並且移除所有的水分。反應混合物稍微冷卻後逐滴加入苄基胺(55 克，0.51 莫耳)產生放熱反應及水。加入完成後，將反應回流移除共沸水(3 小時)。色層分析顯示已完全耗盡三酮。將此淡黃色的溶液冷卻至室溫，而顏色轉變成棕色。濃縮乾燥甲苯溶液產生棕色油狀物(133.8 克)，並直接用於以下之氧化反應。

m.p. 59-61 °C。

$R_f=0.37(SiO_2/2 : 1 : 1 \text{ 己烷} : CH_2Cl_2 : EtOAc)$ 。

$^1H \text{ NMR}(CDCl_3) \delta$ 1.91(t, 2H, $J=7.4 \text{ Hz}$), 2.80-2.12(m, 2H), 2.42-2.48(m, 4H), 2.60-2.64(m, 2H), 5.03(s, 2H), 6.38(s, 1H), 6.89-6.91(m, 2H), 7.28-7.32(m, 3H)。

$^{13}C \text{ NMR}(DMSO-d_6) \delta$ 12.9, 19.2, 21.9, 23.9, 38.0, 46.9, 101.7, 119.7, 126.4, 127.7, 129.3, 137.0, 138.0, 144.4, 192.8。

IR (KBr) 1640, 1453, 1175, 1137 cm^{-1} 。

UV (EtOH) $\lambda_{max}(\epsilon)=284(7500)$, 252(11000), 208(199000)。

EA 理論值：C, 80.60 H, 7.56 N, 5.53

實際值：C, 80.80 H, 7.67 N, 5.56。

$C_{17}H_{19}NO$ 之 MS 為： $m/z=253$ 。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (34)

C. 製備 2-乙基-1-(苯基甲基)-1H-吡啶-4-醇

將 2000 毫升含機械攪拌器、回流冷凝管及塞子之 3 頸 Morton 燒瓶依序裝填入 10% Pd/C(26.8 克)、及上述步驟 B 之化合物(133.8 克)之 Carbitol®(800 毫升, 2-乙氧基(乙氧基)乙醇)溶液。混合物回流 18 小時。冷卻後用矽藻土過濾後用第三 BuOMe 旨效的洗滌去除催化劑。濾液用 1 公升第三-BuOMe 稀釋並用水(3×2 公升)清洗。有機層用 $MgSO_4$ 乾燥, 濃縮後產生 166 克之深棕色油狀物。將油狀物溶於 CH_2Cl_2 : 己烷(3:1)並用 SiO_2 (325 克)過濾, 用溶劑溶析至無色為止。濃縮得到 132.7 克次標題之吡啶。

m.p. 98.5-100°C。

$R_f=0.74(SiO_2/2:1:1$ 己烷 : CH_2Cl_2 : EtOAc)。

1H NMR ($CDCl_3$) δ 1.32(t, 3H, $J=7.4$ Hz), 2.67(q, 2H, $J=7.4$ Hz), 4.96(s, 1H), 5.29(s, 2H), 6.39(s, 1H), 6.51(d, 1H, $J=7.9$ Hz), 6.82(d, 1H, $J=8.2$ Hz), 6.94-6.99(m, 3H), 7.23-7.26(m, 3H)。

^{13}C NMR($DMSO-d_6$) δ 13.1, 19.9, 46.4, 96.2, 101.8, 104.3, 118.0, 122.1, 126.6, 127.5, 129.1, 139.2, 139.5, 141.0, 150.6。

IR (KBr) 1586, 1467, 1351, 1250 cm^{-1} 。

W (EtOH) $\lambda_{max}(\epsilon)=296(6700)$, 287(6500), 269(8200) 223(35000)。

EA	理論值	C, 81.24	H, 6.82	N, 5.57
	實際值	C, 80.98	H, 6.90	N, 5.59。

$C_{17}H_{17}NO$ 之 MS 為: $m/z=251$ 。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (35)

D. 製備((2-乙基-1-(苯基甲基)-1H-吡啶-4-基)氧基)乙酸甲酯

將上述 C 部分之化合物(3.0 克, 12.0 毫莫耳), K_2CO_3 (3.31 克, 24.0 毫莫耳)及丙酮(24 毫升)裝入 100 毫升含電磁攪拌器之圓底燒瓶。將不均勻的反應混合物在室溫下攪拌 20 分鐘。用注射筒逐滴加入溴乙酸甲酯(1.7 毫升, 18.0 毫莫耳), 反應混合物繼續攪拌 15 小時。反應混合物用布氏(Buchner)漏斗過濾, 固體用丙酮清洗後將濾液通過濾紙。真空濃縮丙酮後產生 4.1 克之白色固體。用 i-PrOH(30 毫升)結晶後得到 3.28 克(84.5%)之經取代中間物無色結晶固體。

m.p. 95.5-97 °C。

$R_f=0.74(SiO_2/CH_2Cl_2)$ 。

1H NMR($CDCl_3$) δ 1.32(t, 3H, $J=7.4$ Hz), 2.67(q, 2H, $J=7.4$ Hz), 4.96(s, 1H), 5.29(s, 2H), 6.39(s, 1H), 6.51(d, 1H, $J=7.9$ Hz), 6.82(d, 1H, $J=8.2$ Hz), 6.94-6.99(m, 3H), 7.23-7.26(m, 3H)。

