

382016

公告本

申請日期	86 4 28
案 號	86105509
類 別	C07D 40 ⁹ /36
Int.·Cl ⁶	(以上各欄由本局填註)

A4
C4

382016

發 明 專 利 說 明 書

一、發明 名稱	中 文	4-[(噻吩-2-基)甲基]-咪唑鎮痛劑
	英 文	4-[(thien-2-yl)methyl]-imidazole analgesics
二、發明 創作人	姓 名	1. 鮑羅伯 (Robert E. Boyd) 2. 阮克洛 (Chris Royce Rasmussen) 3. 潘傑夫 (Jeffrey B. Press)
	國 籍	1.-3.皆美國籍
住、居所		1. 美國賓州哈斯漢城偉邁街84號 84 Wynmere Drive, Horsham, Pennsylvania 19044, USA
		2. 美國賓州萊斯達城畢理街124號 124 Pine Crest, Lansdale, Pennsylvania 19446, USA
		3. 美國紐約州比瑞斯城畢安瑞大道 Bearberry Lane, Brewster, New York 10509, USA
三、申請人	姓 名 (名稱)	美商奧素大藥廠 Ortho Pharmaceutical Corporation
	國 籍	美國籍
	住、居所 (事務所)	美國新澤西州瑞坦公路202號 U.S. Route #206, Raritan, New Jersey 08869-0602 U.S.A.
	代 表 人 姓 名	哈強生 (John Harbour)

修正

本 年 月 日

A7

B7

五、發明說明

87.12.31
3

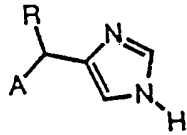
專利申請案第 86105509 號
ROC Patent Appln. No.86105509

中文說明書修正頁 - 附件(-)

Amended Pages of the Chinese Specification - Encl.(I)

(民國 87 年 12 月 31 日修正並送呈)

(Amended & Submitted on December 31, 1998)

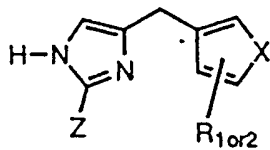


R 為 H 或烷基

A 為芳基或雜芳基

此類型的化合物活性不足且蒙受不要的副作用之苦。

日本公開號 1-242571, Kihara 等人, 揭示一種製備之咪唑衍生物方法, 該咪唑衍生物於當做抗高血壓劑之用途。

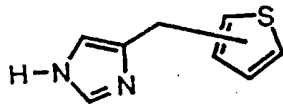


Z 為 H 或苯基

R 為 H, 烷基或鹵素

X 為 S 或 O

符合上式之化合物的單一混合物報導上係經由該發明之方法。此係為以下式表示的 4-(2-噻吩基)甲基咪唑和 4-(3-噻吩基)甲基咪唑的混合物：



所揭示之化合物活性不足且蒙受不要的副作用之苦。

本發明之目的係提供製備具有改良鎮痛活性的 4-[(噻吩-2-基)甲基]-咪唑。

本發明另一目的係具有減少副作用的 4-[(噻吩-2-基)甲基]-咪唑鎮痛劑。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

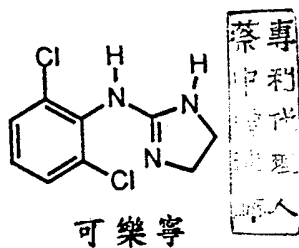
訂

五、發明說明(1)

本發明係有關具有鎮痛活性之 α_2 -交感神經接受器作用劑。更特而言之，本發明係有關具有改良鎮痛活性之 4-(噻吩-2-基)甲基]-咪唑。

發明的背景

可樂寧 (clonidine) 為具當做抗高血壓劑的寬泛臨床上使用性之中心作用的 α_2 -交感神經接受器作用劑。咸信可樂寧經包括位於胞突纏絡前的終神經之 α_2 -交感神經接受器負回應機制藉由抑制從交感終神經釋放正腎上腺素而作用。咸信這個作用發生在中央 (CNS) 和末梢 (PNS) 神經系統。更近， α_2 -交感神經接受器作用劑在人類中之鎮痛劑和在動物中之抗感受傷害劑的角色已被證明。可樂寧和其他的 α_2 -交感神經接受器作用劑已顯示藉由非鴉片劑機制產生鎮痛和，因此，沒有鴉片劑缺點。然而，其他行為和生理學的效應也被產生，包括鎮靜和心臟血管的效應。



可樂寧

美地托米寧 (medetomidine) 和地托米寧 (detomidine) 為 α_2 -交感神經接受器作用劑，臨床上廣泛地使用於家畜用藥之準備麻醉的鎮靜劑/安眠藥。該等化合物在動物和人中為降血壓的，但是這個心臟血管效應的大小非常不明顯。

律師
人

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

修正

本 年 月 日

補充 87.12.31

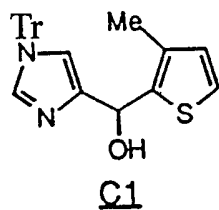
A7

B7

五、發明說明 (14)

