
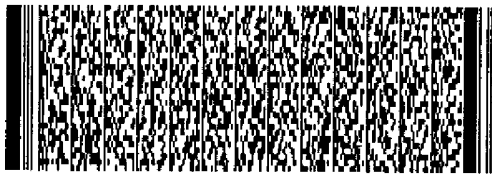


申請日期: 88.7.29	案號: 08112846
類別: C07D209/60, A61K31/404	

(以上各欄由本局填註)

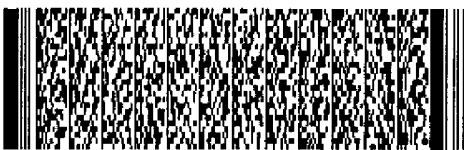
公告本		發明專利說明書	464643
一、發明名稱	中文	新穎 2, 3, 3A, 4, 9, 9A-六氫-8-羥基-1H-苯并[F]吲哚, 製備彼等之方法及其作為藥劑之用途	
	英文	NEW 2, 3, 3A, 4, 9, 9A-HEXAHYDRO-8-HYDROXY-1H-BENZ[F]INDOLES, PROCESSES FOR THEIR PRODUCTION AND THEIR USE AS MEDICAMENTS	
二、發明人	姓名 (中文)	1. 馬西亞斯 格勞特 2. 克里斯多夫 荷克 3. 安利恩 卡特 4. 沃夫-迪特利奇 貝奇特	
	姓名 (英文)	1. MATTHIAS GRAUERT 2. CHRISTOPH HOENKE 3. ADRIAN CARTER 4. WOLF-DIETRICH BECHTEL	
	國籍	1. 德國 2. 德國 3. 德國 4. 德國	
	住、居所	1. 德國般格翰市印德多威斯街62號 2. 德國般格翰市特尼爾街43號 3. 德國賓真市佩弗爾-海柏爾街34A號 4. 德國艾本翰市莫爾街3號	
三、申請人	姓名 (名稱) (中文)	1. 德商百靈佳般格翰製藥公司	
	姓名 (名稱) (英文)	1. BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA KG	
	國籍	1. 德國	
	住、居所 (事務所)	1. 德國般格翰市D-55216	
	代表人姓名 (中文)	1. 傑德 雪諾倫伯格 2. 洛夫 弗雷雪爾	
	代表人姓名 (英文)	1. GERD SCHNORRENBURG 2. ROLF FLEISCHER	
 			

申請日期：	案號：
類別：	

(以上各欄由本局填註)

發明專利說明書

一、 發明名稱	中文	
	英文	
二、 發明人	姓名 (中文)	5. 湯瑪士 威瑟 6. 倫納 保路克 7. 歐威 佩薩恩
	姓名 (英文)	5. THOMAS WEISER 6. RAINER PALLUK 7. UWE PSCHORN
	國籍	5. 德國 6. 德國 7. 德國
	住、居所	5. 德國尼德-歐姆市蘇莫-文特-荷爾街8B號 6. 德國賓真市達姆街21號 7. 德國曼茲市史都本街18號
三、 申請人	姓名 (名稱) (中文)	
	姓名 (名稱) (英文)	
	國籍	
	住、居所 (事務所)	
	代表人 姓名 (中文)	
	代表人 姓名 (英文)	



本案已向

國(地區)申請專利

申請日期

案號

主張優先權

德國 DE

1998/07/31 19834714.6

有

有關微生物已寄存於

寄存日期

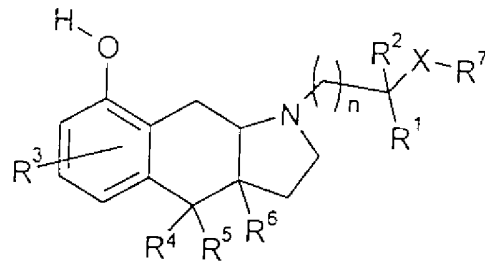
寄存號碼

無



五、發明說明 (1)

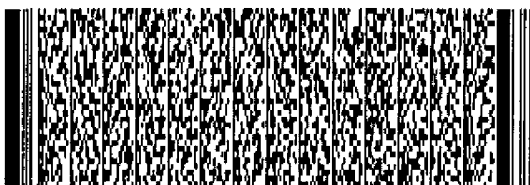
本發明係有關新穎取代之2, 3, 3a, 4, 9, 9a-六氫-8-羥基-1H-苯并[f]吡啶衍生物，製備彼等之方法及其作為醫藥組合物之用途。根據本發明之吡啶衍生物與式I相對應：



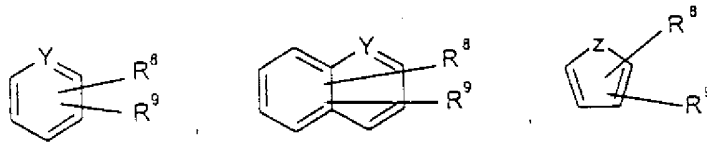
1

其中

- X 表示單鍵、-O-、C₁-C₄-烷基、C₁-C₃-烷氧基、
-O-CH₂-CH₂-O-或-O-CH₂-CH₂-NH-；
- R¹ 表示氫、甲基、乙基或苯基；
- R² 表示氫或甲基；
- R³ 表示氫、F、Cl、Br、羥基或甲氧基；
- R⁴ 表示氫、甲基或乙基；
- R⁵ 表示氫、甲基或乙基；
- R⁶ 表示氫、甲基或乙基；
- R⁷ 表示第三丁基、環己基、



五、發明說明 (2)



n 表示整數0或1；

Y 表示N或CH；

Z 表示O、NH或S；

R⁸ 表示氫、甲基、F、Cl、Br或甲氧基；

R⁹ 表示氫、甲基、F、Cl、Br或甲氧基。

補充 本89年8月25日

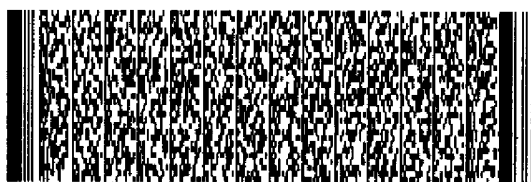
本發明係有關個別立體異構物，其混合物及與無機或有機酸，如HCl或HBr之相對應生理上合適之酸加成鹽。

在鏡像異構上之純化合物以及消旋物經申請專利範圍。反式衍生物係較佳的。

所述之化合物為新穎的。1-(C₁₋₈)烷基、(C₁₋₈)烯基-及(C₁₋₈)炔基-2,3,3a,4,9,9a-六氫-1H-苯并[f]吲哚係自先前技藝已知[WO-91/00856, C.-H. Lin等人, J. Med. Chem. 1993, 36, 1069-1083]。此些化合物經特性化為D₂和5-HT_{1A}激動劑及為多數之精神病以及代謝障礙申請專利範圍。相對地，在此申請專利範圍之芳烷基-、芳氧基烷基-、烷氧基-、環烷基烷基-及第三丁基烷基化合物為新穎的。3a,4,4三烷基取代之2,3,3a,4,9,9a-六氫-1H-苯并[f]吲哚截至目前為全然未知的。

生物性質

自先前技藝已知，因低血糖症、低氧症、缺氧症、重傷

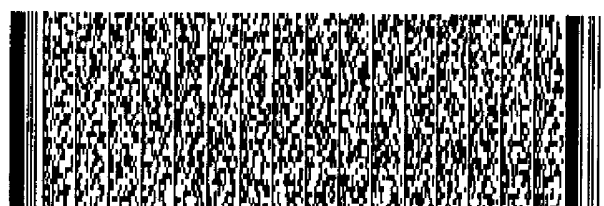
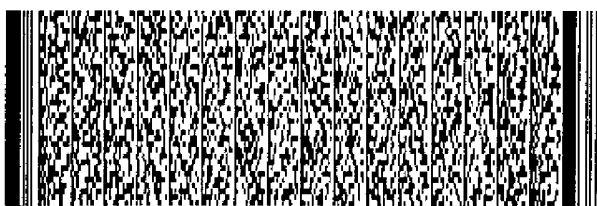


五、發明說明 (3)

和局部缺血結果而發生之細胞傷害和功能喪失部份地基於增加之突觸活性。一系列之實驗已顯示此類之低血糖症和缺氧病症導致感染細胞之大量去極化作用。此去極化之結果，依序有著細胞內鈣之病原的增加，及在神經元組織中附加地有著刺激胺基酸之增加的釋出。電壓依賴之鈉管道在此連鎖反應中具關鍵之角色。因此，藉將其封阻，可能地防止細胞之去極化作用，因而降低經電壓依賴鈣管道，及在神經元組織中附加地經NMDA-受體管道之鈣流入量。再者，鈉離子之降低流入細胞中防止鈣/鈉交換器免於相反地操作及運送鈣至細胞中。鈉離子之降低流入細胞中亦防止麩胺酸運送者免於相反地操作及釋出麩胺酸[C.P. Taylor和B.S. Meldrum, Trends Pharmacol. Sci., 16, 309-316 (1995); J. Urenjak和T.P. Obrenovitch Am. Soc. Pharmacol. Rev. 48, 21-67 (1996)]。

申請專利範圍之化合物為電壓依賴鈉管道之封阻劑。其為對蛙毒素(BTX)具高親和力($K_i < 1000$ 毫莫耳濃度)之化合物，及自鈉管道之結合部位上將其競爭性或非競爭性地置換。如此物質在封阻鈉管道中顯示“用途依賴性”，即為使該等物質與鈉管道結合，鈉管道必須先經活化。鈉管道之最大封阻僅在重複刺激鈉管道後達成。結果，該等物質較佳地與經重複活化之鈉管道結合。因此，該等物質經定位以較佳地作用在病理上過度刺激之該等身體部位上。

一種偵測鈉管道封阻作用之合適試驗系統為BTX-結合至



五、發明說明 (4)