^{13}C NMR($CDCl_3$) δ 12.6, 20.0, 46.7, 52.2, 65.9, 96.0, 101.1, 104.0, 118.8, 121.4, 125.9, 126.0, 127.3, 128.8, 137.9, 139.1, 141.9, 151.1, 169.9。

IR($CHCl_3$) 3009, 1761, 1739, 1498, 1453, 1184, 1112 cm^{-1} 。

UV (EtOH) $\lambda_{max}(\epsilon)=221(36500)$, 271(9600), 283(7800), 293(7700)。

五、發明說明 (36)

EA 理論值 : C, 74.28 H, 6.55 N, 4.33
 實際值 : C, 73.32 H, 6.64 N, 4.19 。

$C_{20}H_{21}NO_3$ 之 MS 爲 : $m/z=324(m+1)$ 。

E. 製備 ((3-(2-胺基-1,2-二氧基乙基)-2-乙基-1-(苯基甲基)-1H-吡啶-4-基)氧基)乙酸甲基酯

將上述 D 部分之化合物 (4.0 克, 0.0124 莫耳) 充填入 100 毫升含 N_2 入口、電磁攪拌器及 NH_3 氣桶分氣管之 3 頸圓底燒瓶。加入二氯甲烷 (28 毫升), 產生之黃色溶液用冰浴冷卻。用注射筒緩慢的加入純草醯氯 (1.1 毫升, 0.012 莫耳) 形成深綠色的溶液。反應溶液在冰浴中攪拌 20 分鐘後, 經色層分析顯示 (TLC SiO_2 , CH_2Cl_2) 無起始物質。經分氣管加入 NH_3 (克) 15 分鐘, 深綠色的溶液變成淡黃色沈澱, 在冰浴中繼續攪拌 20 分鐘。反應物用 CH_2Cl_2 (56 毫升) 稀釋後經矽藻土過濾後用 CH_2Cl_2 (50 毫升) 清洗, 濾液真空濃縮後產生 4.65 克之黃色固體。MeOH (15 倍體積) 再結晶後得到 3.0 克 (61.3%) 之淡黃色針狀產物。

m.p. 179-181 °C 。

$R_f=0.16(SiO_2/95 : 5 CH_2Cl_2 : MeOH)$ 。

1H NMR ($CDCl_3$) δ 1.20(t, 3H, $J=7.5$ Hz), 2.94(q, 2H, $J=7.54$ Hz), 3.78(s, 3H), 4.74(s, 2H), 5.35(s, 2H), 5.66(br s, 1H), 6.54(d, 1H, $J=8.0$ Hz), 6.58(br s, 1H), 6.87(d, 1H, $J=8.5$), 7.02-7.07(m, 3H), 7.25-7.29(m, 3H) 。

^{13}C NMR ($CDCl_3$) δ 14.4, 19.1, 47.0, 52.1, 65.9, 104.6, 104.8, 110.0, 117.0, 123.7, 126.1, 127.8, 129.0, 136.3, 138.3,

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (37)

150.2, 151.9, 167.6, 169.7, 188.1。

IR(CHCl₃) 3399, 1761, 1700, 1646 1519, 1452, 1151 cm⁻¹。

UV(EtOH) $\lambda_{\max}(\epsilon)$ = 218(32300), 258(126000), 333(5500)。

EA 理論值：C, 66.99 H, 5.62 N, 7.10

實際值：C, 66.06 H, 5.64 N, 7.61。

C₂₂H₂₂N₂O₅ 之 MS 爲： $m/z=395(m+1)$ 。

F. 製備((3-(2-胺基-1,2-二氧基乙基)-2-乙基-1(苯基甲基)-1H-吡啶-4-基)氧基)乙酸鈉鹽

將上述 F 部分之化合物充填至 500 毫升含機械攪拌器及回流冷凝管之三頸圓底燒瓶。固體在 EtOH(150 毫升)中形成淤漿。將淤漿在室溫下猛烈攪拌並加入 5N NaOH(9.1 毫升, 45.7 毫莫耳)。反應混合物加熱回流產生濃稠的白色沈澱物。反應回流 20 分鐘後冷卻至室溫。加入 EtOH(150 毫升)用布氏(Buchner)漏斗過濾, 在 60 °C 下真空乾燥 4 小時產生 13.67 克(89.3%)之標題化合物。

m.p. 296 °C。

¹H NMR(D₂O) δ 1.11(t, 3H, J=7.6 Hz), 2.96(q, 3H, J=7.6 Hz), 4.51(s, 2H), 5.45(s, 2H), 6.55(d, 1H, J=8 Hz), 6.91-7.25(m, 8H)。

¹³C NMR(DMSO-d₆) δ 14.3, 18.3, 45.9, 68.3, 103.0, 103.8, 110.1, 115.8, 123.1, 126.0, 127.3, 128.6, 137.3, 137.5, 148.1, 152.8, 169.4, 171.8, 190.0。

IR(CHCl₃) 3028, 1649, 1411, 1276, 722 cm⁻¹。

UV(EtOH) $\lambda_{\max}(\epsilon)$ = 218(34900), 258(14900), 337(5836)。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (38)