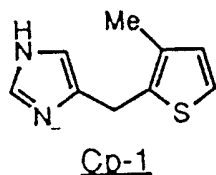
等層，且水層再一次以二氯甲烷萃取。組合該等有機層，乾燥(Na_2SO_4)，和濃縮。殘餘物從丙酮中再結晶以產生(3-甲基噻吩-2-基)-1-三苯甲基-咪唑-4-基甲酮，B1，呈淺褐色固體。於 CDCl_3 中之 ^1H NMR支持所指定之結構。

步驟 C



將(3-甲基噻吩-2-基)-咪唑-2-基甲酮(7.7克，0.018莫耳)和硼氫化鈉(1.03克，0.027莫耳)於50毫升2-丙醇的溶液在回流下加熱2小時。在冷卻之後，3N鹽酸溶液接著10%碳酸鈉水溶液加入至反應混合物中。混合物在減壓下濃縮，且所產生溶液以氯仿萃取兩次。組合有機萃取物，乾燥(Na_2SO_4)，和濃縮。殘餘物從具有很少氯仿的乙酸乙酯再結晶以產生白色固體。濃縮母液以產生所需要之(3-甲基噻吩-2-基)-1-三苯甲基-咪唑-4-基-甲醇的第二次收穫。得自兩次收穫的總產率為7.2克(92%)。於 CDCl_3 中之 ^1H NMR支持所指定之結構。

步驟 D

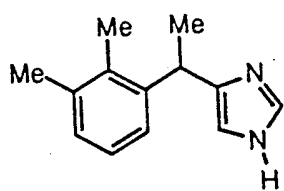


(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

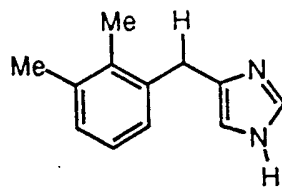
五、發明說明(2)

蔡
中
利
代
理
師
人



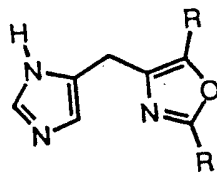
美地托米寧

蔡
中
利
代
理
師
人



地托米寧

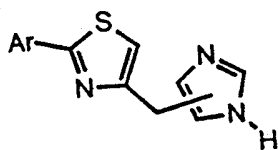
美國專利第3,574,844號，Gardocki等人，教示4-[4(或5)-咪唑基甲基]-噁唑作為有效的鎮痛劑。該等所揭示之化合物為下列通式之化合物：



蔡
中
利
代
理
師
人

此類型的化合物活性不足且蒙受不要的副作用之苦。

美國專利第4,913,207號，Nagel等人，教示芳基噻唑基噁唑作為有效鎮痛劑。該等所揭示的化合物為下列通式之化合物：



此類型的化合物活性不足且蒙受不要的副作用之苦。

W092/14453，坎貝耳(Campbell)等人，教示4-(芳基或雜芳基)甲基]咪唑作為有效鎮痛劑。該等所揭示的化合物為下列通式之化合物：

蔡
中
利
代
理
師
人

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

修正

本 年 月 日

補充

A7

B7

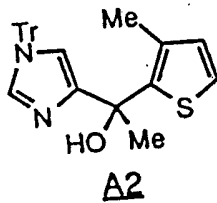
五、發明說明 (16) 12.31

針狀物，Cp -1，mp 127.5-129°C。於 DMSO-d₆ 中之¹H NMR支持所指定之結構：δ 2.15-2.25(d, 3H, Me)，4.10-4.20 (s, 2H, CH₂)，6.85-6.95(d, 1H)，7.30-7.40(d, 1H)，7.40-7.50(s, 1H)，8.95-9.05(s, 1H)，14.35-14.5 (br s, 2H)。C₉ H₁₀ N₂ S · HCl元素分析之計算值：C, 50.35；H, 5.16；N, 13.05。實測值 C, 50.50；H, 5.15；N, 13.07。

實施例 2

4-[1-(3-甲基噻吩-2-基)乙基]-1H-鹽酸鹽

步驟 A



將甲基溴化鎂(9.0毫升，3.0M)的溶液加至一種(3-甲基噻吩-2-基)-1-三苯甲基-咪唑-4-基甲酮，B1，(10.1克，0.0024 莫耳)於25毫升四氫呋喃中形成且經冰塊冷卻的溶液中。1小時之後，TCL指示有一些未反應之起始物質存在，所以加入額外之甲基溴化鎂(1.5 毫升)。在拌攪30分鐘之後，TLC 指示起始物質消失。反應以氯化銨水溶液淬熄，且所產生的混合物以乙酸乙酯萃取。組合該等有機萃取物，以水和鹽水洗滌，乾燥(Na₂SO₄)，和濃縮。粗產物從丙酮再結晶以產生甲醇，A2，其被直接使用於下一個步驟。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

