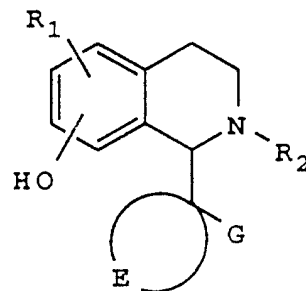


五、發明說明(1)

本發明有關各種新穎之四氫異喹啉化合物、含有該等化合物之藥學組合物、該等化合物之製法以及該等化合物在止痛方面以及治療精神病(例如精神分裂症)、帕金森症、萊-納二氏徵候群、注意力衰落或辨識力減弱方面，或者舒減藥物依賴性或遲發性運動困難方面之用法。

本發明提供各種具有式 I 之四氫異喹啉化合物及其製藥上可接受之鹽類：



I

式中：

R_1 代表一或多數由氫、鹵素、羥基、1至3碳原子之烷基(隨意取代以羥基者)、1至3碳原子之烷氧基、1至3碳原子之烷基硫基、1至3碳原子之烷基亞磺基、1至3碳原子之烷基磺基、硝基、氨基、1至3碳原子之多鹵烷基、1至3碳原子之多鹵烷氧基、苯基(隨意取代以鹵素、1至3碳原子之烷基或1至3碳原子之烷氧基中選出之一或多數取代基團者)中選出之取代基團，或者 R_1 為隨意以一或二個各自有1至3碳原子之烷基團烷化之胺甲基；

R_2 代表一隨意取代以羥基或含有1至3碳原子之烷氧基之

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(2)

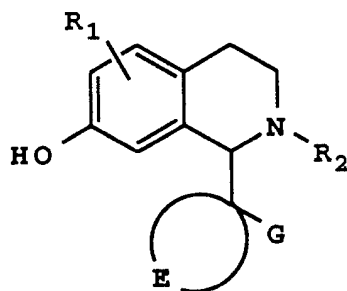
含有 1 至 3 碳原子之脂肪族基團；

E 代表一隨意取代以一或多數含有 1 至 3 碳原子之烷基團之含有 2 至 5 碳原子之烯基鏈；

而 G 代表苯基或苯基之取代以各別為 1 至 3 碳原子之烷基、1 至 3 碳原子之烷氧基、鹵素、羥基、1 至 3 碳原子之多鹵烷基、1 至 3 碳原子之多鹵烷氧基、氰基、1 至 3 碳原子之烷基硫基、1 至 3 碳原子之烷基亞磺醯基、1 至 3 碳原子之烷基磺醯基中之一或多數可為相同或不同之取代基團者、苯基（隨意取代以鹵素、1 至 3 碳原子之烷基或 1 至 3 碳原子之烷氧基中選出之一或多數取代基團者）、隨意以一或二個各自有 1 至 3 碳原子之烷基團烷化之胺甲醯基，或者 G 代表一苯基環之融合有一雜環或芳香族碳環者；

以及其 O-醯化衍生物。

在一較佳之式 I 化合物中，羥基係在 7-位置上。因此，本發明一較佳之化合物集團及其製藥上可接受之鹽類以及其 O-醯化衍生物為由式 II 所代表：



II

其中 R_1 、 R_2 以及 G 係如上所定義。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

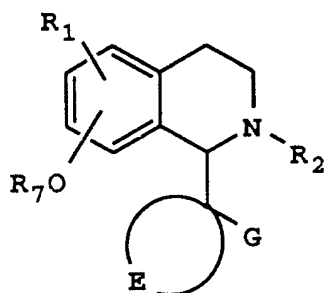
裝

訂

錄

五、發明說明(3)

式 I 化合物之較佳之 O-醯化衍生物集團及其製藥上可接受之鹽類係由式 III 化合物代表：



III

其中 R_1 、 R_2 、E 以及 G 均如上所定義，而 R_7 代表一由一具有 6 至 20 碳原子且較佳為 7 至 18 碳原子之羧酸衍生之醯基團。在式 III 之更佳之化合物中， R_7 代表庚醯基、癸醯基、十二醯基、十六醯基或十八醯基。在最佳之式 III 化合物中， OR_7 集團係在 7-位置上。

在式 I、式 II 或式 III 之較佳之化合物中， R_1 代表氫、鹵素、羥基、1 至 3 碳原子之烷基、1 至 3 碳原子之烷氧基、1 至 3 碳原子之烷基硫基、硝基、1 至 3 碳原子之多氟烷基、1 至 3 碳原子之多氟烷氧基或隨意以氟、氯、溴、甲基或甲氧基取代之苯基。

在式 I、式 II 或式 III 之更佳之化合物中， R_1 代表氫、氟、氯、溴、羥基、甲基、甲氧基、苯基或硝基。在式 II 之最佳之化合物中， R_1 代表一在 6-位置上之取代基團，此為氫、氟、氯、溴、羥基、甲基、甲氧基或苯基。

在式 I、式 II 或式 III 之較佳之化合物中， R_2 代表一含有 1 至 3 碳原子之（例如甲基或乙基）之隨意取代以羥基

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (4)

(例如 R_2 為 2-羥基乙基) 或取代以甲氧基 (例如 R_2 為 2-甲氧基乙基) 之烷基團, 或者 R_2 代表一 2 至 3 碳原子之烯基團 (丙烯基)。

在式 I、式 II 或式 III 之較佳之化合物中, E 基團代表 $-(CH_2)_2-$, $-(CH_2)_3-$, $-(CH_2)_4-$, $-(CH_2)_5-$ 或 $-CH_2CH_2CH_2-$ 。

在式 I 或 II 之最佳之化合物中, E 代表 $-(CH_2)_2-$ 或 $-(CH_2)_3-$ 。

在式 I、式 II 或式 III 之較佳之化合物中, G 代表苯基或苯基之取代以各別為 1 至 3 碳原子之烷基、1 至 3 碳原子之烷氧基、鹵素、羥基、1 至 3 碳原子之多氟烷基、1 至 3 碳原子之多氟烷氧基中之一或多數取代基團者或苯基之隨意取代以氟、氯、溴、甲基或甲氧基者, 或者 G 代表萘基或二氫苯駢呋喃-7-基。

在式 I、式 II 或式 III 之更佳之化合物中, G 代表苯基或苯基之取代以甲基、羥基、甲氧基、甲基硫基、氟、氯、溴、三氟甲基、氧基或三氟甲氧基者, 或者 G 代表一萘基或二氫苯駢 [b] 呋喃-7-基團。在式 I、式 II 或式 III 之最佳之化合物中, G 代表苯基、2-氯苯基、4-氯苯基、2,4-二氯苯基、3,4-二氯苯基、4-氟苯基、2-溴苯基、2-甲基苯基、2-甲基硫基苯基、2-甲氧基苯基、3-甲氧基苯基、4-甲氧基苯基、4-羥基苯基、3-三氟甲基苯基、4-三氟甲氧基苯基、2-氟基苯基、2-溴-4,5-二甲氧基苯基、1-萘基、2-萘基、或 2,3-二氫苯駢 [b]-7-呋喃基。

式 I 之特定化合物為:

6,7-二羥基-2-甲基-1-(1-苯基環丙基)-1,2,3,4-四氫異

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (5)

噻啉；

6,7-二羥基-2-甲基-1-(1-苯基環丁基)-1,2,3,4-四氫異噻啉；

6,7-二羥基-2-甲基-1-(3,3-二甲基-1-苯基環丁基)-1,2,3,4-四氫異噻啉；

6,7-二羥基-2-甲基-1-(1-苯基環戊基)-1,2,3,4-四氫異噻啉；

6,7-二羥基-2-甲基-1-(1-苯基環己基)-1,2,3,4-四氫異噻啉；

1-[1-(4-氯苯基)環丙基]-6,7-二羥基-2-甲基-1,2,3,4-四氫異噻啉；

1-[1-(4-氯苯基)環丁基]-6,7-二羥基-2-甲基-1,2,3,4-四氫異噻啉；

1-[1-(4-氯苯基)環戊基]-6,7-二羥基-2-甲基-1,2,3,4-四氫異噻啉；

1-[1-(4-氯苯基)環己基]-6,7-二羥基-2-甲基-1,2,3,4-四氫異噻啉；

1-[1-(4-氯苯基)環丁基]-2-乙基-6,7-二羥基-1,2,3,4-四氫異噻啉；

2-丙烯基-1-[1-(4-氯苯基)環丁基]-6,7-二羥基-1,2,3,4-四氫異噻啉；

1-[1-(2-氯苯基)環丁基]-6,7-二羥基-2-甲基-1,2,3,4-四氫異噻啉；

1-[1-(3-氯苯基)環丁基]-6,7-二羥基-2-甲基-1,2,3,4-

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝
訂
線

五、發明說明(6)

四氫異喹啉；

1-[1-(3,4-二氯苯基)環丁基]-6,7-二羥基-2-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉；

1-[1-(2,4-二氯苯基)環丁基]-6,7-二羥基-2-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉；

1-[1-(4-溴苯基)環丁基]-6,7-二羥基-2-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉；

1-[1-(2-溴苯基)環丁基]-6,7-二羥基-2-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉；

1-[1-(4-氯苯基)環丁基]-6,7-二羥基-2-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉；

1-[1-(2-氯苯基)環丁基]-6,7-二羥基-2-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉；

6,7-二羥基-2-甲基-1-[1-(2-甲基硫基苯基)環丁基]-1,2,3,4-四氫異喹啉；

6,7-二羥基-2-甲基-1-[1-(2-三氯甲基苯基)環丁基]-1,2,3,4-四氫異喹啉；

6,7-二羥基-2-甲基-1-[1-(3-三氯甲基苯基)環丁基]-1,2,3,4-四氫異喹啉；

6,7-二羥基-2-甲基-1-[1-(0-甲苯基)環丁基]-1,2,3,4-四氫異喹啉；

6,7-二羥基-2-甲基-1-[1-(4-聯苯基)環丁基]-1,2,3,4-四氫異喹啉；

6,7-二羥基-1-[1-(4-甲氧基苯基)環丁基]-2-甲基-1,2,

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明(7)

3,4-四氫異喹啉；

6,7-二氫基-1-[1-(4-氫基苯基)環戊基]-2-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉；

1-[1-(2-氯基苯基)環丁基]-6,7-二氫基-2-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉；

6,7-二氫基-2-甲基-1-[1-(2-氯基)環丁基]-1,2,3,4-四氫異喹啉；

7-氫基-6-甲氧基-2-甲基-1-(1-苯基環丁基)-1,2,3,4-四氫異喹啉；

7-氫基-6-甲氧基-2-甲基-1-(1-苯基環戊基)-1,2,3,4-四氫異喹啉；

7-氫基-6-甲氧基-2-甲基-1-(1-苯基環己基)-1,2,3,4-四氫異喹啉；

1-[1-(2-溴苯基)環丁基]-7-氫基-6-甲氧基-2-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉；

1-[1-(4-氯基苯基)環丁基]-7-氫基-6-甲氧基-2-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉；

1-[1-(2-氯基苯基)環丙基]-7-氫基-6-甲氧基-2-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉；

1-[1-(2-氯基苯基)環丁基]-7-氫基-6-甲氧基-2-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉；

1-[1-(2-氯基苯基)-3,3-二甲基環丁基]-7-氫基-6-甲氧基-2-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉；

1-[1-(2-氯基苯基)環戊基]-7-氫基-6-甲氧基-2-甲基-1,2,

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

錄

五、發明說明(8)

3,4-四氫異喹啉；

1-[1-(2,4-二氯苯基)環丁基]-7-羥基-6-甲氧基-2-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉；

7-羥基-6-甲氧基-1-[1-(2-甲氧基苯基)環丙基]-2-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉；

1-[1-(2-氯苯基)環丙基]-7-羥基-6-甲氧基-2-(2-羥基乙基)-1,2,3,4-四氫異喹啉；

1-[1-(2-氯苯基)環丙基]-7-羥基-6-甲氧基-2-(2-甲氧基乙基)-1,2,3,4-四氫異喹啉；

7-羥基-6-甲氧基-1-[1-(2-甲氧基苯基)環丁基]-2-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉；

7-羥基-6-甲氧基-1-[1-(3-甲氧基苯基)環丁基]-2-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉；

7-羥基-6-甲氧基-2-甲基-1-[1-(4-三氯甲氧基苯基)環丁基]-1,2,3,4-四氫異喹啉；

1-[1-(2,3-二氫苯駢[b]呋喃-7-基)環丙基]-7-羥基-6-甲氧基-2-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉；

7-羥基-6-甲氧基-2-甲基-1-[1-(1-茶基)環丙基]-1,2,3,4-四氫異喹啉；

1-[1-(2-溴-4,5-二甲氧基苯基)環丁基]-7-羥基-6-甲氧基-2-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉；

1-[1-(2-氯苯基)環丁基]-7-羥基-2-甲基-6-苯基-1,2,3,4-四氫異喹啉；

6-氯-7-羥基-2-甲基-1-(1-苯基環丁基)-1,2,3,4-四氫異

五、發明說明(9)

奎林；

1-[1-(4-氯苯基)環丁基]-6-氯-7-羥基-2-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉；

1-[1-(2-氯苯基)環丁基]-6-氯-7-羥基-2-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉；

1-[1-(2-氯苯基)環丙基]-6-氯-7-羥基-2-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉；

1-[1-(2,4-二氯苯基)環丁基]-6-氯-7-羥基-2-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉；

1-[1-(2,4-二氯苯基)環丙基]-6-氯-7-羥基-2-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉；

1-[1-(4-溴苯基)環丁基]-6-氯-7-羥基-2-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉；

1-[1-(2-溴苯基)環丁基]-6-氯-7-羥基-2-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉；

6-氯-7-羥基-2-甲基-1-(1-苯基環丁基)-1,2,3,4-四氫異喹啉；

2-丙烯基-6-氯-7-羥基-1-(1-苯基環丁基)-1,2,3,4-四氫異喹啉；

6-氯-7-羥基-2-甲基-1-(3,3-二甲基-1-苯基環丁基)-1,2,3,4-四氫異喹啉；

6-氯-1-[1-(4-氯苯基)環丁基]-7-羥基-2-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉；

6-氯-1-[1-(2-氯苯基)環丁基]-7-羥基-2-甲基-1,2,3,4-

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

錄

五、發明說明(10)

四氫異喹啉；

1-[1-(2-溴苯基)環丁基]-6-氯-7-羥基-2-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉；

7-氯-6-羥基-2-甲基-1-(1-苯基環丁基)-1,2,3,4-四氫異喹啉；

5-氯-8-羥基-2-甲基-1-(1-苯基環丁基)-1,2,3,4-四氫異喹啉；

5-氯-6,7-二羥基-2-甲基-1-(1-苯基環丁基)-1,2,3,4-四氫異喹啉；

6,8-二氯-7-羥基-2-甲基-1-(1-苯基環丁基)-1,2,3,4-四氫異喹啉；

7-羥基-2-甲基-6-硝基-1-(1-苯基環丁基)-1,2,3,4-四氫異喹啉；

6-溴-7-羥基-2-甲基-1-(1-苯基環丁基)-1,2,3,4-四氫異喹啉；

1-[1-(2-氯苯基)環丙基]-7-羥基-2-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉；

7-羥基-2-甲基-1-(1-苯基環丁基)-1,2,3,4-四氫異喹啉；

1-[1-(4-氯苯基)環丁基]-7-羥基-2-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉；

1-[1-(2-氯苯基)環丁基]-7-羥基-2-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉；

1-[1-(2-氯苯基)環丙基]-7-羥基-2,6-二甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉；

五、發明說明 (11)

1-[1-(2-氯苯基)環丁基]-7-羥基-2,6-二甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉；

1-[1-(4-氯苯基)環丁基]-5-羥基-2-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉；

以及其各種製藥上可接受之各別以鏡像物、消旋物或其他各種消旋物混合物之形成存在。

式 I、式 II、以及式 III 之化合物可以各種與製藥上可接受之酸類形成之鹽類存在。此等鹽類之實例包括氫氯化物、氫溴化物、氫氟化物、硫酸鹽、硝酸鹽、順丁烯二酸鹽、乙酸鹽、檸檬酸鹽、反丁烯二酸鹽、酒石酸鹽、琥珀酸鹽、苯甲酸鹽、巴摩酸鹽、硫酸甲酯、十二酸酯以及與酸性胺基酸譬如麩酸所形成之鹽類。式 I、式 II 以及式 III 之化合物與其各種製藥上可接受之鹽類可以溶質（例如水合物）之形成存在。

式 III 之化合物具有高脂溶性，因而適合用於所謂儲存配方，後者提供一位於體內（例如藉肌內注射）之活性化化合物源。此等化合物可於一製藥上可接受之油內製成配方。

式 III 之特定化合物為：

1-[1-(2-氯苯基)環丙基]-7-庚醯基氧基-6-甲氧基-2-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉；

1-[1-(2-氯苯基)環丙基]-7-癸醯基氧基-6-甲氧基-2-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉；

1-[1-(2-氯苯基)環丙基]-7-十二醯基氧基-6-甲氧基-2-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉；

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

為

五、發明說明(12)

1-[1-(2-氯苯基)環丙基]-7-十六醯基氧基-6-甲氧基-2-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉；

1-[1-(2-氯苯基)環丙基]-7-十八醯基氧基-6-甲氧基-2-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉；

1-[1-(2-氯苯基)環丙基]-7-癸醯基氧基-6-氯-2-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉；

1-[1-(2-氯苯基)環丁基]-7-癸醯基氧基-6-氯-2-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉；

以及其各種製藥上可接受之各別以鏡像物、消旋物或其他各種消旋物混合物之形成存在。

業界熟練人士均將認知式 I、式 II 及式 III 之各種化合物皆含有一非對稱中心。當一式 I、式 II 及式 III 化合物含有一單一非對稱中心時，即以二種鏡像物形式存在。本發明包括各個鏡像物以及該等鏡像物之混合物。鏡像物可以業界熟練人士習知之方法獲得。此等方法典型上包括經由可例如藉結晶化予以分離之非對映鹽類之形成予以鑑別；經由可藉例如結晶化、氣液或液體層析術予以分離之非對映衍生物或錯合物之形成予以鑑別；使一鏡像物與一鏡像物專用試劑進行選擇性反應例如酶酯化、氧化或還原；或者於一非對稱環境中例如在一譬如矽石與一結合非對稱配位體之非對稱承體上或在有一非對稱溶劑存在時進行氣液或液體層析。一般將認知在所欲鏡像物藉前述分離方法之一轉化成另一化學體時，續將需要一進一步之步驟以釋出所需鏡像物形式。另法，可藉不對稱合成用光活性試劑、

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

錄

五、發明說明(13)

基質、觸媒或溶劑或者藉不對稱轉形將一鏡像物轉化成另一形式而合成特定之鏡像物。

式 I 化合物之特定鏡像物形式為：

(-)-6-氯-7-羥基-2-甲基-1-(1-苯基環丁基)-1,2,3,4-四氫異喹啉；

(+)-1-[1-(2-溴苯基)環丁基]-6,7-二羥基-2-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉溴化氫；

(+)-1-[1-(2-氯苯基)環丁基]-6-氯-7-羥基-2-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉溴化氫；

(+)-1-[1-(2-氯苯基)環丙基]-6-氯-7-羥基-2-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉溴化氫；

(+)-1-[1-(2-氯苯基)環丙基]-7-羥基-6-甲氧基-2-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉溴化氫；

(+)-1-[1-(2-氯苯基)環丙基]-7-羥基-2,6-二甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉溴化氫；

(+)-1-[1-(2-氯苯基)環丙基]-7-庚醯基氧基-1,2,3,4-四氫異喹啉；

(+)-1-[1-(2-氯苯基)環丙基]-7-癸醯基氧基-6-甲氧基-2-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉；

(+)-1-[1-(2-氯苯基)環丙基]-7-十二醯基氧基-6-甲氧基-2-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉；

(+)-1-[1-(2-氯苯基)環丙基]-7-十六醯基氧基-6-甲氧基-2-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉；

(+)-1-[1-(2-氯苯基)環丙基]-7-十八醯基氧基-6-甲氧基

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

錄

五、發明說明(14)

-2-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉；

(-)-1-[1-(2-氯苯基)環丁基]-7-癸醯基氧基-6-氯-2-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉；

(+)-1-[1-(2-氯苯基)環丙基]-7-癸醯基氧基-6-氯-2-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉。

當一式 I、式 II 或式 III 化合物含有超過一個非對稱中心時，其可以非對映形式存在。各非對映對可藉業界熟練人士習知方法分離，例如層析術或結晶作用，而每一對中之各個鏡像物可如上所述予以分離。本發明包括式 I 或式 II 化合物之各個非對應物及其混合物。

某些式 I、式 II 或式 III 化合物可以多於一種之晶體形式存在，因而本發明包括每一種晶體形式及其混合物。

本發明亦提供各種藥學組合物，包含一治療有效量之式 I、式 II 或式 III 化合物以及一製藥上可接受之稀釋劑或載體。此等製藥配方可用於止痛方面以及治療精神病（例如精神分裂症）、柏金斯症、萊-納二氏徵候群、注意力衰落或辨識力減弱方面，或者舒減藥物依賴性或遲發性運動困難方面。

在治療使用中，該活性化合物可口服、直腸投施、腸外投施或局部投施，而較佳為口服。

因此本發明之醫療組合物可具有口服、直腸投施、腸外投施或局部投施所用之任何已知之藥學組合物形式。適合用於此等組合物之製藥上可接受載體乃製藥業所詳知者。本發明組合物可含有 0.1-90 重量 % 之活性化合物。本發明之

五、發明說明 (15)

組合物通常係以單位劑量形式製備。

口服組合物乃較佳之本發明組合物而有多種已知之製藥形式可用於此種投施，例如錠劑、膠囊、顆粒、糖漿、溶液及水或油懸浮液。用於製備此等組合物之賦形劑均為製藥業所知之賦形劑。錠劑可由該活性化合物與填充劑如磷酸鈣、分解劑如玉米澱粉、潤滑劑如硬脂酸鎂、黏合劑如微晶形纖維素或聚乙烯基吡咯酮以及其他業界已知允許混合物製錠之任選成份所成混合物藉已知方法予以製備。若有需要，錠劑可用已知方法及賦形劑予以被覆，此可包括用例如鄰苯二甲酸羥基丙基甲基纖維素加腸衣。錠劑可以業界熟練人士習知之方式配製以提供本發明化合物之長時釋出。此等錠劑在有需要時可藉已知方法例如使用乙酸鄰苯二甲酸纖維素加腸衣。同樣，含有該活性化合物且添加或不添加賦形劑之膠囊例如硬或軟明膠膠囊可藉已知方法製備，且在有需要時以一已知方式提供腸衣。膠囊之內容可以習知之方法配製以提供該活性化合物之長時釋出。錠劑及膠囊可方便各自含有 0.1 至 1000mg (例如 10mg、50 mg、100 mg、200 mg、400 mg 或 800 mg) 之活性化合物。

其他口服組合物包括例如在有一無毒性懸浮劑譬如羧基甲基纖維素鈉存在時將式 I 化合物含於一水性介質內之水性懸浮液，以及將一本發明化合物含於一合宜植物油例如花生油內之油性懸浮液。

該活性化合物可配製成有或無額外賦形劑之顆粒。顆粒可直接讓病患攝食或可於攝食前添加至一合宜之載液 (

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

錄

五、發明說明(16)

例如水)內。顆粒可含有分解劑例如一由一酸與一碳酸鹽或重碳酸鹽製成之製藥上可接受沸騰偶以便利於該液體介質內分散。

適合直腸投施之本發明組合物均皆為已知供此種投施用之製藥形式，例如有硬脂肪或聚乙二醇鹼基之栓劑。

適合腸外投施之本發明組合物均皆為已知供此種投施用之製藥形式，例如無菌懸浮液或在一合宜溶劑內之無菌溶液。

局部投施之組合物可包含一內部分散有該活性化合物之基質，如此將其維持與皮膚接觸以便經皮投施式I化合物。另法，可將該活性化合物分散於一製藥上可接受之乳劑、凝膠或軟膏鹼基內。該活性化合物在一局部用配方內之含量應為足以在該局部配方所欲停留於皮膚上之時間內輸送該化合物之一醫療有效份量。

本發明化合物亦可由一外源例如靜脈內注入或由一置於體內之化合物源連續注入而予投施。內源包括植入之貯存體，內含待注入之化合物，後者藉例如滲透連續釋出；以及各種植入物，可為a)液體，譬如待注入化合物之一油溶液或懸浮液，其形式例如為一極少溶於水之衍生物如十二酸鹽或b)形如一供待注入化合物用之植入承體之固體，例如一合成樹脂或臘狀物質。該承體可為一含有全部待輸送化合物之單一物體或一系列各自含有該化合物之部份之若干物體。該活性化合物在一內源內之含量應為足以在一長時間內輸送該化合物之一醫療有效份量。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

錄

五、發明說明(17)

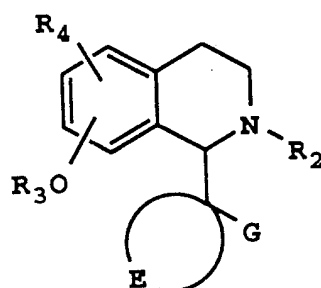
在某些配方中，以極小粒徑之粒子例如得自流體能量磨銳之形式使用本發明化合物可能有利。

本發明組合物中之活性化合物在有需要時可與其他相容之製藥活性成份相聯合。

含有一治療有效量之式 I、式 II 或式 III 化合物之製藥組合物可用在止痛方面或治療精神病（例如精神分裂症）、帕金森症、萊-納二氏微候群、注意力衰落或辨識力減弱方面，或者舒減藥物依賴性或遲發性運動困難方面。此種治療中，式 I 或式 II 化合物之每日口服、直腸投施或腸外投施之量在 0.1-5000mg 範圍內，較佳為 5-500 mg 之單一或為於日間一或多次之分次劑量。

茲將說明式 I 化合物之製備方法。此等方法構成本發明一進一步之情況。

式 I 化合物之製備可為將具有式 IV：



IV

其中 R_3 為一隨意取代烷基團（例如甲基或苯甲基）而 R_4 為 R_1 基團或一可轉化成 R_1 基團之基團之化合物予以裂解。去甲基作用可在隨意有冰醋酸存在時與氫溴酸反應、與三溴化硼反應、與氫氯化吡啶反應、與甲硫醇化鈉反應或與三甲基碘矽甲烷反應予以完成。去苯甲基作用可用例如一鉍

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

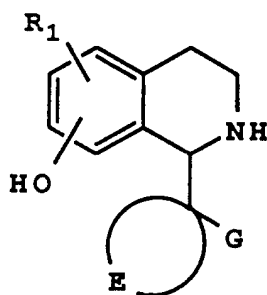
訂

錄

五、發明說明(18)

／焦炭觸媒予以水解例如酸水解或予以氫解而完成。R 為氫之式 I 化合物之製備可為將式 IV 中 OR_3 及 R_4 基團相同 (例如甲氧基或苯甲基氧基) 之化合物裂解。 R_4 基團之裂解將與 OR_5 基團之裂解同時發生。

式 I 化合物之製備可為使具有式 V :



V

之化合物在不導致羰基團烷化或烯化之條件下烷化或烯化。舉例言之， R_2 為甲基之式 I 化合物可用例如甲醛及甲酸或者甲醛及氧基硼氫化鈉將式 V 化合物甲基化予以製備。

R_1 非氫之式 I 化合物可藉業界熟練人士詳知之取代反應予以製備。舉例言之， R_1 為硝基之式 I 化合物之製備可為使用硝酸將 R_1 為氫之式 I 化合物硝化予以製備，而 R_1 代表一或多數氯原子之式 I 化合物可使用例如次氯酸鈉及氫氯酸進行氯化而由 R_1 為氫之式 I 化合物製備。

式 II 化合物可藉相同於上述製備式 I 化合物時所述方法予以製備。

式 III 化合物可由式 I 化合物與一醯化劑例如結構式為 R_7Cl 之氯化羧醯或結構式為 $(R_7)_2O$ 之羧酸酐反應而製備。

式 IV 化合物之製備可為使具有式 VI :

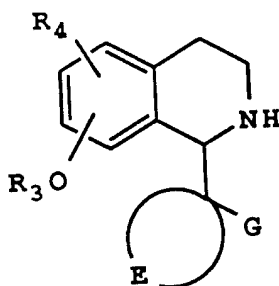
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

錄

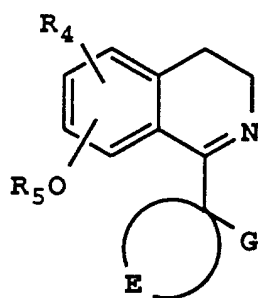
五、發明說明(19)



VI

之化合物例如與一鹵化物烯（例如碘化或溴化丙烯）反應予以烷化或烯化。式IV化合物之製備可為對式VI化合物進行還原烷化法，例如與一醛或酮以及一還原劑進行反應。舉例言之， R_2 為甲基之式IV化合物可用例如甲醛及甲酸、甲醛及亞磷酸二氫鈉或者甲醛及氰基硼氫化鈉將式VI化合物甲基化予以製備。

R_2 為甲基之式IV化合物之製備可為使具有式VII：



VII

其中 R_5 為 R_3 基團之化合物在導致式VII化合物還原或甲基化之條件下反應，例如使式VII化合物與甲醛及一還原劑譬如氰基硼氫化鈉反應。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

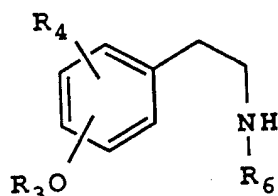
裝

訂

錄

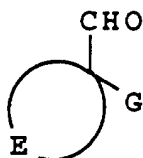
五、發明說明(20)

式 IV 化合物之製備可為使具有式 VII :



VII

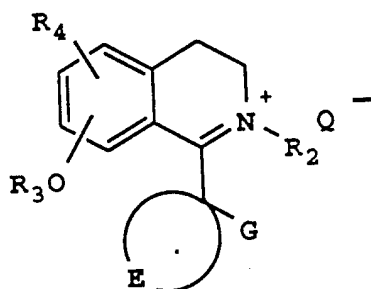
其中 R_6 為 R_2 基團之化合物與一具有式 IX :



IX

之化合物在有一酸例如氫氯酸存在時反應。

式 IV 化合物之製備可為將具有式 X :



X

其中 Q^- 為一合宜之陰離子譬如碘化物或甲基硫酸酯之化合物用例如硼氫化鈉、氯基硼氫化鈉、硼烷、硼烷-二甲基硫化物錯合物、氫化鋁鋰或藉催化氫化作用予以還原。非對稱還原劑譬如非對稱三環氧基硼氫化鈉 (例如三 (N-苯甲基氧基羰基比咯啉甲醯基氧基) 硼氫化物或三 [N-(2-甲基丙基氧基羰基) 比咯啉甲醯基氧基] 硼氫化物之合宜鏡像物)、非對稱二烷基氧基硼烷、非對稱嘔唑硼啉可用以

五、發明說明(21)

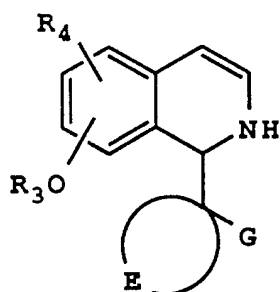
獲得式 IV 化合物之一鏡像物。式 IV 化合物之一鏡像物可藉催化氫化用一非對稱觸媒製備。一合宜之觸媒為一非對稱膦 [例如 2,3-O-異亞丙基-2,3-二羥基-1,4-雙(二苯基膦基)-丁烷] 與一過渡金屬錯合物 [例如氯(1,5-環辛二烯)銦(I)二聚物] 反應所形成之錯合物。

式 V 化合物之製備可為將其中 R_4 為 R_1 基團或一可以一類似於以上就式 I 化合物所述方式轉化成 R_1 基團之基團之化合物予以裂解。

式 V 化合物可用例如類似於以上就式 X 化合物之還原所述之還原反應將 R_5 為氫之式 VII 化合物還原予以製備。非對稱還原劑可以類似於以上就式 X 化合物之還原所述方式獲得式 V 化合物之一鏡像物。

式 VI 化合物可用類似於以上就式 IV 及 V 化合物之製備所述方式將 R_5 為 R_3 基團之式 VII 化合物還原予以製備。

式 VI 化合物之製備可為將具有式 XI:



XI

之化合物例如用催化氫化反應予以還原。

式 VI 化合物之製備可為使 R_6 為氫之式 VII 化合物與一式 IX 化合物在有一酸例如氫氯酸存在時反應。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

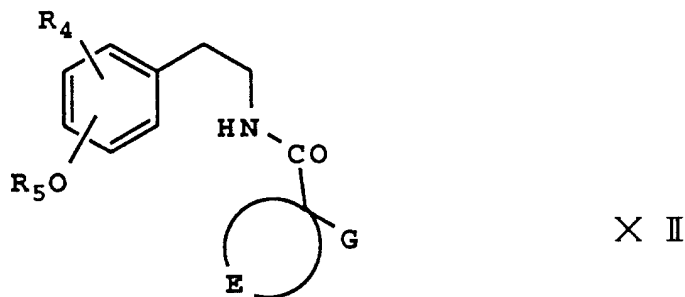
裝

訂

錄

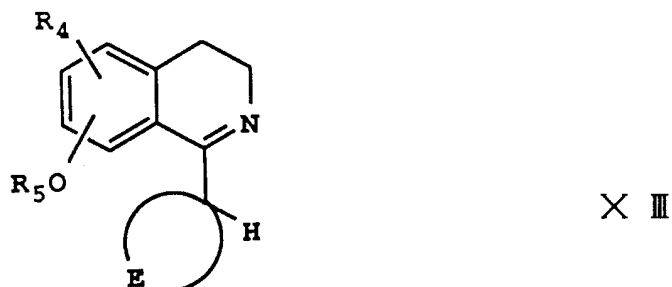
五、發明說明(22)