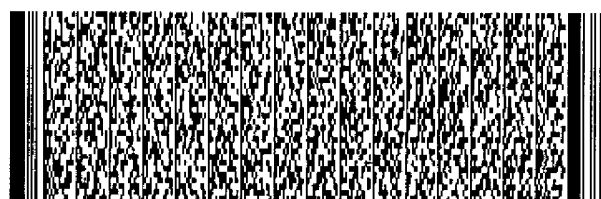
鈉管道上[S.W. Postma和W.A. Catterall, Mol. Pharmacol 25, 219-227 (1984)]以及墊夾實驗，其顯示根據本發明之化合物以“用途依賴性”方式電刺激鈉管道[W.A. Catterall, Trends Pharmacol. Sci., 8, 57-65 (1987)]。

再者，根據本發明之化合物已顯示具神經保護作用，即由封阻因藜蘆鹼誘生之麩胺酸釋出[S. Villauneva, P. Frenz, Y. Dragnic, F. Orrego, 腦研究. 461, 377-380 (1988)]。藜蘆鹼為永久打開鈉管道之毒素。結果，增加鈉離子流入細胞中。藉上述之連鎖反應，在神經元組織中此鈉之流入導致增加之麩胺酸釋出。根據本發明之化合物拮抗此麩胺酸釋出。

根據本發明之物質經顯示具抗抽搐性質，即其保護作用對抗在小鼠中由最大電擊所引發之抽搐[M.A. Rogawski和R.J. Porter, Pharmacol. Rev. 42, 223-286 (1990)]，而神經保護性質在大鼠-MCAO-模式中由保護性作用展現[U. Pschorn和A.J. Carter, 中風腦血管疾病期刊6, 93-99 (1996)]。

亦經描述，鈉管道封阻劑可用以治療躁鬱循環精神病(躁鬱病)[J.R. Calabrese, C. Bowden, M.J. Woyshville; 在：精神藥理學：第4代進展(編者：D.E. Bloom和D.J. Kupfer) 1099-1111。紐約：拉文出版社]。

因此，經顯示式1之1, 2, 3, 4, 5, 6-六氫-2, 6-甲烷-3-苯并偶氮素-10-醇可用以治療以下疾病，即其致因係基於由



五、發明說明 (5)

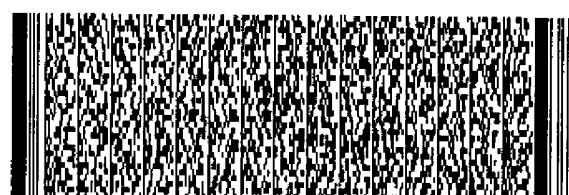
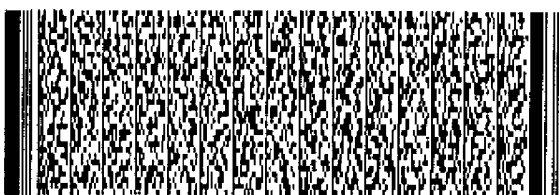
過度刺激所致之功能性障礙。此些包括疾病如心律不整、痙攣、心和腦部局部缺血及多種器官之神經退化疾病；其包括，例如癲癇、低血糖症、低氧症、缺氧症、腦重傷、腦水腫、中風、出生前後之窒息、肌萎縮側索硬化、杭丁頓氏症、阿爾滋海默氏症、帕金森氏症、躁鬱循環精神病、低肌張力、心肌梗塞、心律障礙、胸咽峽炎、不同型態和病原之疼痛，如具激發疼痛受體及衝動傳送至CNS之傷害受器疼痛或神經病痛。但周圍或中樞神經系統傷害生成之疼痛(例如截斷後、下身麻痺、疱疹或在糖尿之多發性神經病)、因功能性障礙所致之疼痛，例如因不良血管調節所致之偏頭痛、由不良物理姿態所致之背痛-包括身心過程如在焦慮之交感神經活化、在感情壓力下之肌肉緊張。與此連結下，特別地，作為局部麻醉劑之用途係可能的。

調配物之實例1. 錠劑

組合物：

根據本發明之活性物質	20份重
硬脂酸	6份重
葡萄糖	474份重

組份以經常方式處理，以生成重500毫克之錠劑。在需要時，活性物質之含量可予增加或降低及葡萄糖量於是降低或增加。

2. 栓劑

五、發明說明(6)

組合物：

根據本發明之活性物質	100份重
粉末乳糖	45份重
可可脂	1555份重

組份以經常方式處理，以生成重1.7克之栓劑。

注射之溶液

根據本發明之活性物質以醫藥有效量加入，例如生理上可接受之起始溶液，如5%木糖醇或甘露糖醇，其係適合注射及自先前技藝已知的，使用自先前技藝已知之方法。

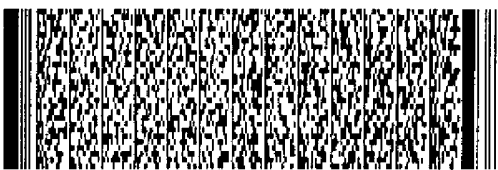
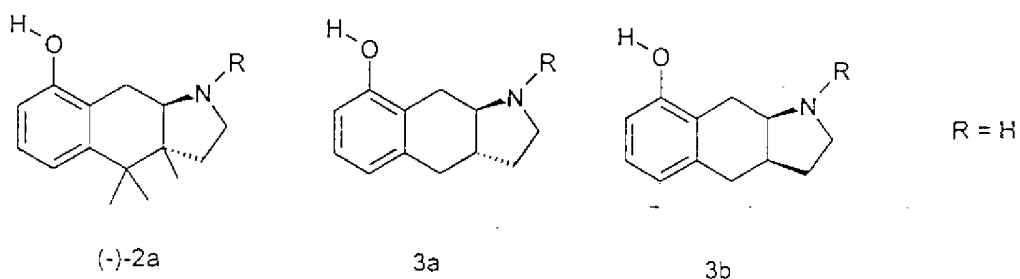
吸入之黏劑

微粒化粉末之活性物質(式1之化合物；粒度約0.5至7微米)以5毫克之量填充入硬明膠囊中，視情況加入微粒化乳糖。粉劑使用傳統吸入器吸入，例如於DE-A 33 45 722，在此以提及之方式併入。

製備方法

在合成之關鍵化合物為正六氫-1H-苯并[f]吲哚2a，在此示以相對應之(-)-鏡像異構物形式，以及3a和3b。

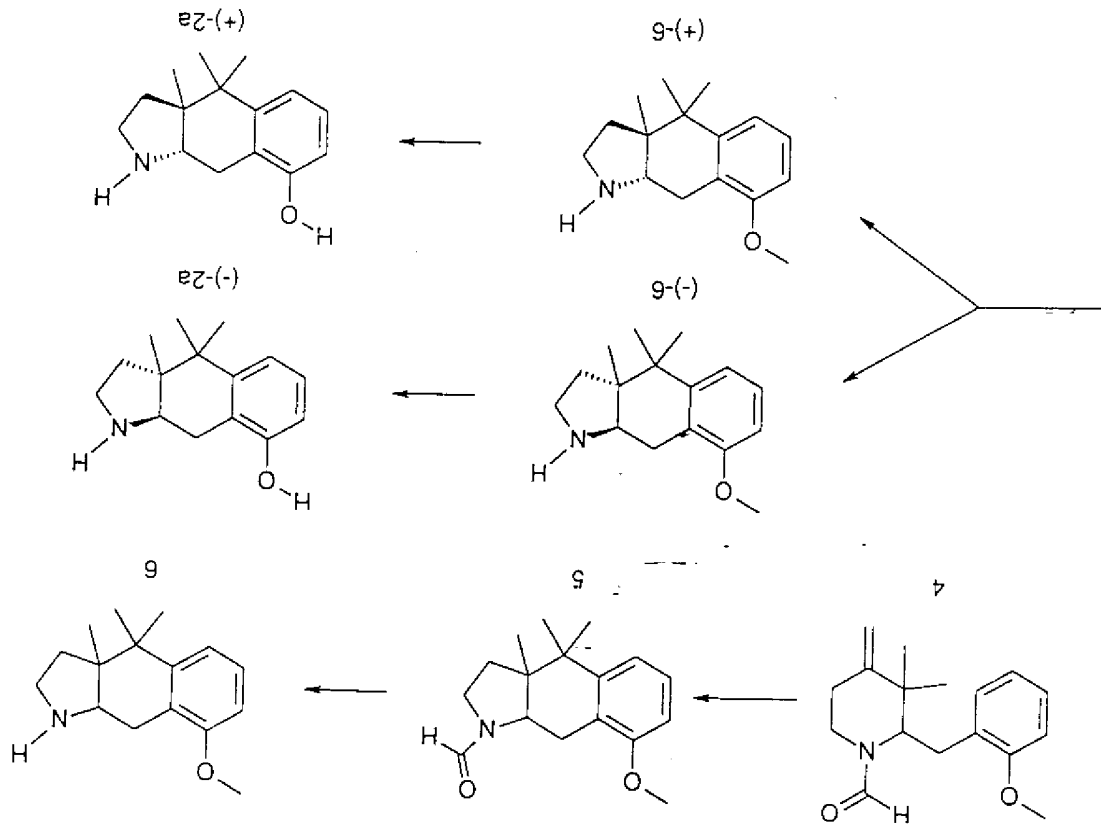
圖式1：



五、發明說明 (7)