修正

本 年 月 日

A7

B7

五、發明說明

87.12.31
3

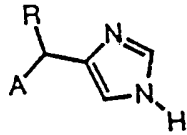
專利申請案第 86105509 號
ROC Patent Appln. No.86105509

中文說明書修正頁 - 附件(-)

Amended Pages of the Chinese Specification - Encl.(I)

(民國 87 年 12 月 31 日修正並送呈)

(Amended & Submitted on December 31, 1998)

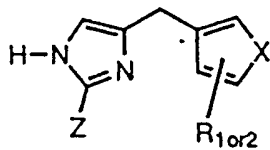


R 為 H 或烷基

A 為芳基或雜芳基

此類型的化合物活性不足且蒙受不要的副作用之苦。

日本公開號 1-242571, Kihara 等人, 揭示一種製備之咪唑衍生物方法, 該咪唑衍生物於當做抗高血壓劑之用途。

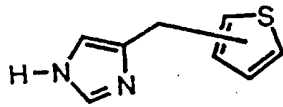


Z 為 H 或苯基

R 為 H, 烷基或鹵素

X 為 S 或 O

符合上式之化合物的單一混合物報導上係經由該發明之方法。此係為以下式表示的 4-(2-噻吩基)甲基咪唑和 4-(3-噻吩基)甲基咪唑的混合物：



所揭示之化合物活性不足且蒙受不要的副作用之苦。

本發明之目的係提供製備具有改良鎮痛活性的 4-[(噻吩-2-基)甲基]-咪唑。

本發明另一目的係具有減少副作用的 4-[(噻吩-2-基)甲基]-咪唑鎮痛劑。

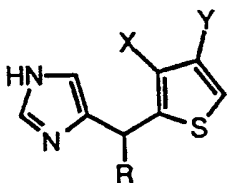
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明(4)

發明的摘要

簡要地，藉由本發明提供具下式之改良鎮痛劑活性之化合物：



蔡中曾律師

其中

R 為氫或甲基，

X 為氫，C₁-4 烷基，溴或氯，及

Y 為氫，C₁-4 烷基，溴或氯；

但X和Y兩者不同時為氫。

發明詳細的說明

本發明的化合物可在基本上為二步驟方法中製得。在第一個步驟中，獲得一適當取代之先質噻吩，如需要的話具有氫，C₁-4 烷基，溴或氯取代基且所需的位置。此先質噻吩在2-位置上具有親電性的碳取代基。在第二個步驟中，4-位置具有能夠與先質噻吩的親電性的碳反應以保留碳橋殘餘物之先質噻吩的陰離子，與先質噻吩反應以產生目標主鏈接著進行橋殘餘物的脫氧。當然，許多變化是可能的。最初取代噻吩是令人想要的，如所述，或修正在噻吩上之取代接著形成最後化合物的基本結構。亦即，在化合物(其中碳橋殘餘物具有甲基取代是令人想要)中，額外的步驟是必需的。

在此處，格任亞反應較佳使用於第二個步驟以聯結噻

蔡中曾律師

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

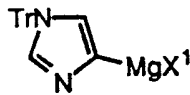
裝

訂

五、發明說明(5)

吩基部分和咪唑基部分。因此，一般較佳為先質咪唑在4-位置被經取代如格任亞試劑和先質噻吩是在2-位置以羰基，例如，甲醯基或N,O-二甲基羧醯胺基取代。

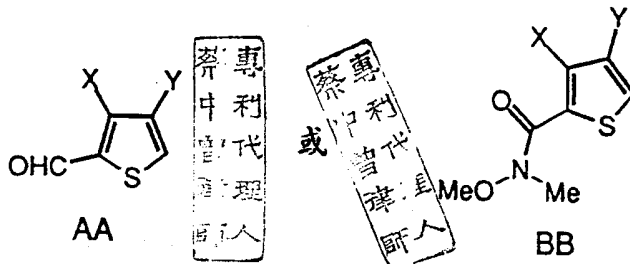
較佳先質咪唑具有式：



蔡
專
利
代
理
人

其 X^1 為碘，溴或氯。此化合物可藉由該技藝已知的方法製造，也就是，在烷基格任亞或鎂和鹵化咪唑在無水，無醇乙醚或THF或二氯甲烷中之間的反應製造。

該等較佳先質噻吩具有式：



蔡
專
利
代
理
人

蔡
專
利
代
理
人

其中X和Y如上述定義。當做製造較佳先質噻吩AA和BB之起始物質，可從文獻得知各種不同的溴化和甲基化噻吩之製備。類型AA的先質噻吩可藉由使用維施梅爾(Vilsmeier)甲醯化作用從3,4-二取代噻吩或3-經取代噻吩製得。維施梅爾甲醯化作用係藉由在DMF和POCl₃中簡單加熱經取代噻吩進行。所得化合物為3-取代-噻吩-2-甲醯或4-取代-噻吩-2-甲醯或3,4-二取代-噻吩-2-甲醯。其中起始物質為3-取代噻吩，該等所得化合物可在如噻吩-(2和5)-甲醯