式 VII 化合物之製備可為使具有式 X II :



其中 R₅ 為氫或 R₃ 之化合物環化。該環化作用可在有一縮合劑譬如氯化磷醯、五氯化二磷、五氯化磷、多磷酸、多磷酸、氯化鋅、氫氯酸、亞磺醯氯或硫酸存在時完成。

式 VII 化合物之製備可為使具有式 X III :



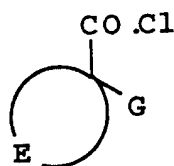
之化合物與一結構式為 X-G 而其中 X 為鹵素 (例如氯) 之鹵素取代基團在有一鹼譬如二異丙醯胺鋰存在時反應。

式 IX 化合物之製備可為將具有式 X IV :



之芳基環烷腈藉二-t-丁基鋁氫化物或二-異丁基鋁氫化物予以還原或將具有式 XV :

五、發明說明(23)

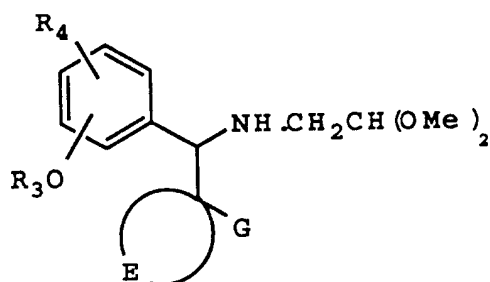


XV

之芳基環烷基羰基氯化物用三-*t*-丁氧基鋁氯化物予以還原。

式X化合物之製備可為使R₅為R基團之式VII化合物與一結構式為R₂Q之烷化劑例如碘甲烷或二甲基硫酸酯進行反應。

式XI化合物之製備可為使具有式XVI：

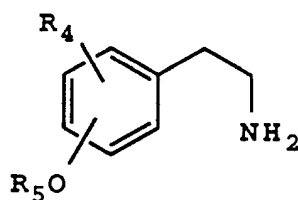


XVI

之化合物環化。

該環化作用可在有一酸譬如硫酸存在時完成。

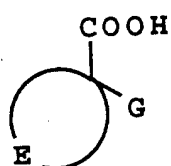
式XII化合物之製備可為使一具有式XVII：



XVII

五、發明說明 (24)

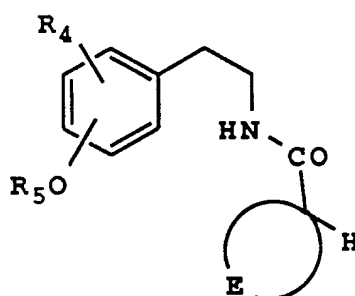
其中 R_5 為氫或 R_3 之苯基乙基胺與一式 XV 之芳基環烷羧基氯化物在例如有一有機鹼譬如三乙基胺存在時反應。式 X II 化合物之製備可為使一式 X VII 之苯基乙基胺與一式 X VII :



X VII

之化合物或其一酯藉融合或藉一縮合劑譬如羧基二咪唑之作用予以縮合。

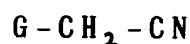
式 X III 化合物之製備可為使具有式 X IX :



X IX

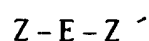
之化合物在類似於以上就式 X II 化合物之環化所述條件下進行環化。

式 X IV 之芳基環烷羧基腈之製備可為使一具有式 XX :



XX

之芳基乙腈與一具有式 XX I :



XX I

其中 Z 及 Z' 為相同或不同之離基團譬如鹵素如氯或溴之二鹵化合物在有一鹼譬如氫化鈉或氫氧化鉀存在時進行反應。

式 XV 之芳基環烷羧基氯化物可由式 X VII 之芳基環烷羧

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

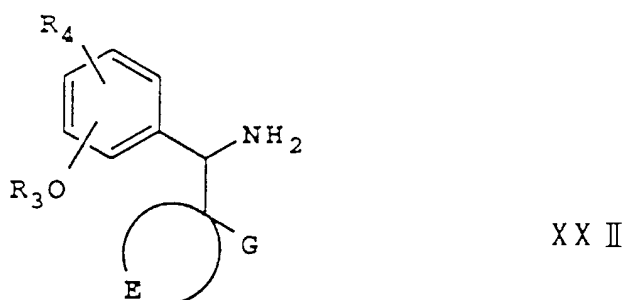
訂

為

五、發明說明(25)

酸藉業界詳知之方法例如與亞磺醯氯反應予以製備。

式XXVI化合物之製備可為使一具有式XXII：



之化合物與一鹵乙醛二甲基縮醛例如氯乙醛二甲基縮醛反應。

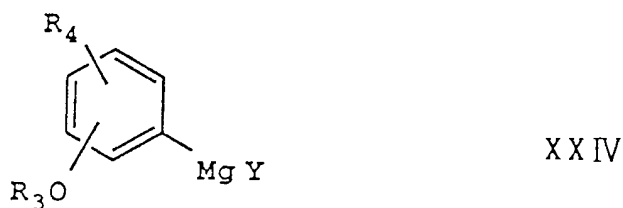
式XVII之芳基環烷羧酸之製備可為使式XIV之芳基環烷基碳腈水解(例如鹼水解)或使過氧化氫與式XIV之芳基環烷基碳腈在有一鹼存在時反應繼與硝酸反應以獲得所需之羧酸。

式XIX化合物之製備可為使式XVII之苯基乙基胺與一具有式XXIII：



之環烷羧基氯化物反應。

式XXII化合物之製備可為使一具有式XXIV：



(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

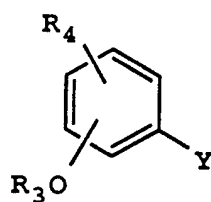
訂

經

五、發明說明 (26)

其中 Y 為鹵素 (例如氯或溴) 之化合物與一芳基環烷碳腈反應繼用例如硼氫化鈉予以還原。

式 XXIV 化合物之製備可為使鎂與一具有式 XXV :



XXV

其中 Y 為鹵素 (例如溴或氯) 之化合物反應。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

總

五、發明說明(27)

式 I 或式 II 化合物與多巴胺受體之交作能力業由以下測定各化合物抑制氚標記配位體生體外結合於多巴胺受體尤其結合於 D1 及 D2 多巴胺受體之能力之各項測試予以證實。

140-250 g 重雄性查理士河 CD 鼠腦之紋狀體試樣在冰冷之 50mM Tris-HCl 緩衝液 (在 25°C 對 D1 結合分析測量時 pH 為 7.4 而在 25°C 對 D2 結合分析測量時 pH 為 7.7) 內均質化並離心 10 分鐘 (D1 結合分析所用為 21,000g 而 D2 結合分析所用為 40,000g)。將顆粒再懸浮於相同緩衝液內，再次離心並將最終顆粒儲存於 -80°C。在每一測試之前將顆粒再懸浮於含有 120mM NaCl、5mM KCl、2mM CaCl₂ 及 1mM MgCl₂ 之 50mM Tris-HCl 緩衝液內，pH 在 D1 結合分析時為 7.4 而 pH 在 D2 結合分析時為 7.7，並於 D2 結合分析時添加 6mM 之抗壞血酸。然後將此懸浮液之各等分量添加至裝有該配位體以及受試化合物或者緩衝液二者之一試管內。在 D1 結合分析時，配位體為氚處理 SCH 23390，而且在迅速過濾使孵育終止之前，在 37°C 孵育混合物 30 分鐘。對於 D2 結合分析，配位體為氚處理 (S)-sulpiride，且在迅速過濾使孵育終止之前，於 4°C 孵育混合物 40 分鐘。非特定結合之實驗測定法為各別對 D1 與 D2 受體添加 chlorpromazine 或 spiroperidol 之飽和濃度。

各濾紙用冰冷之 Tris - HCl 緩衝液沖洗並乾燥。各濾紙於裝有閃爍流體之小玻璃瓶上打孔並在藉閃爍分光光度計法計數前置放約 20 小時。換置曲線在受試化合物之濃度範

五、發明說明 (28)

圖內製作，而由該曲線獲得50%特定結合抑制作用(IC50)之濃度。然後使用下式計算抑制係數 K_i ：

$$K_i = IC50 / 1 + ([\text{配位體}] / K_D)$$

其中[配位體]為所用氫處理配位體之濃度而 K_D 為配位體之平衡解離常數。

上述實例1至85各最終生成物之D1與D2結合測試中所得 K_i 值列於下表，其中亦顯示有二位有效數字之此二值之比例。某些情況下，D2結合之 K_i 值係運用Langmuir吸附等溫線方程式由單一濃度資料估算。此等情況以"E"指示於表I中最後二欄內。其他情況下不可能測定或估計 K_i ，而所得 K_i 值大於(<)運用上式之結果以迄所置換配位體≤50%之最高濃度。

(表 I 第 29 - 31 頁)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝 訂

五、發明說明 (29)

表 I

實例別	D1 結合之 K_i	D2 結合之 K_i (nM)	D2 之 K_i D1 之 K_i
1	4.0	1000	250
2	7.2	12000	1700
3	22	6100000	280000
4	29	260000	9000
5	8.3	32000	3900
6	3	41000	14000
7	21	2900	140
8	310	>5000	>16
9	1.9	1800	950
10	1.6	2500	1600
11	150.0	3500	23
12	1.4	710	510
13	44	3700	84
14	120	4800	40
15	200	>5000	>25
16	180	3200	18
17	3.9	8900	2300
18	83	4400	53
19	190	7000E	37E
20	31	>5000	>160
21	200	>5000	>25
22	2.3	1800	780
23	18	15000	830
24	1.9	1700	890
25	19	5400000	280000
26	560	7000E	13E
27	190	5700	30
28	11	3600	330
29	120	7000E	58E

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明(30)

實例別	D1 結合之 K_i (nM)	D2 結合之 K_j (nM)	D2 之 K_i D1 之 K_j
30	66	>5000	>76
31	540	11000E	20E
32	140	>5000	>36
33	65	23000	350
34	1.8	7800	4300
35	1.3	240000	180000
36	62	4400	71
37	0.6	5300	8800
38	4.1	3400	830
39	23	1900	83
40	0.4	18000	45000
41	79	13000	160
42	170	2500	15
43	1.4	860	610
44	130	4800	37
45	24	>500	>21
46	6.6	1200	180
47	9.1	19000	2100
48	94	3000E	32E
49	8.4	>500	>60
50	25	1500	60
51	13	>500	>38
52	17	5400	320
53	24	7600	320
54	32	3000	94
55	41	>500	>12
56	2.3	52000	23000
57	770	>5000	>6.5
58	740	360000	490
59	5.2	3200	620

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (31)

實 例 別	D1 結 合 之 K_j (nM)	D2 結 合 之 K_j (nM)	D2 之 K_j D1 之 K_j
60	2.8	2000	710
61	0.18	450	2500
62	0.38	410	1100
63	2.0	1600	800
64	2.4	4800	2000
65	22	51000	2300
66	120	>500	>4.2
67	53	7000E	130E
68	2	1900	950
69	2.1	5800	2800
70	21	35000	1700
71	1.5	1800	1200
72	47	9500	200
73	0.9	5000	5500
74	1.5	1100	730
75	150.0	>5000	>33
76	60.0	>5000	>83
77	0.28	900	3200
78	94	550	5.9
79	1.2	940	780
80	0.67	370	550
81	1.9	330	170
82	1.8	4900	2700
83	21	6600E	310E
84	12	5100	430
85	0.28	900	3200

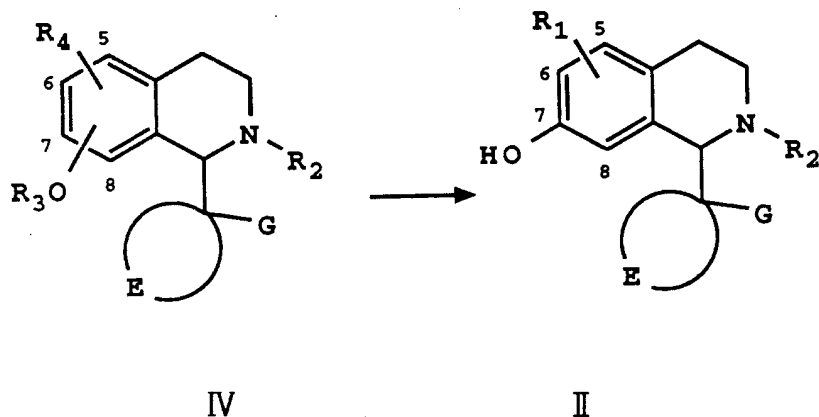
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明(32)

本發明係以下列僅屬例示性之實例予以例示。此等實例中，所有溫度均以攝氏度數表示。各個此等範例之最終生成物各以藉由下列程序中之一或多項予以定性：元素分析、核磁共振分光術及紅外線分光術。

實例 1 至 11

R_2 為甲基， OR_3 與 R_4 如表 A 中所定義而 E 為 $-(CH_2)_3-$ 之通式 IV (a 克，如實例中 SM 欄所述製備) 之化合物為於迴流溫度下與 48% 氫溴酸水液 (b 毫升) 及冰醋酸 (c 毫升) 加熱 d 小時獲得 R 為如表 A 所定義、 R_2 為甲基而 E 為 $-(CH_2)_3-$ 之通式 II 化合物。溶劑被蒸發移除而殘餘物與丙-2-醇重複共沸蒸餾予以乾燥。生成物分離成其氫溴化物鹽形式 (攝氏熔點列於以 "mp" 作標頭之欄內)。分離步驟及上述步驟之其他變化標示於以 "備註" 作標頭之欄內。

五、發明說明 (33)

表 A 註釋

- A1 生成物從其於丙-2-醇之濃溶液中沉澱出。
- A2 共沸蒸餾所得殘餘物於 100 °C 真空乾燥 2 又 1/2 小時，然後於丙-2-醇中用木炭脫色，用乙醚、丙-2-醇 (1-2 毫升) 及乙醚沖洗且於真空乾燥。
- A3 共沸蒸餾所得殘餘物用丙-2-醇予再結晶獲得需要之生成物。
- A4 由共沸蒸餾殘餘物獲得所需生成物，使用時無需進一步之純化。
- A5 反應於氮氣下進行。共沸蒸餾殘餘物分配於乙醚與飽和碳酸氫鈉水液之間。乙醚層予以乾燥並用草酸處理。產生之草酸鹽被過濾收集，用乙醚沖洗而且於 50 °C 真空乾燥之。草酸鹽之熔點列於表 A 最後一欄。
- A6 反應於氮氣下進行。共沸蒸餾殘餘物於甲醇中用木炭脫色而所得物質與丙-2-醇共沸蒸餾予以乾燥。產生之殘餘物於乙醇中用木炭脫色。溶液蒸發時收穫生成物。
- A7 共沸蒸餾殘餘物於甲醇中用木炭脫色。殘餘物分配於乙醚與飽和碳酸氫鈉水液之間。乙醚層用草酸之乙醚溶液處理。產生之固質於用乙醚沖洗並於真空乾燥。草酸鹽之熔點列於表 A 中最後一欄。
- A8 反應於氮氣下進行。從反應混合物移除溶劑產生之殘餘物被溶解於工業用加甲醇酒精中並用木炭脫色。溶

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明(34)

劑予移除而殘餘物用乙醚沖洗，溶於乙醇，並用木炭脫色。由溶液之濃度收穫所需生成物，後者用乙醚沖洗。

A9 反應於氮氣下進行。溶劑被蒸餾移離反應混合物，而殘餘物溶甲醇中並用木炭脫色。藉過濾與蒸發獲得一殘餘物，此與丙-2-醇共沸蒸餾予以乾燥。生成物用丙-2-醇予以結晶，過濾收集，用乙醚沖洗且於80℃真空把乾燥。

A10 共沸蒸餾殘餘物分配於乙醚與飽和碳酸氫鈉水液之間。由乙醚層收穫一殘餘物，其在迴流溫度下與48%之氫溴酸水液(15毫升)及冰醋酸(15毫升)加熱5小時。反應混合物用飽和碳酸氫鈉水液中和並用乙醚萃取。乙醚萃取物用1M鹽酸沖洗。由各沖洗液收穫一固質，其在70℃真空乾燥，鹼化並用乙醚萃取。由萃取物獲得一殘餘物，將其溶於乙醇中且用乙醚性草酸處理獲得其草酸鹽形式之所需生成物，其熔點列於表A中最後一欄。

A11 反應於氮氣下進行。共沸蒸餾殘餘物於甲醇中用木炭脫色，而產生之物質用丙-2-醇鬆釋。該固質用乙醚予以結晶，過濾收集，用乙醚沖洗且於50℃真空乾燥。

(表 A 第 35 - 36 頁)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝
訂

表 A

實例	R ₁	G	SM	OR ₃	R ₄	a	b	c	d	備註	溶點(°C)
1	6-OH	2-溴苯基	MF1	7-OMe	6-OMe	2.1	20	20	16	A1	199-202
2	6-OH	2-氯苯基	MF2	7-OMe	6-OMe	4.6	25	25	16	A2	192
3	6-OH	4-氯苯基	MF3	7-OMe	6-OMe	5.9	30	30	16	A3	134 分解
4	6-OH	2-甲基苯基	MF4	7-OMe	6-OMe	4.5	25	25	16	A4	145 分解
5	6-F	4-氯苯基	MI1	7-OMe	6-F	3.5	20	20	8	A5	197-200 分解
6	6-F	4-溴苯基	MI2	7-OMe	6-F	2.7	20	20	4	A6	140-145
7	6-OH	2-氯苯基	MF5	7-OMe	6-OMe	1.4	25	25	4	A7	155-158 分解
8	6-OH	3-三氯甲基苯基	MI3	7-OMe	6-OMe	8.8	30	20	2.5	A8	148-150
9	6-F	2,4-二氯苯基	MI4	7-OMe	6-F	2.7	20	20	4	A9	237-240

五、發明說明 (35).

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝 訂

A6
B6

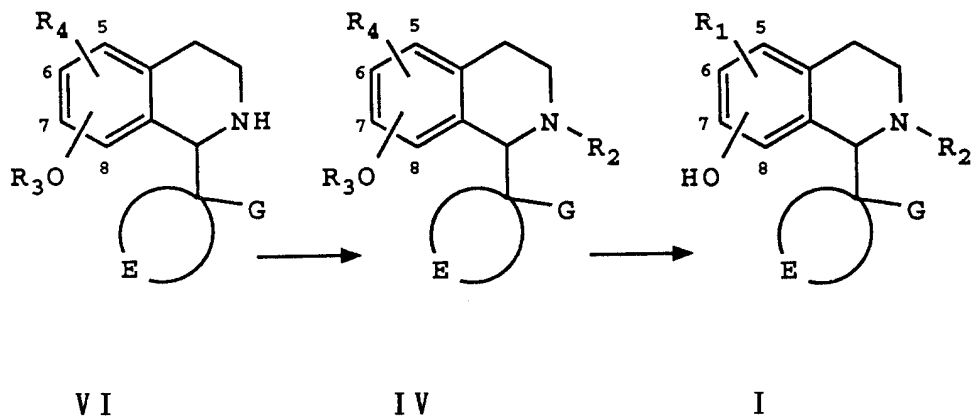
五、發明說明 (36)

實例	R ₁	G	SM	OR ₃	R ₄	a	b	c	d	備註	熔點(°C)
10	6-Me	2-氯苯基	MF6	7-OMe	6-Me	3.3	1.3	1.3	5.5	A10	203-205 分解
11	6-Ph	2-氯苯基	MI6	7-OMe	6-Ph	4.3	20	20	18	A11	229-236

五、發明說明(37)

實例 12

1-[1-(2-氯苯基)環丙基]-7-甲氧基-2-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉(0.25克,如實例MF7所述者製備)於100℃在一48%氫溴酸(60毫升)與冰醋酸(60毫升)之溶液內之蒸汽浴上加熱16小時。混合物於迴流溫度下加熱2小時直至反應完全為止。溶劑於真空下移除並與丙-2-醇共沸蒸餾將殘餘物乾燥。所得懸浮液予濾除並二次用乙醇予以結晶獲得1-(1-(2-氯苯基)環丙基)-7-羥基-2-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉氫溴化物,藉元素分析予以定性。

實例 13 至 34

OR₃、R₄、E與G如表AA中I部份所定義之通式VI化合物(a克)、無水碳酸鉀(b克)、碘甲烷(c克)與丙酮(d毫升)之混合物於周圍溫度攪拌e小時。反應混合物並如表AA中I部份註釋內所列者予以處理獲得R₂為甲基,OR₃、R₄、E與G如表AA中I部份所定義之通式IV化合物,其在次一反應階

五、發明說明(38)

段中使用時無需進一步定性。

由上節中步驟製備之通式 IV 化合物 (f 克)、48% 氫溴酸 (g 毫升) 與冰醋酸 (h 毫升) 之混合物於迴流溫度之氮氣下加熱 j 小時獲得 R 如表 AA 中 II 部份所定義，R₂ 為甲基 (羥基取代基團之位置示於表 AA 部份 II 以 POS 為標頭之欄內) 而 E 與 G 如表 AA 之 I 部份所定義之化合物。所需生成物係如表 AA 中 II 部份之註釋內所述予以分離。

表 AA 註釋

在表 AA 之欄 E 內，W 代表 $-\text{CH}_2 \cdot \text{CMe}_2 \cdot \text{CH}_2 -$ 。

AA1 更多量之碘甲烷 (0.1 克) 於 3 小時後加入。反應混合物予過濾並蒸發移除溶劑獲得一殘餘物，將其溶於二氯甲烷內。過濾溶液並蒸發移除溶劑獲得一固體殘餘物，此於次一階段中使用。

AA2 溶劑從反應混合物中移除並與丙-2-醇共沸蒸餾將殘餘物乾燥。然後，殘餘物於丙-2-醇中用木炭脫色獲得所通式 I 化合物之氫溴化物鹽，用丙-2-醇然後用乙醚沖洗之並於真空中乾燥。該鹽之熔點列於表 AA 中最後一欄。

AA3 所需生成物係藉由過濾將該溶劑移離反應混合物而獲得。

AA4 溶劑從反應混合物中移除。溶液於甲醇中用木炭脫色，過濾並移除溶劑獲得一殘餘物，用丙-2-醇將其結晶化獲得該氫溴化物鹽，其熔點列於表 AA 中最後一欄。

五、發明說明(39)

- AA5 溶劑從反應混合物移除並將殘餘物分配於乙醚與水之間。由乙醚層收穫所需生成物。
- AA6 將濃縮反應混合物所得殘餘物分配於乙醚與飽和碳酸氫鈉水液之間。由乙醚層收穫一殘餘物，其以乙醚性 HCl 處理獲得氯化氫鹽，後者用丙-2-醇予再結晶。此鹽之熔點列於表 AA。
- AA7 氫溴化物鹽從反應混合物沉澱出。此鹽之熔點列於表 AA。
- AA8 反應混合物之殘餘物於甲醇中用木炭脫色，與丙-2-醇共沸蒸餾予以乾燥並用丙-2-醇及乙醚鬆釋得氫溴化物鹽。該鹽之熔點列於表 AA。
- AA9 蒸發反應混合物所得殘餘物從於丙-2-醇中用木炭脫色。移除溶劑並用乙醚沖洗殘餘物且於丙酮中用木炭脫色。將溶劑移除得氫溴化物鹽，其熔點因生成物於 150 °C 左右分解而不可能測定。
- AA10 起始物質為一 G 為 4-甲氧基苯基之通式 VI 化合物。該甲氧基團於反應之第二個階段期間被轉化成所需之羥基團。反應混合物之殘餘物分配於水與二氯甲烷之間。由有機層收穫所需生成物。
- AA11 將濃縮反應混合物之殘餘物分配於乙醚與飽和碳酸氫鈉水液之間。由乙醚層收穫一殘餘物，用乙醚性 HCl 處理之獲得氯化氫鹽，用 10:1 之乙醇與輕石油醚（沸點 60-80°C）混合物使其再結晶。此鹽之熔點列於表 AA。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明(40)

- AA12 從反應混合物將溶劑蒸除後之殘餘物於丙-2-醇中用木炭脫色。殘餘物用石油乙醚(沸點60-80℃)沖洗並分配於乙酸乙酯與飽和碳酸氫鈉水液之間。由有機層收穫一油狀物，用乙醚予以處理獲得一沉澱物，藉過濾予以分離。濾液用乙醚性草酸處理得所需生成物之草酸鹽，此用甲醇予再結晶。此鹽之熔點列於表AA。
- AA13 從反應混合物將溶劑蒸除後之殘餘物用水處理，且用乙酸乙酯萃取。由有機層收穫所需生成物，其使用時無需進一步純化。
- AA14 從反應混合物將溶劑蒸除後之殘餘物於甲醇中用木炭脫色，與丙-2-醇共沸蒸餾予以乾燥獲得氫溴化物鹽，此用丙-2-醇予以再結晶。該鹽之熔點列於表AA。
- AA15 從反應溶液將溶劑蒸除後之殘餘物與丙-2-醇共沸蒸餾乾燥之，於甲醇中用木炭脫色並用丙-2-醇予再結晶得氫溴化物鹽，其熔點列於表AA。
- AA16 從反應混合物將溶劑蒸除後之殘餘物分配於水與二氯甲烷之間。由有機層收穫所需生成物。
- AA17 從反應混合物將溶劑蒸除後之殘餘物分配於乙酸乙酯與飽和碳酸氫鈉水液之間。由有機層收穫一殘餘物，將其溶於10:1之乙醚與丙-2-醇混合物內並用乙醚性HCl處理。所需具其氯化氫鹽形式之化合物於冷卻時沉澱並用丙-2-醇與甲醇之10:1混合

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝
訂

五、發明說明(41)

物予以再結晶。此鹽之熔點列於表AA。

- AA18 反應混合物內溶劑蒸除後之殘餘物分配於乙醚與水之間。有機層被分離，用木炭脫色，蒸發一半之體積並用乙醚性HCl處理獲得所需氯化氫鹽生成物。
- AA19 反應混合物內溶劑蒸除後之殘餘物分配於乙酸乙酯與飽和碳酸氫鈉水液之間。有機相用木炭脫色，且將溶劑移除獲得一殘餘物，用乙醚性HCl處理之獲得所需氫氯化物鹽生成物，此用丙酮予再結晶。此鹽之熔點列於表AA。
- AA20 從反應混合物將溶劑蒸除後之殘餘物分配於乙醚與水之間並用乙醚性HCl處理經乾燥之乙醚層獲得一膠，用甲醇處理之獲得所需氯化氫鹽生成物，此使用時無需進一步純化。
- AA21 從反應混合物蒸除溶劑後之殘餘物與丙-2-醇共沸蒸餾予以乾燥，於甲醇中用木炭脫色。溶劑予移除並用丙-2-醇與乙醚之混合物處理殘餘物獲得一固質，用乙醇與乙醚之1:1混合物使其再結晶獲得所需氫溴化物鹽生成物，其熔點列於表AA最後一欄。
- AA22 從反應混合物蒸除溶劑後之殘餘物與丙-2-醇共沸蒸餾予以乾燥獲得一殘餘物，用丙-2-醇使其再結晶獲得所需通式I化合物之氫溴化物鹽，其熔點列於表AA最後一欄。
- AA23 起始物質於反應之前自其氯化氫鹽釋出。溶劑從反應混合物移除且將殘餘物分配於乙醚與水之間。由

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝
訂

五、發明說明 (42)

乙醚層收穫所需生成物。

- AA24 反應混合物之殘餘物於甲醇中用木炭脫色並分配於乙醚與飽和碳酸氫鈉水液之間。由乙醚層收穫一殘餘物，用乙醚性 HCl 處理之獲得氯化氫鹽之。此鹽之熔點列於表 AA。
- AA25 反應混合物冷卻並傾入水中。混合物用乙醚萃取。所需生成物從乙醚萃取物獲得。
- AA26 反應混合物倒於冰上並用 5N 氫氧化鈉水液鹼化且用乙醚萃取。由乙醚萃取物獲得一殘餘物，此溶於乙醚中。用乙醚性草酸處理獲得所需生成物之草酸鹽，其熔點列於表 AA 最後一欄。
- AA27 溶劑從反應混合物移除並將與殘餘物分配於水與乙醚之間。萃取物蒸發所得殘餘物用乙醚性 HCl 與丙-2-醇處理。溶劑移除後獲得需生成物之氯化氫鹽。此鹽之熔點列於表 AA 最後一欄。
- AA28 反應混合物之殘餘物用飽和碳酸氫鈉水液處理並用乙酸乙酯萃取。由各萃取物獲得一殘餘物，用 1:10 之丙-2-醇與乙醚性 HCl 之混合物處理之獲得所需生成物之氯化氫鹽。此鹽之熔點列於表 AA。
- AA29 溶劑從反應混合物移除並將水加於殘餘物。所得混合物用乙醚萃取。將乙醚性草酸加入使生成物之草酸鹽沉澱。該鹽溶於 1M 氫氧化鈉水液內並乙醚萃取。由萃取物給予所需生成物（為其自由鹼基形式），其使用時無需進一步純化。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝訂

五、發明說明(43)

AA30 溶劑移離反應混合物而殘餘物與丙-2-醇共沸蒸餾予以乾燥，於甲醇中用木炭脫色並再次與丙-2-醇共沸蒸餾乾燥之。殘餘物溶於丙-2-醇內並將乙醚加入使固體沉澱出。重複此解離／沉澱循環並收集固質且用1：5之丙-2-醇與乙醚之混合物沖洗獲得所需生成物之氫溴化物鹽，其熔點列於表AA最後一欄。

AA31 反應混合物之殘餘物與丙-2-醇共沸蒸餾予以乾燥獲得一殘餘物，於甲醇中用木炭脫色得氫溴化物鹽。該鹽之熔點列於表AA。

(表AA第I及II部份，第44-47頁)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝
訂

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

表 AA-第 I 部份

實例	OR ₃	R ₄	E	G	SM	a	b	c	d	e	備註
13	7-OMe	6-OMe	(CH ₂) ₂	4-氯苯基	RB7	3.1	2.5	1.4	100	4	AA1
14	7-OMe	6-OMe	(CH ₂) ₄	4-氯苯基	RB17	4.9	3.3	2	50	1	AA3
15	7-OMe	6-OMe	(CH ₂) ₄	苯基	RB8	8.1	6.5	3.7	100	1	AA5
16	7-OMe	6-OMe	(CH ₂) ₅	4-氯苯基	RB9	9.1	6.5	3.7	200	0.75	AA5
17	7-OMe	6-OMe	(CH ₂) ₃	4-溴苯基	RC5	5	3.4	1.9	75	4	AA5
18	7-OMe	6-OMe	(CH ₂) ₃	3,4-二氯苯基	RB13	3.5	2.5	1.4	50	2	AA3
19	7-OMe	6-OMe	(CH ₂) ₄	4-羥基苯基	RB12	7	5.3	3	50	0.5	AA10
20	7-OMe	6-Br	(CH ₂) ₃	苯基	RB11	4.2	2.4	1.7	75	1.5	AA5
21	7-OMe	6-OMe	W	苯基	RB10	10	7.9	4.2	100	1.5	AA13
22	7-OMe	6-Cl	(CH ₂) ₃	2-氯苯基	RC6	3.6	2.8	1.6	50	1.5	AA13
23	7-OMe	6-OMe	(CH ₂) ₃	2-三氯甲基苯基	RC7	5	3.5	2	100	2	AA13
24	7-OMe	6-F	(CH ₂) ₃	2-氯苯基	RC8	5	4	2.3	75	16	AA13
25	7-OMe	6-F	(CH ₂) ₃	苯基	RB14	8	7	4	100	1.5	AA13
26	5-OMe	H	(CH ₂) ₃	4-氯苯基	RB15	4	3.4	1.9	75	3.5	AA16

五、發明說明 (44)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝 訂

A6
B6

五、發明說明 (45)

實 例	OR ₃	R ₄	E	G	SM	a	b	c	d	e	備 註
27	7-OMe	6-OMe	(CH ₂) ₂	苯 基	RB16	5	4.4	2.5	75	3	AA18
28	7-OMe	6-Cl	(CH ₂) ₃	苯 基	RB18	5.6	4.9	2.8	50	1	AA20
29	7-OMe	6-OMe	(CH ₂) ₅	苯 基	RB19	11	8.7	4.5	100	1.5	AA13
30	7-OMe	6-Cl	W	苯 基	RB21	2.1	1.6	0.9	30	1	AA23
31	6-OMe	7-Cl	(CH ₂) ₃	苯 基	RB23	10.2	13.1	2.4	80	4	AA25
32	7-OMe	5-Cl 6-OMe	(CH ₂) ₃	苯 基	RB24	7.1	5.4	3.1	100	0.5	AA27
33	7-OMe	6-OMe	(CH ₂) ₃	3-氯 苯 基	RC21	9.1	7.3	4.1	75	2	AA29
34	7-OMe	6-F	(CH ₂) ₃	2-溴 苯 基	RC19	5.1	3.6	2.1	100	2.5	AA13