EA 理論值：C, 62.68 H, 4.76 N, 6.96
 實際值：C, 62.43 H, 4.78 N, 6.69。

$C_{21}H_{19}N_2O_5Na$ 之 MS 爲： $m/z=381(m-21, Na/+H)$ 。

實施例 2

((3-(胺基氧乙醯基)-2-乙基-6-甲基-1-(苯基甲基)-1H-吡啶-4-基)氧基)乙酸鈉鹽

A. 製備 4-乙氧基羰基-5-甲基-1,3-環己烷二酮烯醇鈉鹽

在三頸 250 毫升燒瓶中混合巴豆酸乙酯(32.26 克, 1.06 莫耳)及乙醯基乙酸乙酯(35.45 克, 1.02 莫耳)。攪拌加入乙醇鈉超過 2 分鐘。將混合物加熱至 $78^{\circ}C$ 並維持 1 小時 45 分鐘。緩慢冷卻反應物然後在冰浴中冷卻至 $14^{\circ}C$ 。過濾反應物, 用乙醇洗滌兩次後真空乾燥得到 36.7 克(63.7%)之標題化合物。

B. 製備 5-甲基環己烷二酮

於 5 公升之燒瓶中加入上述 A 部分之化合物 495.9 克(2.25 莫耳)及氫氧化鉀液體(311.0 克於 1250 毫升之水中)後加熱回流。6.5 小時後用超過 25 分鐘的時間加入 6M HCl(1 公升), 混合物回流至無氣體產生為止約 1 小時。再度加入 100 毫升之 6M HCl, 反應物回流至無氣體產生為止。加入 6M HCl 至 75 毫升, 顏色由橙轉黃。反應冷卻至 $56^{\circ}C$ 並揮發液體產生 2728 克之物質。加入乙酸乙酯(2.6 公升)並將溶液移至 22 公升之圓底出口燒瓶, 依序用 500 毫升乙酸乙酯、500 毫升 MTBE 及 500 毫升水清洗。攪拌後分層。有機層用濃鹽水(1.5 公升)清洗後用硫酸鈉乾燥, 過濾去

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(39)

除有機溶劑後形成黏稠之淤漿(377克)。過濾淤漿後用戊烷(6.5公升)清洗，並用少量之乙酸乙酯移去黃色的顏色。產物真空乾燥後產生161.7克(56.9%)之標題化合物。

mp 126-128 °C

C. 製備((3-(胺基氧乙醯基)-2-乙基-6-甲基-1-(苄基甲基)-1H-吡啶-4-基)氧基)乙酸

以下之製程描述於上述之實施例1步驟A-F，使用B部分之化合物(160.5克)，7.62克(91.2%)之標題化合物製備鈉鹽。

元素分析為 $C_{22}H_{21}N_2O_5Na$

理論值 C, 63.46 H, 5.08 N, 6.72

實際值 C, 63.69 H, 5.16 N, 6.79

NMR(CD_3OD) 1.15(t, 3H, $J=7.2$ Hz), 2.33(s, 3H), 2.95(q, 2H, $J=7.2$ Hz), 4.52(s, 2H), 5.44(s, 2H), 6.43(s, 1H), 6.74(s, 1H), 7.04(m, 2H), 7.28(m, 3H)。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

錄

四、中文發明摘要 (發明之名稱： 製備 4-經取代-1H-吲哚-3-乙二醯胺之方法)

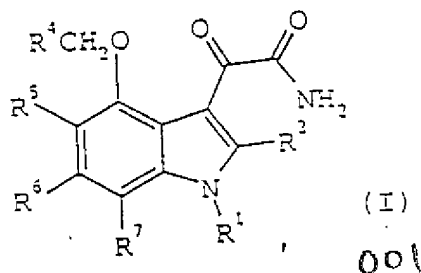
一種製備 1H-吲哚-3-乙二醯胺 (適用於抑制 $SPLA_2$) 之方法
及適用於製備此化合物之新穎中間物。

英文發明摘要 (發明之名稱： PROCESS FOR PREPARING 4-SUBSTITUTED-1H-INDOLE-3-GLYOXAMIDES)

A process for preparing 1H-indole-3-glyoxamides useful for inhibiting $SPLA_2$ and novel intermediates useful in the preparation of such compounds.

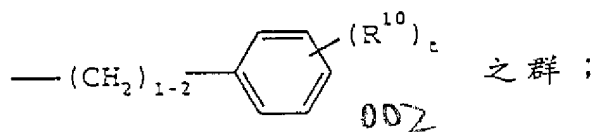
公告專利範圍

1. 一種製備式 I 化合物或其醫藥上可接受的鹽類的方法，



其中：

R^1 係選自包括 $-C_7-C_{20}$ 烷基及



其中

R^{10} 係選自：鹵素、 C_1-C_{10} 烷基、 C_1-C_{10} 烷氧基、 $-S-(C_1-C_{10}$ 烷基)及鹵素(C_1-C_{10})烷基， t 是包括 0 至 5 的整數；

R^2 係選自：氫、鹵素、 C_1-C_3 烷基、 C_3-C_4 環烷基、 C_3-C_4 環烯基、 $-O-(C_1-C_2$ 烷基)、 $-S-(C_1-C_2$ 烷基)、芳基、芳氧基及 HET；