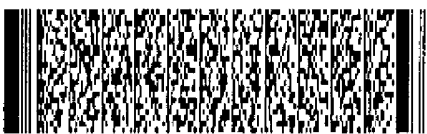
化合物2a由圖式2所述之方法獲得。

圖式2：

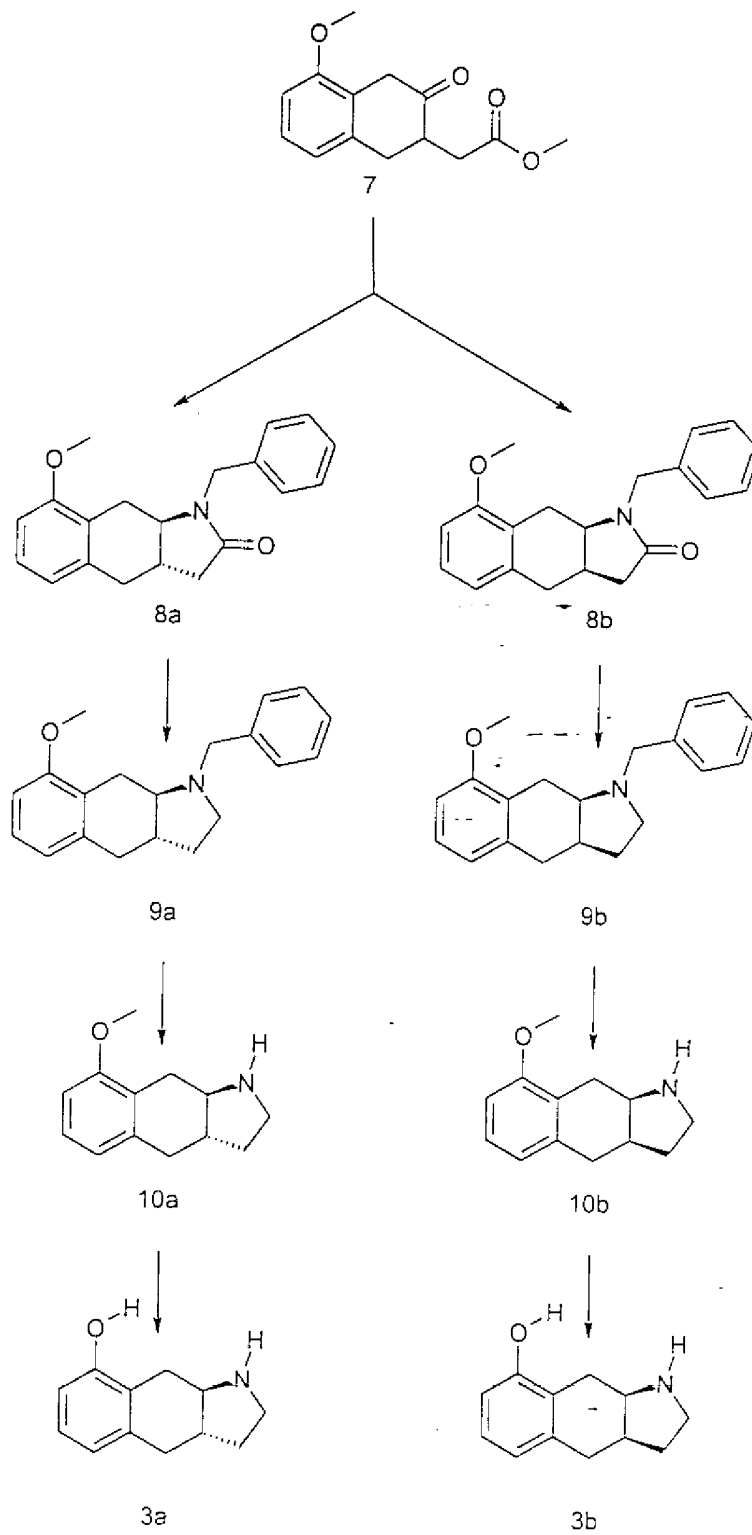


3a和3b可類似於WO-A-91/00856所述之方法合成。合成之方法係說明於圖式3。

圖式3：



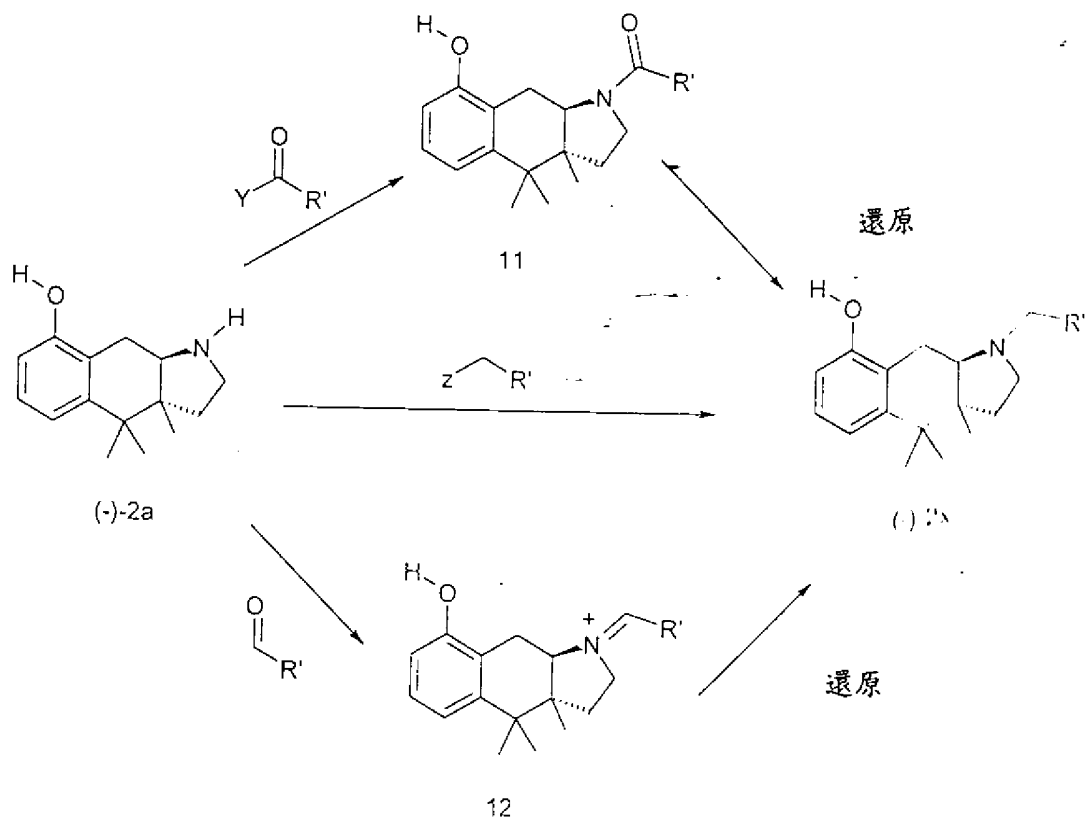
五、發明說明 (8)



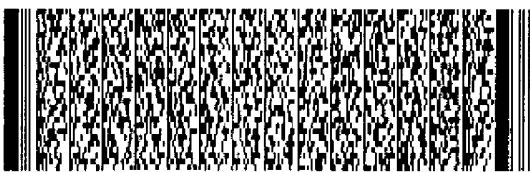
五、發明說明 (9)

N-取代物由關鍵化合物2a、3a和3b與醯化劑反應而導入，以獲得中間化合物11，及其後將其還原或由關鍵化合物2a或3a或3b與烷化劑直接烷化或與醛反應，以獲得12及其後將其還原。圖式4顯示此些方法，藉關鍵化合物(-)-2a之實例。

圖式4：

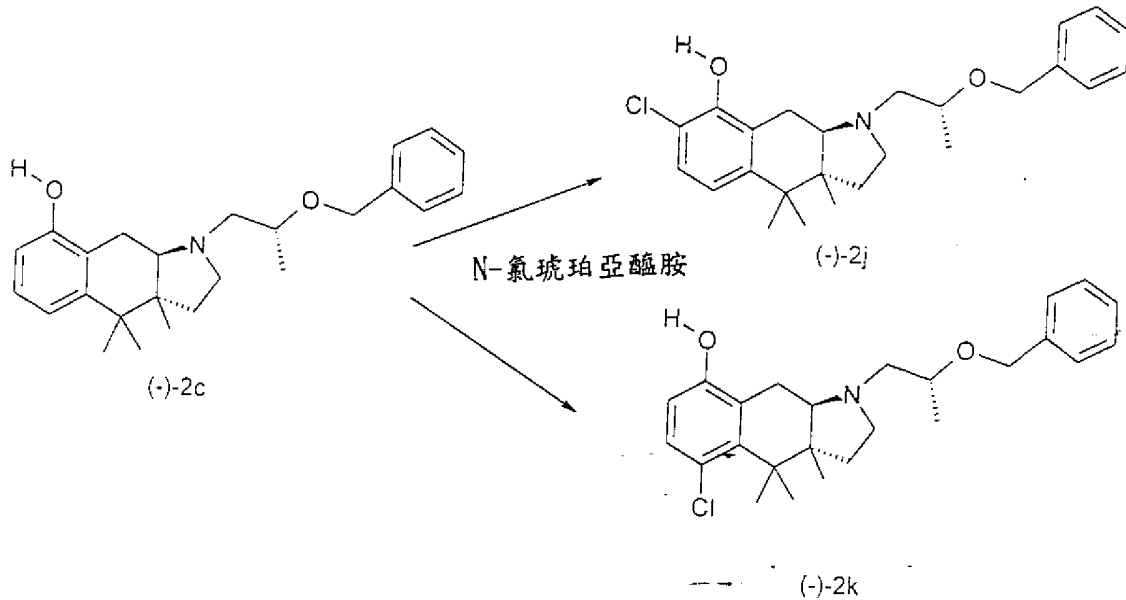


根據本發明之化合物然後可在苯并吲哚部分結構中部位選擇性地取代。實例以化合物(-)-2b給定於圖式5。



五、發明說明 (10)