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

第

表 AA-第 I I 部份

實例	POS	R ₁	f	g	h	j	備註	熔點
13	7-OH	6-OH	2.25	30	0	5	AA2	227-229
14	7-OH	6-OH	5	50	0	2	AA4	228-232
15	7-OH	6-OH	5.9	50	0	1	AA6	225-230 分解
16	7-OH	6-OH	7.5	30	0	1.5	AA7	231-233 分解
17	7-OH	6-OH	4.0	20	20	6	AA8	208-211 分解
18	7-OH	6-OH	3.9	30	0	0.5	AA9	
19	7-OH	6-OH	3	50	0	0.5	AA11	194-196 分解
20	7-OH	6-Br	3.6	20	20	3	AA12	205 分解
21	7-OH	6-OH	10	25	25	5	AA4	200 分解
22	7-OH	6-Cl	3.1	20	20	8	AA14	215-218
23	7-OH	7-OH	4.4	20	20	6	AA15	195 分解

五、發明說明(46)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

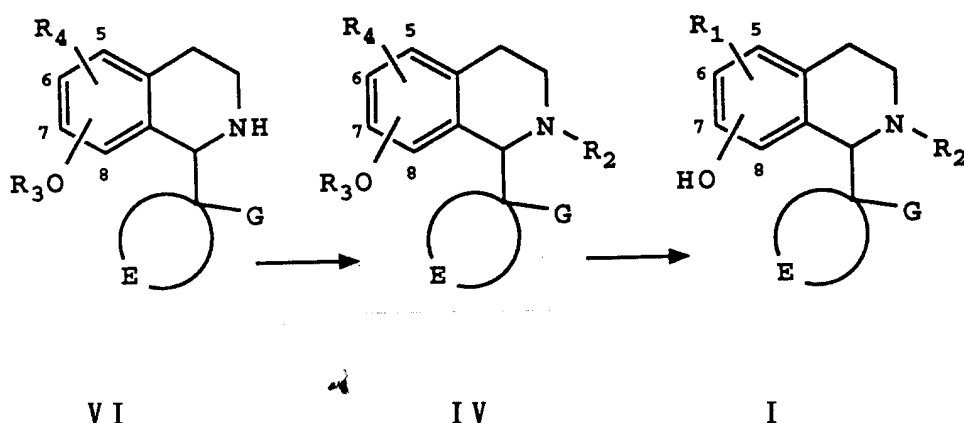
A6
B6

五、發明說明 (47)

實例	POS	R ₁	F	g	h	j	備註	熔點
24	7-OH	6-F	3.9	25	25	2	AA15	212-215 分解
25	7-OH	6-F	6.5	25	25	4	AA15	222-224 分解
26	5-OH	H	3.8	20	20	3.5	AA17	165-167
27	7-OH	6-OH	2.5	30	0	1	AA19	190-192
28	7-OH	6-Cl	5.6	25	22	24	AA21	205-208
29	7-OH	6-OH	10.8	50	25	5	AA22	>200 分解
30	7-OH	6-Cl	2.0	10	10	3	AA24	>240 分解
31	6-OH	7-Cl	5.9	80	0	5	AA26	105-109 分解
32	7-OH	5-Cl 6-OH	7.1	30	30	5	AA28	214-216
33	7-OH	6-OH	7.8	30	30	5	AA30	225-230
34	7-OH	6-F	2.5	20	20	8	AA31	248 分解

五、發明說明(48)

實例 35 - 39



OR₃、R₄、E與G如表AB中I部份所定義之通式VI化合物(a克)、無水碳酸鉀(b克)、碘甲烷(c克)與丙酮(d毫升)之混合物於周圍溫度攪拌e小時。過濾混合物並移除溶劑獲得一殘餘物，後者分配於乙醚與水之間。由乙醚層收穫一R₂為甲基而OR₃、R₄、E與G如表AB中I部份所定義之通式IV化合物。然後，此通式IV化合物於迴流溫度下與一如表AB中II部份f欄內所定義之溶劑(a=甲醇，b=乙醇)(g毫升)及濃鹽酸(h毫升)加熱j小時獲得R₁如表AB中II部份所定義、R₂為甲基而E與G如表AB之I部份所定義之所需通式I化合物，其中羥基取代基團之位置示於表AB中II部份以POS為標頭之欄內。用以獲得該生成物之步驟由以下表AB之註釋予以確認。

五、發明說明 (49)

表 AB 註釋

簡寫 "OBz" 代表苯甲基氧基。

AB1 溶劑從反應混合物移除而殘餘物分配於飽和碳酸氫鈉水液與乙酸乙酯之間。由有機層收穫一殘餘物，用乙醚性草酸處理之獲得所需生成物之草酸鹽，此由乙腈予以再結晶。該鹽之熔點列於表 AB 最後一欄。

AB2 溶劑自反應混合物移除並用飽和碳酸氫鈉水液將殘餘物鹼化且用乙醚萃取之。各萃取物用一 4:1 之乙醚性氯化氫與與丙-2-醇之混合物處理。移除溶劑得一殘餘物，此與丙-2-醇共沸蒸餾予以乾燥。過濾收集該殘餘物，用乙醚沖洗且於 60°C 真空乾燥獲得所需生成物之氫氯化物鹽，其熔點列於表 AB 最後一欄。

AB3 溶劑自反應混合物移除。殘餘物用飽和碳酸氫鈉水液予以鹼化並用乙酸乙酯萃取。由萃取物收穫一殘餘物，使其溶於乙醚內。將乙醚性草酸加入得一固質，用一 9:1 乙醚與丙酮混合物煮沸獲得所需生成物之草酸鹽，其熔點列於表 AB 最後一欄。

AB4 溶劑移離反應混合物而殘餘物於乙醇中用木炭脫色並與丙-2-醇共沸蒸餾予以乾燥。殘餘物用乙酸乙酯鬆釋並溶於乙醇內。移除溶劑並用石油醚（沸點 60-80°C）沖洗殘餘物且於 55°C 真空乾燥獲得所需生成物之氫氯化物鹽，其熔點列於表 AB 最後一欄。

AB5 於迴流溫度下加熱通式 IV 化合物之前，將化合物溶於乙酸乙酯與石油醚之 1:1 混合物（10 毫升）內並使用相同

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝
訂

五、發明說明 (50)

溶劑混合物作淘洗液經由一急驟層析柱淘洗之。收集留存因素(Rf)為0.33之物質並餾除溶劑獲得一固質，將其溶於乙酸乙酯內並通過Florisisil柱。收集留存因素(Rf)為0.33之物質並餾除溶劑收穫一膠。將此溶於乙醚(60毫升)內，過濾並將氯化氫氣體鼓泡通過濾液直到沉澱終止為止。過濾收集固質，用乙醚沖洗並於50℃真空乾燥4小時(熔點173-179℃)。

於迴流溫度下加熱通式IV化合物之後，溶劑自反應混合物移出而殘餘物與丙-2-醇共沸蒸餾予以乾燥。殘餘物用一1:3丙-2-醇與乙醚之混合物鬆釋並過濾收集固質，於一1:3丙-2-醇與乙醚之混合物內沖洗再於50℃真空乾燥4小時獲得所需生成物之氫氯化物鹽，其熔點列於AB最後一欄。

(表 AB 第 I 及 II 部份 51 - 52 頁)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝 訂

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝 訂 線

A6
B6

表 AB-第 I 部份

實例	OR ₃	R ₄	E	G	SM	a	b	c	d	e
35	7-OBz	6-OMe	(CH ₂) ₃	2-氯 苯 基	RB25	5	3.2	1.6	50	2
36	7-OBz	6-OMe	(CH ₂) ₅	苯 基	RB26	5.5	3.6	2	100	3
37	7-OBz	6-OMe	(CH ₂) ₃	2,4-二氯 苯 基	RC13	3.8	2.2	1.3	75	1
38	7-OBz	6-OMe	(CH ₂) ₃	2-甲 氧 基 苯 基	RC16	5.6	3.6	2	80	0.5
39	7-OBz	6-OMe	(CH ₂) ₃	3-甲 氧 基 苯 基	RC17	5.4	4.35	2.15	70	3

五、發明說明 (51)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝 訂 線

A6
B6

表 AB-第 I I 部份

實例	POS	R ₁	f	g	h	j	備註	熔點
35	7-OH	6-OMe	(a)	25	25	3	AB1	129-131
36	7-OH	6-OMe	(b)	30	30	3	AB2	135-140
37	7-OH	6-OMe	(a)	20	20	2.5	AB3	173-176
38	7-OH	6-OMe	(a)	25	25	5	AB4	130-135
39	7-OH	6-OMe	(b)	25	25	6	AB5	180-186

五、發明說明 (52)

五、發明說明 (53)

實例 40

甲酸 (39毫升) 於 0℃ 氮氣下逐滴添加至 1-[1-(2-溴苯基)-環丁基]-6-氯-7-甲氧基-3,4-二氫異喹啉 (5.5 克, 如實例 CA20 所述者製備)、硼氫化鈉 (3.9 克) 與四氫呋喃 (50 毫升) 之混合物內。此反應混合物於周圍溫度攪拌 16 小時。添加更多量之硼氫化鈉 (1 克) 且於 50℃ 加熱混合物二小時。加水並添加 50% 氫氧化鈉水液將混合物鹼化。混合物用乙酸乙酯萃取。由萃取物收穫一殘餘物, 用急驟層析術予以提純。純化殘餘物 (0.7 克)、冰醋酸 (10 毫升)、48% 氫溴酸水液 (10 毫升) 之混合物於迴流溫度下加熱五小時。然後移除溶劑而殘餘物用丙-2-醇處理。去除溶劑獲得 1-[1-(2-溴苯基)-環丁基]-6-氯-7-羥基-2-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉氫溴化物, 用乙醚沖洗之並乾燥於真空下, 熔點 165 - 170℃ (分解)。

實例 41

硼氫化鈉 (共 8 克) 分量次以一小時時間添加於 7-甲氧基-1-(1-苯基環丁基)-3,4-二氫異喹啉 (15 克, 如實例 CT13 所述者製備) 與工業用加甲醇酒精 (200 毫升) 之混合物內。混合物加於水中。該工業用加甲醇酒精被蒸發移除而殘餘物用乙醚萃取。移除溶劑獲得一油狀物, 將其於 50 - 55℃ 溶解於丙酮 (250 毫升) 內並用碘甲烷 (7.57 克) 與無水碳酸鉀 (13.4 克) 攪拌一小時。反應混合物用木炭處理並過濾。移除溶劑獲得一殘餘物, 用乙醚吸收之。乙醚溶

五、發明說明(54)

液予過濾且移除溶劑獲得一油狀物，使其溶於冰醋酸(75毫升)內。將48%氫溴酸(75毫升)加入並於迴流溫度下加熱混合物4小時。反應混合物加於冰與氨水之混合物內。一半固體沉積出。各上澄液被與傾析移除而殘餘物用水沖洗並溶於乙醇內。添加濃縮之鹽酸。蒸除溶劑獲得7-羥基-2-甲基-1-(1-苯基環丁基)-1,2,3,4-四氫異喹啉氫氯化物(熔點236-240°C)，用丙-2-醇予以結晶。

實例 42

6,7-二甲氧基-1-[1-(2-萘基)環丁基]-1,2,3,4-四氫異喹啉(4.74克，如實例RB20所述者製備)、37-40%甲醛水液(5.1毫升)、乙腈(120毫升)與氯硼氫化鈉(1.3克)之混合物攪拌於周圍溫度下15分鐘。混合物藉冰醋酸之加入中和並為45分鐘之攪拌。經由蒸發使混合物濃縮且用2N氫氧化鉀水液鹼化。產生之混合物用乙醚萃取。各萃取物用氫氧化鉀水液沖洗並用鹽酸水液萃取。酸性萃取物用乙醚鹼化並萃取。由乙醚萃取物收穫一殘餘物，其一部分(3.86克)與48%氫溴酸水液(40毫升)與冰醋酸(40毫升)混合且加熱於100°C二天。溶劑與蒸發去除而殘餘物與丙-2-醇共沸蒸餾予以乾燥。殘餘物用乙醚沖洗並用木炭於丙-2-醇內脫色。混合物過濾後收穫6,7-二羥基-2-甲基-1-[1-(2-萘基)環丁基]-1,2,3,4-四氫異喹啉1.1氫溴化物(熔點150-153°C)，此乾燥於真空下。

五、發明說明(55)

實例 43

將 1M 亞磷酸氫鈉 [179 毫升，由亞磷酸 (14.7 克)、水 (180 毫升) 及碳酸氫鈉 (15 克) 製備]，然後為 37-40% 甲醛水液 (94 毫升) 添加於 7-苯甲基氧基-6-甲氧基-1-[1-(1-萘基)環丙基]-1, 2, 3, 4-四氫異喹啉 (9.3 克，如實例 RC15 所述者製備) 在工業加甲醇酒精 (1 L) 中之攪拌溶液內。混合物攪拌 16 小時，並將溶劑於真空下移除。將水 (300 毫升) 加於殘餘物，繼以超量之氨水溶液。生成物被萃入乙醚內。由各萃取物收穫一殘餘物 (9.1 克)，其用一溫熱之 5: 4: 1 石油醚 (沸點 40 - 60°C)、乙醚與三乙基胺之混合物萃取。溶劑蒸發予移離萃取物兒殘餘物用上述溶劑混合物作為淘洗液藉急驟層析術提純獲得 7-苯甲基氧基-6-甲氧基-2-甲基-1-[1-(1-萘基)環丙基]-1, 2, 3, 4-四氫異喹啉膠。

該膠在迴流溫度下與乙醇 (16 毫升) 及濃鹽酸 (16 毫升) 加熱 30 分鐘，溶劑移除於真空下而殘餘物用冷水吸收獲得 7-羥基-6-甲氧基-2-甲基-1-[1-(1-萘基)環丙基]-1, 2, 3, 4-四氫異喹啉氫氯化物 (4.06 克)，熔點 196 - 200°C。

實例 44

5-氯-8-甲氧基-2-甲基-1-(1-萘基環丁基)-1, 2, 3, 4-四氫異喹啉 (5.5 克，實例 MI5 所述者製備)、48% 氫溴酸水液 (50 毫升) 與冰醋酸 (50 毫升) 之混合物加熱於迴流溫度之在氮氣圍下 24 小時。各溶劑被蒸發去除。殘餘物於甲醇中用木炭脫色。將混合物過濾，且自濾液去除溶劑。殘餘物與丙-2-醇共沸蒸餾予以乾燥，並於甲醇中用木炭脫色。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明(56)

乾燥混合物被過濾，且將溶劑移離濾液。殘餘物與丙-2-醇共沸蒸餾予以乾燥並乙醚處理獲得5-氯-8-羥基-2-甲基-1-苯基環丁基)-1,2,3,4-四氫異喹啉氫溴化物，熔點197-200℃(分解)。

實例 45

1-苯基環丁烷碳醯氯(29克)在乙醚(100毫升)中之溶液添加至3,4-二甲氧基苯乙基胺(28克)、三乙基胺(25毫升)與乙醚(200毫升)之混合物內。混合物被攪拌1小時。反應混合物傾入入水內，而混合物用乙酸乙酯萃取。由萃取物獲得一固質(48.7克)，此於90-95℃與多磷酸酯(200克)加熱64小時。混合物加入冰/水內而產生之混合物用乙醚沖洗，用超量氯水溶液鹼化並用一1:1之乙醚與甲苯混合物然後用乙酸乙酯萃取。從各萃取物移除溶劑獲得一固質。此固質(40克)在甲醇(500毫升)中之一試樣用硼氫化鈉(共25克)分量次處理。混合物於迴流溫度下被加熱16小時，然後用6N鹽酸水液酸化，用氫氧化鈉水液鹼化並用乙酸乙酯萃取。由萃取物收穫一殘餘物，其一部分(15克)用甲酸(6.7克)逐滴處理，然後添加37-40%甲醛水液(11毫升)。混合物於迴流溫度下加熱六小時，然後冷卻而且用5N氫氧化鈉水液鹼化。產生之混合物用乙醚萃取。由乾燥之萃取物獲得一殘餘物，將其溶解於乙醚，過濾並用乙醚性HCl處理。蒸發後收穫一殘餘物，用工業用加甲醇酒精使其再結晶獲得6,7-二甲氧基-2-甲基-1-(1-苯基環丁基)-1,2,3,4-四氫異喹啉氫氯化，熔點130-

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (57)

132℃。

上述之生成物 (9克) 之自由鹼基於迴流溫度下與 48 % 氫溴酸水液 (200毫升) 加熱 16 小時。冷卻時，沉澱出一固質並收集，用水沖洗並於工業用加甲醇酒精內用木炭脫色且過濾。濾液部分蒸發引致 6,7-二羥基 - 2 - 甲基 - 1 - (1-苯基環丁基) - 1,2,3,4-四氫異喹啉氫溴化物之結晶化，熔點 95 - 100℃。

實例 46

碘甲烷 (1.9克) 在丙酮 (20毫升) 中之溶液逐滴添加於 1-[1-(2,4-二氯苯基)環丁基]-6,7-二甲氧基-1,2,3,4-四氫異喹啉 (4克，如實例 RC9 所述者製備) 與無水碳酸鉀 (3.1克) 在丙酮 (70毫升) 中之攪拌懸浮液內。混合物攪拌於周圍溫度下 90 分鐘並蒸發去除溶劑。添加水並用乙醚萃取混合物。由乙醚層收穫 1-[1-(2,4-二氯苯基)環丁基]-6,7-二甲氧基-2-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉油狀物。此油狀物之一部分藉轉化成其 1.5 草酸鹽予以定性，熔點 125 - 132℃。

該油狀物 (如前節步驟獲得之 3.2 克) 在二氯甲烷 (50 毫升) 中之溶液於氮氣下冷卻至 - 50℃。三溴化硼在二氯甲烷 (24 毫升) 中之 1M 溶液逐滴加入。混合物於周圍溫度攪拌 16 小時並且冷卻至 - 50℃。將甲醇 (20 毫升) 緩慢加入。各溶劑蒸發去除而殘餘物與丙 - 2-醇共沸蒸餾予以乾燥。殘餘物於甲醇中用木炭脫色並且溶於丙 - 2-醇中。添加乙醚

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝
訂

五、發明說明(58)

使 1-[1-(2,4-二氯苯基)環丁基]-6,7-二羥基-2-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉氫溴化物沉澱出，熔點 205-210℃。

實例 47

碘甲烷(0.5克)在丙酮(10毫升)中之溶液逐滴添加於 1-[1-(2-氯苯基)環丁基]-7-甲氧基-1,2,3,4-四氫異喹啉草酸鹽(1.4克，如實例 RC11 所述者製備)與無水碳酸鉀(3克)在丙酮(80 ml)中之攪拌懸浮液內。混合物予攪拌於周圍溫度 3.5 小時並蒸發溶劑予移除。加水並用乙醚萃取混合物。由乙醚層收穫 1-[1-(2-氯苯基)環丁基]-7-甲氧基-2-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉油狀物。

該油狀物(如前節步驟獲得之 1.1 克)在二氯甲烷(50 毫升)中之溶液於氮氣下冷卻至 - 50℃。三溴化硼在二氯甲烷(20 毫升)中之 1M 溶液逐滴加入。混合物於周圍溫度攪拌 16 小時並且冷卻至 - 50℃。將甲醇(20 毫升)緩慢加入。各溶劑蒸發去除而殘餘物與丙-2-醇共沸蒸餾予以乾燥。殘餘物於甲醇中用木炭脫色並溶於丙-2-醇中且使溶液溫熱至 35 - 40℃。添加乙醚獲得一固質，此用溫熱之丙-2-醇鬆釋。乙醚加入獲得 1-[1-(2-氯苯基)環丁基]-7-羥基-2-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉氫溴化物，熔點 216 - 218℃。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (59)

實例 48

4-羥基-3-甲氧基苯乙基胺(9.9克)與1-苯基環戊烷羧酸(11.9克)之精細之混合物加熱於200℃氮氣下二小時。熔物稍微冷卻並加入一1:1冰醋酸與水之混合物內。一固質結晶出,過濾移除並用乙酸沖洗。濾液用超量碳酸鈉鹼化並用乙醚萃取。萃取物用4N鹽酸沖洗。由乙醚萃取物收穫一殘餘物,於迴流溫度氮氣圍下與乙腈(156毫升)及氯磷化磷(18.7毫升)加熱一小時。溶劑移除並將水加於殘餘物。混合物予溫熱,且添加乙醇。產生之溶液於90-95℃加熱一小時並冷卻。乙醇加入以溶解任何固質,而且溶液用氨水溶液鹼化。硼氫化鈉(共2.5克)分量次添加並蒸除各溶劑。殘餘物分配於水與乙酸乙酯之間獲得一固質,過濾收集之,用水沖洗而且乾燥於空氣中。固質溶於37-40%甲醛水液(27毫升)與甲酸(15毫升)之混合物內,而溶液溫熱至60℃二小時。添加冰並用氨水溶液使混合物鹼化。產生之混合物用乙醚萃取。萃取物予乾燥且去除溶劑獲得一殘餘物,使其於乙醚中溶解。萃取物過濾並添加乙醚性草酸。有一固質沉積。傾析去除乙醚並添加乙酸乙酯而混合物於迴流溫度加熱。固體生成物鬆釋以乙酸乙酯,過濾收集,用乙酸乙酯沖洗並乾燥於空氣中獲得7-羥基-6-甲氧基-2-甲基-1-(1-苯基環)戊基-1,2,3,4-四氫異喹啉草酸鹽,熔點172℃(分解)。

實例 49

4-羥基-3-甲氧基苯乙基胺(10.45克)與1-(4-氯苯基)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明(60)

環丁烷羧酸(12.17克)之精細混合物加熱於200℃氮氣下二小時。熔物冷卻並加入一1:1冰醋酸與水之混合物內。更多水加入時使沉澱物沉積，後者用乙醚萃取。乙醚層用碳酸鈉水液然後用6N鹽酸沖洗，而獲得一殘餘物，將其於迴流溫度之氮氣圍下與乙腈(227毫升)及氧氯化磷(27.2毫升)加熱16小時。添加水(50毫升)與工業用加甲醇酒精而混合物加熱1小時。於16小時之後，超量氨水溶液與冰加入，而產生之固質與水用乙醚收集及沖洗並於60℃真空乾燥之。殘餘物用乙醇消化，並收集不溶性固質且於甲醇(250毫升)及水(50毫升)中溶解。硼氫化鈉(總數為2.8克)分量次添加。混合物溫熱30分鐘，然後添加水與超量稀鹽酸。上澄液用氨水溶液鹼化，而所得沉澱物用乙醚萃取。乙醚移除後遺留一殘餘物，用37-40%甲醛水液(45毫升)與甲酸(27毫升)之混合物使其溫熱一小時。讓混合物置放16小時，然後多加熱30分鐘再予冷卻。添加冰及超量氨水溶液，而產生之混合物用乙醚萃取。溶劑予移除，而殘餘物於乙醚中溶解。乙醚性溶液添加於乾燥溶液內獲得一半固質，此用煮沸之乙醚鬆釋並用乙酸乙酯消化獲得一膠，後者用丙-2-醇消化獲得1-[1-(4-氯苯基)環丁基]-7-羥基-6-甲氧基-2-甲基-1,2,3,4-四氫喹啉林草酸鹽，熔點202℃(分解)。

實例 50

1-(4-氯苯基)環丁烷羧基氯化物(22.9克)於乙醚(200毫升)中之溶液添加於3,4-二甲氧基苯乙基胺(18.1克)、

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝
訂

五、發明說明(61)

三乙基胺(13.9毫升)與乙醚(300毫升)之攪拌混合物內。混合物攪拌1.5小時，然後加水。由乙醚層收穫一殘餘物，於氮氣下將其溶於二氯甲烷(100毫升)內並加入多磷酸酯(195克)內。混合物維持於75 - 82℃ 16小時，然後加入水(1,200毫升)中。有機相用水沖洗並用超量氨水溶液予以鹼化。該鹼水液用乙醚萃取。由乙醚萃取物收穫一油狀物，此溶解於甲醇(200毫升)內。以二十分鐘時間分十二次添加氫硼化鈉(共12克)。混合物攪拌16小時並仔細添加5N鹽酸予以酸化。讓混合物置放16小時，而產生之固質藉過濾分離。加水於濾液，然後予以鹼化並用乙酸乙酯萃取。由萃取物獲得一殘餘物，使其與丙-2-醇共沸蒸餾而乾燥獲得1-[1-(4-氯苯基)環丁基]-6,7-二甲氧基-1,2,3,4-四氫異喹啉，其一試樣(8.8克)於90-95℃與甲酸(5毫升)及37-40% 甲醛水液(6.2毫升)加熱16小時。加水並用氫氧化鈉水液使混合物鹼化且用乙醚萃取。由萃取物獲得一膠，此於迴流溫度下與48% 氫溴酸水液(100毫升)加熱3又1/2小時。木炭與工業用加甲醇酒精(100毫升)加入並過濾混合物。自濾液將溶劑移除獲得一殘餘物，使其與丙-2-醇共沸蒸餾而予乾燥。殘餘物吸收於一1:1丙-2-醇與乙醇之混合物內並蒸發溶劑移除之。殘餘物於迴流溫度下與乙醇加熱30分鐘，然後冷卻。固質藉過濾收集並用小量之冷乙醇沖洗獲得1-[1-(4-氯苯基)環丁基]-6,7-二羥基-2-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉氫溴化物，熔點220℃。

實例 51

五、發明說明(62)

1-(4-氯苯基)環丁烷羰基氯化物(30.7克)於乙醚(300毫升)中之溶液加入4-甲氧基苯乙基胺(20.2克)與三乙基胺(20毫升)在乙醚(200毫升)中之攪拌溶液內。於一小時後加水(200毫升)並傾析乙醚層予以移除。水液層萃取以二氯甲烷。由各結合之有機萃取物獲得一殘餘物(46克)，此與多磷酸酯(110毫升)混合而且於蒸氣浴上加熱65小時。反應混合物加於冰與濃氨水溶液之混合物內且用乙醚與乙酸乙酯萃取。由各結合有機萃取物獲得一殘餘物，而此溶於乙醇(180毫升)內。硼氫化鈉(共15.6克)分量次加入。混合物於90-95℃加熱一小時。將水然後稀鹽酸加入，並用氫氧化鈉水液使混合物鹼化且用乙醚萃取。萃取物冷卻，過濾，並添加乙醚性草酸獲得一膠，此用乙醚鬆釋之。殘餘物用氫氧化鉀水液鹼化獲得一殘餘物，用高性能液體層析術使其純化並將生成物之一部分(1.6克)於氮氣下與冰醋酸(35毫升)與48%氫溴酸(35毫升)加熱19小時。混合物冷卻並加入冰與10%碳酸鈉水液之混合物內。不溶性之沉積物質於6N鹽酸、乙酸與甲醇之混合物中用木炭脫色。由該溶液收穫一殘餘物，使其與丙-2-醇共沸蒸餾予以乾燥。殘餘物(1克)、甲酸鈉(0.2克)、37-40%甲醛水液(10毫升)與甲酸(10毫升)之混合物於90-95℃加熱20分鐘。讓混合物置放16小時並傾於冰與氨水溶液之混合物上，用乙醚萃取之。由萃取物收穫一殘餘物，此藉急驟層析術純化並轉化成1-[1-(4-氯苯基)環丁基]-7-羥基-2-甲基-1, 2, 3, 4-四氫異喹啉1.35草酸

五、發明說明(63)

鹽，熔點 192 - 194°C (分解)。

實例 52

1-苯基環丁烷羰基氯化物(20克)於乙醚(100毫升)內者添加至3-氯-4甲氧基苯乙基胺(19.1克)、三乙基胺(14毫升)與乙醚(100毫升)之攪拌混合物中並將所得混合物攪拌一小時。加水並用乙酸乙酯將混合物萃取。由萃取物獲得一固質(熔點 62 - 64°C)，其一試樣(14.6克)於90°C與多磷酸酯(89毫升)加熱48小時。混合物傾入於水內，用氨水溶液鹼化且用乙醚萃取。萃取物之一部分(全部之90%)加入硼氫化鈉(6克)與乙醇(400毫升)之混合物內。讓乙醚脫逸之後，混合物於迴流溫度下加熱90分鐘，然後溶劑予蒸除獲得一殘餘物，此物加入水內。產生之混合物用乙醚萃取。將乙醚萃取物加入1M亞磷酸鈉水液〔由亞磷酸(20.5克)、碳酸氫鈉(21.0克)與水(250毫升)製備〕、37 - 40% 甲醛水液(150毫升)與甲醇(400毫升)之混合物內。混合物於迴流溫度下加熱17小時讓乙醚蒸發。然後，將甲醇蒸除而殘餘物用氨水溶液鹼化並用乙醚萃取。由萃取物獲得一油狀物，用急驟層析術然後用高性能液體層析術將其純化獲得一化合物(4.1克)，其與冰醋酸(45毫升)及48% 氫溴酸(45毫升)在迴流迴流溫度下加熱五小時。經冷卻之反應混合物分配於乙醚與50% 碳酸鉀水液之間。由萃取物獲得一玻璃狀物，將其溶於乙醚內並用乙醚性草酸處理獲得6-氯基-7-羥基-2-甲基-1-(1-苯基環丁基)-1, 2, 3, 4-四氫異喹啉草酸鹽(熔點 220-223°C)。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝
訂

五、發明說明(64)

實例 53

1-(4-氯苯基)環丁烷羰基氯化物(20克)於乙醚(50毫升)中之溶液加入3-氯-4-甲氧基苯乙基胺(16.2克)、三乙基胺(13毫升)與乙醚(100毫升)之攪拌混合物內。於一小時之後，加水(50毫升)而混合物用乙酸乙酯萃取。由有機層獲得一殘餘物，兩次用工業用加甲醇酒精使其再結晶。生成物之一部分(12.6克)與多磷酸酯(70毫升)溫熱。產生之溶液於90℃加熱48小時，冷卻並加入濃氨水溶液與乙醚之混合物內。乙醚層予沖洗，乾燥並加於硼氫化鈉(5克)在乙醇(200毫升)中混合物而於迴流溫度下加熱該混合物90分鐘。於此期間蒸發乙醇，然後移除甲醇。加水(200毫升)並用乙醚萃取產生之混合物。將萃取物加入1M亞磷酸鈉水液〔由亞磷酸(16.4克)、碳酸氫鈉(16.8克)與水(200毫升)製備〕、37-40%甲醛水液(130毫升)與甲醇(300毫升)之混合物內。乙醚予蒸發去除並添加甲醇(250毫升)。然後於迴流溫度下加熱混合物16小時，然後將甲醇蒸除。殘餘物用氨水溶液鹼化並用乙醚萃取。溶劑移離萃取物而殘餘物與工業用加甲醇酒精然後與丙-2-醇共沸蒸餾予以乾燥。經乾燥之殘餘物用丙-2-醇予結晶化獲得一固質，此藉高性能液體層析術進一步純化。此純化生成物之一試樣(1克)於110-115℃氮氣下與冰醋酸(10毫升)及48%氫溴酸(10毫升)加熱6小時。反應混合物於是冷卻而分配於乙醚與50%碳酸鉀水液之間。由乙醚層收穫6-氯-1-[1-(4-氯苯基)環丁基]-7-羥基-2-

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (65)

甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉(熔點 168-171°C)。

實例 54

1-(4-甲氧基苯基)環丁烷羰基氯化物(5.83克, 製備如實例 CL28之敘述)於二氯甲烷(20毫升)中之溶液添加於 3, 4-二苯甲基氧基苯乙基胺氯化物(9.61克)於二氯甲烷(100毫升)中之溶液內。加入三乙基胺(20毫升)。於16小時之後, 混合物酸化以稀鹽酸。由有機層獲得一殘餘物, 在迴流溫度下使其與氧氯化磷(20毫升)及乙晴(200毫升)加熱3小時。溶劑移除獲得一殘餘物, 此用乙酸乙酯消化之。於冷卻時, 一固體二氯磷酸鹽沉澱出。此鹽之一試樣(11.6克)分量次加至硼氫化鈉(9.5克)於工業用加甲醇酒精(250毫升)中之攪拌混合物內。反應混合物於90 - 95°C 加熱3小時。硼氫化鈉(3克)與工業用加甲醇酒精(150毫升)之混合物加入, 並將所得混合物傾緩煮沸二小時。反應混合物之體積減少, 加水並用乙醚萃取產生之混合物。由乙醚萃取物獲得一殘餘物, 殘餘物於甲醇(190毫升)與37 - 40% 甲醛水液(65毫升)之混合物中溶解。產生之溶液與1M亞磷酸鈉水液〔由亞磷酸(9.9克), 碳酸氫鈉(10.1克)與水(120毫升)製備〕混合並添加甲醇(300毫升)。將混合物溫熱且置放16小時。上層澄清液用氨水溶液鹼化並用乙醚萃取。由萃取物獲得一膠, 將其溶於甲醇(100毫升)與甲酸(20毫升)之混合物內且與5% 鈹-木炭(4克 38H ex Johnson Matthey)在氮氣下攪拌3小時。混合物過濾並將濃鹽酸(1.2毫升)加入濾液。溶劑蒸發移

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝 訂

五、發明說明 (66)

除而殘餘物與丙-2-醇、丙-2-醇與甲苯混合物、然後丙-2-醇共沸蒸餾予以獲得一固質，將其鬆釋以乙酸乙酯，過濾收集，用乙酸乙酯沖洗並於真空乾燥獲得6,7-二羥基-1-[1-(4-甲氧基苯基)環丁基-2-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉氫氯化物，熔點85-90℃。