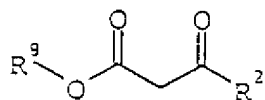
R^4 係 $-CO_2H$ ；且

R^5 、 R^6 及 R^7 各為氫；

該方法包括以下步驟：

a) 由式 X 化合物

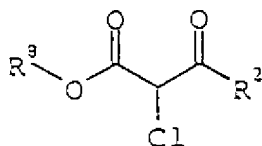
六、申請專利範圍



X 003

其中 R^3 為 (C_1-C_6) 烷基，芳基或 HET；

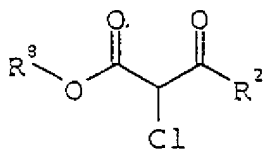
與 SO_2Cl_2 進行鹵化反應，形成式 IX 化合物



IX

004

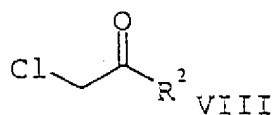
b) 由式 IX 化合物



IX

005

進行水解及脫羧基反應，形成式 VIII 化合物

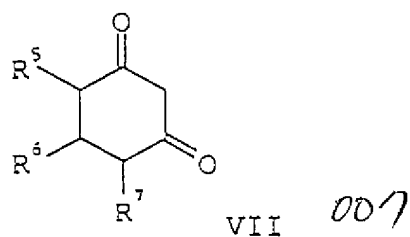


VIII

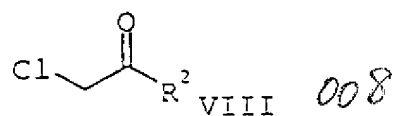
006

六、申請專利範圍

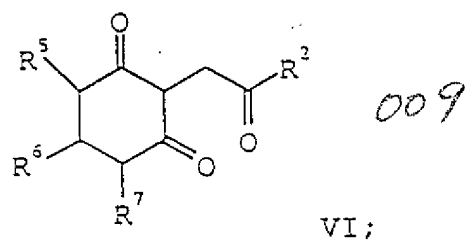
C) 由式 VII 化合物



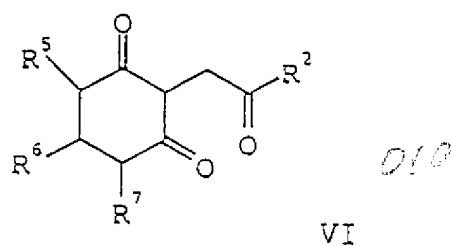
與式 VIII 化合物



進行烷化反應，形成式 VI 化合物



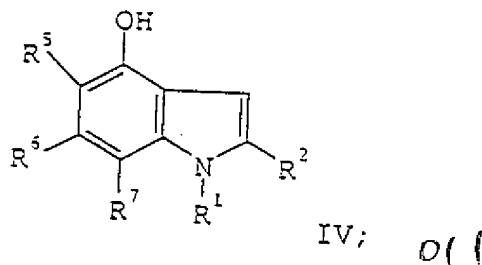
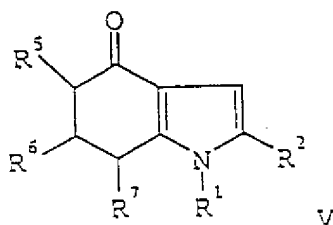
d) 由式 VI 化合物



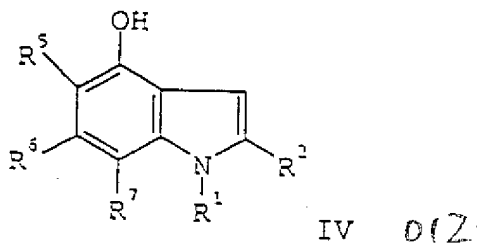
六、申請專利範圍

與式 R^1NH_2 之胺在溶劑(與水形成共沸物)存在下
胺化並脫水，以形成式 V 化合物；

- e) 由式 V 化合物在觸媒存在下，於極性碳氫溶劑(沸點為 150 至 220°C 且對偶常數為 10 至 18)中回流氧化，而形成式 IV 化合物



- f) 由式 IV 化合物與式 XCH_2R^{4a} 之烷化劑進行烷化反應



(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

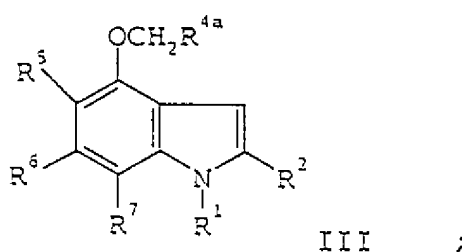
裝

訂

封

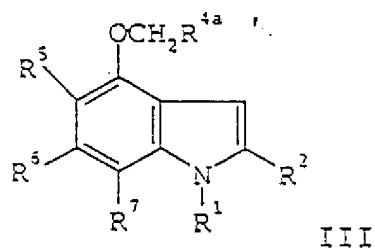
六、申請專利範圍

(其中 X 為脫離基而 R^{4a} 為 $-\text{CO}_2R^{4b}$, $-\text{SO}_3R^{4b}$, $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^{4b})_2$, 或 $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^{4b})\text{H}$, 而 R^{4b} 為酸之保護基), 形成式 III 化合物