律
理
師
人

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明(6)

之相同情況製得。當然，3-取代-噻吩-5-甲醛為4-取代-噻吩-2-甲醛。在混合物的情況中，所需要純化合物可藉由標準技術回收，包括色層分析法和再結晶作用。或者，類型AA的某些先質噻吩可藉由使用鹵素金屬交換從2-溴代-3,4-二取代-噻吩，或2-溴代-3-取代-噻吩或2-溴-4-取代-噻吩製得。在第一步驟中，化合物以例如正-丁基鋰的有機鹼化合物處理，其之產物，在第二步驟中，就地與DMF反應。反應以氯化銨水溶液淬熄。所得化合物為2-甲醛-3,4-二取代-噻吩或2-甲醛-3-取代-噻吩或2-甲醛-3-取代-噻吩。

類型BB的先質噻吩可藉由二個方法從3-(甲基或氯或溴)-4-(甲基或氯或溴)-噻吩-2-羧酸酯或3-(甲基或氯或溴)-噻吩-2-羧酸酯或4-(甲基或氯或溴)-噻吩-2-羧酸酯製得。在第一個方法中，羧酸酯起始物質轉換成氯化醯及與N,O-二甲基羥基胺反應以產生韋瑞伯(Weinreb)醯胺，噻吩類BB型。在第二個方法中，羧酸酯與N,O-二甲基羥基胺和適當的偶合劑(例如，DCC或CDI)反應以產生韋瑞伯醯胺。

藉由使用格任亞先質咪唑可與任何的類型AA或BB的先質噻吩反應。其中先質噻吩為類型AA者，噻吩先質的溶液在室溫中與咪唑先質的溶液組合及反應以氯化銨水溶液淬熄以產生咪唑并噻吩基甲醇。藉由使用還原劑，例如與TFA組合的硼烷二甲硫，將甲醇脫氧成最後產物，其中R為氫。或者，藉由與皮爾門(Pearlman)催化劑和酸的同

五、發明說明(7)

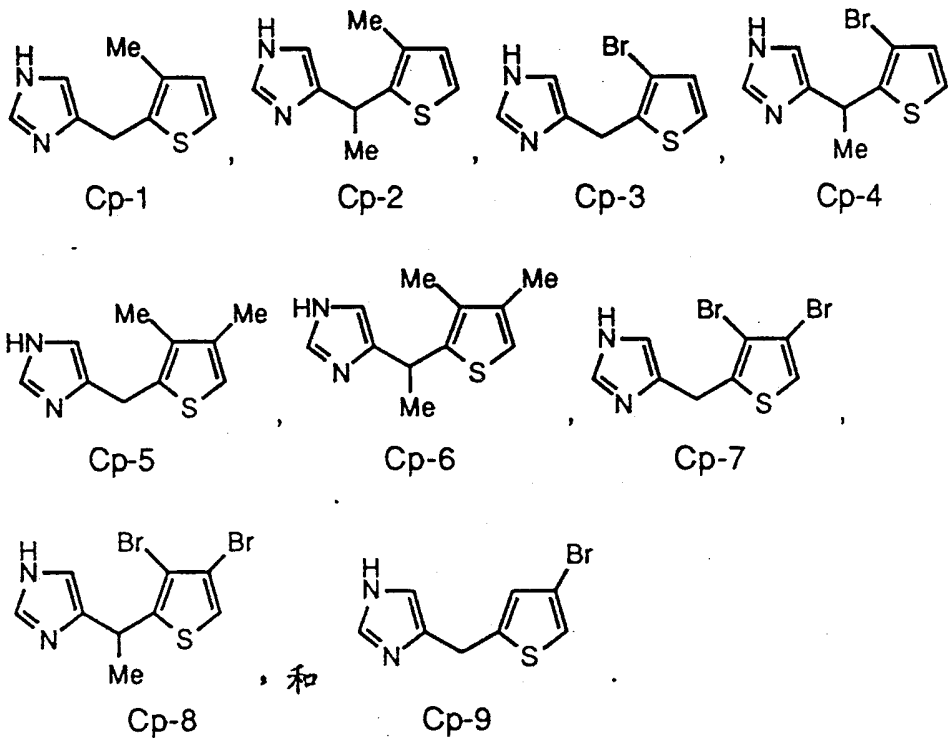
等物一起加熱，甲醇被觸媒反應地脫氧而成最後產物，其中R為氫。爲了要產生R為甲基的最後產物，使用氧化劑，例如 MnO_2 或鍾斯(Jones)試劑，將甲醇氧化成相當的酮和所產生的酮與甲基格任亞反應以產生甲醇(其如上述立刻脫氧)。其中先質噻吩為類型BB者，噻吩先質的溶液在室溫與咪唑先質的溶液組合及反應以氯化銨水溶液淬熄以產生咪唑并噻吩基酮。爲了要產生R為氫的最後產物，藉由使用還原劑，例如，硼氫化鈉或氫化鋁鋰將酮還原成甲醇和其後甲醇立刻如上述脫氧。或者，爲了產生R為甲基的最後產物，咪唑并噻吩基酮與甲基格任亞反應以產生甲醇(其如上述經脫氧)。