實例 55

硼氫化鈉(共7克)以2.5小時時間分量次加至實例CT15(25克)生成物於正在迴流時間下加熱之工業用加甲醇酒精(300毫升)中之溶液內。加水並用乙醚將混合物萃取。由萃取物獲得一固質，該固質與甲醇(400毫升)與37-40%水甲醛液(213毫升)之混合物混合。亞磷酸鈉之一1M溶液[由亞磷酸(33.6克)與碳酸氫鈉(34.4克)與水(410毫升)製備]加入並將混合物於90-95加熱℃4小時。反應混合物之體積減少並用氫水溶液使混合物鹼化且用乙醚萃取。由萃取物獲得一油狀物，此溶於乙醇(270毫升)且於迴流溫度之氮氣圍下與濃縮之鹽酸(270毫升)加熱30分鐘。混合物冷卻並加於冰與氫水溶液混合物內，用乙醚萃取之。由萃取物獲得一殘餘物，此於矽石上使用一4:96甲醇與二氯甲烷混合物作淘洗液藉急驟層析術使殘餘物純化。含有所需生成物之分量處理以乙醚性草酸溶液獲得一膠，此用甲醇與乙酸乙酯之混合物予以結晶獲得7-羥-6-甲氧基-2-甲基-1-(1-苯基環丁基)-1,2,3,4-四氫異喹啉1.4草酸鹽(熔點132-133℃)。

實例 56

五、發明說明(67)

2'-溴-4',5'-二甲氧基苯基乙腈(136.8克)與1,3-二溴丙醇(58.7毫升)於二甲基亞砜(300毫升)內之溶液於24-25℃氮氣下以2小時時間逐滴加至氫氧化鉀半水合物粉(150克)與18-Crown-6(2克)於二甲基亞砜(700毫升)中之攪拌混合物內。攪拌多繼續二小時，然後添加水與冰之混合物。產生之混合物用二氯甲烷萃取。由萃取物獲得一殘餘物，此用乙醚予以結晶。此結晶物質之一試樣(67.2克)於迴流溫度氫氧化鉀半水合物(32.5克)於丙醇(600毫升)內之溶液加熱7天。溶劑移除，而殘餘物分配於水與乙酸乙酯之間。由乙酸乙酯層獲得1-(2-溴-4,5-二甲氧基苯基)環丁烷羧醯胺，其於迴流溫度下與氫氧化鉀(30克)及水(300毫升)加熱3天。混合物用與乙酸乙酯沖洗並將水液層酸化且用乙醚萃取。所得酸溶於乙酸乙酯(80毫升)而使該溶液與4-苯甲基氧基-3-甲氧基苯乙基胺(10.8克)在乙酸乙酯(320毫升)中之溶液混合。有一鹽沉澱出，此在氮氣下於195℃加熱2小時並於205℃加熱30分鐘。反應混合物冷卻，而產生之玻璃狀物於迴流溫度下與氧氯化磷(22毫升)及乙腈(200毫升)加熱4小時。反應混合物加於冰與氨水溶液之混合物內。混合物用乙醚萃取。由乙醚萃取物獲得一殘餘物，其一試樣(5.9克)用乙醚消化。添加乙醚性草酸溶液獲得一固質，此用氫氧化鉀之甲醇溶液鹼化並分配於水與乙醚之間。由乙醚層收穫一殘餘物，藉及驟層析術使其純化獲得一膠，此與冰醋酸(20毫升)及甲醇(10毫升)於0℃氮氣下攪拌同時將氧硼氫

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

修正

補充

本85年10月

五、發明說明(68)

化鈉(共0.8克)分量次加入。然後於20 - 25℃攪拌混合物16小時，加於氫氧化鉀水液內並用乙醚萃取。由萃取物獲得一殘餘物(3.1克)，此與甲醇(300毫升)、37-40%甲醛水液(26毫升)及1M亞磷酸鈉水液〔由亞磷酸(4.05克)、碳酸氫鈉(4.1克)與水(50毫升)製備〕混合並讓混合物置放3天。溶劑在小於50℃時蒸發去除，然後將殘餘物加於冰與氨水溶液之混合物內並用乙醚萃取。由萃取物獲得一殘餘物，將其溶於乙醇(35毫升)內並用濃鹽酸(35毫升)在氮氣下處理。混合煮沸30分鐘，冷卻，加於冰與氨水溶液之混合物內並用乙酸乙酯萃取。由萃取物獲得一殘餘物，藉急驟層析術純化獲得1-[1-(2-溴-4,5-二甲氧基苯基)環丁基]-7-羥基-6-甲氧基-2-甲基1,2,3,4-四氫異喹啉，熔點154 - 157℃。

V 實例 57

將實例41之生成物(4克)於80℃溶於水。溶液用氨水溶液鹼化並用乙酸乙酯萃取。由萃取物獲得一殘餘物，此於乙酸(40毫升)中溶解。溶液冷卻至0℃並添加乙酸酐(20毫升)然後70%硝酸(1.4毫升)、乙酸(30毫升)與乙酸酐(20毫升)之混合物。混合物保持於5℃40分鐘，然後加於碳酸氫鈉水液內並在用乙酸乙酯萃取前留置一小時。由萃取物獲得一殘餘物，此藉急驟層析術純化獲得一固質，後者溶於乙酸乙酯內。添加乙醚性草酸溶液獲得一固質，鬆釋以熱乙酸乙酯獲得7-羥基-2-甲基-6-硝基-1-(1-苯基環丁基)-1,2,3,4-四氫異喹啉草酸鹽，熔點172 - 173℃。

發明說明 (69)

修正

補充

87年(08)月

(分解)。

✓ 實例 58

次氯酸鈉溶液 (11毫升-8%有效氯) 於 0℃ 加至自由鹼基形式之實例 41 生成物 (2克)、冰醋酸 (25毫升)、水 (20毫升) 與濃鹽酸 (20毫升) 之混合物內。添加冰醋酸 (25毫升) 與濃鹽酸 (20毫升)，繼以更多 (8毫升) 之上述次氯酸鈉溶液。混合物攪拌 20 分鐘並添加超量之固體間亞硫酸氫鈉。混合物用氫氧化鈉水液鹼化並用乙醚萃取。由萃取物獲得一殘餘物，此溶於乙醚內。添加乙醚性草酸溶液獲得 6, 8 - 二氯 - 7 - 羥基 - 2 - 甲基 - 1 - (1-苯基環丁基) - 1, 2, 3, 4 - 四氫異喹啉 1.5 草酸鹽，熔點 120℃ (分解)。

✓ 實例 59

1-苯基環丁烷羰基氯化物 (19.45克) 於二氯甲烷 (100 毫升) 內之溶液於 10-13℃ 以 20 分鐘添加於 3-氯-4-甲氧基苯乙基胺 (18.55克) 與三乙基胺 (30 毫升) 在二氯甲烷 (300 毫升) 之溶液內。混合物於 20 - 25℃ 攪拌 3 小時並置放 3 天。加水並分離並用 2N 鹽酸然後用 1N 氫氧化鈉水液沖洗有機層。由有機層獲得一膠 (32.89克)，其與二甲苯 (390 毫升) 與氧氯化磷 (76.8 毫升) 在迴流溫度下加熱十小時。反應混合物分量次加至氫氧化鉀水液與冰之攪拌混合物內。溫度保持低於 85℃。甲苯於 80℃ 左右加入以溶解沉積之油狀物。有機層予分離獲得一油狀物，此用丙 - 2-醇予以再結晶。結晶之固質 (10克) 溶於乙醇 (200 毫升) 內並添加硼氫化鈉 (2克) 同時暖熱。於 40 分鐘之後，溶劑予移除並

五、發明說明(70)

修正

補充

82年(9)月

用水處理殘餘物且用乙醚萃取獲得一殘餘物，此於迴流溫度下與硼氫化鈉(共8克)及丙-2-醇(100毫升)加熱總共7小時。混合物予冷卻，並添加水然後稀鹽酸然後氫氧化鈉水液。混合物用乙醚萃取。由乙醚萃取物獲得6-氯-7-甲氧基-1-(1-苯基環丁基)-1, 2, 3, 4-四氫異喹啉，將其一部份(8.78克)溶於甲醇(100毫升)內並處理以苯偶酰基-L-酒石酸(10.08克)於甲醇(50毫升)中之溶液內。溶劑於40°C/40mm汞柱去除留下70毫升。添加乙醚直至看見些微之沉澱止而將混合物暖熱獲得一澄清之溶液。冷卻時有一固質沉澱出，其藉過濾而分離。濾液用氫氧化鈉水液鹼化並用乙醚萃取。由萃取物獲得一油，此於甲醇內用苯偶酰基-D-酒石酸(7.12克)並藉乙醚之添加沉澱出一固質。將後者固質之一試樣(2.9克)與碳酸氫鈉(0.35克)於甲醇(50毫升)內攪拌並添加1M亞磷酸鈉溶液〔由亞磷酸(2.55克)、碳酸氫鈉(2.61克)與水(31毫升)製備〕及37-40%甲醛水液(16毫升)。加甲醇(50毫升)並置放16小時，鹼化以氯水溶液且用乙醚萃取。由萃取物獲得一殘餘物，於冰醋酸(20毫升)將其溶解並於氮氣下添加48%氫溴酸(20毫升)。混合物加熱於100°C 16小時然後於迴流溫度下6.5小時，冷卻，加入冰與氯水溶液之混合物並用乙酸乙酯萃取。由萃取物獲得一殘餘物，藉急驟層析術純化獲得(-)-6-氯-7-羥基-2-甲基-1-(苯基環丁基)-1, 2, 3, 4-四氫異喹啉(熔點73-75°C)，旋光率 α_D 為-139.8°。

實例 60

五、發明說明 (71)

修正

補充

本82年10月9日

1-[1-(2-溴苯基)環丁基]-6, 7-二甲氧基-1, 2, 3, 4-四氫喹啉 (15.7 g, 製備如類似實例RB1所述方式) 溶於於乙醚 (1100毫升) 並用苯偶醌基-L-酒石酸於乙醚 (98毫升) 內之 0.4M 溶液處理。一固質沉澱出, 將其過濾收集而且於真空乾燥。此固質 (10.5克) 之一部分溶於沸騰甲醇 (350毫升) 中。溶液讓其置放 2 日並過濾收集 (-)-[1-(2-溴苯基)環丁基]-6, 7-二甲氧基-1, 2, 3, 4-四氫異喹啉苯偶醌基-L-酒石酸酯及用甲醇再結晶。此鹽之更多試樣從各母澄清液獲得, 由之該固質藉蒸除溶劑並用甲醇使殘餘物再結晶而沉澱。該鹽 (熔點 174 - 175°C (分解) 之旋光率 α_D 為 -57.6° 至 -61.9°。

(-)-[1-(2-溴苯基)環丁基]-6, 7-二甲氧基 1, 2, 3, 4-四氫異喹啉 (1.85克) [由苯偶醌基-(L)-酒石酸鹽 (3.7克) 釋出]、乙腈 (60毫升)、37 - 40% 甲醛水液 (1.8毫升) 與氫硼氫化鈉 (0.46克) 之混合物攪拌 15 分鐘, 然後用冰醋酸中和而且多攪拌 45 分鐘。藉經由蒸發將混合物濃縮且用稀氫氧化鈉水液鹼化至 pH 12。混合物萃取以乙酸乙酯, 由萃取物收穫一膠, 藉急驟層析術使用 1: 2 乙酸乙酯與石油醚混合物作淘洗液純化獲得 (-)-1-[1-(2-溴苯基)環丁基]-6, 7-二甲氧基-2-甲基-1, 2, 3, 4-四氫異喹啉, 旋光率 α_D 為 -33.6°。收率為 1.6 克。

(-)-1-[1-(2-溴苯基)環丁基]-6, 7-二甲氧基-2-甲基-1, 2, 3, 4-四氫異喹啉 (1.46克)、48% 氫溴酸水液 (20毫升) 與冰醋酸 (20毫升) 之混合物加熱於迴流溫度下 5 小時。

五、發明說明(72)

修正

補充

本82年()月()日

溶劑蒸發移除並丙-2-醇重複共沸蒸餾將殘餘物乾燥。殘餘物溶於丙-2-醇並用乙醚使其沉澱。所得固質於45℃真空乾燥收穫(+)-1-[1-(2-溴苯基)環丁基]-6,7-二羥基-2-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉氫溴化物[熔點207-209℃(分解)],其旋光率 α_D 為+38.2°。

✓實例 61

1-(2-氯苯基)環丙醇羧基氯化物(25克)在二氯甲烷(100毫升)中之溶液逐滴添加於2-(3-氯-4-甲氧基苯基)乙基胺氫氯化物(23.9克)、三乙基胺(70毫升)與二氯甲烷(400毫升)之劇烈攪拌混合物內,然後攪拌混合物1小時。然後添加超量之6N鹽酸。所得溶液處理以水,乾燥在碳酸鉀上,並將溶劑移除於真空重獲得N-[2-(3-氯-4-甲氧基苯基)乙基]-1-(2-氯苯基)環丙烷羧酰胺,此於氮氣下以熔融態添加至多磷酸酯(365克)內。混合物加熱於100℃ 17小時,然後加入水(600毫升)中並用乙醚(600毫升)沖洗。將20%氨水溶液加入水相內獲得pH8-9。所得沉澱物藉過濾收集,處理以水,乾燥於空氣中並用沸騰之乙晴再結晶獲得1-[1-(2-氯苯基)環丙基]-6-氯-7-甲氧基-3,4-二氫異喹啉,熔點172-176℃。

氯硼氫化鈉(10.7克)於0℃氮氣下添加於1-[1-(2-氯苯基)環丙基]-6-氯-7-甲氧基-3,4-二氫異喹啉(26.7 g,製備如類似上述之方式)、乙酸(185毫升)與甲醇(95毫升)之混合物。讓混合物達於周圍溫度並攪拌22小時。混合物倒在水上,並且添加固體氫氧化鈉(150克)於冰-水(

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明(73)

修正

補充 82年10月17日

500毫升)中者。生成物萃入乙醚之內，然後移除於真空溶劑收穫1-[1-(2-氯苯基)環丙基]-6-氯-7-甲氧基-1, 2, 3, 4-四氫異喹啉膠。

該膠、甲醇(2700毫升)之混合物、1M亞磷酸氫鈉[690毫升，由亞磷酸(56.6克)與碳酸氫鈉(57.9克)製備]與37-40%甲醛水液(360毫升)之混合物溫熱至60℃然後於周圍溫度攪拌64小時。甲醇於真空下移除，然後將氫氧化鉀(50克)在水(500毫升)中之溶液然後乙酸乙酯(500毫升)加入所產生之懸浮水液內。有機層於碳酸鉀上乾燥並將溶劑移除於真空下獲得一膠，用乙晴使其結晶化獲得1-[1-(2-氯苯基)環丙基]-6-氯-7-甲氧基-2-甲基-1, 2, 3, 4-四氫異喹啉。收量為18.15克。

1-[1-(2-氯苯基)環丙基]-6-氯-7-甲氧基-2-甲基-1, 2, 3, 4-四氫異喹啉(18.0克)在乙酸(150毫升)及48%氫溴酸水液(150毫升)內之混合物於迴流溫度及氫氣下加熱220分鐘。溶劑於真空移除，而殘餘物與丙-2-醇共沸蒸餾予以乾燥並用丙-2-醇予以結晶收穫1-[1-(2-氯苯基)環丙基]-6-氯-7-羥基-2-甲基-1, 2, 3, 4-四氫異喹啉氫溴化物(18.56克)，熔點240℃(分解)。

V 實例 62

1-[1-(2-氯苯基)環丙基]-6-氯-7-羥基-2-甲基-1, 2, 3, 4-四氫異喹啉氫溴化物(18克，製備如類似實例61所述方式)分配於氨水溶液與乙酸乙酯之間。乙酸乙酯於真空下移除而殘餘物藉非對稱製備性高性能液體層析術在一用

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(74)

修正

補充

本發明於2007年10月17日

己烷與乙醇之97:3混合物淘洗之Chiralcel OD柱分離成二分量。分量1溶於丙-2-醇內並用稍超量之48%氫溴酸水液處理。所得固質藉過濾收集並乾燥獲得(+)-1-[1-(2-氯苯基)環丙基]-6-氯-7-羥基-2-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉氫溴化物,旋光率 α_D 為 $+2.38^\circ$ 。收量為7.88克,熔點 250°C (分解)。

✓ 實例 63

1-[1-(2-氯苯基)環丙基]-6-氯-7-羥基-2-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉氫溴化物(1克,製備如類似實例61所述方式)在乙酸乙酯(30毫升)中之溶液混以順丁烯二酸(0.24克)在乙酸乙酯(8 ml)中之溶液並將混合物溫熱形成一溶液。溶液冷卻收穫1-[1-(2-氯苯基)環丙基]-6-氯-7-羥基-2-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉順丁烯二酸酯,熔點 $183 - 184^\circ\text{C}$ 。收量0.9克。

✓ 實例 64

1-[1-(2-氯苯基)環丁基]-6-氯-7-羥基-2-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉(8.0克,由實例24所述者製備之鹽釋出)藉非對稱高性能液體層析術在一用80:20之己烷與乙醇混合物淘洗之Chiralcel OD柱上予以溶解。藉移除分量1中溶劑而形成之殘餘物予溶於丙-2-醇內並處理以48%氫溴酸水液收穫(+)-1-[1-(2-氯苯基)環丁基]-6-氯-7-羥基-2-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉氫溴化物,其旋光率 α_D 為 $+9.64^\circ$,熔點 $242 - 245^\circ\text{C}$ (分解)。收量3.63克。

實例 65

五、發明說明 (75)

6-氯-7-甲氧基-1-(1-苯基環丁基)-1, 2, 3, 4-四氫異喹啉 (1.38克, 製備如類似實例 59 所述方式) 溶於丙酮 (50 毫升) 並用無水碳酸鉀 (1.16克) 及丙烯基碘化物 (0.78克) 攪拌一小時。混合物過濾而濾液予濃縮並分配於水與乙醚之間。由乙醚層獲得一油狀物, 此於二氯甲烷 (30 毫升) 內吸收並冷卻至 -70°C 。逐滴添加硼三溴化物在二氯甲烷 (11 毫升) 中之 1M 溶液並讓混合物溫熱至周圍溫度。於二小時後, 混合物冷卻至 -60°C 並謹慎添加甲醇 (30 毫升)。各溶劑予移除並於甲醇中用木炭將殘餘物脫色。移除溶劑獲得一殘餘物, 用丙-2-醇與乙醚之混合物使其再結晶獲得 2-丙烯基-6-氯-7-羥基-1-(1-苯基環丁基)-1, 2, 3, 4-四氫異喹啉氫溴化物, 熔點 $194 - 196^{\circ}\text{C}$ 。

實例 66

1-[1-(4-氯苯基)環丁基]-6, 7-二甲氧基-1, 2, 3, 4-四氫異喹啉 (7.29克, 製備如實例 50 所述)、碘乙烷 (1.76 毫升)、無水碳酸鉀 (5.52克) 與丙酮 (100 毫升) 之混合物於迴流溫度之下加熱 16 小時。反應混合物過濾並將溶劑蒸除獲得一殘餘物, 此用 9: 1 之石油乙醚與三乙基胺之混合物消化。溶液過濾並移除溶劑獲得一殘餘物。此殘餘物之一試樣 (4 克) 於迴流溫度下在氮氣圍中與冰醋酸 (40 毫升) 及 48% 氫溴酸 (40 毫升) 加熱 20 小時。去除溶劑獲得一殘餘物, 此與工業用加甲醇酒精, 然後用丙-2-醇, 最後用甲苯與丙-2-醇之混合物共沸蒸餾予以乾燥獲得一固質, 後者用丙-2-醇沖洗且乾燥於 80°C 真空下獲得 1-[1-(4-氯

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

裝

五、發明說明 (76)

修正

補充

本8月10日

苯基)環丁基]-2-乙基-6, 7-二羥基-1,2,3,4-四氫異喹啉
氫溴化物，熔點 $213 - 215^{\circ}\text{C}$ 。

實例 67

1-[1-(4-氯苯基)環丁基]-6,7-二甲氧基-1,2,3,4-四
氫異喹啉 (7.29克，製備如實例50所述)、丙烯基溴 (2.66
克)、無水碳酸鉀 (5.52克)與丙酮 (100毫升)之混合物於
迴流溫度下加熱2小時。反應混合物過濾並將溶劑蒸除獲
得一殘餘物，此用9:1之石油醚與三乙基胺之混合物消化
。將溶液自一殘留之焦油傾析，過濾並將溶劑移除獲得一
殘餘物。此殘餘物之一試樣 (3克)於迴流溫度下在氮氣圍
中與冰醋酸 (50毫升)及48%氫溴酸 (50毫升)加熱7小時。
反應混合物加至冰/水內並於氮下緩慢添加超量之氨水溶
液。產生之混合物用乙酸乙酯萃取。有機層蒸發而殘餘物
溶於乙酸乙酯內。添加草酸在乙酸乙酯中之溶液獲得2-丙
烯基-1-[1-(4-氯苯基)環丁基]-6,7-二羥基-1,2,3,4-四
氫異喹啉草酸鹽 [熔點 85°C (分解)]，此於空氣中乾燥。

✓ 實例 68

1-(2-溴苯基)環丁烷羰基氯化物 (9.4 克)添加於4-苯
甲基氧基-3-甲氧基苯乙基胺 (8克)與三乙基胺 (3.15克)在
乙酸乙酯 (50毫升)及四氫呋喃 (50毫升)中之溶液內。混合
物攪拌二天，添加2M氫氧化鉀水液 (50毫升)加並將混合
物攪拌20分鐘。水液層分離並用乙酸乙酯萃取。萃取物用
1M鹽酸與鹽水沖洗而獲得一油狀物，此溶於乙腈 (180毫升
)內。氧氯化磷 (12毫升)加入並於迴流溫度下將混合物加

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

300889

A6

B6

五、發明說明(77)

修正

補充

8月10日

熱2.5小時。混合物冷卻並加於濃氨水溶液(100毫升)與水(100毫升)之混合物內而混合物攪拌10分鐘並用乙酸乙酯萃取。由萃取物收穫一油狀物，用乙醚鬆釋之並用環己烷使所得固質再結晶獲得7-苯甲基氧基-1-[1-(2-溴苯基)環丁基]-6-甲氧基-3,4,-二氫異喹啉(熔點115-116°C)。此物質之一試樣(3.1克)在甲醇(16毫升)與乙酸(35毫升)內者用氯硼氫化鈉(1克)處理之。混合物攪拌16小時，用水稀釋，用50%氫氧化鈉水液鹼化且用乙醚萃取。由萃取物獲得一殘餘物，此於乙腈(115毫升)內溶解，然後添加37-40%甲醛水液(3.2毫升)及氯硼氫化鈉(0.83克)。混合物攪拌15分鐘，然後用乙酸中和且攪拌45分鐘。於濃度之後，添加2M氫氧化鈉水液而混合物用乙酸乙酯萃取。由萃取物獲得7-苯甲基氧基-1-[1-(2-溴苯基)環丁基]-6-甲氧基-2-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉，其一試樣(3克)混以乙醇(70毫升)及濃鹽酸(70毫升)而混合物於迴流溫度下加熱45分鐘。溶劑蒸除而殘餘物與丙-2-醇共沸蒸餾予以乾燥。將乾燥之殘餘物懸浮於丙-2-醇(20毫升)中並過濾混合物。濾液於甲醇中用木炭脫色。自由鹼基藉乙醚鹼化而釋出並溶於乙醚內。去除乙醚獲得1-[1-(2-溴苯基)環丁基]-7-羥基-6-甲氧基-2-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉(熔點48-51°C)，此乾燥於真空(約0.1 mm汞柱)四小時。

✓ 實例 69

將7-苯甲基氧基-1-[1-(2-氯苯基)環丁基]-6-甲氧基-1,2,3,4-四氫異喹啉之氫氯化物鹽(2.75克，製備如類似

五、發明說明 (78)

修正

補充

本發明(108)頁

實例 RB25 所述方式)、甲醇 (50 毫升) 與 37-40% 甲醛水液 (3 毫升) 之混合物冷卻至 10°C 並添加氰硼氫化鈉 (1.52 克)。混合物攪拌 24 小時並將各溶劑蒸發去除。殘餘物分配於乙酸乙酯與稀氫氧化鈉水液之間。由有機層獲得一膠，將其溶於甲醇 (25 毫升) 及濃鹽酸 (25 毫升) 內且於迴流溫度下加熱 1 小時。各溶劑蒸除且將殘餘物分配於乙醚與飽和碳酸氫鈉水液之間。由乙醚層收穫一殘餘物，此溶於丙-2-醇 (100 毫升) 及 48% 氫溴酸水液 (5 毫升) 內。將溶劑蒸除並使殘餘物結晶，然後用丙-2-醇再結晶獲得 1-[1-(2-氯苯基)環丁基]-7-羥基-6-甲氧基-2-甲基-1, 2, 3, 4-四氫異喹啉氫溴化物，熔點 148 - 150°C。

實例 70

7-苯甲基氧基-6-甲氧基-[1-(2-氯苯基)-3,3-二甲基環丁基]-1,2,3,4-四氫異喹啉 (6.1 克，製備如實例 RC23 所示)、甲醇 (50 毫升) 與濃鹽酸 (50 毫升) 之混合物加熱於迴流溫度下 20 小時。混合物冷卻而使體積減少 25%。使 7-羥基-6-甲氧基-[1-(2-氯苯基)-3,3-二甲基環丁基]-1,2,3,4-四氫異喹啉 [熔點 163-165°C (分解)] 結晶且予過濾收集。

7-羥基-6-甲氧基-[1-(2-氯苯基)-3,3-二甲基環丁基]-1,2,3,4-四氫異喹啉 (3.7 克)、甲醇 (50 毫升) 與 37-40% 甲醛水液之混合物冷卻 5°C。添加氰硼氫化鈉 (1.4 克) 且攪拌混合物 1.5 小時。各溶劑蒸除而殘餘物分配於水與二氯甲烷之間。有機層用氨水溶液然後用鹽水沖洗，乾燥並蒸發溶劑獲得一膠，此溶於丙-2-醇內。添加 48% 氫溴酸

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (79)

修正

補充

本發明(明書)日

水液獲得 7-羥基-6-甲氧基-2-甲基-1-[1-(2-氯苯基)-3,3-二甲基環丁基]-1,2,3,4-四氫異喹啉氫溴化物，熔點 $202-204^{\circ}\text{C}$ (分解)。

✓ 實例 71

於 0°C 將氰硼氫化鈉 (0.8克) 添加於 7-苯甲基氧基-6-甲氧基-1-[1-(2-甲基硫基苯基)環丁基]-3,4-二氫異喹啉 (2.8克，製備如實例 CA32 所述)、乙酸 (20毫升) 與甲醇 (10毫升) 之混合物內並於周圍溫度攪拌 60 小時。混合物傾於水 (300毫升) 上並用二氯甲烷萃取。有機層用氫水溶液 (100毫升) 然後用鹽水 (100毫升) 沖洗，並於過量硫酸鎂上乾燥。溶劑蒸除收穫一膠。該膠溶解於丙-2-醇內並用 48% 氫溴酸水液處理。蒸發溶劑收穫一固質，此鬆釋以石油醚 (沸點 $60-80^{\circ}\text{C}$)，然後過濾分離獲得 7-苯甲基氧基-6-甲氧基-1-[1-(2-甲基硫基苯基)環丁基]-1,2,3,4-四氫異喹啉。

7-苯甲基氧基-6-甲氧基-1-[1-(2-甲基硫基苯基)環丁基]-1,2,3,4-四氫異喹啉 (1.89克)、37% 甲醛水液 (3毫升)、甲醇 (30毫升) 與氰硼氫化鈉 (0.5克) 之混合物於周圍溫度攪拌 24 小時。混合物傾於水 (100毫升) 上並用二氯甲烷 (300毫升) 萃取。萃取物用稀氫水溶液沖洗獲得一殘餘物，此溶解於丙-2-醇內且用 48% 氫溴酸水液處理。溶劑蒸除收穫 7-苯甲基氧基-6-甲氧基-2-甲基-1-[1-(2-甲基硫基苯基)環丁基]-1,2,3,4-四氫異喹啉，其使用時無需進一步純化。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

約

五、發明說明(80)

修正

補充

1971年10月

7-苯甲基氧基-6-甲氧基-2-甲基-1-[1-(2-甲基硫基苯基)環丁基]-1,2,3,4-四氫異喹啉(1.7克)與48%氫溴酸水液(15毫升)及冰醋酸(15毫升)加熱於迴流溫度下2小時。各溶劑於真空蒸除而殘餘物與丙-2-醇共沸蒸餾乾燥之。然後將殘餘物溶於丙-2-醇內，用木炭脫色並將溶劑蒸發收穫6, 7-二羥基-2-甲基-1-[1-(2-甲基硫基苯基)環丁基]-1,2,3,4-四氫異喹啉氫溴化物(1.1克)。

實例 72

7-苯甲基氧基-6-甲氧基-1-[1-(4-三氟甲氧基苯基)環丁基]-1,2,3,4-四氫異喹啉(4.1克，製備如類似實例RC18所述方式)、37-40%甲醛水液(4.4毫升)、乙腈(90毫升)與氫硼氫化鈉(2.32克)之混合物攪拌於5℃15分鐘，然後中和以冰醋酸並多攪拌16小時。混合物傾入稀氫氧化鈉水液並用乙酸乙酯萃取。由萃取物收穫一膠，此溶於乙醚內並處理以氯化氫獲得7-苯甲基氧基-6-甲氧基-2-甲基-1-[1-(4-三氟甲氧基苯基)環丁基]1,2,3,4-四氫異喹啉之氫氯化物鹽。

7-苯甲基氧基-6-甲氧基-2-甲基-1-[1-(4-三氟甲氧基苯基)環丁基]-1,2,3,4-四氫異喹啉氫氯化物(2.94克)、工業用加甲醇酒精(65毫升)與濃鹽酸(65毫升)之混合物加熱於迴流溫度下45分鐘。混合物濃縮之且與丙-2-醇共沸蒸餾予以乾燥。殘餘物溶於乙醚內並處理以一當量之草酸收穫7-羥基-6-甲氧基-2-甲基-1-[1-(4-三氟甲氧基苯基)環丁基]-1,2,3,4-四氫異喹啉草酸鹽，此用乙腈予結

五、發明說明 (81)

修正
本頁(3月)日
補充

晶。

實例 73

(2-甲氧基苯基)乙腈(147克)與1, 2-二溴甲烷(168毫升)在二甲基亞砜(250 毫升)中之混合物於25℃以1小時時間加至氫氧化鉀粉(250克)與18-Crown-6(5克)於二甲基亞砜(1200毫升)中之攪拌懸浮液內。攪拌予持續20小時。加水(1200毫升)並用乙醚萃取混合物獲得一粗油狀物, 此經蒸餾(沸點102℃ / 0.25)予純化獲得1-(2-甲氧基苯基)環丙烷碳腈。

1-(2-甲氧基苯基)環丙烷碳腈(24克)於迴流溫度下與10% 氫氧化鉀水液(150毫升)加熱20小時。冷卻後, 溶液用甲苯然後用乙醚沖洗。水液層用超量鹽酸酸化之獲得1-(2-甲氧基苯基)環丙烷羧酸。

1-(2-甲氧基苯基)環丙烷羧酸(19 克)與亞硫酰氯(30 毫升)於迴流溫度下輕緩加熱2小時。溶劑蒸發收穫1-(2-甲氧基苯基)環丙烷羧基氯化物。

1-(2-甲氧基苯基)環丙烷羧基氯化物(16克)在乙酸乙酯(50 毫升)中之溶液添加於4-苯甲基氧基-3-甲氧基苯基乙基胺氫氯化物(22.3 克)在乙酸乙酯(250毫升)與三乙基胺(30 毫升)中之攪拌溶液內。混合物攪拌3天然後加水。有機層用5M HCl然後用水然後用2M氫氧化鈉水液沖洗, 並且於硫酸鈉上乾燥。蒸發後收穫N-[2-(4-苯甲基氧基-3-甲氧基苯基)乙基]-1-(2-甲氧基苯基)環丙烷醇羧醯胺。

N-[2-(4-苯甲基氧基-3-甲氧基苯基)乙基]-1-(2-甲

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(82)

修正

補充

58年10月

氧基苯基)環丙烷羧醯胺(30.3克)在乙晴(450毫升)與磷醯基氯化物(50毫升)之混合物加熱於迴流溫度下80分鐘。溶劑於低於50℃之真空蒸發而殘餘物用乙酸乙酯洗，然後與乙酸乙酯(300毫升)及冰冷之5%氨水溶液(200毫升)攪拌10分鐘。有機層乾燥於碳酸鉀上並將溶劑蒸除獲得7-苯甲基氧基-6-甲氧基-1-[1-(2-甲氧基苯基)環丙基]-3,4-二氫異喹啉。

氰硼氫化鈉(7.4克)添加於7-苯甲基氧基-6-甲氧基-1-[1-(2-甲氧基苯基)環丙基]-3,4-二氫異喹啉(23.3克)、乙酸(125毫升)與甲醇(65毫升)之以冰/水冷卻之攪拌混合物內。在周圍溫度下16小時之後，將混合物加入氫氧化鈉(110克)及冰內。將生成物萃入乙醚內而有機層於碳酸鉀上乾燥並蒸發去除溶劑獲得一固質。該固質(16.9克)於工業用加甲醇酒精(1800毫升)內與1M亞磷酸氫鈉[340毫升，由亞磷酸(27.9克)與碳酸氫鈉(28.5克)製備]及37-40%甲醛水液(180毫升)攪拌3天。於真空將溶液濃縮至200毫升之體積並於水(200毫升)中用碳酸鉀(40克)鹼化。混合物萃取以乙醚並將溶劑移離萃取物獲得一膠，此與工業用加甲醇酒精然後與丙-2-醇共沸蒸餾純化收穫7-苯甲基氧基-6-甲氧基-1-[1-(2-甲氧基苯基)環丙基]-2-甲氧基-1,2,3,4-四氫異喹啉，後者於迴流溫度下與乙醇(200毫升)及濃鹽酸(200毫升)加熱30分鐘。溶劑於真空下移除獲得一固質，此與丙-2-醇共沸蒸餾予以乾燥收穫一殘餘物，後者溶於乙晴(200毫升)內。加乙酸乙酯(450毫升)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明(83)