圖式5：

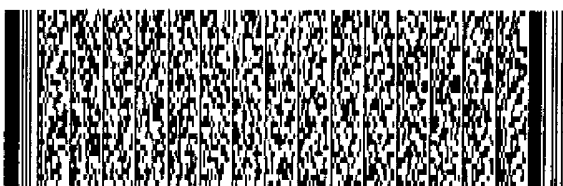


實施例：

實施例 1：

反-1-甲醯基-8-甲氧基-3a,4,4-三甲基-2,3,3a,4,9,9a-六氫-1H-苯并[f]吡啶(5)

在88.0克(0.66莫耳)三氯化鋁在420毫升無水二氯甲烷之懸浮液中，在0-5℃下在2小時內逐滴加入60.1克(0.22莫耳)N-甲醯基-2-(2'-甲氧基苯基)甲基-3,3-二甲基-4-伸甲基六氫吡啶(4)在200毫升二氯甲烷之溶液。混合液靜置在5℃下反應再3小時，及然後倒入800毫升冰中。有機層經分開及水層以250毫升二氯甲烷萃取2次。合併之有機



五、發明說明 (11)

層在 $MgSO_4$ 中脫水，及溶劑在真空中除去。殘留物在矽膠(500克矽膠，溶劑：乙酸乙酯)上層析。36.0克(60%)反-1-甲醯基-8-甲氧基-3a,4,4-三甲基-2,3,3a,4,9,9a-六氫-1H-苯并[f]吡啶(5)經獲得為油。

實施例 2：

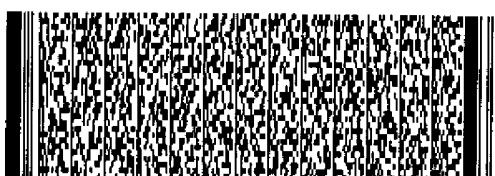
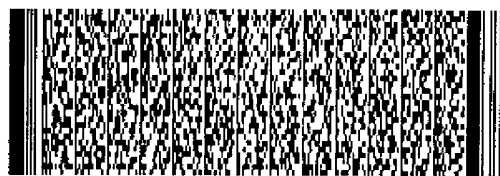
反-8-甲氧基-3a,4,4-三甲基-2,3,3a,4,9,9a-六氫-1H-苯并[f]吡啶(6)

9.6克(35毫莫耳)反-1-甲醯基-8-甲氧基-3a,4,4-三甲基-2,3,3a,4,9,9a-六氫-1H-苯并[f]吡啶(5)經溶於75毫升正丙醇及與25毫升濃鹽酸和15毫升水混合。混合液經迴流12小時，醇在真空中除去及以800毫升水稀釋。混合液以150毫升乙酸乙酯萃取一次(丟棄)，水層以氫氧化鈉調成鹼性，及以200毫升乙酸乙酯萃取3次。合併之有機層在 $MgSO_4$ 中脫水，及溶劑在真空中除去。8.6克(100%)反-8-甲氧基-3a,4,4-三甲基-2,3,3a,4,9,9a-六氫-1H-苯并[f]吡啶(6)經獲得為油。

實施例 3：

(-)-1R-反-8-甲氧基-3a,4,4-三甲基-2,3,3a,4,9,9a-六氫-1H-苯并[f]吡啶-蘋果酸鹽((-)-6MA)及(+)-1S-反-8-甲氧基-3a,4,4-三甲基-2,3,3a,4,9,9a-六氫-1H-苯并[f]吡啶-蘋果酸鹽((+)-6MA)

8.6克(35毫莫耳)反-8-甲氧基-3a,4,4-三甲基-2,3,3a,4,9,9a-六氫-1H-苯并[f]吡啶(6)經溶於89毫升甲醇中及與8.5克(63毫莫耳)L-(-)-蘋果酸在85毫升甲醇之溶液合



五、發明說明 (12)

併。混合液在室溫下攪拌1小時，沉澱之結晶經抽氣過濾及自200毫升甲醇中再結晶。4.8克(35%)(-)-1R-反-8-甲氧基-3a,4,4-三甲基-2,3,3a,4,9,9a-六氫-1H-苯并[f]吡啶-蘋果酸鹽((-)-6MA)經獲得，熔點：214°C， $[\alpha]_D^{25} = -42.5^\circ$ (c = 1, 甲醇)。

母液由蒸發濃縮，以濃氨水調成鹼性及以200毫升乙酸乙酯萃取2次。合併有機層在MgSO₄中脫水及溶劑在真空中除去。然後(+)-1S-反-甲氧基-3a,4,4-三甲基-2,3,3a,4,9,9a-六氫-1H-苯并[f]吡啶-蘋果酸鹽((+)-6MA)使用D-(+)-蘋果酸分離。產量：3.5克(25%)，熔點：214°C， $[\alpha]_D^{25} = +46.1^\circ$ (c = 1, 甲醇)。

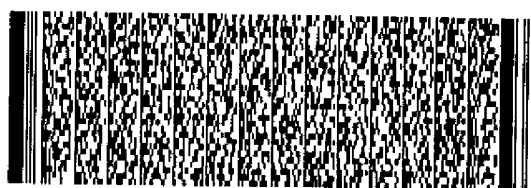
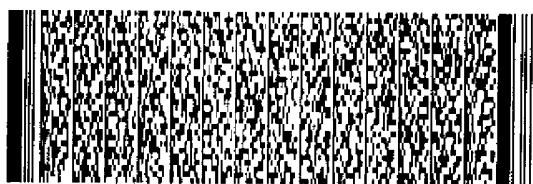
實施例 4：

(-)-1R-反-8-羥基-3a,4,4-三甲基-2,3,3a,4,9,9a-六氫-1H-苯并[f]吡啶-氫溴鹽((-)-2aBr)

4.8克(12.8毫莫耳)(-)-1R-反-8-甲氧基-3a,4,4-三甲基-2,3,3a,4,9,9a-六氫-1H-苯并[f]吡啶-蘋果酸鹽((-)-6MA)以濃氨水先轉變成游離鹼。然後8毫升水和25毫升62%氫溴酸經加入及混合液經迴流3小時。其然後由蒸發在真空中濃縮及殘留物自30毫升丙酮中再結晶。產量：3.9克(98%)，熔點：> 250°C， $[\alpha]_D^{25} = -68.4^\circ$ (c = 1, 甲醇)。

以下係類似於實施例4地獲得：

(+)-1R-反-8-羥基-3a,4,4-三甲基-2,3,3a,4,9,9a-六氫-1H-苯并[f]吡啶-氫溴鹽((+)-2aBr)



五、發明說明 (13)

19.3克(51毫莫耳)(+)-1R-反-8-甲氧基-3a,4,4-三甲基-2,3,3a,4,9,9a-六氫-1H-苯并[f]吡啶-蘋果酸鹽((+)-6MA)經使用。產量:14.4克(91%)，熔點： $> 250^{\circ}\text{C}$ ， $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +70.0^{\circ}$ (c = 1, 甲醇)。

實施例 5：

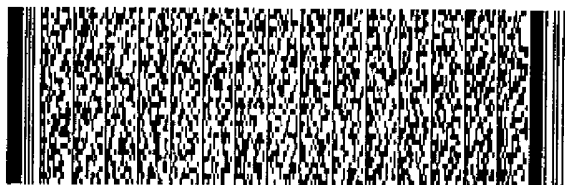
反-(±)-1-苄基-8-甲氧基-2,3,3a,4,9,9a-六氫-1H-苯并[f]吡啶-2-酮(8a)及順-(±)-1-苄基-8-甲氧基-2,3,3a,4,9,9a-六氫-1H-苯并[f]吡啶-2-酮(8b)

3.6克(14.5毫莫耳)(±)-1,2,3,4-四氫-5-甲氧基-3-氧-2-萘啶基乙酸甲酯(7)和7.8克(73毫莫耳)苄基胺經溶於50毫升THF和50毫升甲醇中。混合液經冷至 0°C ，以冰乙酸酸化至pH 4.5及攪拌30分。然後1.8克(29毫莫耳)氰基氫硼化鈉經加入及混合液在常溫下攪拌3天。反應混合液以20%氫氧化鈉溶液中止及有機溶劑在真空中除去。然後其以150毫升二氯甲烷萃取3次，合併之有機層以飽和氯化鈉溶液清洗一次，在 MgSO_4 中脫水及溶劑在真空中除去。殘留物在矽膠上層析(約1000克矽膠，乙酸乙酯/環己烷 1:1)。0.5克(10%) 8a及1.1克(25%) 8b經獲得為油。

實施例 6：

順-(±)-1-苄基-8-甲氧基-2,3,3a,4,9,9a-六氫-1H-苯并[f]吡啶(9b)

0.51克(13.4毫莫耳) LiAlH_4 經置於5毫升THF中，冷至 0°C 及逐滴加入1.0克(3.3毫莫耳)順-(±)-1-苄基-8-甲氧基-2,3,3a,4,9,9a-六氫-1H-苯并[f]吡啶-2-酮(8b)在20



五、發明說明 (14)

毫升THF之溶液。然後混合液經迴流5小時，冷至室溫及加入100毫升飽和硫酸鈉。混合液以100毫升乙酸乙酯萃取3次，合併之有機層在 $MgSO_4$ 中脫水及溶劑在真空中除去。殘留物懸浮於15毫升甲醇，不溶性物質由抽氣過濾除去及溶劑在真空中除去。0.5克(52%)經獲得為油。

以下係類似於實施例6地獲得：

反-(±)-1-苄基-8-甲氧基-2,3,3a,4,9,9a-六氫-1H-苯并[f]吡啶(9a)

0.21克(5.5毫莫耳) $LiAlH_4$ 和0.5克(1.6毫莫耳)反-(±)-1-苄基-8-甲氧基-2,3,3a,4,9,9a-六氫-1H-苯并[f]吡啶-2-酮(8a)經使用。產量：0.4克(85%)。