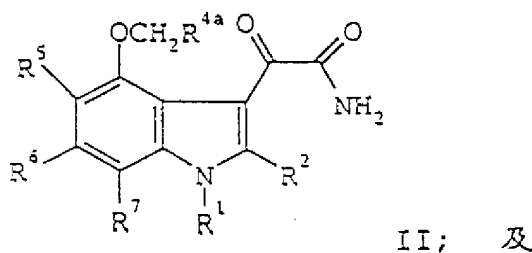
013

g) 由式 III 化合物



014

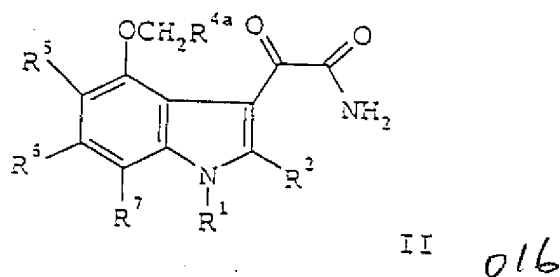
與草醯氯及氨反應，形成式 II 化合物



015

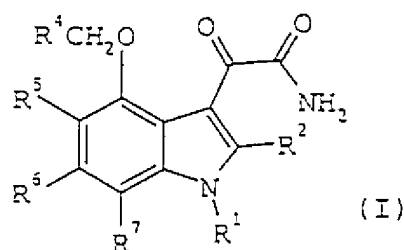
六、申請專利範圍

h) 水解式 II 化合物

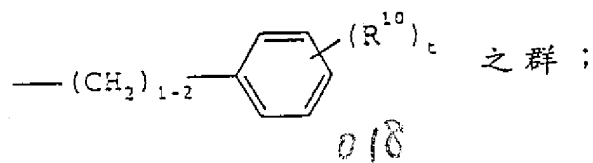


形成式 I 化合物。

2. 一種製備式 I 化合物或其醫藥上可接受的鹽類的方法，



其中：

 R^1 係選自包括 C_7-C_{20} 烷基及

其中

 R^{10} 係選自：鹵素、 C_1-C_{10} 烷基、 C_1-C_{10} 烷氧基、 $-S-(C_1-C_{10})$ 烷基)及鹵素(C_1-C_{10})烷基， t 是包括 0 至 5 的整數；

六、申請專利範圍

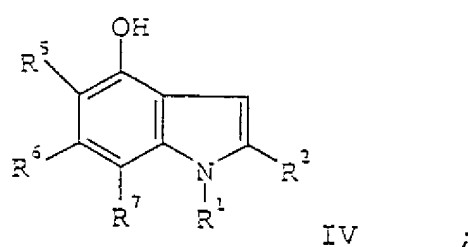
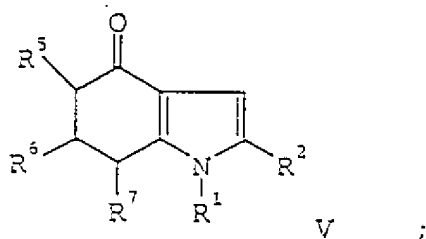
R^2 係選自：氫、鹵素、 C_1 - C_3 烷基、 C_3 - C_4 環烷基、 C_3 - C_4 環烯基、 $-O-(C_1-C_2$ 烷基)、 $-S-(C_1-C_2$ 烷基)、芳基、芳氧基及 HET；

R^4 係 $-CO_2H$ ；且

R^5 、 R^6 及 R^7 各為氫；

該方法包括以下步驟：

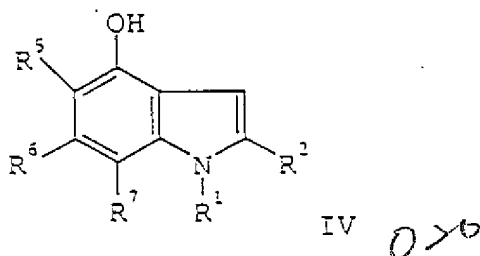
- a) 由式 V 化合物在觸媒存在下，於極性碳氫溶劑（沸點為 150 至 220°C 且對偶常數為 10 至 18）中回流氧化，而形成式 IV 化合物



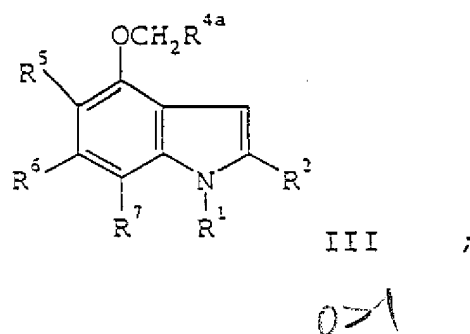
019

- b) 由式 IV 化合物與式 XCH_2R^{4a} 之烷化劑進行烷化反應

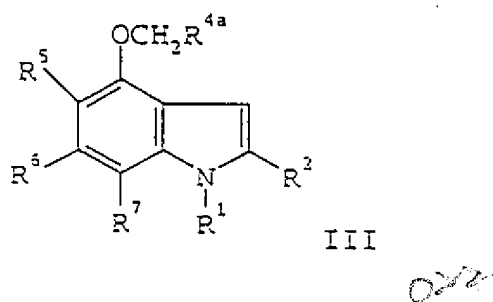
六、申請專利範圍



(其中 X 為脫離基而 R^{4a} 為 $-\text{CO}_2R^{4b}$, $-\text{SO}_3R^{4b}$, $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^{4b})_2$, 或 $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^{4b})\text{H}$, 而 R^{4b} 為酸之保護基), 形成式 III 化合物