修正

補充

87.10.1日

，並將混合物煮沸。傾析溶液並於真空蒸發獲得一殘餘物，此用冷乙酸乙酯鬆釋。由濾液沉積出更多之結晶固質，此藉過濾收集，於乙酸乙酯內沖洗並乾燥。所收穫生成物為 7-羥基-6-甲氧基-1-[1-(2-甲氧基苯基)環丙基]-2-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉氫氯化物，熔點 118℃。

實例 74

7-苯甲基氧基-1-[1-(2-氯苯基)環丙基]-6-甲氧基-1,2,3,4-四氫異喹啉氫溴化物(5克，製備如實例 RC14 所述)、甲醇(100毫升)與 37% 甲醛水液(5毫升)之混合物冷卻至 10℃。添加硼氫化鈉(2.5克)並於周圍溫度將混合物攪拌 2 小時。甲醇於真空中蒸發，而殘餘物分配於稀氫氧化鈉水液(100毫升)與乙醚(2x100毫升)之間。由有機層收穫一油狀物，此溶解於甲醇(25毫升)與濃鹽酸(25毫升)內且於迴流溫度下加熱 2 小時。溶劑於真空下移除而將殘餘物溶於熱乙醇內，脫色，過濾，並將溶劑蒸發。產生之固質用乙醚沖洗，乾燥，然後分配於乙酸乙酯與濃氨水溶液之間。由有機層收穫一油狀物，此物溶於甲醇內。添加 48% 氫溴酸水液並於迴流溫度下將混合物加熱 2 小時。將各溶劑蒸發移除收穫一固質，用乙醇使其再結晶。該固體殘餘物用乙醚沖洗並乾燥於 50℃ 真空下獲得 1-[1-(2-氯苯基)環丙基]-7-羥基-6-甲氧基-2-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉氫溴化物，熔點 150-153℃。收量 2.95 克。

實例 75

7-苯甲基氧基-1-[1-(2-氯苯基)環丙基]-6-甲氧基-1,

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

做

五、發明說明(84)

修正

本發明

2,3,4-四氫異喹啉(2.1克,係由類似實例RC14所述方式製備之溴化氫鹽所釋出之自由鹼基)、丙酮(30毫升)、無水碳酸鉀(1.6克)與2-甲氧基乙基溴化物(2.1克)之混合物加熱於迴流溫度下6小時。於周圍溫度再多16小時之後添加碳酸鉀(3克)及2-甲氧基乙基溴化物(2.22克)並繼續加熱6小時。混合物過濾,殘餘物沖洗以丙酮,而溶劑於真空移離濾液以收穫7-苯甲基氧基-1-[1-(2-氯苯基)環丙基]-6-甲氧基-2-(2-甲氧基乙基)-1,2,3,4-四氫異喹啉油狀物。

該油狀物、乙醇(25毫升)與濃鹽酸(25毫升)之混合物於迴流溫度下加熱30分鐘。溶劑於真空移除,而殘餘物與乙醇共沸蒸餾予以乾燥。所得殘餘物鬆釋以乙酸乙酯而獲得一固質,此藉過濾予以收集,用乙酸乙酯沖洗並於40℃真空乾燥獲得1-[1-(2-氯苯基)環丙基]-7-羥基-6-甲氧基-2-(2-甲氧基乙基)-1,2,3,4-四氫異喹啉(1.5克),熔點115-120℃。

實例 76

於迴流溫度下將7-苯甲基氧基-1-[1-(2-氯苯基)環丙基]-6-甲氧基-1,2,3,4-四氫異喹啉(2.83克,自以類似實例RC14所述方式製備之氫溴化物鹽釋出)、丙酮(40毫升)、無水碳酸鉀(5.5克)與2-溴乙醇(3.6毫升)之混合物加熱18小時。過濾該混合物,用丙酮沖洗各固質,並於真空移除濾液溶劑獲得7-苯甲基氧基-1-[1-(2-氯苯基)環丙基]-2-(2-羥基乙基)-7-甲氧基-1,2,3,4-四氫異喹啉油狀物。

於迴流溫度下將油、乙醇(30毫升)與濃鹽酸(30毫升)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(85)

修正
補充本87年(0)月()日
2

之混合物加熱30分鐘。於真空移除溶劑，而殘餘物與乙醇及甲苯之混合物共沸蒸餾予以燥乾。所得膠用沸騰之乙酸乙酯消化，且於45℃真空將殘餘物乾燥獲得一固質，此予過濾收集並用乙酸乙酯沖洗。所得固質溶於溫水中並添加稍超量之氨水溶液鹼化所得溶液收穫一固質，此予溶於乙酸乙酯內。所得溶液於硫酸鎂上乾燥且於真空移除溶劑獲得一膠，後者於冷卻時形成玻璃。生成物為1-[1-(2-氯苯基)環丙基]-7-羥基-2-(2-羥基乙基)-6-甲氧基-1, 2, 3, 4-四氫異喹啉(0.76克)，熔點65 - 70℃。

實例 77

1-[1-(2-氯苯基)環丙基]-7-羥基-6-甲氧基-2-甲基-1, 2, 3, 4-四氫異喹啉自由鹼基(製備自實例74所述之鹽)藉製備性非對稱高性能液體層析術在一Chiracel AD柱上淘洗以9:1之己烷與乙醇混合物予以溶解。溶劑於真空移離分量1而殘餘物用48%氫溴酸水液處理。於真空將水蒸發而殘餘物與丙-2-醇共沸蒸餾予以乾燥。所得固質用石油醚(沸點60-80℃)乾燥，過濾收集並於真空乾燥收穫(+) 1-[1-(2-氯苯基)環丙基]-7-羥基-6-甲氧基-2-甲基-1, 2, 3, 4-四氫異喹啉氫溴化物，旋光率 α_D 為+14.6°，熔點154-157℃。

V 實例 78

6,7-二甲氧基-1-[1-(4-聯苯基)環丁基]-1,2,3,4-四氫異喹啉氫氯化物(3.5克，製備如實例RC20所述)、甲醇(50毫升)、37%甲醛水液(5毫升)與氰硼氫化鈉(2.08克)

五、發明說明(86)

修正
82年(四)月
補充

之混合物攪拌於周圍溫度24小時。各溶劑於真空中移除，且將殘餘物於分配於氫氧化鈉水液與乙醚之間。各乙醚萃取物於硫酸鎂上乾燥，過濾溶液並於真空移除溶劑。殘餘物溶於冰醋酸(30毫升)內。48%氫溴酸水液(30毫升)加入，並於迴流溫度之氮氣下加熱混合物6小時。各溶劑於真空移除，而殘餘物用甲醇予再結晶獲得一固質，此固質分配於濃氨水溶液與乙醚之間。各乙醚萃取物用鹽水沖洗，乾燥而且過濾。將乾氯化氫鼓過該濾液收穫6,7-二羥基-2-甲基-1-[1-(4-聯苯基)環丁基]-1,2,3,4-四氫異喹啉氫氯化物(1.1克)，熔點131-135°C(分解)。

√ 實例 79

於0°C氮氣下將1-[1-(2-氯苯基)環丙基]羰基氯化物(16.9克)逐滴添加至2-(4-甲氧基-3-甲基苯基)乙基胺(13克，以類似實例10所述方式製備)及三乙基胺(11.8毫升)在四氫呋喃(200毫升)中之懸浮液內。反應混合物於周圍溫度攪拌16小時，然後傾倒於氫氧化鈉水液上且攪拌1小時。生成物用乙酸乙酯萃取。各萃取物乾燥於硫酸鎂上而溶劑予濃縮獲得N-[2-(4-甲氧基-3-甲基苯基)乙基]-1-(2-氯苯基)環丙烷羰基醯胺，此在使用無需進一步純化。

將醯胺與多磷酸酯在氣仿(170克)中之82% w/w溶液所成混合物輕緩加熱16小時，然後倒入水(1200毫升)中並用乙醚沖洗混合物。水液相藉氨水溶液之添加予以鹼化，而生成物用乙酸乙酯萃取。將各萃取物乾燥並濃縮獲得1-[1-(2-氯苯基)環丙基]-7-甲氧基-6-甲基-3,4-二氫異喹

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(87)

修正

補充

1970年7月

啉固質。收量為14.7克。

氰硼氫化鈉(5.3克)分量次添加於1-[1-(2-氯苯基)環丙基]-7-甲氧基-6-甲基-3,4-二氫異喹啉(14克)於甲醇(70毫升)與乙酸(140毫升)中之溶液內。混合物攪拌1小時，濃縮，然後用氫氧化鈉水液處理殘餘物。所得混合物用乙酸乙酯萃取而各萃取物用鹽水沖洗且於硫酸鎂上乾燥。1-[1-(2-氯苯基)環丙基]-7-甲氧基-6-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉自萃取物結晶出並予過濾收集(6.5克)。

將1-[1-(2-氯苯基)環丙基]-7-甲氧基-6-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉(6.2克)、甲醇(160毫升)與37-40%甲醛水液之混合物攪拌15分鐘。氰硼氫化鈉(5.13克)加入，而混合物再多攪拌10分鐘。反應於是用乙酸中和並攪拌45分鐘。甲醇移除於真空中而殘餘物用氫氧化鈉水液處理。生成物用乙酸乙酯萃取。各萃取物用氨水溶液、水及鹽水沖洗，然後於硫酸鎂上乾燥。濃縮後收穫1-[1-(2-氯苯基)環丙基]-7-甲氧基-2,6-二甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉膠(5.02克)。

該膠(5.02克)、48%氫溴酸水液(120毫升)與冰醋酸(120毫升)之混合物於90-95℃加熱16小時。反應藉氫氧化鈉水液之添加予以中和，而生成物用乙酸乙酯萃取物。各萃取物濃縮並將殘餘物再溶於含有濃鹽酸水液(2毫升)之丙-2-醇(150毫升)中。將該濃縮溶液並與丙-2-醇共沸蒸餾予以乾燥獲得一固質。該固質沖洗以乙酸乙酯並乾燥獲得1-[1-(2-氯苯基)環丙基]-7-羥基-2,6-二甲基-1,2,3,4-

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明(88)

修正
本(10)月/日
完成

-四氫異喹啉氫氯化物。收量為4.5克，熔點159-161°C(分解)。

實例 80

1-[1-(2-氯苯基)環丙基]-7-羥基-2,6-二甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉(2.0克，由實例79所述方法製備之鹽釋出)藉非對稱製備性高性能液體層析術在Chiracel OD柱上淘洗以1:19丙-2-醇與己烷之混合物予以溶解。用在丙-2-醇中之48%氫溴酸水液將分量1轉化成其氫溴化物鹽以收穫(+)-1-[1-(2-氯苯基)環丙基]-7-羥基-2,6-二甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉氫溴化物。該鹽之旋光率 α_D 為+5.6°，熔點170-175°C(分解)。收量為0.8克。

實例 81

氰硼氫化鈉(2.8克)於5°C添加至1-[1-(2,4-二氯苯基)環丙基]-6-氟-7-甲氧基-1,2,3,4-四氫異喹啉氫溴化物(10克，製備如實例RC4所述)、甲醇(100毫升)與37-40%甲醛水液(7.2毫升)之混合物內。該混合物暖至周圍溫度並攪拌1.5小時。溶劑於真空中移除，而殘餘物分配於水與二氯甲烷之間。有機相用濃氫液然後用水沖洗，且於硫酸鎂上乾燥。溶劑於真空中移除以收穫1-[1-(2,4-二氯苯基)環丙基]-6-氟-7-甲氧基-2-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉膠，此於置放時固化。

1-[1-(2,4-二氯苯基)環丙基]-6-氟-7-甲氧基-2-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉(8.5克)、48%溴酸水液(100毫升)與冰醋酸(100毫升)之混合物於迴流溫度下加熱2小時。各

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明(89)

修正

本 1970 年 7 月 2 日
補充

溶劑於真空中移除而殘餘物與丙-2-醇共沸蒸餾予以乾燥。所得固質用丙-2-醇予以再結晶收穫1-[1-(2,4-二氯苯基)環丙基]-6-氯-7-羥基-2-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉氫溴化物(7.2克),熔點235-237°C。

✓ 實例 82

N,N,N',N'-四甲基次乙基二胺(231.4克)於周圍溫度添加於n-丁基鋰(2.5M, 800毫升)在己烷(2.5升)中之溶液內繼於2,3-二氫苯駢[b]呋喃(102克)在己烷(25毫升)中之溶液內。混合物於周圍溫度之氮氣下攪拌5小時。所得懸浮液在氮氣下緩慢加於乾冰(300克)與己烷(500毫升)。於周圍溫度攪拌16小時後,混合物用水(2升)稀釋,並將各層分離。水液層用己烷沖洗,用濃鹽酸予酸化至pH 1,冷卻並過濾收集沉澱物。此用水及二氯甲烷沖洗並於80°C真空乾燥獲得2,3-二氫苯駢[b]呋喃-7-羧酸(39.6克),熔點164-165°C。過濾己烷層,於鈉硫酸鹽上乾燥並濃縮。冷卻時獲得更多之生成物(32.7克),熔點170°C。

硼烷二甲基-硫化物錯合物(60毫升)加於上述酸(70.2克)與四氫呋喃(500毫升)之一攪拌溶液內。混合物攪拌30分鐘,然後將水(200毫升)謹慎加入。四氫呋喃於真空移除。添加水(200毫升)然後添加氫氧化鈉水液。生成物萃入乙醚內,而各萃取物於碳酸鉀上乾燥。溶劑於真空移除以收穫7-羥甲基-2,3-二氫苯駢[b]呋喃(50克)油狀物。

於20°C用亞硫酸氫(50毫升)以10分鐘時間分量次處理上述油狀物(50克)在二氯甲烷(200毫升)中之溶液。將該

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明(90)

修正
本8月10日
補充

溶液溫熱，並於真空移除溶劑獲得7-氯甲基-2,3-二氫苯駢[b]呋喃油狀物，此使用時無需進一步純化。

將氯化鈉(45克)在水(200毫升)中之溶液加於上述油狀物在甲苯(200毫升)中之混合物內。添加溴化物四丁基銨(2克)。混合物於迴流溫度下加熱並劇烈攪拌3小時。置放16小時後，混合物藉木炭之加入而脫色。混合物予過濾，分離，而有機層於硫酸鈉上乾燥。溶劑於真空移除獲得一油狀物(40克)，此於144-160℃/4毫巴蒸餾然後於90-112℃/0.4毫巴予以純化。餾出物與二甲基亞砜(50毫升)與氯化鈉(6克)於90-95℃加熱8小時。然後將混合物加入水中並將生成物萃取入乙醚內。各萃取物於碳酸鉀上乾燥而溶劑於真空中移除獲得一油狀物。

於90-95℃將該油、甲苯(60毫升)、吡啶(2.2毫升)與酞酐(4克)之混合物加熱4小時。將所得溶液冷卻，用10%碳酸鉀水液然後用稀鹽酸沖洗。溶液於是在硫酸鈉上乾燥而溶劑於真空中移除收穫一油狀物。將該油狀物蒸餾(沸點120℃/1毫巴)獲得2,3-二氫苯駢[b]呋喃-7-基乙晴，後者迅速固化(16.97克)。

將固質(16.97克)熔融並溶於二甲基亞砜(100毫升)。添加1,2-二溴乙烷(18毫升)並於20-30℃以1滴/秒將混合物加於固體氫氧化鉀(50克)、二甲基亞砜(150毫升)與18-Crown-6(1.5克)之一攪拌混合物內。混合物多攪拌16小時。添加1,2-二溴乙烷(10毫升)並繼續攪拌8小時。讓混合物於周圍溫度置放16小時。添加1,2-二溴乙烷(8毫升)，

五、發明說明(91)

修正

補充

85年10月7日

攪拌混合物6小時，然後添加更多1,2-二溴乙烷(10毫升)而混合物置放3天。將混合物加於水中而生成物用乙醚萃取。各萃取物乾燥於碳酸鉀上，溶劑於真空中移除，並蒸餾殘餘物(沸點 $120^{\circ}\text{C}/0.25$ 毫巴)收穫1-[2,3-二氫苯駢[b]呋喃-7-基]環丙醇碳睛固質(11.2克)。

上述固質(11.2克)、氫氧化鉀(30克)與水(300毫升)之混合物於迴流溫度下攪拌且加熱6小時。所得溶液用乙醚沖洗並添加超量鹽酸將水液相酸化獲得一固質，此予過濾收集，用水沖洗並於空氣中乾燥收穫1-[2,3-二氫苯駢[b]呋喃-7-基]環丙烷羧酸。

上述羧酸(7.7克)與亞硫酸氯(20毫升)溫熱，然後於迴流溫度下加熱20分鐘。將多餘之亞硫酸氯煮去。蒸餾後收穫一油狀物(沸點 $70^{\circ}\text{C}/50$ 毫巴)，此予溶於乙酸乙酯(50毫升)內。將溶液加於2-(4-苯甲基氧基-3-甲氧基苯基)乙基胺氫氯化物(15.7克)、乙酸乙酯(200毫升)與三乙基胺(30毫升)之一攪拌混合物內並將混合物攪拌64小時。加水。用水、稀氫氧化鈉水液、稀鹽酸及水沖洗乙酸乙酯層，然後於硫酸鈉上乾燥。溶劑於真空中移除獲得一膠，該膠用乙醚作淘洗液藉急驟層析術純化獲得N-[2-(4-苯甲基氧基-3-甲氧基苯基)乙基]-1-[2,3-二氫苯駢[b]呋喃-7-基]環丙烷羧醯胺，此予溶於乙腈(200毫升)內。添加氧氯化磷(20毫升)並於迴流溫度下加熱該混合物80分鐘。溶劑及多餘之氧氯化磷於真空中移除而殘餘物溶於乙酸乙酯內。添加乙醚使一油狀物分離出。傾析上澄液並添加乙醚直

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝訂線

五、發明說明(92)

修正

88年10月7日
補充

至不再分離出油狀物為止。該油狀物用乙醚鬆釋，然後加入稀氨水液與乙醚之混合物內。乙醚層於碳酸鉀上乾燥並將溶劑移除於真空中獲得 7-苯甲基氧基-1-[1-(2,3-二氫苯駢[b]呋喃-7基)環丙基]-6-甲氧基-3,4-二氫異喹啉膠(11.1克)。

將上述膠(11.1克)、乙酸(60毫升)與甲醇(30毫升)之混合物攪拌2小時，然後冷卻於冰/水中。添加氰硼氫化鈉在四氫呋喃(1M溶液，53毫升)內之溶液並將混合物攪拌2小時。添加水然後為超量之氨水溶液而生成物用乙醚萃取。溶劑於真空中去除收穫一膠，此使用時無需進一步純化。

將1M亞磷酸氫鈉水液[218毫升，由亞磷酸(17.9克)在水與碳酸氫鈉(18.3克)中製備]加入由該膠與工業用加甲醇酒精(1.15升)所成混合物內。添加37-40%甲醛水液(115毫升)並讓所得溶液置放64小時。於真空將溶液濃縮至200毫升，過濾並傾析以去除微量之膠。溶液用水稀釋，添加超量之氨水溶液予以鹼化，而生成物予萃入乙醚內。各萃取物於硫酸鈉上乾燥並於真空移除溶劑收穫一油狀物。該油狀物使用一19:1之乙醚與三乙基胺混合物作洶洗液藉柱層析術純化。各分量藉高壓液體層析術純化。將分量1及2(9.46克)結合。

分量1及2(9.46克)、98-100%甲酸(25毫升)與甲醇(125毫升)之混合物於氫氣下用10%鈀-木炭(3克)處理並將氫氣鼓過達24小時。添加48%氫溴酸水液(3.6毫升)，

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明(93)

修正

補充

5811月2日

而混合物予過濾並於真空自濾液移除溶劑。殘餘物與乙醇(100%)共沸蒸餾予以乾燥獲得一固質，此用乙酸乙酯沖洗，於空氣中然後於45℃乾燥之。

該固質溶於水，添加氨水溶液予以鹼化並用乙酸乙酯萃取。萃取物於硫酸鈉上乾燥並將溶劑於真空中移除留下一小體積。添加乙醚並將熔點156℃之1-[1-(2,3-二氫苯駢[b]呋喃-7-基)環丙基]-7-羥基-6-甲氧基-2-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉(5.18克)過濾收集及用乙醚沖洗。

✓ 實例 83

N-[2-(3,4-二甲氧基苯基)乙基]環丁烷羧醯胺(44克，以類似實例E46所述方式製備)、氧氯化磷(150毫升)與乙腈(900毫升)之混合物於迴流溫度下加熱2.5小時。將冷卻之溶液傾倒於稀氨水溶液上而生成物萃入乙酸乙酯內。各萃取物用鹽水沖洗，乾燥並將溶劑於真空中去除。所得油狀物置放16小時固化。該固質用石油醚(沸點60-80℃)予再結晶獲得1-環丁基-3,4-二氫-6,7-二甲氧基異喹啉(20克)。

於0℃將n-丁基鋰(24.5毫升，在己烷中之2M溶液)添加於二異丙基胺(6.85毫升)在四氫呋喃(50毫升)中之溶液內。所得鋰二異丙基醯胺溶液攪拌於0℃20分鐘。添加1-環丁基-3,4-二氫-6,7-二甲氧基異喹啉(10克)在四氫呋喃(100毫升)中之溶液。混合物於0℃攪拌1小時，然後冷卻至-70℃並用2-氟苯甲腈(4.42毫升)逐滴處理。混合物攪拌於-70℃50分鐘，然後讓其緩慢暖熱至周圍溫度。混合

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (94)

修正

補充

本 8月 10日

物傾於鹽酸上並用乙醚沖洗。水液相用氨水溶液鹼化，而生成物用乙酸乙酯萃取。所得固質(0.6克)予過濾收集。濾液用鹽水沖洗，於硫酸鎂上乾燥後溶劑於真空中移除獲得更多之固質。結合之各固質用乙腈予以再結晶收穫一固質，此乾燥於真空中獲得1-[1-(2-氯苯基)環丁基]-6,7-二甲氧基-3,4-二氫異喹啉(5克)。

二氫異喹啉(5克)、乙腈(150毫升)與碘甲烷(18毫升)之混合物於輕緩迴流下加熱64小時。溶劑於真空中移除，而殘餘物用乙醚沖洗之。固質予過濾收集並乾燥於真空中收穫1-[1-(2-氯苯基)環丁基]-6,7-二甲氧基-2-甲基-3,4-二氫異喹啉碘化物(6.7克)。

硼氫化鈉(0.465克)分量次添加於1-[1-(2-氯苯基)環丁基]-6,7-二甲氧基-2-甲基-3,4-二氫異喹啉碘化物(6克)與甲醇(40毫升)之混合物內。混合物攪拌2小時，然後傾於氫氧化鈉水液上，而生成物予萃入乙醚內。溶劑移離各萃取物獲得一膠，此溶於乙酸乙酯及少量丙-2-醇內。添加(±)-二苯甲醯基酒石酸在乙醚中之0.4 M溶液(35毫升)並於真空中濃縮所得懸浮液。殘餘固質沖洗以乙醚獲得1-[1-(2-氯苯基)環丁基]-6,7-二甲氧基-2-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉(±)-二苯甲醯基酒石酸鹽(7.2克)，熔點109-112°C(分解)。

該(±)-二苯甲醯基酒石酸鹽(2克)用飽和碳酸氫鈉水液中和並用乙酸乙酯萃取。將各萃取物乾燥並將溶劑移除獲得1-[1-(2-氯苯基)環丁基]-6,7-二甲氧基-2-甲基-1,

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (95)

修正
全 8/10 月 日
補充

2,3,4-四氫異喹啉自由鹼基(1克), 此予溶於二氯甲烷(5毫升)中。溶液冷卻至 -70°C 並用三溴化硼在二氯甲烷之 1M 溶液(3毫升)逐滴處理。30分鐘後, 讓混合物暖至周圍溫度, 然後攪拌90分鐘。混合物冷卻至 -70°C 並添加更多之二氯甲烷(7毫升)及三溴化硼在二氯甲烷中之 1M 溶液(3毫升)。混合物予暖至室溫並攪拌1小時, 然後冷卻至 -40°C 並添加超量之甲醇。混合物予暖至周圍溫度並添加甲醇(100毫升)。各溶劑於真空中餾除並與甲醇共沸蒸餾將三甲基硼酸鹽去除。

殘餘物用飽和碳酸氫鈉水液中和並用乙酸乙酯萃取。各萃取物用超量之乙醚性氯化氫處理。溶劑於真空中移除收穫 1-[1-(2-氯苯基)環丁基]-6,7-二羥基-2-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉(0.4克), 熔點 $206-208^{\circ}\text{C}$ (分解)。

實例 84

碘甲烷(15毫升)加於 7-苯甲基氧基-1-[1-(2-氯苯基)環戊基]-6-甲氧基-3,4-二氫異喹啉(13克, 如實例 CA34 所述製備)在乙腈(100毫升)中之溶液內。混合物於迴流溫度下加熱24小時, 冷卻而所得固質藉過濾收集之。該固質沖洗以乙醚並乾燥於空氣中獲得 7-苯甲基氧基-1-[1-(2-氯苯基)環戊基]-6-甲氧基-2-甲基-3,4-二氫異喹啉碘化物(10克)。

硼氫化鈉(2.6克)分量次添加於 7-苯甲基氧基-1-[1-(2-氯苯基)環戊基]-6-甲氧基-2-甲基-3,4-二氫異喹啉碘化物(10克)與甲醇(250毫升)之混合物內。該混合物於周

五、發明說明(96)

周圍溫度攪拌1小時，於迴流溫度下加熱1小時，然後冷卻至周圍溫度。添加硼氫化鈉(5克)並於周圍溫度將混合物攪拌30分鐘。所得固質藉過濾收集，用乙醚沖洗且於丙酮中溶解。不溶性顆粒藉過濾移除並將溶劑於真空中移離濾液收穫7-苯甲基氧基-1-[1-(2-氯苯基)環戊烷]-6-甲氧基-2-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉(3.8克)。

以上四氫異喹啉(3.8克)、甲醇(25毫升)與濃鹽酸(25毫升)之混合物加熱於迴流溫度下3.5小時。各溶劑於真空中移除並用甲醇使殘餘物再結晶。所得固質二次用乙醚沖洗並乾燥收穫1-[1-(2-氯苯基)環戊基]-7-羥基-6-甲氧基-2-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉氫氯化物(2.8克)，熔點119-121℃(分解)。

實例 85

7-苯甲基氧基-1-[1-(2-氯苯基)環丙基]-6-甲氧基-3,4-二氫異喹啉(0.5克，以類似實例CA28所述方式製備)在二氯甲烷(10毫升)中之溶液於-40℃逐滴添加至三[N-(2-甲基丙基氧基羰基)丙基氧基]硼氫化鈉(2.43克)在二氯甲烷(10毫升)中之攪拌溶液內。讓混合物達於周圍溫度並攪拌49小時。稀硫酸(10毫升，10% v/v)加入，並繼續攪拌1小時。混合物藉飽和碳酸鈉水液之添加予鹼化。有機層沖洗以鹽水，乾燥於硫酸鎂上並於真空移除溶劑收穫7-苯甲基氧基-1-[1-(2-氯苯基)環丙基]-6-甲氧基-1,2,3,4-四氫異喹啉膠(0.42克)。此生成物顯示其鏡像物中有一為92%之鏡像物超量。

五、發明說明(97)

修正

補充

本發明於1970年10月7日

富含鏡像物之7-苯甲基氧基-1-[1-(2-氯苯基)環丙基]-6-甲氧基-1,2,3,4-四氫異喹啉(0.41克)、無水碳酸鉀(0.4克)、碘甲烷(0.152克)與丙酮(25毫升)之混合物於周圍溫度攪拌2小時。溶劑於真空中移除而殘餘物溶於水中並用乙醚萃取。於真空中將各萃取物濃縮。該殘餘物、濃鹽酸(5毫升)與甲醇(5毫升)之混合物於迴流溫度下加熱2小時。各溶劑於真空中移除，而殘餘物分配於飽和碳酸氫鈉水液與乙醚之間。乙醚層於真空中濃縮而殘餘物溶於48%氫溴酸水液中並用丙-2-醇酸化。溶液於真空中濃縮收穫(+)-1-[1-(2-氯苯基)環丙基]-7-羥基-6-甲氧基-2-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉氫溴化物(0.24克)。

實例 86

癸醯基氯化物(0.45克)添加於(+)-1-[1-(2-氯苯基)環丙基]-7-羥基-6-甲氧基-2-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉氫溴化物(1克，以類似實例77所述方式製備)、三乙基胺(0.7克)與乙醚(30毫升)之混合物內。該混合物攪拌於周圍溫度24小時，然後用水、10%氫氧化鈉水液及鹽水沖洗。有機層於硫酸鎂上乾燥，過濾並濃縮收穫一膠，此藉層析術於一矽石凝膠柱上使用1:3之乙醚與輕石油混合物純化。有關之分量於真空中濃縮收穫(+)-1-[1-(2-氯苯基)環丙基]-7-癸醯基氧基-6-甲氧基-2-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉膠(0.95克)，旋光率 α_D 為+21.47°。

實例 87

癸醯基氯化物(0.66克)於二氯甲烷(5毫升)中者添加

五、發明說明(98)

修正

補充

本()年()月()日

於(+)-1-[1-(2-氯苯基)環丁基]-6-氯-7-羥基-2-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉氫溴化物(1.5克,以類似實例64所述方式製備)、三乙基胺(1.06克)與二氯甲烷(25毫升)之攪拌混合物內。混合物於周圍溫度攪拌20分鐘,然後加水(20毫升)並繼續攪拌1小時。有機層用飽和碳酸氫鈉水液、水及鹽水沖洗,然後乾燥於硫酸鎂上,過濾並於真空中濃縮收穫(-)1-[1-(2-氯苯基)環丁基]-7-癸醯基氧基-6-氯-2-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉(1.31克)。其旋光率 α_D 為 -5.59° 。

實例 88

癸醯基氯化物(0.61克)添加於(+)-1-[1-(2-氯苯基)環丙基]-6-氯-7-羥基-2-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉氫溴化物(1克,以類似實例62所述方式製備)與二氯甲烷(25毫升)之攪拌懸浮液內。添加三乙基胺(1.35毫升)並維持攪拌1.5小時。然後加水,而有機層用2N氫氧化鈉水液然後用水沖洗,並於碳酸鉀上乾燥。溶劑於真空中移除,而殘留之油狀物藉液體層析術使用石油醚(沸點 $40-60^\circ\text{C}$)作雜質淘洗液然後用5%乙醚在石油醚(沸點 $40-60^\circ\text{C}$)內作生成物淘洗液予以純化。溶劑於真空中移除收穫(+)-1-[1-(2-氯苯基)環丙基]-7-癸醯基氧基-6-氯-2-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉(0.85克),旋光率 α_D 為 $+10.6^\circ$ 。

實例 89

將癸醯基氯化物(0.5克)於二氯甲烷中者然後三乙基胺(0.8克)添加於1-[1-(2-氯苯基)環丙基]-6-氯-7-羥基-

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

明(99)

修正

補充

本(10)月()日

1-1-基-1,2,3,4-四氫異喹啉氫溴化物(0.825克,以類似實例61所述方式製備)在二氯甲烷(20毫升)中之攪拌溶液內。於攪拌1小時後加水,而有機相用2N氫氧化鈉水液然後用水沖洗。然後有機相乾燥於硫酸鎂上並於真空中移除溶劑收穫1-[1-(2-氯苯基)環丙基]-7-癸醯基氧基-6-氯-2-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉(0.85克)。

實例 90

十六醯基氯化物(0.83克)在二氯甲烷(5毫升)中者逐滴添加於1-[1-(2-氯苯基)環丙基]-7-羥基-6-甲氧基-2-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉(1.04克,由類似實例77所述方式製備之(+)-氫溴化物鹽鏡像物所製備)、三乙基胺(0.91克)與二氯甲烷(20毫升)之攪拌溶液內。混合物於周圍溫度攪拌2小時,然後用稀氫氧化鈉溶液、水及鹽水沖洗。有機相於硫酸鎂上乾燥,過濾並於真空中濃縮。所得油狀物溶於石油醚(沸點60-80°C)中並重複用水沖洗。有機層於硫酸鎂上乾燥,過濾並於真空中濃縮收穫(+)-1-[1-(2-氯苯基)環丙基]-7-十六醯基氧基-6-甲氧基-2-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉(1.45克),旋光率 α_D 為+21.18°。

實例 91

十二醯基氯化物(0.737克)在二氯甲烷(5毫升)中之溶液逐滴添加於1-[1-(2-氯苯基)環丙基]-7-羥基-6-甲氧基-2-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉(1.16克,由實例77所述者製備之氫溴化物鹽之(+)-鏡像物所釋出之自由鹼基)、三乙基胺(1.02克)與二氯甲烷(20毫升)之攪拌溶液內。混合

五、發明說明 (100)