實施例 7：

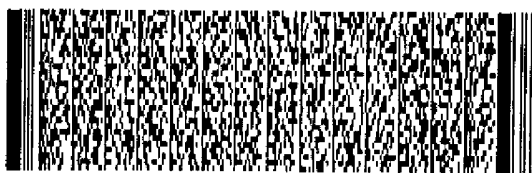
順-(±)-8-甲氧基-2,3,3a,4,9,9a-六氫-1H-苯并[f]吡啶(10b)

1.7克(5.8毫莫耳)順-(±)-1-苄基-8-甲氧基-2,3,3a,4,9,9a-六氫-1H-苯并[f]吡啶(9b)經溶於35毫升甲醇中及在 $20^\circ C$ 和5巴氫壓下在0.2克Pd/C(10%)上氫化。5小時後，混合液在矽膠中過濾及溶劑在真空中除去。1.2克(100%)10b經獲得為油。

以下係類似於實施例7地製備：

反-(±)-8-甲氧基-2,3,3a,4,9,9a-六氫-1H-苯并[f]吡啶(10a)

0.47克(1.6毫莫耳)反-(±)-1-苄基-8-甲氧基-2,3,3a,4,9,9a-六氫-1H-苯并[f]吡啶(9a)經使用。0.32克(100%)



五、發明說明 (15)

10a 經獲得為油。

補充

89年8月15日

實施例 8：

順-(±)-8-羥基-2,3,3a,4,9,9a-六氫-1H-苯并[f]吡啶-氫溴鹽(3bBr)

0.55克(2.7毫莫耳)順-(±)-8-甲氧基-2,3,3a,4,9,9a-六氫-1H-苯并[f]吡啶(10b)經加入6毫升水和12毫升濃氫溴酸及迴流20小時。然後混合液由蒸發在真空中濃縮，殘留物在10毫升乙醇中再溶取及溶劑再在真空中除去。0.69克(95%)想要產物經獲得為氫溴鹽。

以下係類似於實施例8地製備：

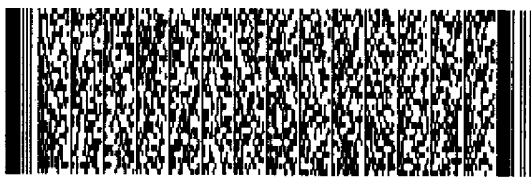
反-(±)-8-羥基-2,3,3a,4,9,9a-六氫-1H-苯并[f]吡啶-氫溴鹽(3aBr)

0.32克(1.6毫莫耳)反-(±)-8-甲氧基-2,3,3a,4,9,9a-六氫-1H-苯并[f]吡啶(10a)經使用。產量：0.41克(95%)。

實施例 9：

(-)-(1R,2'R)-反-1-(2'-苄氧基)丙基-8-羥基-3a,4,4-三甲基-2,3,3a,4,9,9a-六氫-1H-苯并[f]吡啶-氫氣鹽((-)2bHCl)

4.65克(15毫莫耳)(-)-1R-反-羥基-3a,4,4-三甲基-2,3,3a,4,9,9a-六氫-1H-苯并[f]吡啶-氫溴鹽((-)2aHBr)和5.0克(39毫莫耳)三乙胺經溶於35毫升二氯甲烷中及在30分後，逐滴加入3.6克(18毫莫耳)(+)-R-2-苄氧基丙酸氯化物在10毫升二氯甲烷之溶液。混合液在室溫下



五、發明說明 (16)

攪拌再2小時，與20毫升2當量濃度鹽酸合併及有機層經分開。有機層在 $MgSO_4$ 中脫水，溶劑在真空中除去及殘留物在60毫升四氫呋喃中溶取。在此溶液中，加入1.9克(50毫莫耳) $LiAlH_4$ ，而溫度升至 $35^\circ C$ 。溶液靜置反應1小時，與20毫升40%酒石酸銨溶液混合，有機層經分開及以100毫升乙酸乙酯萃取2次。合併之有機層在 $MgSO_4$ 中脫水及溶劑在真空中除去。殘留物在50毫升丙酮中溶取及氫氣鹽以醚化鹽酸沉澱。結晶經分開及以丙酮清洗。產量：2.8克(45%)，熔點： $236^\circ C$ ， $[\alpha]_D^{25} = (-)124.3^\circ$ (c = 1在甲醇)。

以下係類似於實施例9地製備：

(-)-(1R, 2'S)-反-1-(2'-苄氧基)丙基-8-羥基-3a, 4, 4-三甲基-2, 3, 3a, 4, 9, 9a-六氫-1H-苯并[f]吡啶-氫氣鹽((-)2cCl)

5.9克(19毫莫耳)(-)-1R-反-羥基-3a, 4, 4-三甲基-2, 3, 3a, 4, 9, 9a-六氫-1H-苯并[f]吡啶-氫溴鹽((-)2aHBr)和3.8克(19毫莫耳)(-)-S-2-苄氧基丙酸氯化物經使用。產量：3.2克(40%)，熔點： $> 250^\circ C$ ， $[\alpha]_D^{25} = (-)11.9^\circ$ (c = 1在甲醇)。

(+)-(1S, 2'S)-反-1-(2'-苄氧基)丙基-8-羥基-3a, 4, 4-三甲基-2, 3, 3a, 4, 9, 9a-六氫-1H-苯并[f]吡啶-氫氣鹽((+)2bHCl)

1.6克(5毫莫耳)(+)-1R-反-羥基-3a, 4, 4-三甲基-2, 3, 3a, 4, 9, 9a-六氫-1H-苯并[f]吡啶-氫溴鹽((+)2aBr)和1.0克(5.0毫莫耳)(-)-S-2-苄氧基丙酸氯化物經使用。

五、發明說明 (17)

產量：1.3克(63%)，熔點：236°C， $[\alpha]_D^{25} = (+)124.8^\circ$
(c = 1 在 甲醇)。

(+)-(1S, 2'R)-反-1-(2'-苄氧基)丙基-8-羥基-3a, 4, 4-三
甲基-2, 3, 3a, 4, 9, 9a-六氫-1H-苯并[f]吡啶-氫氣鹽((+) 2cHCl)

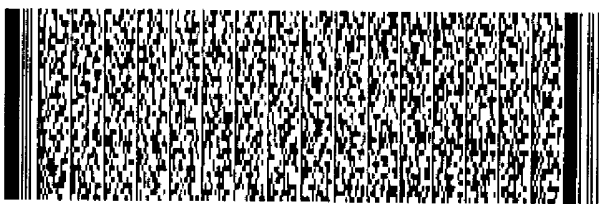
1.6克(5毫莫耳)(+)-1R-反-羥基-3a, 4, 4-三甲基
-2, 3, 3a, 4, 9, 9a-六氫-1H-苯并[f]吡啶-氫溴鹽((+) 2aBr)
和1.0克(5毫莫耳)(+)-R-2-苄氧基丙酸氯化物經使用。產
量：1.0克(48%)，熔點：> 250°C， $[\alpha]_D^{25} = (+)12.7^\circ$
(c = 1 在 甲醇)。

(+)-(1S, 2'S)-反-8-羥基-1-(2'-甲氧基-2''苄基)乙基
-3a, 4, 4-三甲基-2, 3, 3a, 4, 9, 9a-六氫-1H-苯并[f]吡啶-
氫氣鹽((+) 2dHCl)

1.6克(5毫莫耳)(+)-1R-反-羥基-3a, 4, 4-三甲基
-2, 3, 3a, 4, 9, 9a-六氫-1H-苯并[f]吡啶-氫溴鹽((+) 2aBr)
和0.9克(5毫莫耳)(+)-S-2-甲氧基苄基乙酸氯化物經使
用。產量：0.9克(45%)，熔點：> 250°C， $[\alpha]_D^{25} =$
(+)174.2° (c = 1 在 甲醇)。

(-)-(1R)-反-8-羥基-1-(2'-苄氧基)乙基-3a, 4, 4-三甲基
-2, 3, 3a, 4, 9, 9a-六氫-1H-苯并[f]吡啶-氫氣鹽((-)
2eHCl)

1.6克(5毫莫耳)(-)-1R-反-羥基-3a, 4, 4-三甲基
-2, 3, 3a, 4, 9, 9a-六氫-1H-苯并[f]吡啶-氫溴鹽((-)
2aHBr)和0.8克(6毫莫耳)2-苄氧基乙酸氯化物經使用。產



五、發明說明 (18)

量：0.9克(46%)，熔點：248°C， $[\alpha]_D^{25} = (-)69.3^\circ$ (c = 1 在甲醇)。

(+)-(1S)-反-8-羥基-1-(2'-苯氧基)乙基-3a,4,4-三甲基-2,3,3a,4,9,9a-六氫-1H-苯并[f]吡啶-氫氣鹽((+) 2eHCl)

1.6克(5毫莫耳)(+)-1S-反-羥基-3a,4,4-三甲基-2,3,3a,4,9,9a-六氫-1H-苯并[f]吡啶-氫溴鹽((+) 2aHBr)和0.8克(6毫莫耳)2-苯氧基乙酸氯化物經使用。產量：1.2克(62%)，熔點：254°C， $[\alpha]_D^{25} = (+)71.5^\circ$ (c = 1 在甲醇)。

反-(±)-8-羥基-1-(2'-(2"-苯氧基)乙氧基)乙基-2,3,3a,4,9,9a-六氫-1H-苯并[f]吡啶-草酸鹽(3eOX)

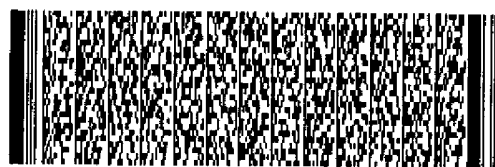
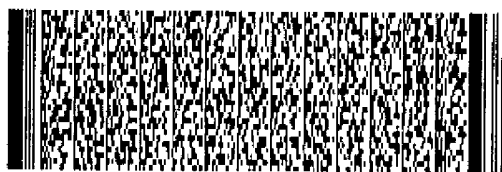
0.2克(0.74毫莫耳)反-(±)-8-羥基-2,3,3a,4,9,9a-六氫-1H-苯并[f]吡啶-氫溴鹽(3aBr)和0.2克(0.93毫莫耳)2-(2'-苯氧基)乙氧基)乙酸氯化物經使用。碱以醚化草酸轉變成草酸鹽。產量：0.16克(55%)，熔點：181°C。