在先質咪唑上的保護基在此處舉例為三苯甲基，其係較佳者。然而，諳熟該技藝之人士將會迅速地認出其他保護團體是適當的。適當的保護團體包括二甲基胺磺醯基或甲氧甲基。在對最後產物之在脫氧作用或在稀酸和醇的溶劑加熱時除去三苯甲基。

本發明的最佳化合物顯示於表 I：

五、發明說明(8)

表 I



蔡中營律師
專門代辦

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

本發明化合物當做鎮痛劑的活性可藉由如下所述之活體內和活體外分析證明：

α_{2D}腎上腺素受體結合分析

雄性，Wistar 鼠(150-250克，VAF，查爾斯河，金斯頓(Cherls, Kingston, NY)以頸椎脫位犧牲且移除他們的腦和立刻放置在冰凍的HEPES 緩衝蔗糖中。解剖出皮質和在特夫給®-玻璃勻合器的20升HEPES蔗糖中均質化。均質物以1000轉離心10分鐘，和所產生的上澄清液以42,000轉離心10分鐘。所產生的片狀物再懸浮於30體積的3 mM磷酸鉀緩衝液，pH 7.5，於25°C預培育30分鐘和再離心。如

律師
蔡中營

五、發明說明 (9)

上述將所產生之小片再懸浮且用來做受體結合分析。在包含磷酸鹽緩衝劑，2.5 mM $MgCl_2$ ，胞突纏絡膜部份的等分試樣，配位體 3H -對-胺基可樂寧和測試藥物之試管中於25°C培育20分鐘。藉由將試管之內容物經過玻璃纖維濾片過濾終止培育。接著以10 mM HEPES 緩衝液洗滌該等濾片，附著放射可由液態的閃爍光譜定量。

藉由在結合於控制組試管中而沒有藥物的控放射性標記的配位體的數量對存在藥物之放射性標記的配位體的數量比較測定測試藥物對受體的結合。劑量-回應資料以L-IGAND 分析，特別設計為配位體結合資料之分析用的程式之非線性曲線。這個分析由西門斯(Simmons), R. M. A., 和鍾斯, D. J. 所揭示，[3H-]普拉諾斯(prazosin)和[3H-]p-胺基可樂寧對鼠脊髓的 α -交感神經接受器之結合，腦研究(Binding of [3H-]prazosin and [3H-]p-aminoclonidine to α -Adrenoceptors in Rat Spinal Cord, Brain Research), 445: 338-349, 1988。

鼠乙醯膽鹼溴化物誘發之腹部收縮分析。

鼠乙醯膽鹼溴化物誘發之腹部收縮分析化驗，如Collier等人描述於Brit. J. Pharmacol. Chem. Ther., 32: 295-310, 1968，使用小修正以估定化合物的鎮痛劑效力。接受5.5 毫克/公斤乙醯膽鹼溴化物30分鐘之後，該等測試藥物或媒液以口服(p.o.)投予和動物腹膜內(i.p.)注射(Matheson, Coleman 和Bell, East Rutherford, NJ)。然後將該等鼠三隻一組放置玻璃鐘罩內和觀察腹部收縮

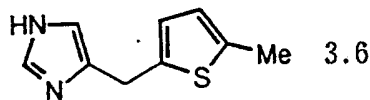
五、發明說明(10)

回應發生經10分鐘觀察週期觀察(定義為正沿著腹壁的收縮和伸長的波,軀幹的扭轉及接著後肢的伸展)。此對感受傷害刺激之回應之百分比抑制(等於%鎮痛)計算如下:反應的%抑制,也就是,%鎮痛等於在控制組動物反應的數目和藥物治療組動物反應的數目之差乘以100除以控制組動物回應的數目。

控制和和各藥物治療組使用至少15隻動物。使用至少三次劑量以決定每個劑量反應曲線和 ED_{50} (產生50%鎮痛的劑量)。藉由電腦協助機率單位分析決定 ED_{50} 評估及其95%基準限制。

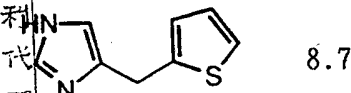
表 II
鼠腹部收縮

化合物	Ki(奈米)	%抑制作用	ED_{50}
Cp-1	0.45		0.94 mpk/po
Cp-2	2.1		1.4 mpk/po
Cp-3	0.35		1.7 mpk/po
Cp-4	0.96		2.1 mpk/po
Cp-5	0.17	100 % @ 30 mpk/po	
Cp-6	0.75	87 % @ 30 mpk/po	
Cp-7	0.43	80 % @ 30 mpk/po	
Cp-8	0.07		5.7 mpk/po
Cp-9	1.4	80 % @ 30 mpk/po	