修正

補充

本發明(10)月日

物於周圍溫度攪拌2小時。混合物用稀氫氧化鈉溶液、水然後鹽水沖洗。於真空中將有機層濃縮，而殘餘物分配於輕石油醚與水之間。

有機層用水沖洗，於硫酸鎂上乾燥，過濾並將溶劑於真空中移除收穫一膠。將該膠溶於石油醚中，並藉急驟層析術使用一1:4之乙醚與石油醚混合物作淘洗液予以純化。自淘洗液移除溶劑收穫(+)-1-[1-(2-氯苯基)環丙基]-7-十二醯基氧基-6-甲氧基-2-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉 (0.81克)，旋光率 α_D 為 $+25.05^\circ$ 。

實例 92

庚醯基氯化物 (0.34克) 在二氯甲烷 (5 毫升) 中之溶液逐滴添加於 1-[1-(2-氯苯基)環丙基]-7-羥基-6-甲氧基-2-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉 (0.79 克，由實例 77 所述者製備之氫溴化物鹽之(+)-鏡像物所釋出之自由鹼基)、三乙基胺 (0.69克) 與二氯甲烷 (20 毫升) 之攪拌溶液內。混合物於周圍溫度攪拌2小時。混合物用稀氫氧化鈉溶液、水然後鹽水沖洗。於真空中將有機層濃縮，而殘餘物分配於輕石油醚與水之間。

有機層用水沖洗，於硫酸鎂上乾燥，過濾並將溶劑於真空中移除收穫一膠。將該膠溶於石油醚中，並藉急驟層析術使用一1:3之乙醚與石油醚混合物作淘洗液予以純化。自淘洗液移除溶劑收穫(+)-1-[1-(2-氯苯基)環丙基]-7-庚醯基氧基-6-甲氧基-2-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉 (0.64 克)，旋光率 α_D 為 $+23.04^\circ$ 。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

總

修正

補充

本 8 月 10 日

A6

B6

五、發明說明 (101)

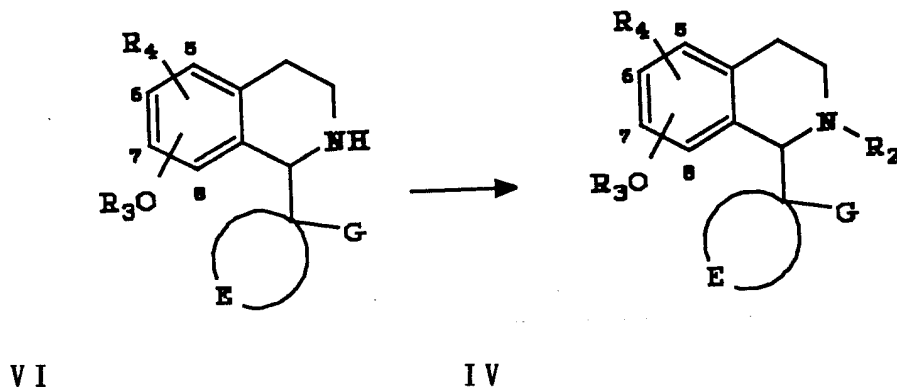
實例 93

十八鹽基氯化物 (0.61克) 在二氯甲烷 (5 毫升) 中之溶液逐滴添加於 1-[1-(2-氯苯基)環丙基]-7-羥基-6-甲氧基-2-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉 (0.69 克, 由實例 77 所述者製備之氫溴化物鹽之 (+)-鏡像物所釋出之自由鹼基)、三乙基胺 (0.61克) 與二氯甲烷 (20 毫升) 之攪拌溶液內。混合物於周圍溫度攪拌 2 小時。混合物用稀氫氧化鈉溶液、水、然後鹽水沖洗。於真空中將有機層濃縮, 而殘餘物分配於輕石油醚與水之間。

有機層用水沖洗, 於硫酸鎂上乾燥, 過濾並將溶劑於真空中移除收穫一膠。將該膠溶於石油醚中, 並藉急驟層析術使用 1:3 之乙醚與石油醚混合物作淘洗液予以純化。此收穫 (+)-1-[1-(2-氯苯基)環丙基]-6-甲氧基-2-甲基-7-十八鹽基氯化物-1,2,3,4-四氫異喹啉 (0.41克), 旋光率 α_D 為 $+23.33^\circ$ 。

五、發明說明 (102)

實例 MI



OR₃、R₄及G如表MI定義而E為-(CH₂)₃-之通式VI化合物(a克)、碘化甲烷(b克)、無水碳酸鉀(c克)與丙酮(d毫升)之混合物於周圍溫度攪拌e小時。混合物過濾並蒸發將溶劑移除。殘餘物分配於乙酸乙酯與水之間。由乙酸乙酯層收穫一殘餘物，用下列註釋中所述方法處理之獲得OR₃、R₄與G如表MI所定義，R₂為甲基而E為-(CH₂)₃-之所需化合物。

表MI註釋

ND指示熔點未測定。

MI1 終殘餘物用輕石油醚(沸點60-80℃)與乙醚之5:1混合物鬆釋。生成物用輕石油醚將一小試樣再結晶予以定性。此經再結晶試樣之熔點列於表MI。

MI2 初反應之殘餘物分配於乙醚及水之間。蒸發乙醚層收穫生成物，用輕石油醚將一小試樣再結晶予以定性。此經再結晶試樣之熔點列於表MI。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (103)

MI3 生成物藉一小試樣之轉化成其氯化氫鹽予以定性。此鹽之熔點列於表MI最後一欄。

MI4 生成物藉一小試樣之用石油醚(沸點60-80℃)再結晶予以定性。

MI5 生成物藉一小試樣之轉化成草酸鹽予以定性。此鹽之熔點列於表MI最後一欄。

MI6 初反應之殘餘物分配於乙醚與氨水溶液之間。蒸發乙醚層收穫一固質，此溶於丙-2-醇(50毫升)與48%氫溴酸水液(20毫升)。由蒸發收穫一殘餘物，此與丙-2-醇共沸蒸餾予以乾燥，然後溶於甲醇，用木炭處理而所得固質用丙-2-醇鬆釋並用乙醚使其結晶。該氫溴化物鹽形式之生成物使用時無需進一步純化。

(表 MI)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝 訂 線

A6
B6

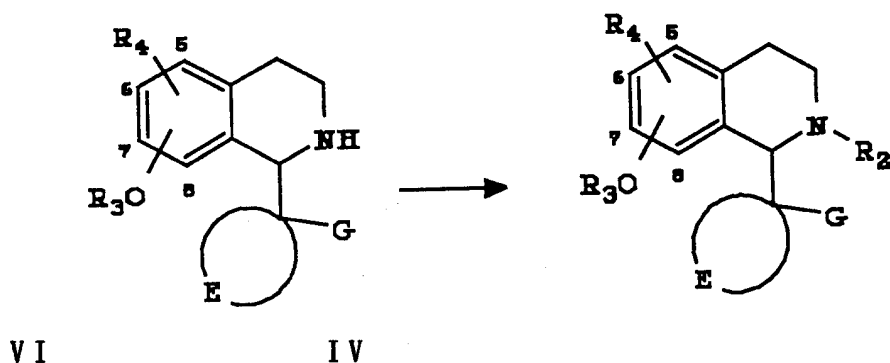
表 MI

實例	OR ₃	R ₄	G	SM	a	b	c	d	e	備註	熔點
MI1	7-OMe	6-F	4-氯苯基	RC1	5.8	2.6	4.6	50	2	MI1	96-97
MI2	7-OMe	6-F	4-溴苯基	RC2	4.2	1.9	3	100	1	MI2	97-98
MI3	7-OMe	6-OMe	3-三氯甲基苯基	RB6	11	4	7.1	100	16	MI3	156-158
MI4	7-OMe	6-F	2,4-二氯苯基	RC3	3	1.2	2.2	50	2	MI4	125-127
MI5	8-OMe	5-Cl	苯基	RB22	10.5	5	8.9	100	1	MI5	132-135
MI6	7-OMe	6-Ph	2-氯苯基	RC22	7.5	2.3	5.1	215	4	MI6	ND

五、發明說明 (104)

五、發明說明 (105)

實例 MF



OR₃、R₄及G如表MF定義而E為-(CH₂)₃-之通式VI化合物(a克)、37-40% 甲醛水液(b毫升)、氰硼氫化鈉(c克)與乙晴(d毫升)之混合物攪拌12分鐘。添加冰醋酸以中和溶液並繼續多攪拌45分鐘。混合物蒸發濃縮並用2N氫氧化鉀水液鹼化。產生之混合物用乙醚萃取並用氫氧化鉀水液沖洗各乙醚萃取物。生成物萃入鹽酸水液內。酸萃取物用乙醚鹼化並萃取。由乙醚萃取物收穫一殘餘，即OR₃、R₄與G如表MF中所確認，E為-(CH₂)₃-而R₂為甲基之一通式IV化合物。

表 MF 註釋

MF1 殘餘物無需進一步之處理即可使用。其熔點列於表MF最後一欄。

MF2 殘餘物藉一小試樣之轉化成其氫氯化物鹽予以定性。此氫氯化物鹽之熔點列於表MF最後一欄。

MF3 殘餘物轉化成其氯化氫鹽，此由丙-2-醇使其再結晶。此鹽之熔點列於表MF最後一欄。

五、發明說明 (100)

MF4 實例 RBS 之生成物轉化成其自由鹼基，此用作起始物質。所得生成物之自由鹼基形式為膠。核磁共振光譜與所需構造一致。

(表 MF)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝
訂
線

A6
B6

表 MF

實例	OR ₃	R ₄	G	SM	a	b	c	d	備註	熔點
MF1	7-OMe	6-OMe	2-溴苯基	RB1	3	2.9	0.74	90	MF1	92-93
MF2	7-OMe	6-OMe	2-氯苯基	RB2	7.2	7.92	2	160	MF1	94-96
MF3	7-OMe	6-OMe	4-氯苯基	RB3*	7	8.2	2.1	165	MF2	189-190 (dec)
MF4	7-OMe	6-OMe	2-甲基苯基	RB4	8.3	9.4	2.4	190	MF3	195 (dec)
MF5	7-OMe	6-OMe	2-氯苯基	RB5	13.7	16	3	320	MF4	

五、發明說明 (107)

五、發明說明 (108)

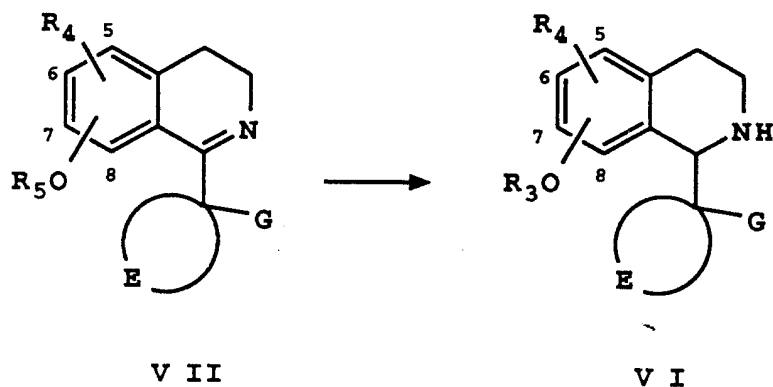
實例 MF6

1-[1-(2-氯苯基)環丁基]-7-甲氧基-6-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉 (4.42克, 如實例 RC12所述者製備) 之草酸鹽、甲醇 (87毫升) 與 37-40% 甲醛水液 (5.1毫升) 之混合物冷卻至 10°C 並添加氰硼氫化鈉 (2.64克)。於 10 分鐘後, 讓混合物暖至周圍溫度而且攪拌 24 小時。將反應混合物濃縮並將殘餘物分配於乙酸乙酯與稀氫氧化鈉水液之間。有機相用氫水溶液沖洗, 然後乾燥並濃縮收穫 1-[1-(2-氯苯基)環丁基]-7-甲氧基-2,6-二甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉 (3.3 克)。

實例 MF7

1-[1-(2-氯苯基)環丙基]-7-甲氧基-1,2,3,4-四氫異喹啉 (2.5 g, 如實例 RC10所述者製備)、37-40% 甲醛水液 (2.9毫升)、氰硼氫化鈉 (0.75克) 與乙腈 (100毫升) 之混合物攪拌 15 分鐘。冰醋酸加入以中和溶液並繼續多攪拌 45 分鐘。混合物用氫氧化鈉水液鹼化, 然後用乙酸乙酯萃取。由各萃取物收穫 1-[1-(2-氯苯基)環丙基]-7-甲氧基-2-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉。

實例 RB



五、發明說明 (109)

一 OR_5 為如表 RB 中所確認 OR_3 基團而 R_4 、E 與 G 如表 RB 中所確認之通式 VII 化合物 (a 克) 在甲醇 (b 毫升) 內者用硼氫化鈉 (c 克) 分量次攪拌添加予以處理。當薄層層析術顯示還原反應大致完畢時，將反應混合物濃縮，加水而所得混合物用 d 欄中所示溶劑 (a=乙酸乙酯、b=乙醚或 c=二氯甲烷) 萃取。將各萃取物乾燥並蒸發移除溶劑獲一殘餘物，此用表 RB 註釋所示者處理獲得一 OR_3 、 R_4 、E 與 G 均如表 RB 中所確認之通式 VI 化合物。

表 RB 註釋

簡寫 "OBz" 代表苯甲基氧基。於表 RB 之 E 欄中，W 代表 $-CH_2 \cdot CMe_2 \cdot CH_2-$ 。

RB1 殘餘物用乙酸乙酯 / 石油醚混合物予以再結晶獲得所需生成物之自由鹼基，其熔點列於表 RB 最後一欄。

RB2 殘餘物藉其一部分之轉化成其草酸鹽予以定性，其熔點列於表 RB 最後一欄。

RB3 殘餘物藉氫氯化物鹽之形成而純化。此鹽之熔點列於表 RB 最後一欄。

RB4 殘餘物係用作次一階段之起始物質而無需定性。

RB5 殘餘物藉其一部分之轉化成其氫氯化物鹽予以定性，其熔點列於表 RB 最後一欄。

RB6 反應混合物過濾而將體積減半。所需化合物沉澱並過濾收集之。熔點列於表 RB 最後一欄。

RB7 殘餘物藉急驟層析術予以純化獲得所需生成物。此使用時無需作進一步之定性。

五、發明說明(110)

RB8 生成物用石油醚(沸點 $60-80^{\circ}\text{C}$)予以再結晶。

RB9 反應混合物之殘餘物與甲醇共沸蒸餾而釋出三甲基硼酸鹽並與分配於水與二氯甲烷之間。由萃取物收穫所需化合物，此使用時無需進一步純化。

RB10 所需化合物在冷卻時自反應混合物沉澱出。生成物用甲醇沖洗並氣乾。其熔點列於表RB。

RB11 水加入反應混合物內而所需生成物在冷卻時沉澱出。其熔點列於表RB。

RB12 反應混合物用5N鹽酸酸化並過濾收集產生之固質。固質用氫氧化鈉水液鹼化而產生之混合物用乙醚萃取。由乙醚萃取物收穫所需生成物，此使用時無需進一步純化。

(表 RB)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

表 RB

實例	OR ₃	R ₄	E	G	SM	a	b	c	d	備註	熔點
RB1	7-OMe	6-OMe	(CH ₂) ₃	2-溴苯基	CA1	5.8	250	1.6	(a)	RB1	112-114
RB2	7-OMe	6-OMe	(CH ₂) ₃	2-氯苯基	CA2	8.7	300	2.9	(a)	RB2	191 (dec)
RB3	7-OMe	6-OMe	(CH ₂) ₃	4-氯苯基	CA3	7.9	30	2.6	(a)	RB2	193-194 (dec)
RB4	7-OMe	6-OMe	(CH ₂) ₃	2-甲基苯基	CA4	9.3	180	3.2	(a)	RB5	227-228
RB5	7-OMe	6-OMe	(CH ₂) ₃	2-氟苯基	CA7	16	128	5.6	(b)	RB3	251 (dec)
RB6	7-OMe	6-OMe	(CH ₂) ₃	3-三氟甲基苯基	CT1	15	100	1.5	(c)	RB5	198-201
RB7	7-OMe	6-OMe	(CH ₂) ₂	4-氯苯基	CT2	10	200	1.8		RB6	132-133
RB8	7-OMe	6-OMe	(CH ₂) ₄	苯基	CT4	3.4	75	0.8	(c)	RB3	238-240
RB9	7-OMe	6-OMe	(CH ₂) ₅	4-氯苯基	CT5	10.5	250	5	(c)	RB7	
RB10	7-OMe	6-OMe	W	苯基	CT8	28	200	3.7	(c)	RB8	89-91

五、發明說明 (111)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

A6
B6

五、發明說明 (113)

實例	OR ₃	R ₄	E	G	SM	a	b	c	d	備註	熔點
RB11	7-OMe	6-Br	(CH ₂) ₃	苯基	CA12	4.2	100	2	(c)	RB4	
RB12	7-OMe	6-OMe	(CH ₂) ₄	4-甲氧基 苯基	CT7	7.0	100	1	(c)	RB3	208-212
RB13	7-OMe	6-OMe	(CH ₂) ₃	3,4-二氧 苯基	CT6	10	200	4.8		RB10	101-103
RB14	7-OMe	6-F	(CH ₂) ₃	苯基	CA16	8.6	100	1.1	(c)	RB4	
RB15	5-OMe	H	(CH ₂) ₃	4-氧基 苯基	CT9	4.3	75	0.5		RB4	
RB16	7-OMe	6-OMe	(CH ₂) ₂	苯基	CT10	2.1	30	0.35		RB11	97-99
RB17	7-OMe	6-OMe	(CH ₂) ₄	4-氧基 苯基	CT3	4.2	100	2.85		RB9	
RB18	7-OMe	6-Cl	(CH ₂) ₃	苯基	CA9	5.8	100	0.7		RB9	
RB19	7-OMe	6-OMe	(CH ₂) ₅	苯基	CT11	11	500	22.5		RB9	
RB20	7-OMe	6-OMe	(CH ₂) ₃	2-氧基 苯基	CA17	6.2	25	1.9	(a)	RB4	
RB21	7-OMe	6-Cl	W	苯基	CA18	8	100	2.0	(b)	RB5	240 (dec)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

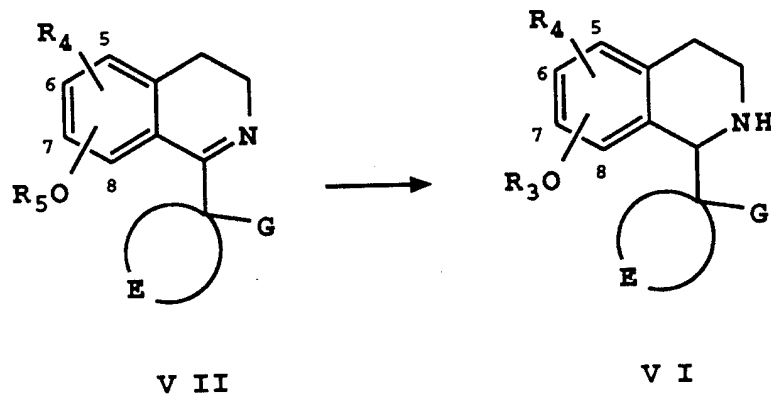
A6
B6

實例	OR ₃	R ₄	E	G	SM	a	b.	c	d	備註	熔點
RB22	8-OMe	5-Cl	(CH ₂) ₃	苯基	CA19	10	100	1.5		RB9	
RB23	6-OMe	7-Cl	(CH ₂) ₃	苯基	CT12	23.6	400	17		RB12	
RB24	7-OMe	5-Cl 6-OMe	(CH ₂) ₃	苯基	CT14	10.5	150	1.5		RB9	
RB25	7-OBz	6-OMe	(CH ₂) ₃	2-氯苯基	CA27	5	30	1.8	(c)	RB4	
RB26	7-OBz	6-OMe	CH ₂) ₅	苯基	CA33	5.5	50	4		RB9	

五、發明說明 (113)

五、發明說明(114)

實例 RC



一 OR_5 為如表 RC 中所確認 OR_3 基團而 R_4 、E 與 G 如表 RC 中所確認之通式 VII 化合物 (a 克，如表 RC 中 SM 欄所確認實例中敘述者製備) 在冰醋酸 (b 毫升) 與甲醇 (c 毫升) 中之溶液在 0°C 用硼氫化鈉 (d 克) 處理。混合物在周圍溫度攪拌 e 小時獲得 OR_3 、 R_4 、E 與 G 均如表 RC 中所確認之通式 VI 化合物。然後，反應混合物以表 RC 註釋中確認者處理之。

表 RC 註釋

簡寫 "OBz" 代表苯甲基氧基。於表 RB 之 E 欄中，W 代表 $-\text{CH}_2 \cdot \text{CMe}_2 \cdot \text{CH}_2-$ 。

RC1 反應混合物之體積藉蒸發減少而將殘餘物分配於水與二氯甲烷之間。有機層用濃氨水溶液與鹽水沖洗，然後乾燥。移除溶劑獲得一殘餘物，使用時無需進一步純化。

RC2 反應混合物傾入水內，而且產生之混合物用二氯甲烷萃取。萃取物用鹽水沖洗並乾燥。移除溶劑獲得一固質，用石油醚 (沸點 $60-80^\circ\text{C}$) 鬆釋，用乙醇再結晶並於二氯甲烷中溶解。溶液用濃氨水溶液沖洗並乾燥。移除溶劑

五、發明說明 (15)

獲得該需要之生成物。

RC3 反應混合物之體積藉蒸發減少而殘餘物分配於水與二氯甲烷之間。有機層用濃氨水溶液與鹽水沖洗然後乾燥。移除溶劑獲得一殘餘物，用輕石油醚與乙醚之混合物鬆釋獲得需要之生成物，其熔點為 $100 - 102^{\circ}\text{C}$ 。

RC4 反應混合物之體積藉蒸發減少而殘餘物分配於水與二氯甲烷之間。有機層與濃氨水溶液與鹽水沖洗，乾燥，脫色，然後溶劑移除獲得一漿汁，其在置放時結晶。生成物用乙醚沖洗並乾燥（熔點 $109 - 111^{\circ}\text{C}$ ）。

RC5 反應混合物用二氯甲烷稀釋而產生之有機層用濃氨水溶液沖洗乾燥。藉蒸發獲得所需形如漿汁之生成物，於次一階段使用時無需進一步純化。

RC6 反應混合物傾入水內並用二氯甲烷萃取。有機層用濃氨水溶液與鹽水洗，然後乾燥。由乾燥之有機層收穫所需化合物，使用時無需進一步純化。

RC7 水加入反應混合物內而用氨水溶液鹼化混合物並以乙醚萃取。由萃取物收穫所需化合物，使用時無需進一步純化。

RC8 反應混合物加入冰／水中，用氨水溶液鹼化並用乙醚萃取。乙醚性草酸溶劑加入以獲得該需要之生成物草酸鹽，使其於 55°C 真空乾燥。

RC9 24小時後，偵測未反應之起始物質。更多之氰硼氫化鈉（0.2 克）加入並將混合物攪拌 2 小時。反應混合物分配於二氯甲烷與水之間。有機層用濃氨水溶液沖洗獲得該

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝
訂
線

五、發明說明 (116)

需要之生成物，此使用時無需進一步之純化。

RC10 24小時後，偵測未反應之起始物質。添加更多氰硼氫化鈉(0.2克)並將混合物攪拌24小時。反應混合物於二氯甲烷與濃氫水溶液之間分配。由有機層收穫該需要之生成物，使用時無需進一步純化。

RC11 反應混合物最初攪拌於0-5℃ 2小時，然後於周圍溫度攪拌24小時。將反應混合物傾於冰與水之混合上，鹼化以濃氫水溶液且用二氯甲烷萃取。由收穫該需要之生成物，使用時無需進一步純化。

RC12 反應混合物傾入水內，鹼化以氫水溶液且用乙酸乙酯萃取。由萃取物收穫一膠，此於乙醚中溶解且用乙醚性草酸處理獲得該需要生成物之草酸鹽，後者以真空乾燥。

RC13 反應混合物傾入氫水溶液內並用乙酸乙酯萃取。各萃取物用氫水溶液與鹽水沖洗，然後乾燥並濃縮獲得該需要之生成物，使用時無需進一步純化。

RC14 反應混合物之體積藉蒸發減少並將殘餘物於二氯甲烷與濃氫水溶液之間分配。有機層乾燥，於真空過濾並蒸發獲得一油狀物，使其溶於丙-2-醇並用48%氫溴酸水液處理。藉蒸發獲得一固體氫溴化物鹽，用乙醚使之再結晶。

RC15 反應混合物最初攪拌於0-5℃ 2小時，然後於周圍溫度攪拌24小時。反應混合物傾於冰與水之混合物上，鹼化以加入之濃氫水溶液且用二氯甲烷萃取。由各萃取物獲得一殘餘物，使其溶於丙-2-醇(50毫升)內。添加48%氫溴酸水液(25毫升)。混合物與丙-2-醇共沸蒸餾並用乙醚

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(17)

予結晶獲得該需要生成物之氫溴化物鹽(熔點 $227-233^{\circ}\text{C}$)。

RC16 反應混合物以類似於RC6註釋中所述方式處理，但生成物係溶於丙-2-醇並用48%氫溴酸水液處理。溶液予冷卻並刨刮收穫一固質，將其過濾並乾燥獲得氫溴化物鹽。

RC17 反應混合物傾於水上並用二氯甲烷萃取。有機層用稀氫水溶液然後用水沖洗，然後乾燥於硫酸鎂上，過濾並濃縮於真空下。殘餘物溶於乙醚並將氯化氫鼓泡通過之。產生之沉澱物藉過濾收集，用乙醚沖洗且於真空下乾燥收穫該需要生成物之氫氯化物鹽。

(表 RC)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝
訂
線

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

表 RC

實例	OR ₃	R ₄	E	G	SM	a	b	c	d	e	備註
RC1	7-OMe	6-F	(CH ₂) ₃	4-氯苯基	CA5	6	50	25	2.2	24	RC1
RC2	7-OMe	6-F	(CH ₂) ₃	4-溴苯基	CA6	8.3	50	25	2.7	16	RC2
RC3	7-OMe	6-F	(CH ₂) ₃	2,4-二氯苯基	CA8	4.8	40	20	1.6	24	RC3
RC4	7-OMe	6-F	(CH ₂) ₂	2,4-二氯苯基	CQ	9.7	100	50	3.4	16	RC16
RC5	7-OMe	6-OMe	(CH ₂) ₃	4-溴苯基	CA10	13	100	50	4.1	72	RC4
RC6	7-OMe	6-Cl	(CH ₂) ₃	2-氯苯基	CA13	4.3	30	15	1.5	24	RC5
RC7	7-OMe	6-OMe	(CH ₂) ₃	2-三氯甲基	CA14	5	40	20	3.2	16	RC6
RC8	7-OMe	6-F	(CH ₂) ₃	2-氯苯基	CA15	9.4	50	25	3.4	20	RC6
RC9	7-OMe	6-OMe	(CH ₂) ₃	2,4-二氯苯基	CA21	4	28	14	2	2	RC7

五、發明說明 (18)

A6
B6

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

A6
B6

五、發明說明 (119)

實例	OR ₃	R ₄	E	G	SM	a	b	c	d	e	備註
RC10	7-OMe	H	(CH ₂) ₂	2-氯 苯 基	CP	2.4	20	10	0.9	16	RC13
RC11	7-OMe	H	(CH ₂) ₃	2-氯 苯 基	CA22	5.2	42	21	2.4	3	RC8
RC12	7-OMe	6-Me	(CH ₂) ₃	2-氯 苯 基	CA23	5.78	55	27.5	2.1	1	RC12
RC13	7-OBz	6-OMe	(CH ₂) ₃	2,4-二氯 苯 基	CA30	4.4	20	10	1.2	24	RC9
RC14	7-OBz	6-OMe	(CH ₂) ₂	2-氯 苯 基	CA28	6.3	40	20	1.9	24	RC14
RC15	7-OBz	6-OMe	(CH ₂) ₂	1- 氯 苯 基	CA29	11	64	32	3.2	120	RC7
RC16	7-OBz	6-OMe	(CH ₂) ₃	2- 甲 氧 基 苯 基	CA25	6	40	20	1.8	24	RC10
RC17	7-OBz	6-OMe	(CH ₂) ₃	3- 甲 氧 基 苯 基	CA26	6.65	50	25	2.65		RC11
RC18	7-OBz	6-OMe	(CH ₂) ₃	4-三氯 甲 基 苯 基	CA31	4.1	30	15	1.1	1	RC13
RC19	7-OMe	6-F	(CH ₂) ₃	2-溴 苯 基	CA35	5	30	15	1.7	16	RC6
RC20	7-OMe	6-OMe	(CH ₂) ₃	4- 聯 苯 基	CA11	4.7	30	15	1.49	24	RC17

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

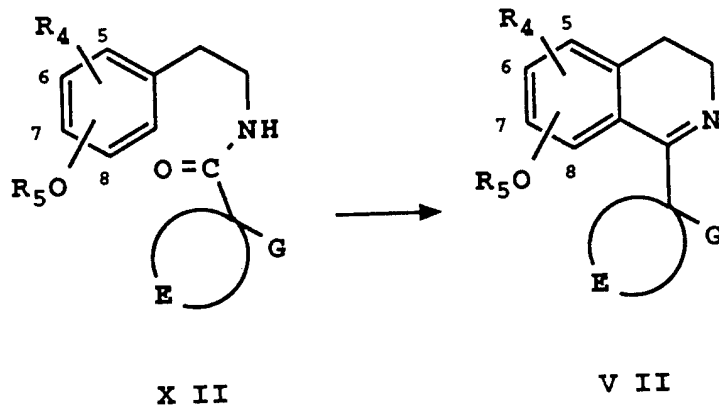
線

五、發明說明 (120)

Ex	OR ₃	R ₄	E	G	SM	a	b	c	d	e	Notes
RC21	7-OMe	6-OMe	(CH ₂) ₃	3-氣 苯 基	CA24	8.6	50	25	3.5	5	RC7
RC22	7-OMe	6-Ph	(CH ₂) ₃	2-氣 苯 基	CA37	7.8	53	26	2.94	2	RC15
RC23	7-OBz	6-OMe	W	2-氣 苯 基	CA36	9.2	100	50	2.6	16	RC6

五、發明說明 (121)

實例 CA



—OR₅、R₄、E 與 G 如表 CA 中所確認之通式 XII 化合物 (a 克, 如表 CA 中 SM 欄所確認實例中敘述者製備)、氧氯化磷 (b 毫升) 與乙腈 (c 毫升) 之混合物在迴流溫度下加熱。在加熱 d 小時後, 混合物用氨水溶液鹼化並用表 CA 之 f 欄中所示溶劑 (a=乙酸乙酯、b=二氯甲烷或 c=乙醚) 萃取。由各萃取物收穫一殘餘物, 此用表 CA 註釋所述者處理獲得 —OR₅、R₄、E 與 G 均如表 CA 中所確認之通式 VII 化合物。

表 CA 註釋

簡寫 "OBz" 代表苯甲基氧基。於表 RB 之 E 欄中, W 代表 —CH₂ · CMe₂ · CH₂—。

CA1 殘餘物用次一階段知起始物質而無需進一步純化。殘餘物之熔點列於表 CA 最後一欄。

CA2 殘餘物用石油醚 (沸點 60—80°C) 再結晶獲得需要之生成物, 其熔點列於表 CA 最後一欄。

CA3 殘餘物用丙-2-醇再結晶獲得需要之生成物, 其熔

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝訂線

五、發明說明 (122)

點列於表CA最後一欄。

CA4 殘餘物使用時無需定性。

CA5 殘餘物用2:1之丙-2-醇與乙醚混合物處理收穫一蒼黃色固體生成物，其熔點列於表CA最後一欄。

CA6 反應混合物傾入水內，鹼化以氫氧化鈉水液且用乙醚萃取。由萃取物收穫一殘餘物，於乙醚與環己烷之熱混合物吸收。冷卻時沉澱出一固質，用丙-2-醇使其再結晶獲得需要之生成物，其熔點列表CA最後一欄。

CA7 殘餘物用冷丙-2-醇處理。過濾收集所需生成物。熔點列於表CA最後一欄。

CA8 殘餘物用甲醇之使其結晶。所需生成物之熔點列於表CA最後一欄。

CA9 殘餘物用乙醚處理而產生之混合物予以過濾。所需生成物由濾液獲得且使用時無需進一步純化。

CA10 殘餘物用石油醚(沸點40-60°C)鬆釋獲得需要之生成物，其熔點列於表CA最後一欄。

CA11 用乙腈處理殘餘物。固質過濾分離並濃縮濾液獲得一膠，用急驟層析術使其純化。所產生生成物之一試樣用丙-2-醇再結晶獲得需要之生成物，其熔點列於表CA。

CA12 殘餘物用石油醚(沸點60-80°C)鬆釋獲得需要之生成物，其熔點列於表CA最後之一欄。

CA13 殘餘物用石油醚(沸點60-80°C)鬆釋兒用丙-2-醇再結晶。

CA14 殘餘物藉及驟層析術純化獲得固體生成物，其熔點

五、發明說明 (123)