順-(±)-8-羥基-1-(2'-(2"-苯氧基)乙氧基)乙基-2,3,3a,4,9,9a-六氫-1H-苯并[f]吡啶-草酸鹽(3fOX)

0.63克(2.3毫莫耳)順-(±)-8-羥基-2,3,3a,4,9,9a-六氫-1H-苯并[f]吡啶-氫溴鹽(3bHBr)和0.5克(2.6毫莫耳)2-(2'-苯氧基)乙氧基)乙酸氯化物經使用。碱以醚化草酸轉變成草酸鹽。產量：0.3克(33%)，熔點：176°C。

實施例 10：

(+)-(1S,2'S)-反-1-(2'-(2",6"-二氟苯氧基)丙基)-8-



五、發明說明 (19)

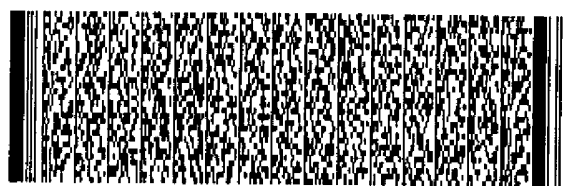
羥基-3a, 4, 4-三甲基-2, 3, 3a, 4, 9, 9a-六氫-1H-苯并[f]吡啶-氫氣鹽((+)2fHCl)

1.46克(4.7毫莫耳)(+)-1R-反-羥基-3a, 4, 4-三甲基-2, 3, 3a, 4, 9, 9a-六氫-1H-苯并[f]吡啶-氫溴鹽((+)2aHBr)和1.0克(4.6毫莫耳)(-)-S-2-(2', 6'-二氟苄氧基)丙酸經溶於50毫升四氫呋喃和50毫升二氯甲烷之混合液中及與0.8克苯并三唑和4毫升乙基二異丙基胺混合。然後0.9克TBTU經加入及在室溫下攪拌2小時。然後溶劑在真空中除去，殘留物在100毫升乙酸乙酯中溶取及以100毫升飽和碳酸氫鉀溶液和100毫升1當量濃度鹽酸溶液萃取一次。有機層在MgSO₄中脫水及溶劑在真空中除去。殘留物在20毫升THF中溶取及與0.5克(13毫莫耳)LiAlH₄混合。混合液在50°C下反應1小時，加入50毫升40%酒石酸銨溶液，有機層經分開及以100毫升乙酸乙酯萃取2次。合併之有機層在MgSO₄中脫水及溶劑在真空中除去。殘留物在50毫升丙酮中溶取及氫氣鹽以醚化鹽酸沉澱。結晶經分開及以丙酮清洗。產量：1.3克(63%)，熔點：242°C， $[\alpha]_D^{25} = (+)116.4^\circ$ (c = 1在甲醇)。

以下係類似於實施例10地製備：

(-)-(1R, 2'S)-反-1-(2'-(2'', 6''-二氟苄氧基)丙基)-8-羥基-3a, 4, 4-三甲基-2, 3, 3a, 4, 9, 9a-六氫-1H-苯并[f]吡啶-氫氣鹽((+)2gC17HCl)

1.5克(4.7毫莫耳)(-)-1R-反-羥基-3a, 4, 4-三甲基-2, 3, 3a, 4, 9, 9a-六氫-1H-苯并[f]吡啶-氫溴鹽((-)2aBr)



五、發明說明 (20)

和1.0克(4.6毫莫耳)(-)-S-2-(2',6'-二氟苄氧基)丙酸經使用。產量：1.3克(63%)，熔點：260°C， $[\alpha]_D^{25} = (-)33.8^\circ$ (c = 1在甲醇)。

(1RS,2'S)-反-1-(2'-苄氧基)丙基-8-羥基-2,3,3a,4,9,9a-六氫-1H-苯并[f]吡啶-草酸鹽(3cOX)

0.2克(0.74毫莫耳)反-(±)-8-羥基-2,3,3a,4,9,9a-六氫-1H-苯并[f]吡啶-氫溴鹽(3aBr)和0.13克(0.74毫莫耳)(-)-S-2-(苄氧基)丙酸經使用。碱以醚化草酸轉變成草酸鹽。產量：0.13克(46%)，熔點：193°C。

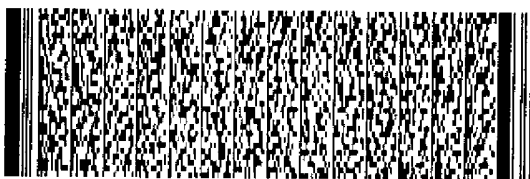
(1RS,2'S)-順-1-(2'-苄氧基)丙基-8-羥基-2,3,3a,4,9,9a-六氫-1H-苯并[f]吡啶-草酸鹽(3dOX)

0.46克(1.7毫莫耳)順-(±)-8-羥基-2,3,3a,4,9,9a-六氫-1H-苯并[f]吡啶-氫溴鹽(3bBr)和0.31克(1.7毫莫耳)(-)-S-2-(苄氧基)丙酸經使用。碱以醚化草酸轉變成草酸鹽。產量：0.25克(38%)。

實施例 11：

(-)-(1R)-反-8-羥基-1-(2'-(2"-苄氧基)乙氧基)乙基-3a,4,4-三甲基-2,3,3a,4,9,9a-六氫-1H-苯并[f]吡啶-氫氣鹽((-)2hHCl)

3.1克(10毫莫耳)(-)-1R-反-羥基-3a,4,4-三甲基-2,3,3a,4,9,9a-六氫-1H-苯并[f]吡啶-氫溴鹽((-)2aBr)和2.2克(11毫莫耳)2-(2-苄氧基)乙氧基)乙基氣經溶於50毫升DMF(二甲基甲醯胺)中，加入催化量之KI和3克碳酸鈉。混合液經迴流57小時。然後無機鹽由抽氣過濾分開及溶劑在



五、發明說明 (21)

真空中除去。殘留物在100毫升中溶取，以100毫升乙酸乙酯萃取3次及合併之有機萃取應再以50毫升水清洗，在 $MgSO_4$ 中脫水及溶劑在真空中除去。殘留物在短矽膠管柱中過濾(25克矽膠，300毫升乙酸乙酯)，溶於丙酮中及氫氣鹽以醚化鹽酸沉澱。產量：3.3克(76%)，熔點：186°C， $[\alpha]_D^{25} = (-)72.1^\circ$ (c = 1在甲醇)。

以下係類似於實施例11地製備：

(+)-(1S)-反-8-羥基-1-(2'-(2"-苯氧基)乙氧基)乙基-3a,4,4-三甲基-2,3,3a,4,9,9a-六氫-1H-苯并[f]吡啶-氫氣鹽((+)2hHCl)

3.1克(10毫莫耳)(+)-1R-反-羥基-3a,4,4-三甲基-2,3,3a,4,9,9a-六氫-1H-苯并[f]吡啶-氫溴鹽((+)2aHBr)和2.2克(11毫莫耳)2-(2-苯氧基)乙氧基)乙基氣經使用。產量：3.2克(74%)，熔點：186°C， $[\alpha]_D^{25} = (+)71.4^\circ$ (c = 1在甲醇)。

(+)-(1S)-反-8-羥基-1-(2'-(2"- (8-喹啉氧基)乙氧基)乙基-3a,4,4-三甲基-2,3,3a,4,9,9a-六氫-1H-苯并[f]吡啶-氫氣鹽((+)2iHCl)

1.25克(4毫莫耳)(+)-1R-反-羥基-3a,4,4-三甲基-2,3,3a,4,9,9a-六氫-1H-苯并[f]吡啶-氫溴鹽((+)2aHBr)和1.2克(4毫莫耳)2-(2'-(8"-喹啉氧基)乙氧基)乙基氣經使用。產量：0.8克(40%)，熔點：167°C， $[\alpha]_D^{25} = (+)44.2^\circ$ (c = 1在甲醇)。

(-)-(1R)-反-8-羥基-1-(2'-(2"- (8' "-喹啉氧基)乙氧



五、發明說明 (22)

基) 乙基-3a, 4, 4-三甲基-2, 3, 3a, 4, 9, 9a-六氫-1H-苯并[f]吡啶((-)2i)

1. 25 克(4 毫莫耳)(-)-1R-反-羥基-3a, 4, 4-三甲基-2, 3, 3a, 4, 9, 9a-六氫-1H-苯并[f]吡啶-氫溴鹽((-)2aBr) 和 1.2 克(4 毫莫耳)2-(2'-(8' ” - 喹啉氧基)乙氧基)乙基氣經使用。游離鹼自乙酸乙酯/環己烷中再結晶。產量: 0.7 克(39%), 熔點: 163 °C, $[\alpha]_D^{25} = (-)84.8^\circ$ (c = 1 在甲醇)。

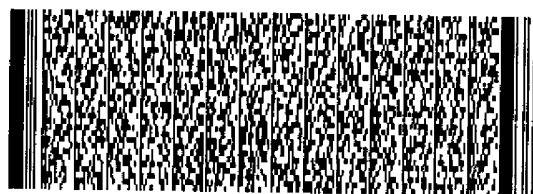
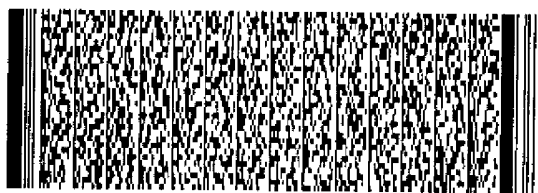
實施例 12:

(+)-(1S)-反-1-(3-呋喃基)甲基-8-羥基-3a, 4, 4-三甲基-2, 3, 3a, 4, 9, 9a-六氫-1H-苯并[f]吡啶-氫氣鹽((+)2jHCl)

0.93 克(4 毫莫耳)(+)-1R-反-羥基-3a, 4, 4-三甲基-2, 3, 3a, 4, 9, 9a-六氫-1H-苯并[f]吡啶((+)2a) 和 0.6 毫升(7.2 毫莫耳)3-呋喃甲醛經溶於 10 毫升甲醇中, 與分子篩合併及在室溫下攪拌 2 小時。然後分子篩經濾掉及濾液與 0.31 克(5 毫莫耳)氰基氫硼化鈉和 1.2 毫升冰乙酸混合。混合液經靜置過夜, 加入 20 毫升 4 當量濃度鹽酸及生成之混合液由蒸發在真空中濃縮。殘留物經溶於丙酮中及氫氣鹽以醚化鹽酸沉澱。產量: 0.7 克(50%), 熔點: > 250 °C, $[\alpha]_D^{25} = (+)99.8^\circ$ (c = 1 在甲醇)。

以下係類似於實施例 12 地製備:

(-)-(1R)-反-1-(3-呋喃基)甲基-8-羥基-3a, 4, 4-三甲基-2, 3, 3a, 4, 9, 9a-六氫-1H-苯并[f]吡啶-氫氣鹽((-)



五、發明說明 (23)

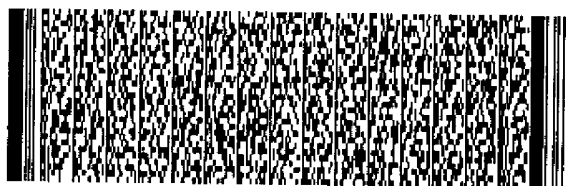
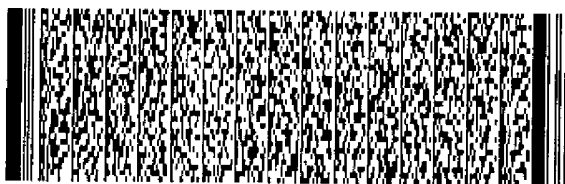
2jHCl)

0.93克(4毫莫耳)(-)-1R-反-羥基-3a,4,4-三甲基-2,3,3a,4,9,9a-六氫-1H-苯并[f]吡啶((-)2a)和0.6毫升(7.2毫莫耳)3-呋喃甲醛經使用。產量:0.7克(50%),熔點: $> 250^{\circ}\text{C}$, $[\alpha]_D^{25} = (-)102.3^{\circ}$ (c = 1在甲醇)。

實施例 13:

(-)-(1R,2'S)-反-1-(2'-苄氧基)丙基-7-氯-8-羥基-3a,4,4-三甲基-2,3,3a,4,9,9a-六氫-1H-苯并[f]吡啶-氫氣鹽((-)2jHCl)和(-)-(1R,2'S)-反-1-(2'-苄氧基)丙基-5-氯-8-羥基-3a,4,4-三甲基-2,3,3a,4,9,9a-六氫-1H-苯并[f]吡啶-氫氣鹽((-)2kHCl)

1.0克(2.4毫莫耳)(-)-(1R,2'S)-反-1-(2'-苄氧基)丙基-8-羥基-3a,4,4-三甲基-2,3,3a,4,9,9a-六氫-1H-苯并[f]吡啶-氫氣鹽((-)2cHCl)和0.3克(2.5毫莫耳)N-氯琥珀醯亞胺經懸浮於20毫升冰乙酸中及在室溫下攪拌24小時,在其時懸浮液變成溶液。然後混合液由蒸發在真空中濃縮,殘留物與100毫升冰冷2當量濃度氫氧化鈉溶液合併及以100毫升乙酸乙酯萃取3次。合併之有機層在 MgSO_4 中脫水及溶劑在真空中除去。然後殘留物在氧化鋁上層析(二氯甲烷/甲醇 19:1)。適當之區分液由蒸發濃縮及殘留物經溶於15毫升丙酮中及氫氣鹽以醚化鹽酸沉澱。0.4克(37%)(-)-2jHCl, 熔點: 218°C , $[\alpha]_D^{25} = (-)12.3^{\circ}$ (c = 1在甲醇)及0.44克(41%)(-)-2kHCl, 熔點: $> 250^{\circ}\text{C}$, $[\alpha]_D^{25} = (-)14.4^{\circ}$ (c = 1在甲醇)經獲得。

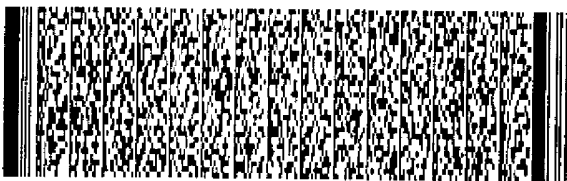


五、發明說明 (24)

以下係類似於實施例13地製備：

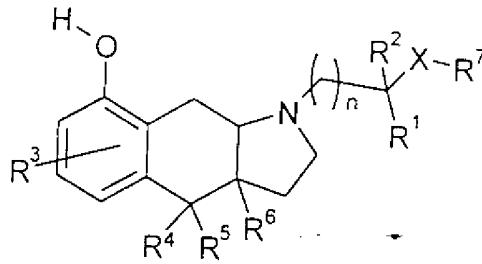
(-)-(1R, 2'R)-反-1-(2'-苄氧基)丙基-7-氯-8-羥基-3a, 4, 4-三甲基-2, 3, 3a, 4, 9, 9a-六氫-1H-苯并[f]吡啶-氫氣鹽((-)2lHCl)和(-)-(1R, 2'R)-反-1-(2'-苄氧基)丙基-5-氯-8-羥基-3a, 4, 4-三甲基-2, 3, 3a, 4, 9, 9a-六氫-1H-苯并[f]吡啶-氫氣鹽((-)2mHCl)

0.42克(1.0毫莫耳)(-)-(1R, 2'S)-反-1-(2'-苄氧基)丙基-8-羥基-3a, 4, 4-三甲基-2, 3, 3a, 4, 9, 9a-六氫-1H-苯并[f]吡啶-氫氣鹽((-)2cHCl)和0.13克(1.1毫莫耳)N-氯琥珀醯亞胺經使用。0.1克(22%)(-)2lHCl，熔點：234°C， $[\alpha]_D^{25} = (-)117.5^\circ$ (c = 1在甲醇)和0.17克(38%)(-)2mHCl，熔點：252°C， $[\alpha]_D^{25} = (-)126.7^\circ$ (c = 1在甲醇)經獲得。



四、中文發明摘要 (發明之名稱：新穎2, 3, 3A, 4, 9, 9A-六氫-8-羥基-1H-苯并[F]吲哚，製備彼等之方法及其作為藥劑之用途)

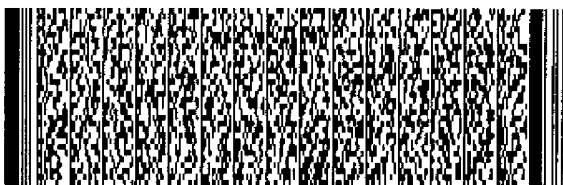
本發明係有關新穎取代之2, 3, 3a, 4, 9, 9a-六氫-8-羥基-1H-苯并[f]吲哚衍生物，製備彼等之方法及其作為醫藥組合物之用途。根據本發明之吲哚衍生物與式1相對應：



1

英文發明摘要 (發明之名稱：NEW 2, 3, 3A, 4, 9, 9A-HEXAHYDRO-8-HYDROXY-1H-BENZ[F]INDOLES, PROCESSES FOR THEIR PRODUCTION AND THEIR USE AS MEDICAMENTS)

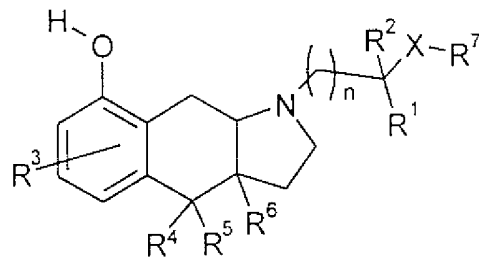
The present invention relates to new substituted 2, 3, 3a, 4, 9, 9a-hexahydro-8-hydroxy-1H-benz[f]indole derivatives, processes for preparing them and their use as pharmaceutical compositions. The indole derivatives according to the invention correspond to general formula 1:



464643

四、中文發明摘要 (發明之名稱：新穎2, 3, 3A, 4, 9, 9A-六氫-8-羥基-1H-苯并[F]吲哚，製備彼等之方法及其作為藥劑之用途)

英文發明摘要 (發明之名稱：NEW
2, 3, 3A, 4, 9, 9A-HEXAHYDRO-8-HYDROXY-1H-BENZ[F]INDOLES, PROCESSES FOR THEIR PRODUCTION AND THEIR USE AS MEDICAMENTS)