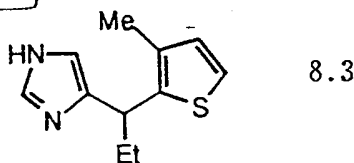


33 % @ 30 mpk/po

蔡利中
專利
代理人

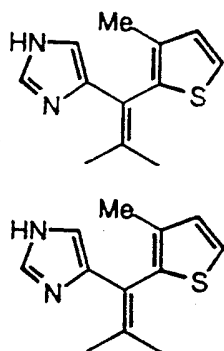


60 % @ 30 mpk/po



100 % @ 30 mpk/po

五、發明說明 (11)



專
利
代
理
人

47 % @ 30 mpk / po

73 % @ 30 mpk / po

根據上述的結果，本發明的化合物可用來治療溫血動物之溫和到嚴重的痛苦，例如人，藉由投予鎮痛有效劑量。雖然其明顯的：本發明個別化合物之活性將隨欲治療的痛苦而改變，但劑量範圍平均(70公斤)人約10到3000毫克，特別是約25到1000毫克或約100到500毫克之活性成分，每一天1到4次。本發明之藥學組成物包含如上述定義之式(I)化合物，特別是摻和藥學上可接受載體。

為了要製備本發明的藥學組成物，以一個或以上的本發明化合物或其鹽當做活性成分，地與藥學上載體依照習知藥學上複合技術均勻摻合，其載體可為廣泛多樣的形式，視所要投予製劑形式，例如，口服或非經腸例如肌肉內而定。在製備口服劑量形式的組成物中，可使用任何一般藥學介質。因此，對於液態口服製劑，例如懸浮液、酏劑和溶液，適當的載體和添加劑包括水、二醇類、油類、醇類、調味劑、防腐劑、著色劑和相似物；對於固體口服製劑如例如粉末、膠囊和錠劑，適當的載體和添加劑包括澱粉、糖、稀釋劑、製粒劑、潤滑劑、黏合劑、崩散劑和相似物。因為他們在投予的容易性，錠劑和膠囊為最有利之口服的劑量單位形式，其中固體藥學載體被明顯地使用。

專
利
代
理
人

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (12)

如果需要，錠劑可藉由標準技術糖衣或腸衣。對於非經腸的，載體通常包含無菌水，經由其他成分，例如，為了例如幫助溶解度或保存之目的。也製備可注射懸浮液，其中可使用適合液態載體之情況，懸浮劑和相似物。在此處該等藥學組成物，每一劑量單位，例如，錠劑，膠囊，粉末，注射液，茶匙和相似物，包含活性成分之量必需遞送有效劑量，如上所述。

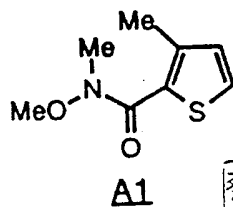
該藥學上可接受鹽係關於上述一般發生之形式，其中咪唑基環係以無機或有機酸保護。代表之有機或無機酸包括氫氯酸、氫溴酸、氫碘酸、過氧酸、硫酸、硝酸、磷酸、醋酸、丙酸、乙醇酸、乳酸、丁二酸，順丁烯二酸、延胡索酸、蘋果酸、酒石酸、檸檬酸、苯甲酸、苯乙醇酸、甲烷磺酸、羥乙烷磺酸、苯磺酸、草酸、帕莫克酸 (pamoic)、2-萘磺酸、對-甲苯磺酸、環己烷胺基磺酸，柳酸或葡萄糖二酸。

列實施例舉例說明本發明：

實施例 1

4-[(3-甲基噻吩-2-基)甲基]-1H-咪唑鹽酸鹽

步驟 A



-14-

蔡厚
中利
曾代
津理
師人

津理
師人

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

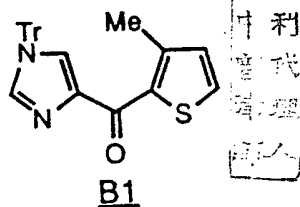
裝

訂

五、發明說明(13)

將亞硫醯氣(21.4克, 0.18 莫耳)加至3-甲基噻吩-2-羧酸(21.3克, 0.15莫耳)於100 毫升氯仿的溶液中。反應混合物回流2小時然後使冷卻。在分開的燒瓶中, N,0-二甲基羥基胺鹽酸鹽(21.9克, 0.225莫耳)於300毫升氯仿的溶液在冰中被冷卻。然後加入三乙胺(56毫升, 0.4莫耳)接著加入 3-甲基噻吩-2-羧酸氯化物的溶液。使反應混合物溫熱至室溫且攪拌過夜。將反應混合物注入分離漏斗內且以鹽酸稀釋水溶液和然後用水洗滌。乾燥有機層(MgSO₄)和濃縮以產生黃色油狀物。蒸餾以產生19.0克(68%)N,0-二甲基-3-甲基噻吩-2-羧醯胺, A1, 呈無色液體, bp 91-93°C (0.05毫米汞柱)。於CDCl₃中之¹H NMR支持所指定之結構。