列於表 CA。

CA15 殘餘物用沸騰石油醚(沸點 60—80℃)萃取。由萃取物獲得一殘餘物，用丙-2-醇再結晶獲得需要之生成物，其熔點列於表 CA 最後一欄。

CA16 殘餘物用 1:3 乙醚與丙-2-醇之混合物處理獲得需要之固體生成物，其熔點列於表 CA。

CA17 殘餘物用乙醇結晶。一試樣(1克)用乙醇再結晶獲得一固質，其熔點列於表 CA 最後一欄。

CA18 萃取物用稀鹽酸水液沖洗。各沖洗液用乙酸乙酯鹼化並萃取。由萃取物收穫需要之生成物，使用時無需進一步純化。

CA19 萃取物用鹽水沖洗，於硫酸鎂上乾燥，用木炭脫色，過濾並蒸除溶劑收穫一固。該固質用丙-2-醇再結晶收穫 7-苯甲基氧基-6-甲氧基-[1-(2-甲基硫基苯基)環丁基]二氫異喹啉。

CA20 加熱 2 小時後，反應混合物傾於冰/水上並用濃氨水溶液鹼化。鹼性溶液用乙酸乙酯萃取而各萃取物用鹽水沖洗，於硫酸鎂上乾燥並過濾。溶劑於真空移除獲得一膠，此於使用時無需進一步純化。

CA21 加熱 d 小時後，溶劑於真空下移除而殘餘物於乙酸乙酯內溶解。添加稍超量之氨水溶液。由有機層收穫一膠，此在使用時無需進一步純化。

CA22 萃取物用稀氫氧化鈉水液與鹽水沖洗。由萃取物收穫一殘餘物，此於使用時無需進一步純化。(表 CA)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝 訂 線

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝 訂 線

A6
B6

表 CA

實例	OR5	R4	E	G	SM	a	b	c	d	f	備註	熔點
CA1	7-OMe	6-OMe	(CH ₂) ₃	2-溴苯基	D1	7.7	11.3	80	2.5	(a)	CA1	125-127
CA2	7-OMe	6-OMe	(CH ₂) ₃	2-氯苯基	D2	12	20	200	2.5	(b)	CA1	135-138
CA3	7-OMe	6-OMe	(CH ₂) ₃	4-氯苯基	D3	12	21	145	2.5	(a)	CA1	100-101
CA4	7-OMe	6-OMe	(CH ₂) ₃	2-甲氧基苯基	D4	15.1	26.5	185	2.5	(a)	CA2	105-106
CA5	7-OMe	6-F	(CH ₂) ₃	4-氯苯基	E1	16	13	150	40	(a)	CA3	84-86
CA6	7-OMe	6-F	(CH ₂) ₃	4-溴苯基	E2	9.5	6.5	100	48	(a)	CA4	
CA7	7-OMe	6-OMe	(CH ₂) ₃	2-氯苯基	D5	25	43.7	300	2.5	(a)	CA1	104-106
CA8	7-OMe	6-F	(CH ₂) ₃	2,4-二氯苯基	E5	8.3	6	75	40	(a)	CA3	117-119
CA9	7-OMe	6-Cl	(CH ₂) ₃	苯基	E6	64.3	52	300	48	(a)	CA5	97-99
CA10	7-OMe	6-OMe	(CH ₂) ₃	4-溴苯基	E11	17.5	8	100	20	(a)	CA4	

五、發明說明 (124)

修正 82.11.23
本 年 月 日
補充

A6
B6

(註：此表係由本局根據國外標準資料編製)

裝 訂 線

五、發明說明 (125)

符 例	OR ₅	R ₄	E	G	SM	a	b	c	d	f	備 註	熔 點
CA11	7-OMe	6-OMe	(CH ₂) ₃	4-聯苯基	E39	12.5	8.5	100	18	(a)	CA20	
CA12	7-OMe	6-Br	(CH ₂) ₃	苯 基	E14	10	50	100	42		CA6	119-120
CA13	7-OMe	6-Cl	(CH ₂) ₃	2-氯 苯 基	E16	18	13	100	48	(a)	CA7	141-143
CA14	7-OMe	6-OMe	(CH ₂) ₃	2-三氯 甲 基 苯 基	E17	15	10.5	150	40	(a)	CA3	141-143
CA15	7-OMe	6-F	(CH ₂) ₃	2-氯 苯 基	E18	24	18.5	150	36	(a)	CA3	125-127
CA16	7-OMe	6-F	(CH ₂) ₃	苯 基	E19	18	15.5	150	36	(a)	CA4	
CA17	7-OMe	6-OMe	(CH ₂) ₃	2-氯 苯 基	E23	6	9.5	65	2.5	(a)	CA8	128-129
CA18	7-OMe	6-Cl	W	苯 基	E24	15	7.9	100	24	(c)	CA9	
CA19	8-OMe	5-Cl	(CH ₂) ₃	苯 基	E27	20.6	16.8	150	5	(a)	CA10	129-132
CA20	7-OMe	6-Cl	(CH ₂) ₃	2-溴 苯 基	D6	10.5	15.1	250	48	(a)	CA11	
CA21	7-OMe	6-OMe	(CH ₂) ₃	2,4-二氯 苯 基	E28	12.7	11	50	8	(a)	CA12	115-117

修正 82.11.23
本 年 月 日
補充

A6
B6

(請先閱讀註明之注意事項再填寫本頁)

五、發明說明 (126)

實 例	OR ₅	R ₄	E	G	SM	a	b	c	d	f	備 註	熔 點
CA22	7-OMe	H	(CH ₂) ₃	2-溴苯基	E29	34.2	29	200	23	(c)	CA4	
CA23	7-OMe	6-Me	(CH ₂) ₃	2- 氯苯基	D7	19	30.8	185	5	(a)	CA17	126-128
CA24	7-OMe	6-OMe	(CH ₂) ₃	3-氯苯基	E31	12.9	11	50	24	(c)	CA13	103-104
CA25	7-OBz	6-OMe	(CH ₂) ₃	2-甲 基 氯 基	E33	16.2	10	100	2	(a)	CA14	107-108
CA26	7-OBz	6-OMe	(CH ₂) ₃	3-甲 基 氯 基	E34	17	20	150	5	(b)	CA15	107-109
CA27	7-OBz	6-OMe	(CH ₂) ₃	2-氯 基 苯 基	E36	21	25	150	6	(a)	CA14	112-114
CA28	7-OBz	6-OMe	(CH ₂) ₂	2-氯 基 苯 基	E35	15.5	10	75	18	(a)	CA17	121-123
CA29	7-OBz	6-OMe	(CH ₂) ₂	1- 基 苯 基	E45	14.1	25	200	1.5	(a)	CA21	ND
CA30	7-OBz	6-OMe	(CH ₂) ₃	2,4- 二 氯 基 苯 基	E37	23	13.5	150	4	(a)	CA16	118-119

修正 82.11.23
本 年 月 日
補充

A6
B6

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝 訂 線

五、發明說明 (127)

實 例	OR ₅	R ₄	E	G	SM	a	b	c	d	f	備 註	熔 點
CA31	7-OBz	6-OMe	(CH ₂) ₃	4-三氯 甲基苯基	D9	7.9	9.2	55	5	(a)	CA1	158-161
CA32	7-OBz	6-OMe	(CH ₂) ₃	2- 甲基硫基苯基	E38	4.7	3	30	3	(a)	CA19	ND
CA33	7-OBz	6-OMe	(CH ₂) ₅	苯 基	E40	26.7	17	100	2.5	(a)	CA14	96-98
CA34	7-OBz	6-OMe	(CH ₂) ₄	2- 氯 苯 基	E41	12.7	7.7	100	16	(a)	CA4	ND
CA35	7-OMe	6-F	(CH ₂) ₃	2- 溴 苯 基	E42	10	7	100	48	(a)	CA3	129-130
CA36	7-OBz	6-OMe	w	2- 氯 苯 基	E43	14.6	8.5	100	20	(a)	CA22	ND

五、發明說明 (128)

實例 CA37

N-[2-(2-甲氧基-5-聯苯基)乙基]-1-(2-氯苯基)環丁烷羧醯胺 (12.5 g, 氧氯化磷 (25毫升) 與乙晴 (150毫升) 之混合物在迴流溫度下加熱 6 小時。溶劑餾除而殘餘物加於冰與水之混合物內。混合物萃取以二氯甲烷而收穫一固質, 用丙 2-醇再結晶獲得 1-[1-(2-氯苯基)環丁基]-7-甲氧基-6-苯基-3,4-二氫異喹啉, 熔點 149 - 152°C。

實例 CP

N-[2-(4-甲氧基苯基)乙基]-1-(2-氯苯基)環丙烷羧醯胺 (2 g, 類似實例 D8 所述方式製備) 與多磷酸酯 (20 毫升) 輕緩加熱 12 小時。混合物傾入水內用乙醚然後乙酸乙酯沖洗。水液相用氨水溶液鹼化並用乙酸乙酯萃取。由萃取物收穫一固質, 用環己烷使其再結晶獲得 1-[1-(2-氯苯基)環丙基]-7-甲氧基-3,4-二氫異喹啉。

實例 CO

N-[2-(3-氯-4-甲氧基苯基)乙基]-1-(2,4-二氯苯基)環丙烷羧醯胺 (19.7 g, 類似實例 E4 所述方式製備)、52% 多磷酸酯於氯仿 (200 克) 中之混合物加熱於迴流溫度下 52 小時, 然後冷卻並傾倒於冰上。有機層予分離, 水液層萃取以二氯甲烷而各結合有機層藉氨水溶液之加入予以鹼化, 用鹽水沖洗, 硫酸鎂上乾燥並過濾。溶劑於真空下移除收穫一固質, 用石油醚 (沸點 40 - 60°C) 與丙-2-醇將其鬆釋。固質藉過濾收集並乾燥而收穫 1-[1-(2,4-二氯苯基)環丙基]-6-氯-7-甲氧基-3,4-二氫異喹啉 (10.3 克),

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

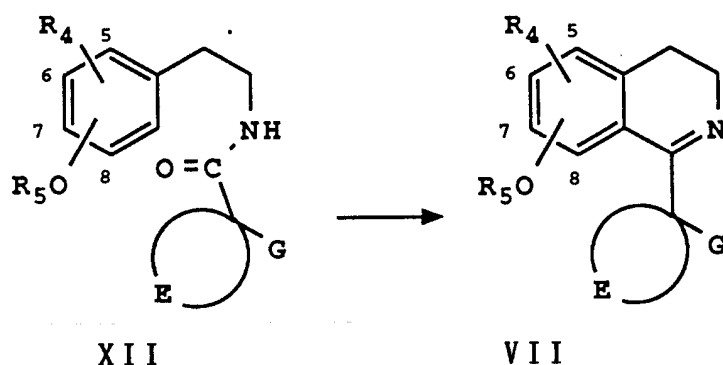
訂

線

五、發明說明 (129)

熔點 151 - 154°C。

實例 CT



一 OR_5 、 R_4 、 E 與 G 如表 CT 中所確認之通式 XII 化合物 (a 克, 如表 CT 中 SM 欄所確認實例中敘述者製備)、氧氯化磷 (b 毫升) 與甲苯 (c 毫升) 之混合物在蒸汽浴上加熱 d 小時後。混合物傾於冰/水內, 用濃氨水溶液鹼化並用表 CT 之 e 欄中所示溶劑 (a=乙酸乙酯, b=乙醚) 萃取。由各萃取物收穫一殘餘物, 此用表 CT 註釋所述者處理獲得一 OR_5 、 R_4 、 E 與 G 均如表 CT 中所確認之通式 VII 化合物。

表 CT 註釋

簡寫 "OBz" 代表苯甲基氧基。於表 RB 之 E 欄中, W 代表 $-CH_2 \cdot CMe_2 \cdot CH_2-$ 。

CT1 殘餘物用乙醚與石油醚之混合物處理。產生之固質過濾收集。其熔點列於表 CT 最後一欄。

CT2 殘餘物用 4:1:2 乙醚、乙酸乙酯與石油醚之混合物結晶獲得需要之生成物, 其熔點列於表 CT 最後一欄。

CT3 殘餘物用於次一階段而無需進一步純化。熔點列於

五、發明說明 (130)

表 CT 最後一欄。

CT4 甲苯蒸發移離反應混合物並將殘餘物倒入冰／水內。溶液用氨水溶液鹼化並用乙醚萃取。由萃取物收穫該需要之生成物，其熔點列於表 CT 最後一欄。

CT5 殘餘物用乙醚結晶獲得該需要之生成物。熔點列於表 CT 最後一欄。

CT6 殘餘物用乙醚與石油醚之混合物結晶。產生之固質藉過濾收集。其熔點列於表 CT 最後一欄。

CT7 殘餘物用於次一階段無需進一步純化。

CT8 殘餘物藉急驟層析術純化獲得該需要生之成物。熔點列於表 CT 最後一欄。

CT9 殘餘物用乙醚與石油醚之混合物處理。產生之固質藉過濾收集。生成物使用時無需進一步處理。

CT10 殘餘物於乙醚內吸收而溶液予以乾燥。草酸之乙醚溶液加入以獲得草酸鹽，該鹽用乙醚沖洗並分配於氨水溶液與乙醚之間。由乙醚層獲得自由鹼基形式之油狀所需生成物，此使用時無需進一步純化。

CT11 殘餘物於乙醚內吸收並將草酸之乙醚溶液加入獲得草酸鹽，此用乙醚沖洗，鹼化以 30% 氫氧化鉀水液而且用乙醚萃取。由萃取物獲得一油，使用時無需進一步純化。

(表 CT)

300889

修正 82.11.23
本 年 月 日
補充

A6
B6

(請先閱讀封底之注意事項再填寫本頁)

五、發明說明(13D).

表 CT

實例	OR ₅	R ₄	E	G	SM	a	b	c	d	e	備註	熔點
CT1	7-OMe	6-OMe	(CH ₂) ₃	3-三氯苯基 甲基	E3	35	23.8	200	16	(a)	CT1	98-100
CT2	7-OMe	6-OMe	(CH ₂) ₂	4-氯苯基	E7	30	16.6	200	8	(b)	CT2	91-92
CT3	7-OMe	6-OMe	(CH ₂) ₄	4-氯苯基	E8	34	23.8	200	8	(b)	CT3	106-107
CT4	7-OMe	6-OMe	(CH ₂) ₄	苯基	E9	36	27.9	200	1		CT4	112-114
CT5	7-OMe	6-OMe	(CH ₂) ₅	4-氯苯基	E10	17	11.3	100	8	(b)	CT5	135-136
CT6	7-OMe	6-OMe	(CH ₂) ₃	3,4-二氯苯基	E12	39	26.1	200	8	(b)	CT6	111-112
CT7	7-OMe	6-OMe	(CH ₂) ₄	4-甲氧基 苯基	E13	14	9.5	100	2	(b)	CT5	88-89
CT8	7-OMe	6-OMe	W	苯基	E15	30	14.9	200	6	(a)	CT7	
CT9	5-OMe	H	(CH ₂) ₃	4-氯 苯基	E20	13	35	100	30	(a)	CT8	111-112

修正 82.11.23
本 年 月 日
補充

A6
B6

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

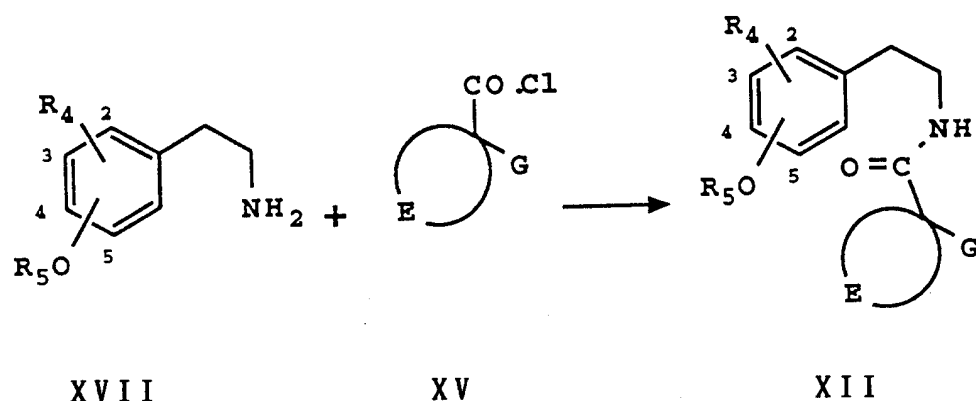
裝 訂

五、發明說明(132)

實 例	OR ₅	R ₄	E	G	SM	a	b	c	d	e	備 註	熔 點
CT10	7-OMe	6-OMe	(CH ₂) ₂	苯 基	E21	26	22	100	1	(a)	CT3	141-144
CT11	7-OMe	6-OMe	(CH ₂) ₅	苯 基	E22	29	14.8	200	20	(a)	CT9	
CT12	6-OMe	7-Cl	(CH ₂) ₃	苯 基	E25	25.7	207	300	5	(b)	CT7	
CT13	7-OMe	H	(CH ₂) ₃	苯 基	E44	24	22	200	72	(b)	CT10	
CT14	7-OMe	5-Cl 6-OMe	(CH ₂) ₃	苯 基	E26	12.5	9.6	75	2.5	(a)	CT7	
CT15	7-OBz	6-OMe	(CH ₂) ₃	苯 基	E32	32.9	22	200	3.5	(b)	CT11	

五、發明說明 (133)

實例 D



一 E 與 G 如表 D 中所確認之通式 XV 之 1-芳基環烷羰基氯化物 (a 克, 如表 D 中 SM 欄所確認實例中敘述者製備) 於 0 °C 逐滴添加於 OR₅ 及 R₄ 如表 D 中所確認之通式 XVII 之苯乙基胺 (b 克) 與三乙基胺 (c 毫升) 在乙醚 (d 毫升) 中之攪拌溶液內形成一通式 XII 化合物。16 小時後, 將反應混合物傾入水中並用表 D 之 e 欄中所示溶劑 (a=乙酸乙酯、b=乙醚, c=二氯甲烷) 萃取。由各萃取物收穫一殘餘物, 此用表 D 註釋 (Nb) 所述予以處理收穫一殘餘物。

表 D 註釋 (Nb)

D1 殘餘物使用時無需進一步純化。其熔點列於表 D 最後一欄。

D2 殘餘物用石油醚 (沸點 60-80 °C) 沖洗。其熔點列於表 D 最後一欄。

D3 殘餘物為一玻璃狀物, 其熔點未測定。

D4 反應混合物內之乙醚取代以二氯甲烷並將反應混合物傾入水內且以濃縮鹽酸酸化。將二氯甲烷層蒸發獲得一

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (134)

殘餘物，此用乙醇沖洗並於真空乾燥。其使用之無需進一步純化。其熔點列於表 D。

D5 反應混合物攪拌二天，然後倒入水內。混合物與鹼化，攪拌30分鐘，酸化，用乙醚沖洗，鹼化並用乙酸乙酯萃取。由萃取物獲得該需要之生成物，使用時無需進一步純化。

(表 D:)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

153

A6
B6

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝 訂 線

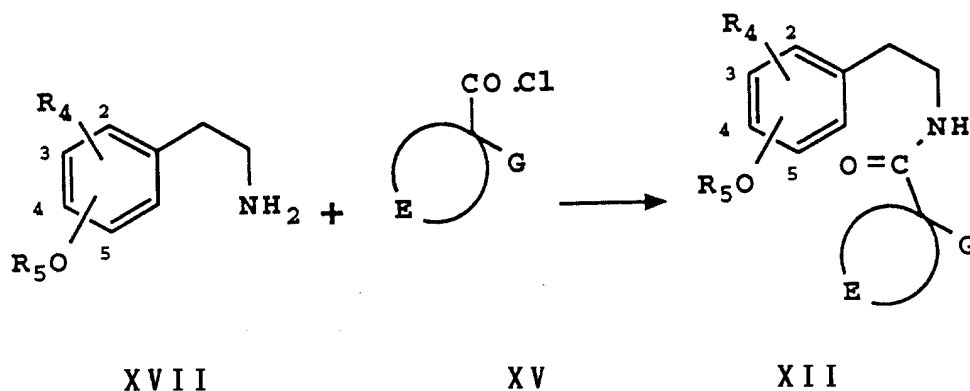
表 D

實例	OR5	R4	E	G	SM	a	b	c	d	e	Nb	熔點
D1	4-OMe	3-OMe	(CH ₂) ₃	2-溴苯基	CL1	5.5	3.3	2.8	150	a	D1	111-112
D2	4-OMe	3-OMe	(CH ₂) ₃	2-氯苯基	CL2	9	6.5	5.5	150	b	D1	119-120
D3	4-OMe	3-OMe	(CH ₂) ₃	4-氯苯基	CL3	15	11.6	9.8	150	b	D2	83-84
D4	4-OMe	3-OMe	(CH ₂) ₃	2-甲氧基苯基	CL4	11	8.7	7.4	150	a	D3	
D5	4-OMe	3-OMe	(CH ₂) ₃	2-氯苯基	CL5	16	15	11.6	250	a	D1	119-120
D6	4-OMe	3-Cl	(CH ₂) ₃	2-溴苯基	CL1	11	7.2	5.6	120	c	D4	116-119
D7	4-OMe	3-Me	(CH ₂) ₃	2-氯苯基	CL2	12.4	9.45	10.96	140	a	D5	ND
D8	4-OMe	H	(CH ₂) ₂	2-氯苯基	CL11	10	7	7.2	130	b	D2	84-85
D9	4-OBz	3-OMe	(CH ₂) ₃	4-三氯甲基苯基	CL20	5.26	5.55	5.8	50	b	D1	ND

五、發明說明 (135)

五、發明說明 (136)

實例 E



一E與G如表E中所確認之通式XV之1-芳基環烷羰基氯化物(a克, 如表E中SM欄所確認實例中敘述者製備)在乙醚(b毫升)中之溶液逐滴添加於OR₅及R₄如表E中所確認之通式XVII之苯乙基胺(c克)與三乙基胺(d毫升)在乙醚(e毫升)中之攪拌溶液內形成一通式XII化合物。當反應完成後, 加水並分離生成物且如表E註釋(Nb)所述予以處理。

表E 註釋

簡寫"OBz"代表苯甲基氧基。於表E之E欄中, W代表-CH₂·CMe₂·CH₂-。

E1 由反應混合物有機層蒸發獲得之殘餘物用石油醚鬆釋, 然後用作次一階段之起始物質而無需進一步純化。

E2 由反應混合物有機層蒸發獲得之殘餘物使用之無需進一步純化。

E3 由反應混合物有機層蒸發獲得之殘餘物用丙-2-醇予再結晶。

五、發明說明 (137)

- E4 由反應混合物有機層蒸發獲得之殘餘物用乙醚與石油醚之混合物處理並過濾收集。熔點列於表 E 最後一欄。
- E5 苯乙基胺之溶液加入氯化碳醯之溶液內。由反應混合物獲得一沉澱物，將其過濾收集用乙醚與水沖洗而且於真空乾燥獲得該需要之生成物。
- E6 苯乙基胺之溶液加入氯化碳醯之溶液內。生成物從有機相分離並使用而不進一步純化。
- E7 生成物之熔點列於表 E 最後一欄。
- E8 由反應混合物有機層蒸發獲得之殘餘物用石油醚鬆釋獲得該需要之生成物，其熔點列於表 E 最後一欄。
- E9 苯乙基胺之溶液加入氯化碳醯之溶液內。生成物從有機相分離而其熔點列於表 E 最後一欄。
- E10 反應於氮氣之下進行。水加入後，反應混合物用乙酸乙酯萃取並由有機層分離需要之生成物且用乙酸乙酯與石油醚之混合物予再結晶。其之熔點列於表 E 最後一欄。
- E11 生成物於水之加入後沉澱並收集，收集，用水沖洗且予乾燥。其熔點列於表 E 最後一欄。
- E12 苯乙基胺起始物質之製備列於實例 P。
- E13 水加入後，反應混合物用乙酸乙酯萃取而需要之生成物從有機層分離出並使用而不進一步純化。
- E14 苯乙基胺起始物質之製備材列實例 Q。水性混合物用乙酸乙酯萃取。有機相用水、2N鹽酸、水與2N氫氧化鈉水液沖洗。由萃取物獲得一殘餘物，兩次用丙-2-醇再結晶獲得需要之生成物，其熔點列於表 E 最後一欄。

五、發明說明 (138)

E15 乙酸乙酯在水之後加入而需要之生成物從有機層獲
並用乙醚與石油醚之混合物處理。生成物使用時不作進一步
純化。

E16 水加入後，反應混合物用乙酸乙酯萃取而有機相用
1N鹽酸、水、然後1N氫氧化鈉水液沖洗，於硫酸鎂上乾燥
並將溶劑移除獲得需要之生成物，使用時無需進一步純化。

E17 水加入後，混合物攪拌30分鐘，然後分離有機層，
用稀氫氧化鈉水液、稀鹽酸水液然後鹽水沖洗，乾燥並過
濾。由濾液收穫一膠，藉柱層析術用1:3乙酸乙酯與石油
醚之混合物作淘洗液予以提純收穫所需生成物。

E18 水加入後，混合物攪拌1小時，然後分離有機層，
而水液層用乙醚萃取。各結合有機層用稀鹽酸、稀氫氧化
鈉、及鹽水沖洗，然後於硫酸鎂上乾燥並過濾。溶劑在
真空下自濾液移除收穫一固質，此用石油醚（沸點60-80
℃）鬆釋並過濾收集收穫需要之生成物。

E19 水加入後，將有機層分離而水液層用乙醚萃取。結
合之有機層用稀鹽酸、稀氫氧化鈉、及鹽水沖洗，然後於
硫酸鎂上乾燥並過濾。溶劑在真空下移離濾液獲得一膠，
其使用時無需進一步純化。

(表 E)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

表 E

實例	OR ₅	R ₄	E	G	SM	a	b	c	d	e	備註	熔點
E1	4-OMe	3-F	(CH ₂) ₃	4-氯苯基	K	15	150	12	10	500	E1	
E2	4-OMe	3-F	(CH ₂) ₃	4-氯苯基	CL6	16	150	10.3	10	500	E2	
E3	4-OMe	3-OMe	(CH ₂) ₃	3-三氯甲基	CL7	22.8	200	15.7	15.7	300	E2	
E4	4-OMe	3-F	(CH ₂) ₂	2,4-二氯苯基	CL8	16	100	17.6	25	400	E2	88-90
E5	4-OMe	3-F	(CH ₂) ₃	2,4-二氯苯基	CL9	13.4	150	9	10	500	E3	
E6	4-OMe	3-Cl	(CH ₂) ₃	苯基	CL10	41.8	300	44.6	38	1000	E4	72.5-73.5
E7	4-OMe	3-OMe	(CH ₂) ₂	4-氯苯基	CL12	25	50	20.9	18	25	E5	
E8	4-OMe	3-OMe	(CH ₂) ₄	4-氯苯基	CL13	23.7	100	17.6	17.5	100	E6	
E9	4-OMe	3-OMe	(CH ₂) ₄	苯基	CL14	25.2	200	21.7	21.8	100	E6	

五、發明說明 (139)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (140)

實例	OR5	R ₄	E	G	SM	a	b	c	d	e	備註	熔點
E10	4-OMe	3-OMe	(CH ₂) ₅	4-氯苯基	CL15	11	50	7.7	7.7	50	E6	
E11	4-OMe	3-OMe	(CH ₂) ₃	4-溴苯基	CL6	15	100	10	10	250	E4	83-84
E12	4-OMe	3-OMe	(CH ₂) ₃	3,4-二氯苯基	CL16	30	200	20.5	20.6	100	E6	
E13	4-OMe	3-OMe	(CH ₂) ₄	4-甲氧基苯基	CL17	15.3	200	11.5	11.5	100	E5	
E14	4-OMe	3-Br	(CH ₂) ₃	苯基	CL10	25.4	100	30	23.4	400	E4	81-82
E15	4-OMe	3-OMe	W	苯基	CL18	20	150	16.2	14.7	450	E7	117-119
E16	4-OMe	3-Cl	(CH ₂) ₃	2-氯苯基	CL2	12.4	100	10	9.7	150	E4	92-93
E17	4-OMe	3-OMe	(CH ₂) ₃	2-三氯甲基苯基	CL19	14	100	10	10	500	E8	102-104
E18	4-OMe	3-F	(CH ₂) ₃	2-氯苯基	CL2	19.2	150	14	11.5	500	E2	

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

A6

B6

五、發明說明 (41)

實例	OR5	R4	E	G	SM	a	b	c	d	e	備註	熔點
E19	4-OMe	3-F	(CH ₂) ₃	苯基	CL10	16.5	150	14	11.5	500	E2	
E20	2-OMe	H	(CH ₂) ₃	4-氯苯基	K	12.1	100	8	9.5	50	E9	103-105
E21	4-OMe	3-OMe	(CH ₂) ₂	苯基	CL21	16	100	16	15.9	50	E6	
E22	4-OMe	3-OMe	(CH ₂) ₅	苯基	CL22	20	100	15.7	18.2	200	E2	
E23	4-OMe	3-OMe	(CH ₂) ₃	2-氯苯基	CL24	6	100	4	3.5	60	E10	95-96
E24	4-OMe	3-Cl	W	苯基	CL18	13	100	10.8	10.6	500	E11	129-131
E25	3-OMe	4-Cl	(CH ₂) ₃	苯基	CL10	14.2	50	13.6	25	150	E12	
E26	4-OMe	2-Cl 3-OMe	(CH ₂) ₃	苯基	CL10	7.5	100	8.3	7	100	E2 E12	
E27	5-OMe	2-Cl	(CH ₂) ₃	苯基	CL10	14.2	150	14	11.5	500	E1	
E28	4-OMe	3-OMe	(CH ₂) ₃	2,4-二氯苯基	CL9	9	75	7.3	9	75	E13	

修正 82.11.23
 本 年 月 日
 補充

A6
 B6

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝 線

五、發明說明(42)

實例	OR ₅	R ₄	E	G	SM	a	b	c	d	e	備註	熔點
E29	4-OMe	H	(CH ₂) ₃	2-氯苯基	CL2	23	80	15.1	15	100	E13	
E30	4-OMe	3-ph	(CH ₂) ₃	2-氯苯基	CL2	9.1	50	19	9	170	E14	110-113
E31	4-OMe	3-OMe	(CH ₂) ₃	3-氯苯基	CL25	6	50	5.7	6	50	E13	
E32	4-OBz	3-OMe	(CH ₂) ₃	苯基	CL10	15.2	250	20	26	500	E2	
E33	4-OBz	3-OMe	(CH ₂) ₃	2-甲氧基 苯基	CL26	11.4	100	13.2	9.2	200	E15	
E34	4-OBz	3-OMe	(CH ₂) ₃	3-甲氧基 苯基	CL27	8.75	150	10.4	9	175	E16	
E35	4-OBz	3-OMe	(CH ₂) ₂	2-氯苯基	CL11	8.64	50	11.8	30	100	E2	
E36	4-OBz	3-OMe	(CH ₂) ₃	2-氯苯基	CL2	15	100	22	83	300	E2	
E37	4-OBz	3-OMe	(CH ₂) ₃	2,4-二氯 苯基	CL9	15	100	16.8	11.8	500	E2	
E38	4-OBz	3-OMe	(CH ₂) ₃	2-甲氧基 苯基	CL31	7.2	20	7.7	8	100	E17	
E39	4-OMe	3-OMe	(CH ₂) ₃	聯苯基	CL29	8.9	100	9.1	9	400	E18	

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

A6
B6

實例	OR ₅	R ₄	E	G	SM	a	b	c	d	e	備註	熔點
E40	4-OBz	3-OMe	(CH ₂) ₅	苯基	CL22	14.5	100	18.4	12.9	400	E2	
E41	4-OBz	3-OMe	(CH ₂) ₄	2-氯苯基	CL23	6.9	100	10.8	13	400	E19	
E42	4-OMe	3-F	(CH ₂) ₃	2-溴苯基	CL1	14	100	9	10	500	E3	112-114
E43	4-OBz	3-OMe	W	2-氯苯基	CL30	12.9	400	8.7	20	100	E2	

五、發明說明 (143)

五、發明說明(144)

實例 E44

1-苯基環丁烷羰基氯化物(129克)於二氯甲烷(500毫升)中之溶液於氮氣下以1.5小時添加於4-甲氧基苯乙基胺(99.5克)、二氯甲烷(500毫升)與三乙基胺(110毫升)中之攪拌混合物內。混合物於20 - 25℃攪拌一小時且讓其置放16小時。反應混合物用2N鹽酸、水與2N氫氧化鈉水液沖洗，乾燥並蒸發獲得N-[2-(4-甲氧基苯基)乙基]-1-苯基環丁烷羰基醯胺。

實例 E45

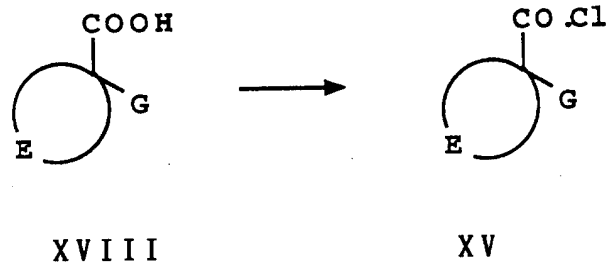
1-(1-⁺萘基)環丙烷羰基氯化物(7.1克，如實例CL32所述者製備)於乙酸乙酯(50毫升)中之溶液加入4-苯甲氧基-3-甲氧基苯乙基胺氯化氫(9.29克)在乙酸乙酯(150毫升)中之攪拌混合物內。添加三乙基胺(25毫升)而混合物多攪拌64小時。有機層用稀鹽酸沖洗，於硫酸鈉上乾燥並將溶劑於真空移除獲得N-[2-(4-苯甲氧基-3-甲氧基苯基)乙基]1-⁺萘基)環丙烷羰基醯胺(14.1克)。