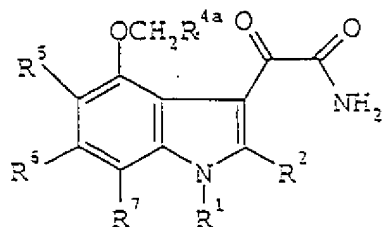


c) 由式 III 化合物



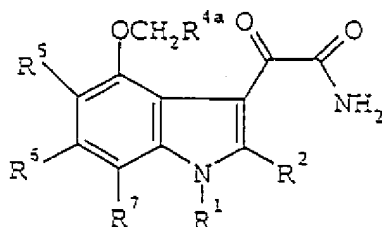
與草醯氯及氨反應，形成式 II 化合物

六、申請專利範圍



II; 024

d) 水解式 II 化合物



II 024

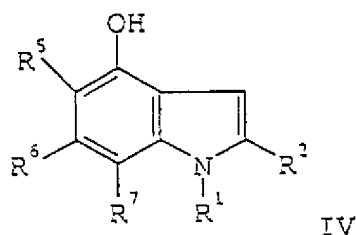
形成式 I 化合物。

3. 如申請專利範圍第 1 或 2 項之方法，其中共沸物為甲苯。
4. 根據申請專利範圍第 1 或 2 項之方法，其中
 R^1 為苯甲基、苯基或 C_7-C_{20} 烷基；
 R^2 係選自包括氫、 C_1-C_3 烷基、芳基及 C_3-C_4 環烷基之群；
 R^4 為 $COOH$ ；及
 R^5 、 R^6 及 R^7 各自獨立選自氫。
5. 根據申請專利範圍第 1 或 2 項之方法，其中
 R^1 為苯甲基；
 R^2 為氫或 C_1-C_3 烷基；及
 R^4 為 $COOH$ 。
6. 如申請專利範圍第 1 或 2 項之方法，其係製備((3-(2-胺基

六、申請專利範圍

-1,2-二氧乙基)-2-乙基-1-(苯基甲基)-1H-吡啶-4-基)氧)乙酸。

7. 一種式 IV 化合物



其中：

R^1 係苯甲基、苯基或 $-C_7-C_{20}$ 烷基；

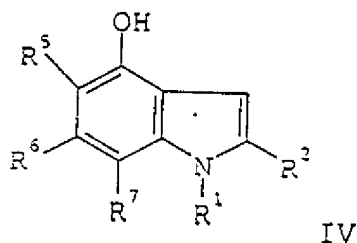
R^2 係選自氫， C_1-C_3 烷基，芳基及 C_3-C_4 環烷基之群；

及

R^5 ， R^6 及 R^7 各選自氫。

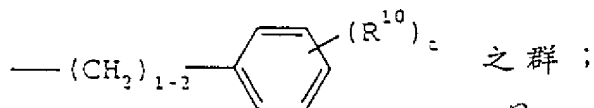
8. 如申請專利範圍第 7 項之化合物，該化合物為 2-乙基-1-(苯基甲基)-4-羥基-1H-吡啶。

9. 一種製備式 IV 化合物的方法



其中：

R^1 係選自包括 $-C_7-C_{20}$ 烷基及



六、申請專利範圍

其中

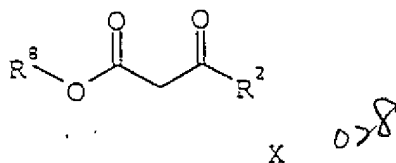
R^{10} 係選自：鹵素， C_1-C_{10} 烷基， C_1-C_{10} 烷氧基， $-S-(C_1-C_{10}$ 烷基)及鹵素(C_1-C_{10})烷基， t 是包括 0 至 5 的整數；

R^2 係選自：氫，鹵素， C_1-C_3 烷基， C_3-C_4 環烷基， C_3-C_4 環烯基， $-O-(C_1-C_2$ 烷基)， $-S-(C_1-C_2$ 烷基)，芳基，芳氧基及 HET；而

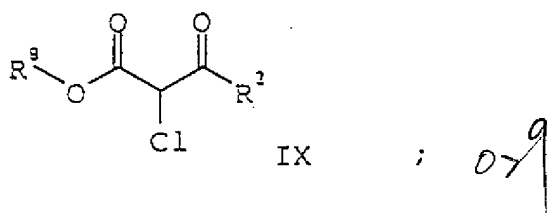
R^5 ， R^6 及 R^7 各為氫；

該方法包括以下步驟：

- a) 由式 X 化合物與 SO_2Cl_2 進行鹵化反應，形成式 IX 化合物

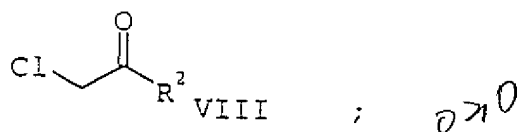
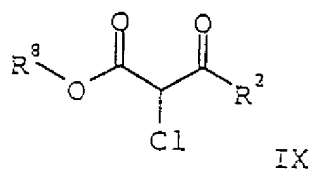