步驟 B



專利代理人

在氮氣下將乙基鎂溴化物(25.0毫升, 3.0M)於二乙醚的溶液逐滴加入 4-碘-1-三苯甲基咪唑(32.7克, 0.075莫耳)於300毫升無水二氯甲烷的溶液中。當加入完成時, 反應混合物於25°C攪拌1小時。TLC分析指示起始物質反應消失所以N,0-二甲基-3-甲基噻吩-2-羧醯胺, A1, (13.9克, 0.075莫耳)經2小時以四氫咪唑裡溶液逐滴加入。在室溫攪拌過夜之後, 反應以飽和氯化銨溶液淬熄。分開該

修正

本 年 月 日

A7

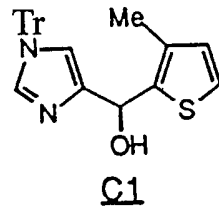
B7

補充 87.12.31

五、發明說明 (14)

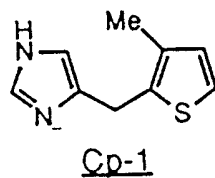
等層，且水層再一次以二氯甲烷萃取。組合該等有機層，乾燥(Na_2SO_4)，和濃縮。殘餘物從丙酮中再結晶以產生(3-甲基噻吩-2-基)-1-三苯甲基-咪唑-4-基甲酮，B1，呈淺褐色固體。於 CDCl_3 中之 ^1H NMR支持所指定之結構。

步驟 C



將(3-甲基噻吩-2-基)-咪唑-2-基甲酮(7.7克，0.018莫耳)和硼氫化鈉(1.03克，0.027莫耳)於50毫升2-丙醇的溶液在回流下加熱2小時。在冷卻之後，3N鹽酸溶液接著10%碳酸鈉水溶液加入至反應混合物中。混合物在減壓下濃縮，且所產生溶液以氯仿萃取兩次。組合有機萃取物，乾燥(Na_2SO_4)，和濃縮。殘餘物從具有很少氯仿的乙酸乙酯再結晶以產生白色固體。濃縮母液以產生所需要之(3-甲基噻吩-2-基)-1-三苯甲基-咪唑-4-基-甲醇的第二次收穫。得自兩次收穫的總產率為7.2克(92%)。於 CDCl_3 中之 ^1H NMR支持所指定之結構。

步驟 D



(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (15)

將 $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$ (40 毫升, 1.0M) 於 THF 中的溶液逐滴加到 TFA (9.1 克, 0.080 莫耳) 在冰浴中冷卻的於 20 毫升無水二氯甲烷的溶液。當加入完成時, 一部分一部分加入醇, C1, (2.8 克, 0.0066 莫耳)。反應混合物於 0°C 攪拌 3 小時。反應以小心地加入水淬熄, 且所產生的混合物以固體 Na_2CO_3 鹼化。此溶液以二氯甲烷萃取兩次。組合該等有機萃取物且乾燥 (K_2CO_3)。沈澱從溶液中出現, 將其過濾, 且殘餘物以 10% 甲醇—二氯甲烷溶液洗滌。組合該等有機層且蒸發。將所產生的殘餘物溶解在甲醇中, 且過濾除去一些不溶解的物質。10 毫升的 3N HCl 加至此溶液中。此溶液攪拌 2 天。TLC 分析指示一些起始物質仍存在所以將反應混合物加熱到回流。在 2 個小時之後, 起始物質消失所以將反應混合物冷卻, 且在真空下濃縮溶液。將殘餘物溶解在水中。此溶液以乙醚洗滌兩次, 以 Na_2CO_3 鹼化和使用乙酸乙酯萃取。組合該等乙酸乙酯萃取物, 乾燥 (Na_2SO_4), 和濃縮以產生 1.1 克琥珀糖漿。此物質使用 98:2 氯仿: 於甲醇中的 10% 氫氧化銨經過急驟矽凝膠管柱。分離是非常差的所以該物質在急驟矽凝膠上以 98:1:1 之乙酸乙酯: 甲醇: 氫氧化銨當做溶離劑再純化。組合包含產物的部份以產生 0.25 克的物質, 其使用 98:1:1 之乙酸乙酯: 甲醇: 氫氧化銨再純化於急驟矽凝膠上。組合包含產物之部份和濃縮。殘餘物溶解在乙酸乙酯中並且與 HCl 乙醚溶液一起加熱。收集沈澱之固體和從具有數滴水的丙酮中再結晶。收集的固體在真空下乾燥以產生 0.060 克白色