實例 E46

環丁烷羰基氯化物(19克)逐滴於周圍溫度加至3,4-二甲氧基苯乙基胺(30.5克)及三乙基胺(23.5毫升)於四氫呋喃(1升)中之攪拌溶液內。於1.5小時後，混合物倒於稀鹽酸(1升)上並將生成物萃取入乙酸乙酯內。由各萃取物獲得N-[2-(3,4-二甲氧基苯基)乙基]環丁烷羰基醯胺(44克)，此於使用時無需進一步純化。

五、發明說明 (45)

實例 CL



通式 XV 之 1-芳基環烷羧基氯化物之製備為於迴流溫度下將通式 XVIII 之 1-芳基環烷羧酸 (a 克，如表 CL 之欄 SM 中所確認實例之敘述製備) 與亞磺酰基氯化物 (b 克) 加熱 c 小時。所需生成物於低壓力下蒸餾獲得。沸點列於表 CL 最後一欄。於 1-芳基環丁烷羧酸為已知之化合物或者可獲自市面時，此於欄 SM 中以 K 顯示。

於表 CL 中，W 代表 $-\text{CH}_2 \cdot \text{CMe}_2 \cdot \text{CH}_2-$ 。

(表 CL)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝 訂 線

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

A6
B6

表 CL

實例	E	G	SM	a	b	c	bp
CL1	(CH ₂) ₃	2- 溴 苯 基	H1	12	8:4	2	140°/3mbar
CL2	(CH ₂) ₃	2- 氯 苯 基	H2	13	11	2.5	170-172°/20mbar
CL3	(CH ₂) ₃	4- 氯 苯 基	H3	25	23	2	141-146°/20mbar
CL4	(CH ₂) ₃	2- 甲 基 苯 基	H4	15	14	2	180°/30mbar
CL5	(CH ₂) ₃	2- 氯 苯 基	H5	25	41	2-3	115-120°/10mbar
CL6	(CH ₂) ₃	4- 溴 苯 基	H6	34	49	4	120-122°/3mbar
CL7	(CH ₂) ₃	3- 三 氯 甲 基 苯 基	H19	25	123	2	95-99°/0.6mbar
CL8	(CH ₂) ₂	2,4- 二 氯 苯 基	K	20	30	2	128-130°/1mbar
CL9	(CH ₂) ₃	2,4- 二 氯 苯 基	H7	55	58	3	126-132°/1.5mbar
CL10	(CH ₂) ₃	苯 基	K	75	245	2	64°/0.1mbar- 80°/0.1mbar
CL11	(CH ₂) ₂	2- 氯 苯 基	K	146.5	177.3	3	93°/0.5mbar

五、發明說明 (146)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝 訂 線

五、發明說明(14)

實 例	E	G	SM	a	b	c	bp
CL12	(CH ₂) ₂	4- 氯 苯 基	K	50	66	1.5	106-108°/1mbar
CL13	(CH ₂) ₄	4- 氯 苯 基	K	25	30	1	122-124°/1mbar
CL14	(CH ₂) ₄	苯 基	K	25	34	2	180-182°/30mbar
CL15	(CH ₂) ₅	4- 氯 苯 基	K	13	14	1	112°/0.5mbar
CL16	(CH ₂) ₃	3,4- 二 氯 苯 基	K	58	62	2	134°/2mbar
CL17	(CH ₂) ₄	4- 甲 氧 基 苯 基	K	25	30	2	204-206°/3mbar
CL18	W	苯 基	H8	49	74	2	70-74°/0.4mbar
CL19	(CH ₂) ₃	2- 三 氯 甲 基 苯 基	H9	36	52.5	1.5	78-82°/1mbar
CL20	(CH ₂) ₃	4- 三 氯 甲 基 苯 基	H10	6.6	3.9	3	120- 125°/0.26mbar
CL21	(CH ₂) ₂	苯 基	K.	20	20	2	154-156°/30mbar
CL22	(CH ₂) ₅	苯 基	K	47	65.5	2	98-102°/1.5mbar
CL23	(CH ₂) ₄	2- 氯 苯 基	H17	6.8	11.5	2	120-122°/2mbar
CL24	(CH ₂) ₃	2- 萘 基	H11	12	9.5	2.5	230°/30mbar

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (48)

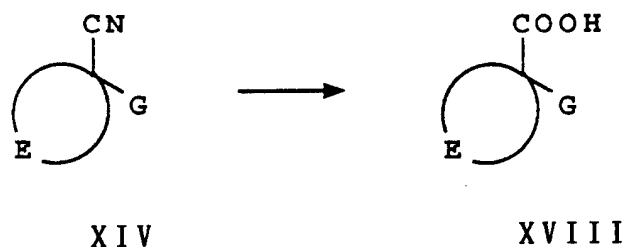
實例	E	G	SM	a	b	c	bp
CL25	(CH ₂) ₃	3- 氯 苯 基	H12	88	110	2.5	120-124°/3mbar
CL26	(CH ₂) ₃	2- 甲 氧 基 苯 基	H13	20	49	2	98-102°/0.6mbar
CL27	(CH ₂) ₃	3- 甲 氧 基 苯 基	H14	56.7	120	2	126-132°/2mbar
CL28	(CH ₂) ₃	4- 甲 氧 基 苯 基	H18	21	164	2	130°/~1/mbar
CL29	(CH ₂) ₃	4- 聯 苯 基	K	17	49	4	ND
CL30	W	2- 氯 苯 基	H16	9.1	16.4	2	64-68°/0.1mbar

五、發明說明 (149)

實例 CL31

1-(2-甲基硫基苯基)環丁烷羧酸 (12.1克, 製備如實例 H15 之敘述) 與亞磺醯基氯化物 (12 毫升) 在迴流溫度下加熱 1 小時。超量之亞磺醯基氯化物予餾除而殘餘物使用而不進一步純化。實例 CL32 1-(1-萘基)環丙烷羧酸 (6.7 克, 其製備類似實例 H20 所述方式) 加於亞磺醯基氯化物 (25 毫升) 並將混合物於 90 - 95°C 加熱 1 小時。超量之亞磺醯基氯化物移除於真空下獲得 1-(1-萘基)環丙烷羧基氯化物 (7.1 克), 此藥使用時不進一步純化。

實例 H



通式 XIV 之 1-芳基環烷碳脲 (a 克, 製備如表 H 之欄 SM 所確認實例之敘述)、氫氧化鉀 (b 克) 在水 (c 毫升) 或乙二醇 (d 毫升) 中之溶液之混合物於迴流溫度下加熱直到反應完成。將反應混合物酸化獲得所需之通式 XVIII 之 1-芳基環烷羧酸, 其熔點列於表 H 最後一欄。

表 H 註釋

於起始碳脲已知之情況, 此於欄 SM 中以 K 顯示。

W 代表 $-\text{CH}_2 \cdot \text{CMe}_2 \cdot \text{CH}_2-$ 。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝訂線

五、發明說明(150)

ND指示熔點未測定。

H1 生成物用乙酸乙酯與石油醚(沸點 $60-80^{\circ}\text{C}$)之混合物予再結晶。

H2 經冷卻之反應溶液用乙酸乙酯沖洗而且過濾。濾液用乙酸乙酯酸化並萃取。由萃取物收穫一固質，用石油醚(沸點 $60-80^{\circ}\text{C}$)使其再結晶。

H3 酸化之反應混合物用乙醚萃取，各萃取物用水與鹽水沖洗，然後於硫酸鎂上乾燥並濃縮。殘餘物用石油醚(沸點 $60-80^{\circ}\text{C}$)再結晶。

H4 反應混合物倒於水上，酸化而且用乙酸乙酯萃取獲得需要之生成物。

H5 反應混合物於水上傾倒，酸化而且用乙酸乙酯萃取獲得一膠，其在置放時固化。將此固質溶解於5N氫氧化鈉水液內，攪拌30分鐘，然後洗用乙酸乙酯沖洗。水液相與再並過濾收集產生之固質且於空氣中乾燥。

(表 H)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

表 H

實例	E	G	SM	a	b	c	d	備註	熔點
H1	(CH ₂) ₃	2-溴苯基	K	20	40	500			122-124
H2	(CH ₂) ₃	2-氯苯基	N1	15	10.7		44		112-114
H3	(CH ₂) ₃	4-氯苯基	K	40	32		130	H1	102-104
H4	(CH ₂) ₃	2-甲基苯基	N2	38	30		125		78-80
H5	(CH ₂) ₃	2-氯苯基	K	30	80	500		H2	88-89
H6	(CH ₂) ₃	4-溴苯基	K	34	16		150		108-110
H7	(CH ₂) ₃	2,4-二氯苯基	N3	52	26		200		149-154
H8	W	苯基	N8	53	33		300		93-95
H9	(CH ₂) ₃	2-三氯甲基苯基	N4	37	18		150		125-127
H10	(CH ₂) ₃	4-三氯甲基苯基	N10	5	2.9		12	H3	55-58
H11	(CH ₂) ₃	2-萘基	K	14	9.2		37		127-129
H12	(CH ₂) ₃	3-氯苯基	K	85	50		243		100-104
H13	(CH ₂) ₃	2-甲氧基苯基	N5	25	15		150		ND

五、發明說明 (151)

訂

線

實例	E	G	SM	a	b	c	d	備註	熔點
H14	(CH ₂) ₃	3-甲氧基苯基	N6	55	33		250		ND
H15	(CH ₂) ₃	2-甲氧基苯基	N7	13.6	9		10	H4	ND
H16	W	2-氯苯基	N11	8.6	5		50		ND
H17	(CH ₂) ₄	2-氯苯基	N12	16.7	10.6		50	H5	ND

五、發明說明 (153)

實例 H18

1-(4-甲氧基苯基)環丁烷碳腈(41克)、氫氧化鉀(20克)與二甘醇(160毫升)之混合物於迴流溫度下加熱3.5小時。混合物加入水中，酸化以稀鹽酸且用乙醚萃取。由萃取物收穫1-(4-甲氧基苯基)環丁烷羧酸。

實例 H19

氫氧化鈉(2.8克)於水(4毫升)中之溶液添加於1-(3-三氯甲基苯基)環丁烷碳腈(50克)在工業用加甲醇酒精(350毫升)中之溶液內。其內以1小時於 $\sim 40^{\circ}\text{C}$ 之溫度逐滴加入過氧化氫(100體積105毫升)。然後將混合物加熱於 50°C 1小時，讓其冷卻，用5%硫酸(~ 40 毫升)酸化並於真空濃縮之。殘餘物分配於水與乙醚之間。各有機萃取物用水沖洗，乾燥(MgSO_4)，於真空過濾及蒸發獲得一無色之油狀物(63克)，將其溶於環氧己烷(350毫升)內。添加濃鹽酸(75毫升)而溶液冷卻至 5°C 。逐滴添加亞硝酸鈉(27克)之(60毫升)水溶液同時維持溫度於 $\sim 10^{\circ}\text{C}$ 。混合物於是於 $90 - 95^{\circ}\text{C}$ 加熱過夜。混合物予冷卻並將有機層分離。水液層用乙醚萃取並將結合之有機層乾燥，過濾及於真空下濃縮收穫1-(3-三氯甲基苯基)環丁烷羧酸。

實例 H20

1-(^茶基)環丙烷碳腈(60.7克，製備如類似實例N9所述方式)與10%氫氧化鉀水液之混合物於迴流溫度下攪拌及加熱16小時。添加乙二醇(250毫升)，而混合物於迴流溫度下加熱5小時。每次達成完全溶解時，添加更多之水

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

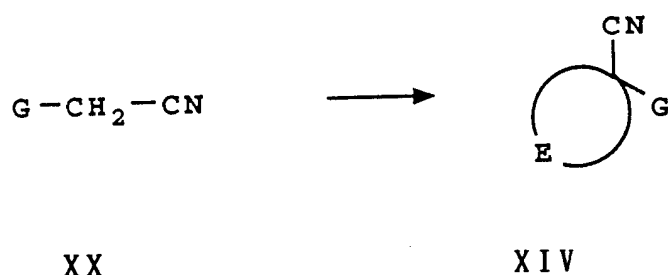
訂

線

五、發明說明 (154)

至濁點。加水 (500 毫升) 並讓混合物置放 16 小時。產生之固質予過濾移除。濾液用水 (800 毫升) 稀釋，過濾，並添加稀鹽酸將濾液酸化。產生之固質藉過濾收集，水洗並於空氣中乾燥，收穫 1-(β -羧基)環丙烷羧酸 (25.9 克)。

實例 N



通式XX之芳基乙腈(a克)與1,3-二溴丙烷(b克)與乙醚(c毫升)或二甲基亞砜(d毫升)之混合物逐滴加至氫氧化鉀粉(e克)在二甲基亞砜(f毫升)中之攪拌懸浮液內。反應混合物於是用A、B、C、D或E等方法處理。

方法 A

混合物於 30 - 35°C 加熱 3 小時 (實例為 2 小時)，然後在 15°C 以下倒入冰／水與濃鹽酸之混合物內並過濾。濾液用乙醚萃取。由萃取物獲得一油狀物，將其蒸餾獲得所需之通式 XIV 之 1-芳基環丁烷碳腈，其沸點列於表 N。

方法 B

混合物於周圍溫度攪拌16小時並倒入水內。混合物用乙酸乙酯萃取。由萃取物收穫一油狀物，將其蒸餾獲得所需之通式XIV之1-芳基環丁烷碳腈，其沸點列於表N。

五、發明說明 (155)

方法 C

混合物於周圍溫度攪拌16小時並倒入水內。產生之沉澱物予過濾收集並溶於乙醚內。濾液用乙醚萃取。將溶液與萃取物結合而收穫一油狀物，經蒸餾獲得所需之通式XIV之1-芳基環丁烷碳腈，其沸點列於表N。

方法 D

混合物於周圍溫度攪拌3小時，然後於30 - 35℃ 3小時，然後倒入冰／水與濃鹽酸之混合物內。混合物用乙醚沖洗而有機萃取物用水沖洗，乾燥，過濾並蒸發溶劑獲得所需通式XIV之1-芳基環丁烷碳腈，其沸點列於表N。

方法 E

起始腈製備如實例R所述。混合物於周圍溫度攪拌1小時並倒入水。混合物用乙酸乙酯萃取。由萃取物收穫一油狀物，蒸餾之。將沸點高於160℃之分量使用一1：9石油醚與乙酸乙酯之混合物藉急驟層析術提純。溶劑蒸發獲得所需通式XIV之1-芳基環丁烷碳腈。

(表 N)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

表 N

實例	G	a	b	c	d	e	f	Method	bp
N1	2-氯苯基	50	71	150		79	300	A	108-112°/1mbar
N2	2-甲基苯基	50	77		115	87	500	B	165-175°/20mbar
N3	2,4-二氯苯基	100	120	250		132	500	A	128-134°/0.7mbar
N4	2-三氯甲基苯基	50	71		100	61	500	B	92-98°/1mbar
N5	2-甲氧基苯基	150	222		200	269	1400	C	142-148°/1.0mbar
N6	3-甲氧基苯基	100	165	200		181.5	375	D	114-118°/3.4mbar
N7	2-甲基硫基苯基	26.2	35.7		100	42.4	200	E	ND

五、發明說明 (56)

300889

A6
B6

五、發明說明 (157)

實例 N8

苯基乙腈 (47.4克) 與 1,3 - 二碘 - 2,2 - 二甲基丙醇 (131.2克) 之混合物以 2 小時時間於 25°C 氮氣下逐滴加至氫氧化鉀粉 (90.7克) 在乾二甲基亞砜 (600毫升) 中之攪拌溶液內。混合物攪拌過夜，然後倒於水上並用乙醚 (1000 毫升) 萃取。各萃取物用木炭脫色，過濾並濃縮於真空獲得一橘棕色油狀物，此於真空下蒸餾獲得 2,2 - 二甲基 - 1 - 苯基環丁烷碳腈之黃色油狀物 (沸點 101 - 106°C / 0.6 毫巴)。

實例 N9

1-萘基乙腈 (53克) 於 1-溴-2-氯乙烷 (35.2 毫升) 中之溶液約於 70°C 以 35 分鐘時間添加於苯甲基三乙基銨氯化物 (2克) 與 50% w/v 氫氧化鈉水液 (190 毫升) 中之攪拌混合物內。混合物於 75 - 80°C 加熱 2 小時，然後添加 1 - 溴 - 2 - 氯乙烷 (15 毫升) 與苯甲基三乙基銨氯化物 (1克) 並繼續加熱 4.5 小時。置放 16 小時之後，將 1-溴-2-氯乙烷 (10 毫升)、苯甲基三乙基銨氯化物 (1克) 與固體氫氧化鈉 (20克) 加入。混合物於 75 - 80°C 攪拌及加熱 6 小時。水液層用乙醚沖洗而由各結合之有機層收穫一油狀物，將其蒸餾 (沸點 135°C / 0.07 毫巴) 獲得一餾出物，此物於冷卻時固化。該固體 1-(1-萘基) 環丙烷碳腈使用時無需進一步純化。

實例 N10

4-三氟甲氧基苯基乙腈 (38.9克) 與 1, 3-二溴丙醇 (39.1克) 在四氫呋喃 (50 毫升) 中之溶液於 25-30°C 氮氣下

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (158)

以1小時時間添加至50%氫化鈉(19.2克)在四氫呋喃(200毫升)與二甲基甲醯胺(25毫升)中之攪拌溶液內。混合物攪拌於20℃1.5小時，然後於30 - 40℃1小時以來，然後冷卻並加水。混合物過濾且用乙醚沖洗。有機層用水沖洗，於硫酸鎂上乾燥並蒸發移除溶劑。殘餘物蒸餾(沸點111-117℃/10毫巴)後獲得1-(4-三氯甲氧基苯基)環丁烷碳腈(30.98克)。

實例 N11

2-氯苯基乙腈(26.5克)、1,3-二碘-2,2-二甲基丙烷(56克)與二甲基亞砜(300毫升)之混合物逐滴添加於氫氧化鉀粉(40克)在乾二甲基亞砜(300毫升)中之攪拌懸浮液內。混合物攪拌一小時，然後倒於冰/水上並用乙酸乙酯萃取。由萃取物收穫一油狀物，將其蒸餾於真空下獲得2,2-二甲基-1-(2-氯苯基)環丁烷碳腈(沸點116-120℃/1毫巴)，用石油醚(沸點60-80℃)使其再結晶，熔點65 - 69℃。

實例 N12

2-氯苯基乙腈(20克)、1,4-二溴丁烷(28.5克)與二甲基亞砜(100毫升)之混合物逐滴添加於氫氧化鉀粉(26克)在乾二甲基亞砜(300毫升)中之攪拌懸浮液內。混合物攪拌一小時，然後傾倒於冰/水之上並用乙酸乙酯萃取。由萃取物收穫一油狀物，將其蒸餾於真空下(沸點112-116℃/1毫巴)獲得1-(2-氯苯基)環戊烷碳腈(16.7克)。

五、發明說明 (159)

實例 P

碘甲烷 (110克) 逐滴添加至 4-氯基-3-甲基酚 (100克) 與碳酸鉀 (194克) 在丙酮 (500毫升) 之攪拌溶液內。混合物攪拌 1.5 小時。碘甲烷 (142克) 加入並多攪拌混合物一小時。溶劑蒸發移除而殘餘物分配於水與乙酸乙酯之間。由有機層收穫一油狀物，其與 N-溴琥珀醯亞胺 (119克) 及二苯甲醯過氧化物 (1克) 在四氯化碳 (250毫升) 中於迴流溫度下加熱 2 小時。混合物冷卻，過濾並濃縮濾液獲得一殘餘物，將其蒸餾於高度真空下。收集於 88 與 94°C / 0.4 毫巴間之各分量用石油醚 (沸點 60 - 80°C) 再結晶獲得 2-氯-5-甲氧基苯甲基溴化物，熔點 51-52°C。

氯化鈉 (10.4克) 分量次加至上述苯甲基溴化物 (25克) 在 2:1 乙醇與水 (250毫升) 混合物中之攪拌溶液內。混合物攪拌於 50°C 一小時，倒入水內並用乙醚萃取。由萃取物獲得 2-氯-5-甲氧基苯基乙腈 (熔點 62-65°C)。10 M 硼烷甲基硫化物錯合物 (11.3毫升) 於氮氣下逐滴添加於上述之苯基乙腈 (18.6克) 在四氫呋喃 (150毫升) 中之迴流溶液內。混合物於迴流溫度下加熱 2 小時並將稀鹽酸逐滴加入而於 95°C 加熱經酸化之混合物一小時。冷卻之混合物用乙醚沖洗，鹼化以稀氫氧化鈉溶液並用乙醚萃取。由萃取物收穫一黃色之 2-氯-5-甲氧基苯乙基胺油狀物。

實例 O

肆三苯基磷鉍 (7克)、3-溴-4-甲氧基苯乙基胺氫

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (160)

溴化物 (62.2克) 與甲苯 (400毫升) 之混合物在氮氣下與 2M 碳酸鈉水液 (200毫升) 攪拌，然後添加苯基硼酸 (26.8 克) 在乙醇 (100毫升) 中之溶液。混合物加熱於迴流溫度下 48 小時，然後冷卻並用 30% 過氧化氫水溶液 (10 毫升) 處理。混合物於周圍溫度攪拌 1 小時。水液層予以與分離且用乙醚萃取。將各乙醚萃取物與原始有機相結合。蒸餾後獲得 4 - 甲氧基 - 3 - 苯基苯乙基胺，其使用時無需進一步純化。

實例 R

將甲苯 (50 毫升) 內之三溴化磷 (75 克) 於 5℃ 以 10 分鐘時間加入 2 - 甲基硫基苯甲基醇 (42.5 克) 在甲苯 (25 毫升) 中之攪拌混合物內。然後於 40℃ 攪拌混合物 1 小時，加水 (100 毫升) 並於周圍溫度繼續攪拌 1 小時。有機層分離並用乙酸乙酯萃取水液層。由各結合之有機層獲得獲得一油狀物。該油狀物 (58.6 克) 溶於 1: 之水與乙醇混合物內並以 15 分鐘添加氯化鈉 (26.5 克)。混合物攪拌於 50℃ 1.5 小時，然後倒於水 (500 毫升) 之上並用乙酸乙酯萃取。由萃取物收穫 2 - 甲基硫基苯基乙腈。

實例 94

本發明各化合物在製作藥學組合物方面之用途以下列說明例示之。在此說明中，"活性化合物"一詞係指本發明之任何化合物，但特別為前列實例中屬最終生成物之任何化合物。

a) 膠囊

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (161)

於製備膠囊時，將10份重之活性化合物及240份重之乳糖打散後攪合。將該混合物填入硬明膠囊內，每一膠囊各含有活性化合物一單位劑量之一部份之單位劑量。

b) 錠劑

用下列成份製備錠劑。

	份 重
活性化合物	10
乳糖	190
玉米澱粉	22
聚乙烯基比咯酮	10
硬脂酸鎂	3

將活性化合物、乳糖及一些澱粉打散，攪合並用一聚乙烯基比咯酮於乙醇中之溶液將所得混合物製粒。使乾燥顆粒攪合以硬脂酸鎂及剩餘之澱粉。然後於一製錠機內將混合物壓成含有活性化合物一單位劑量之一部份之單位劑量之錠劑。

c) 加腸衣錠劑

用前列實例之方法製備錠劑。錠劑係用20%乙酸酐酸纖維素及3%酞酸二乙酯於乙醇：二氯甲烷(1:1)內之溶液以習用方式加腸衣。

d) 栓劑

於製備栓劑時，將100份重之活性化合物併入1300份重之半合成甘油酯栓劑基內，並以該混合物形成各含一治療有效量之活性成份之栓劑。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

公 告 本

修正

補充

本 8 月 1 日

300889

申請日期	82.06.22
案 號	82104999
類 別	C07D 217/14 A61K 31/47

A1
C1

300889

Int.·Cl⁶

(以上各欄由本局填註)

發明 專 利 說 明 書
新 型

一、發明 創作名稱	中 文	取代四氫異喹啉化合物、含彼等之製藥組合物 及彼等之製法
	英 文	Substituted Tetrahydroisoquinoline Compounds, Pharmaceutical Compositions containing them, and Processes for their Preparation
二、發明人	姓 名	1. 布魯斯沙吉 2. 派翠尼罕 3. 安東寧可林
	籍 貫 (國籍)	均為英國
	住、居所	1. 英國諾丁漢市泰西路一號 2. 英國諾丁漢市泰西路一號 3. 英國諾丁漢市泰西路一號
三、申請人	姓 名 (名稱)	英商波馳公共公司
	籍 貫 (國籍)	英國
	住、居所 (事務所)	英國諾丁漢市泰西路一號
	代表人 姓 名	艾荷亭

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

發明

裝

訂

線

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

300889

修正
補充

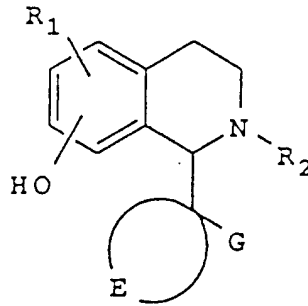
本 8 年 8 月 1 日

A5
B5

四、中文發明摘要(發明之名稱：

取代四氫異喹啉化合物、含彼等之製藥組合物
及彼等之製法

各種具有式 I 之四氫異喹啉化合物及其製藥上可接受之鹽類：



I

式中：

R_1 代表一或多數由氫、鹵素、羥基、烷基(隨意取代以羥基者)、烷氧基、烷基硫基、烷基亞磺醯基、烷基磺醯基、硝基、氣基、多鹵烷基、多鹵烷氧基、苯基(隨意取代以鹵素、烷基或烷氧基中一或多數者)中選出之取代基團，或者 R_1 為隨意烷化之胺甲醯基；

R_2 代表一隨意取代以羥基或烷氧基之脂肪族基團；

E 代表一隨意取代以一或多數烷基團之烯基鏈；

而 G 代表苯基或苯基之取代以烷基、烷氧基、鹵素、羥基、多鹵烷基、多鹵烷氧基、氣基、烷基硫基、烷基亞磺醯基、烷基磺醯基中之一或多數者、苯基(隨意取代以鹵素、烷基或烷氧基中之一或多數者)、隨意烷化之胺甲醯基，或者 G 代表一苯基環之融合有一雜環或芳香族碳環者；
以及其提供親脂性酯類之 O-醯化衍生物，凡此具有止痛方面以及治療精神病(例如精神分裂症)、帕金森症、萊一納二氏微候群、注意力衰落或辨識力減弱方面，或者舒減藥物依賴性或遲發性運動困難方面之用途。

附註：本案已向 英 國(地區) 申請專利，申請日期：

1991.12.23

案號：

9127306.0

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

裝

訂

線

修正

本 8 年 8 月 / 日

補充

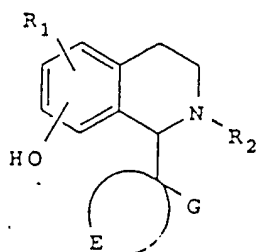
A5

B5

四、英文發明摘要(發明之名稱):

~~Substituted Tetrahydroisoquinoline Compounds,~~
Pharmaceutical Compositions containing them, and
Processes for their Preparation

Tetrahydroisoquinoline compounds of formula I



I

and pharmaceutically acceptable salts thereof, in which:-

R_1 represents one or more substituents selected from H, halo, hydroxy, alkyl (optionally substituted by hydroxy), alkoxy, alkylthio, alkylsulphinyl, alkylsulphonyl, nitro, cyano, polyhaloalkyl, polyhaloalkoxy, phenyl (optionally substituted by one or more of halo, alkyl or alkoxy), or R_1 is optionally alkylated carbamoyl;

R_2 represents an aliphatic group optionally substituted by hydroxy or alkoxy;

E represents an alkylene chain optionally substituted by one or more alkyl groups;

and G represents phenyl or phenyl substituted by one or more of alkyl, alkoxy, halo, hydroxy, polyhaloalkyl, polyhaloalkoxy, cyano, alkylthio, alkylsulphinyl, alkylsulphonyl, phenyl (optionally substituted by one or more of halo, alkyl or alkoxy), optionally alkylated carbamoyl, or G represents a phenyl ring having fused thereto a heterocyclic or aromatic carbocyclic ring;

and Q-acylated derivatives thereof which provide lipophilic esters have utility in analgesia and in the treatment of psychoses (e.g. schizophrenia), Parkinson's disease, Lesch-Nyan syndrome, attention deficit disorder or cognitive impairment or in the relief of drug dependence or tardive dyskinesia.

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

裝

訂

線

附註: 本案已向

國(地區) 申請專利, 申請日期:

案號:

300882

告 本

A8
B8
C8
D8

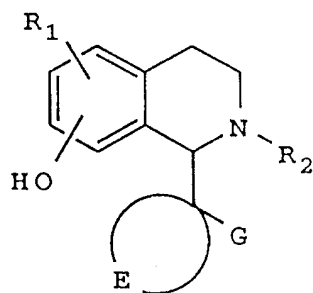
修正

補充

本(5年)2月9日

六、申請專利範圍

1. 一種具有下示式 I 之四氫異喹啉化合物及其製藥上可接受之鹽類：



I

式中：

R_1 代表氫、氟、氯、溴、羥基、甲基、甲氧基、苯基或硝基；

R_2 代表甲基、乙基、2-羥基乙基、2-甲氧基乙基或丙烯基；

E 代表 $-(CH_2)_2-$ 、 $-(CH_2)_3-$ 、 $-(CH_2)_4-$ 、 $-(CH_2)_5-$ 、或者 $-CH_2CMe_2CH_2-$ ；而

G 代表苯基、4-聯苯基、2-氯苯基、3-氯苯基、4-氯苯基、2,4-二氯苯基、3,4-二氯苯基、2-氟苯基、4-氟苯基、2-溴苯基、4-溴苯基、2-甲基苯基、2-甲基硫基苯基、2-甲氧基苯基、3-甲氧基苯基、4-甲氧基苯基、4-羥基苯基、2-三氟甲基苯基、3-三氟甲基苯基、4-三氟甲氧基苯基、2-氰基苯基、2-溴-4,5-二甲氧基苯基、1-萘基、2-萘基、或 2,3-二氫苯駢 [b] 呋喃 -7-基；

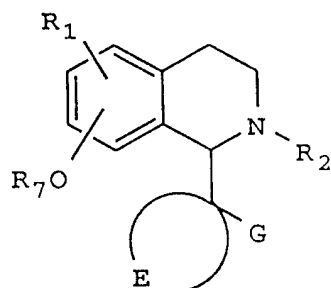
以及各種在下示式 III 化合物所代表之四氫異喹啉環中 7-位置上受到 0-醯化之式 I 化合物：

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

衣

訂

六、申請專利範圍



III

式中 R_1 、 R_2 、 E 以及 G 均如上所定義，而 R_7 代表 — 庚醯基、癸醯基、十二醯基、十六醯基或十八醯基，其中 OR_7 基團係在 7-位置上。

2. 如申請專利範圍第 1 項之式 I 化合物，為：

1-[1-(2-氯苯基)環丙基]-7-羥基-6-甲氧基-2-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉；

1-[1-(2-氯苯基)環丙基]-7-羥基-6-氟-2-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉；

1-[1-(2-氯苯基)環丙基]-7-羥基-2,6-二甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉；

1-[1-(2-氯苯基)環丙基]-7-庚醯基氧基-6-甲氧基-2-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉；

1-[1-(2-氯苯基)環丙基]-7-癸醯基氧基-6-甲氧基-2-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉；

1-[1-(2-氯苯基)環丙基]-7-十二醯基氧基-6-甲氧基-2-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉；

1-[1-(2-氯苯基)環丙基]-7-十六醯基氧基-6-甲氧基-2-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉；

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

六、申請專利範圍

1-[1-(2-氯苯基)環丙基]-7-十八醯基氧基-6-甲氧基-2-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉；

1-[1-(2-氯苯基)環丙基]-7-癸醯基氧基-6-氟-2-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉；

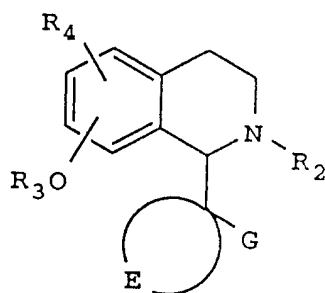
1-[1-(2-氯苯基)環丁基]-7-癸醯基氧基-6-氟-2-甲基-1,2,3,4-四氫異喹啉；

以及其各種各別為鏡像物、消旋物或其他各種鏡像物混合物等形式之製藥上可接受之鹽類。

3.一種用於治療精神病之藥學組合物，包含一治療有效量之式 I 化合物為活性成份以及一製藥上可接受之稀釋劑或載體。

4.一種製備如申請專利範圍第 1 項之式 I 化合物之方法，包含：

a) 使具有式 IV：



IV

而式中 R_3 為一隨意取代烷基團且 R_4 為 R_1 基團或一可轉化成 R_1 基團之基團之化合物進行脫烷化作用或脫苯甲基化作用；所述脫烷化作用係於隨意存在冰醋酸時以氫溴酸，或者以三溴化硼，在迴流溫度下將一式 IV 中 R_3 為隨意取代烷基團之化合物加熱而完成；而所述脫苯甲基化作用係使一式

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

六、申請專利範圍

IV 中 R_3 爲苯甲基之化合物行酸水解或氫解以獲得式 I 化合物而完成；以及

b) 隨意將以上 a) 之生成物醯化，方法爲使所述生成物與一含有 7、10、12、16 或 18 個碳原子之烷醯氯在有鹼存在時反應，以獲得申請專利範圍第 1 項中所定義之式 III 化合物。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