其中 R^8 為 (C_1-C_6) 烷基，芳基或 HET；

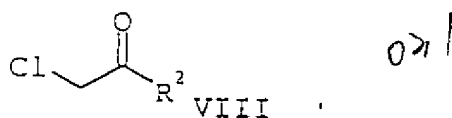
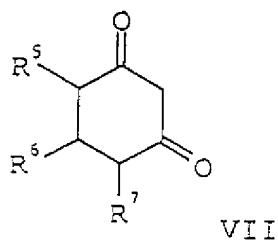


- b) 由式 IX 化合物進行水解及脫羧基反應，形成式 VIII 化合物

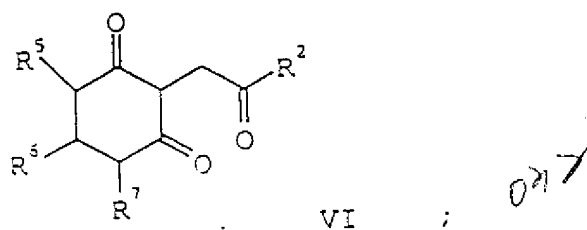
六、申請專利範圍



c) 由式 VII 化合物與式 VIII 化合物進行烷化反應



形成式 VI 化合物



d) 由式 VI 化合物與式 R^1NH_2 之胺在溶劑(與水形成共沸物)存在下胺化並脫水，形成式 V 化合物

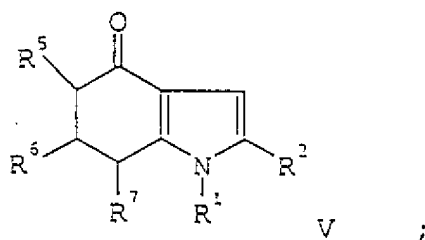
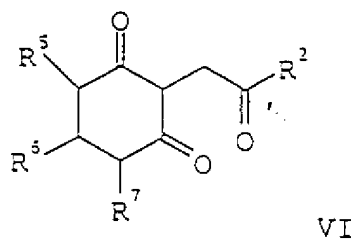
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

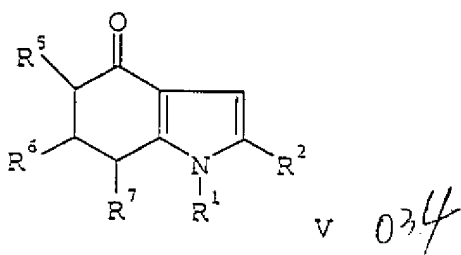
錄

六、申請專利範圍



033

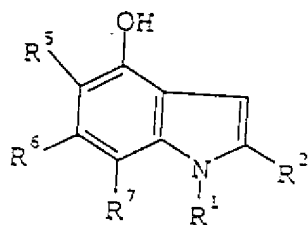
e) 由式 V 化合物



在觸媒存在下，於極性碳氫溶劑(沸點為 150 至 220°C 且對偶常數為 10 至 18)中回流氧化。

10. 一種製備式 IV 化合物之方法

六、申請專利範圍



IV

025

其中：

R¹係選自包括 -C₇-C₂₀ 烷基及

之群；

026

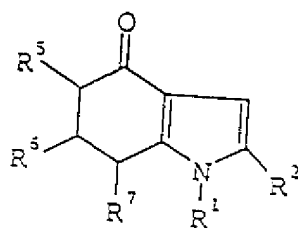
其中

R¹⁰係選自：鹵素，C₁-C₁₀ 烷基，C₁-C₁₀ 烷氧基，-S-(C₁-C₁₀ 烷基)及鹵素(C₁-C₁₀)烷基，t是包括 0 至 5 的整數；

R²係選自：氫，鹵素，C₁-C₃ 烷基，C₃-C₄ 環烷基，C₃-C₄ 環烯基，-O-(C₁-C₂ 烷基)，-S-(C₁-C₂ 烷基)，芳基，芳氧基及 HET；而

R⁵，R⁶及 R⁷各為氫；

其包括由式 V 化合物



V

027

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

錄

六、申請專利範圍

在觸媒存在下，在極性碳氫溶劑(沸點為 150 至 220°C 且對偶常數為 10 至 18)中回流氧化。

11. 如申請專利範圍第 9 或 10 項之方法，其中共沸物為甲苯。
12. 如申請專利範圍第 9 至 10 項中之方法，其製備之化合物為 2-乙基-1-(苯基甲基)-4-羥基-1H-吡啶。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (32)