1

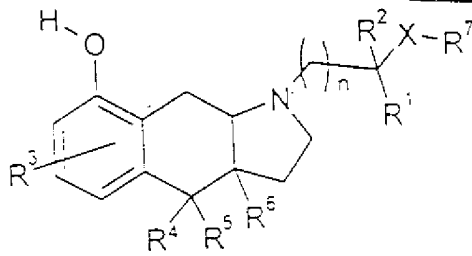


六、申請專利範圍

1. 一種具通式I之化合物：

修正
補充 本90年2月26日

公告本



1

其中

X 可表示單鍵、-O-、 C_1-C_4 -烷基、 C_1-C_3 -烷氧基或
-O-CH₂-CH₂-O-；

R¹ 表示氫、甲基或乙基；

R² 表示氫或甲基；

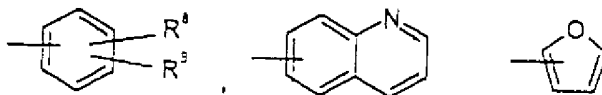
R³ 表示氫、F、Cl或Br；

R⁴ 表示氫、甲基或乙基；

R⁵ 表示氫、甲基或乙基；

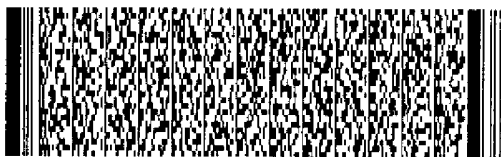
R⁶ 表示氫、甲基或乙基；

R⁷ 表示第三丁基、環己基、



n 表示整數0或1；

002



六、申請專利範圍

R⁸ 表示氫、F、Cl、Br 或甲氧基；

R⁹ 表示氫、F、Cl 或Br。

2. 如申請專利範圍第1項之化合物，其特徵在於其以反式存在。

3. 一種用以封阻電壓依賴鈉管道(voltage-dependent sodium channel)之醫藥製備物，其係含如申請專利範圍第1項之化合物及其酸加成鹽以及傳統佐劑和載體一起。

4. 如申請專利範圍第1項之化合物，其係用於醫藥組合物。

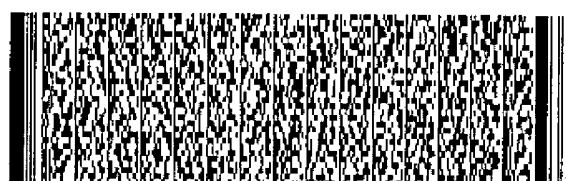
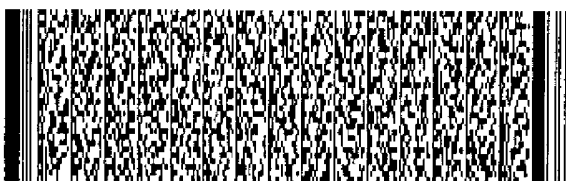
5. 如申請專利範圍第1項之化合物，其係用於製備拮抗麩胺酸釋出之藥劑。

6. 如申請專利範圍第3項之醫藥製備物，用於製備治療心律不整、心和腦局部缺血及神經退化疾病之藥劑。

7. 如申請專利範圍第3項之醫藥製備物，用於製備治療以下之藥劑：癲癇、低血糖症、低氧症、缺氧症、腦重傷、腦水腫、中風、出生前後窒息、肌萎縮側索硬化、抗丁頓氏症、阿爾滋海默氏症、帕金森氏症、躁鬱循環精神病、低肌張力、心肌梗塞、心律障礙、胸咽峽炎、不同器官之疼痛，特別地治療神經痛。

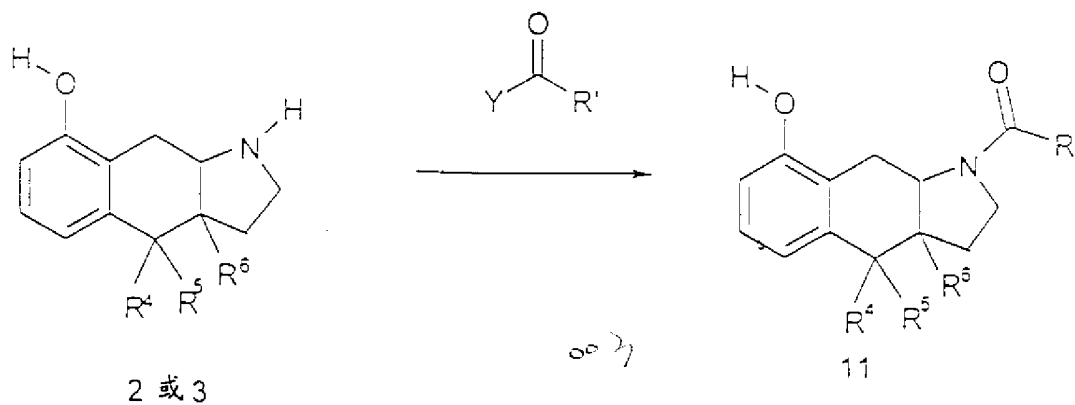
8. 如申請專利範圍第4項之化合物，其係用於製備局部麻醉劑。

9. 一種製備式1之化合物之方法，其特徵在於氮係由本質上自先前技藝已知之方法反應之式2或3之抽出物與醯化劑反應，其中Y表示脫離基，其可取代氮，形成式11之相



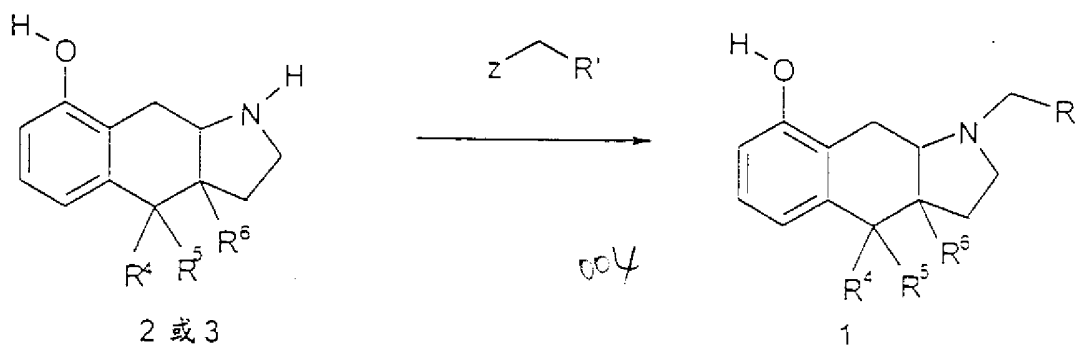
六、申請專利範圍

對應中間產物，及然後其亦由本質上自先前技藝已知之方法還原，形成式1之相對應吲哚衍生物



及式1之反應產物經分離。

10. 一種製備式1之化合物之方法，其特徵在於氮係由式2或3之抽出物與烷化劑反應，其中Z表示脫離基，其可取代氮，其係



六、申請專利範圍

及反應產物經分離。

11. 一種製備式1之化合物之方法，其特徵在於氮係由式2或3之抽出物與醛反應，形成式12之中間產物及此由本質上自先前技藝已知之方法還原，形成式1之終產物，及此經分離。



五、發明說明 (16)

攪拌再2小時，與20毫升2當量濃度鹽酸合併及有機層經分開。有機層在 $MgSO_4$ 中脫水，溶劑在真空中除去及殘留物在60毫升四氫呋喃中溶取。在此溶液中，加入1.9克(50毫莫耳) $LiAlH_4$ ，而溫度升至 $35^\circ C$ 。溶液靜置反應1小時，與20毫升40%酒石酸銨溶液混合，有機層經分開及以100毫升乙酸乙酯萃取2次。合併之有機層在 $MgSO_4$ 中脫水及溶劑在真空中除去。殘留物在50毫升丙酮中溶取及氫氣鹽以醚化鹽酸沉澱。結晶經分開及以丙酮清洗。產量：2.8克(45%)，熔點： $236^\circ C$ ， $[\alpha]_D^{25} = (-)124.3^\circ$ ($c = 1$ 在甲醇)。

以下係類似於實施例9地製備：

(-)-(1R, 2'S)-反-1-(2'-苄氧基)丙基-8-羥基-3a, 4, 4-三甲基-2, 3, 3a, 4, 9, 9a-六氫-1H-苯并[f]吡啶-氫氣鹽((-)2cCl)

5.9克(19毫莫耳)(-)-1R-反-羥基-3a, 4, 4-三甲基-2, 3, 3a, 4, 9, 9a-六氫-1H-苯并[f]吡啶-氫溴鹽((-)2aHBr)和3.8克(19毫莫耳)(-)-S-2-苄氧基丙酸氯化物經使用。產量：3.2克(40%)，熔點： $> 250^\circ C$ ， $[\alpha]_D^{25} = (-)11.9^\circ$ ($c = 1$ 在甲醇)。

(+)-(1S, 2'S)-反-1-(2'-苄氧基)丙基-8-羥基-3a, 4, 4-三甲基-2, 3, 3a, 4, 9, 9a-六氫-1H-苯并[f]吡啶-氫氣鹽((+)2bHCl)

1.6克(5毫莫耳)(+)-1R-反-羥基-3a, 4, 4-三甲基-2, 3, 3a, 4, 9, 9a-六氫-1H-苯并[f]吡啶-氫溴鹽((+)2aBr)和1.0克(5.0毫莫耳)(-)-S-2-苄氧基丙酸氯化物經使用。

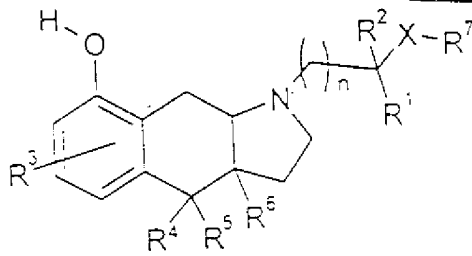


六、申請專利範圍

1. 一種具通式I之化合物：

修正
補充 本90年2月26日

公告本



1

其中

X 可表示單鍵、-O-、C₁-C₄-烷基、C₁-C₃-烷氧基或
-O-CH₂-CH₂-O-；

R¹ 表示氫、甲基或乙基；

R² 表示氫或甲基；

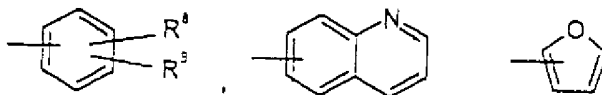
R³ 表示氫、F、Cl或Br；

R⁴ 表示氫、甲基或乙基；

R⁵ 表示氫、甲基或乙基；

R⁶ 表示氫、甲基或乙基；

R⁷ 表示第三丁基、環己基、



n 表示整數0或1；

002