產率為=52.9%。

實施例 1

((3-(胺基氧基乙鹽基)-2-乙基-1-(苯基甲基)-1H-吡啶-4-基)氧基)乙酸

A. 製備 2-(2-酮基丁基)-1,3-環己二酮

將丙鹽乙酸甲酯(130.15 克, 1.0 莫耳)置於含機械攪拌器、氮氣入口及熱耦之 2 公升 Morton 燒瓶。使用外冷卻裝置直到內部溫度為 10°C 為止。將溫度維持在 <15°C 下, 逐滴加入硫鹽氯(135 克, 1.0 莫耳)。加完後經色層分析顯示所有的反應物均轉換成氯-化合物。加入 1M HCl(205 毫升), 攪拌反應混合物並回流 18 小時。冷卻至室溫後, 加入 4N NaOH 將 pH 調整為 7.0 至 7.5。加入環己二酮(112.13 克, 1.0 莫耳), 混合物用冰浴冷卻。逐滴加入 5N NaOH(200 毫升, 1.0 莫耳), 反應在室溫下攪拌 18 小時。產生之濃沈澱物經過濾、水洗滌, 真空乾燥後得到次標題的三酮單水合物, 101 克, 產率 56%。

m.p 96-98°C。

$R_f=0.63(\text{SiO}_2/9:1 \text{ CH}_2\text{Cl}_2:i\text{-PrOH})$ 。

$^1\text{H NMR} (\text{CDCl}_3) \delta$ 1.04(t, 3H, $J=7.2 \text{ Hz}$), 1.93(m, 2H), 2.35(m, 2H), 2.50 (m, 2H), 2.63 (q, 2H, $J=7.2 \text{ Hz}$), 3.51(s, 2H), 9.97(s, 1H)。

$\text{IR}(\text{CHCl}_3) 3018, 1707, 1613, 1380, 1189, 1127 \text{ cm}^{-1}$ 。

$\text{UV}(\text{EtOH}) \lambda_{\text{max}}(\epsilon)=262(14500)$ 。

EA 理論值: C, 59.98 H, 8.05

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (34)

C. 製備 2-乙基-1-(苯基甲基)-1H-吡啶-4-醇

將 2000 毫升含機械攪拌器、回流冷凝管及塞子之 3 頸 Morton 燒瓶依序裝填入 10% Pd/C(26.8 克)、及上述步驟 B 之化合物(133.8 克)之 Carbitol®(800 毫升, 2-乙氧基(乙氧基)乙醇)溶液。混合物回流 18 小時。冷卻後用矽藻土過濾後用第三 BuOMe 旨效的洗滌去除催化劑。濾液用 1 公升第三-BuOMe 稀釋並用水(3×2 公升)清洗。有機層用 $MgSO_4$ 乾燥, 濃縮後產生 166 克之深棕色油狀物。將油狀物溶於 CH_2Cl_2 : 己烷(3:1)並用 SiO_2 (325 克)過濾, 用溶劑溶析至無色為止。濃縮得到 132.7 克次標題之吡啶。

m.p. 98.5-100°C。

$R_f=0.74(SiO_2/2:1:1$ 己烷 : CH_2Cl_2 : EtOAc)。

1H NMR ($CDCl_3$) δ 1.32(t, 3H, $J=7.4$ Hz), 2.67(q, 2H, $J=7.4$ Hz), 4.96(s, 1H), 5.29(s, 2H), 6.39(s, 1H), 6.51(d, 1H, $J=7.9$ Hz), 6.82(d, 1H, $J=8.2$ Hz), 6.94-6.99(m, 3H), 7.23-7.26(m, 3H)。

^{13}C NMR($DMSO-d_6$) δ 13.1, 19.9, 46.4, 96.2, 101.8, 104.3, 118.0, 122.1, 126.6, 127.5, 129.1, 139.2, 139.5, 141.0, 150.6。

IR (KBr) 1586, 1467, 1351, 1250 cm^{-1} 。

W (EtOH) $\lambda_{max}(\epsilon)=296(6700)$, 287(6500), 269(8200) 223(35000)。

EA	理論值	C, 81.24	H, 6.82	N, 5.57
	實際值	C, 80.98	H, 6.90	N, 5.59。

$C_{17}H_{17}NO$ 之 MS 為 : $m/z=251$ 。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

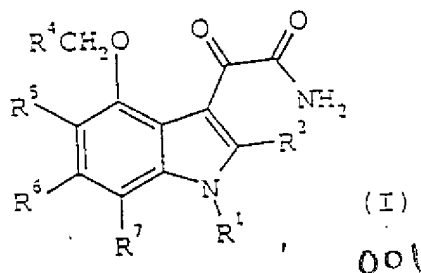
裝

訂

線

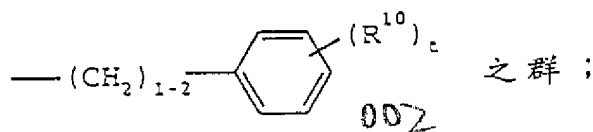
公告專利範圍

1. 一種製備式 I 化合物或其醫藥上可接受的鹽類的方法，



其中：

R^1 係選自包括 $-C_7-C_{20}$ 烷基及



其中

R^{10} 係選自：鹵素、 C_1-C_{10} 烷基、 C_1-C_{10} 烷氧基、 $-S-(C_1-C_{10}$ 烷基)及鹵素(C_1-C_{10})烷基， t 是包括 0 至 5 的整數；

R^2 係選自：氫、鹵素、 C_1-C_3 烷基、 C_3-C_4 環烷基、 C_3-C_4 環烯基、 $-O-(C_1-C_2$ 烷基)、 $-S-(C_1-C_2$ 烷基)、芳基、芳氧基及 HET；

R^4 係 $-CO_2H$ ；且

R^5 、 R^6 及 R^7 各為氫；

該方法包括以下步驟：

a) 由式 X 化合物