修正

本 年 月 日

補充

A7

B7

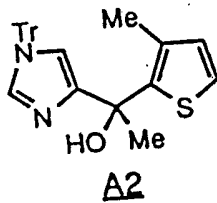
五、發明說明 (16) 12.31

針狀物，Cp -1，mp 127.5-129°C。於 DMSO-d₆ 中之¹H NMR支持所指定之結構：δ 2.15-2.25(d, 3H, Me)，4.10-4.20 (s, 2H, CH₂)，6.85-6.95(d, 1H)，7.30-7.40(d, 1H)，7.40-7.50(s, 1H)，8.95-9.05(s, 1H)，14.35-14.5 (br s, 2H)。C₉ H₁₀ N₂ S · HCl元素分析之計算值：C, 50.35；H, 5.16；N, 13.05。實測值 C, 50.50；H, 5.15；N, 13.07。

實施例 2

4-[1-(3-甲基噻吩-2-基)乙基]-1H-鹽酸鹽

步驟 A



將甲基溴化鎂(9.0毫升，3.0M)的溶液加至一種(3-甲基噻吩-2-基)-1-三苯甲基-咪唑-4-基甲酮，B1，(10.1克，0.0024 莫耳)於25毫升四氫呋喃中形成且經冰塊冷卻的溶液中。1小時之後，TCL指示有一些未反應之起始物質存在，所以加入額外之甲基溴化鎂(1.5 毫升)。在拌攪30分鐘之後，TLC 指示起始物質消失。反應以氯化銨水溶液淬熄，且所產生的混合物以乙酸乙酯萃取。組合該等有機萃取物，以水和鹽水洗滌，乾燥(Na₂SO₄)，和濃縮。粗產物從丙酮再結晶以產生甲醇，A2，其被直接使用於下一個步驟。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

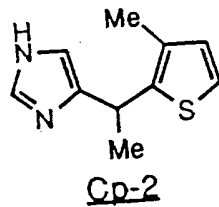
裝

訂

經

五、發明說明(17)

步驟 B



經2.5個小時，將 $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$ (380毫升，1.0M)於THF的溶液逐滴加到TFA (86.8克，0.76莫耳)於75毫升無水二氯甲烷的溶液，在加入期間維持 -10°C 以下。當加入完成時，將反應混合物攪拌10分鐘。然後一部分一部分加入甲醇，A2，(8.6克，0.019莫耳)在無水二氯甲烷的溶液。反應混合物在冰中攪拌90分鐘。反應以加入150毫升的3N HCl小心淬熄。然後加入相等體積的水。在真空下蒸發大部份THF，然後混合物以固體 Na_2CO_3 鹼化。此溶液以乙酸乙酯萃取兩次。組合該等有機萃取物，以水洗滌，乾燥(MgSO_4)，和濃縮。殘餘物溶解在100毫升的甲醇中，且加入3N HCl(25毫升)，且混合物回流2.5小時。使溶液冷卻過夜然後在真空下濃縮以產生琥珀糖漿。此物質溶解在水中且用二乙醚兩次萃取，然後將其鹼化及以EtOAc萃取。乾燥(K_2CO_3)及過濾該等有機萃取物。濾液與以HCl乙醚溶液處理，且收集所產生的沈澱(2.3克)。將額外HCl乙醚溶液加至濾液以提供包含雜質的結晶的第二次收穫。該等從丙酮再結晶且濾液經代卡利特過濾以提供經純化物質，其與第一次收穫組合。從丙酮中再結晶產生2.2克 4-1-(3-甲基噁吩-2-基)乙基]-1H-咪唑鹽酸鹽，Cp-2，呈白色固

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明(18)

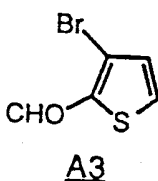
體，mp 164-166°C。於DMSO-d₆中之¹H NMR支持所指定之結構：δ 1.55-1.65 (d, 3H, Me), 2.15-2.25 (s, 3H, Me), 4.55-4.65 (q, 1H, CH), 6.85-6.90 (d, 1H), 7.30-7.35 (d, 1H), 7.40-7.50 (s, 1H), 9.05-9.10 (s, 1H), 14.6-14.8 (br s, 2H)。C₁₀H₁₂N₂S·HCl之元素分析計算值：C, 52.51; H, 5.73; N, 12.25。實測值 C, 52.56; H, 5.65; N, 12.27。

實施例 3

4-(3-溴噻吩-2-基)甲基]-1H-咪唑鹽酸鹽

·步驟 A

蔡
中
曾
建
師



將正BuLi (66毫升, 1.6M)於己烷中的溶液加到冷卻到-78°C之2,3-二溴噻吩 (24.2克, 0.10莫耳)於200毫升無水二乙醚的溶液中。當加入完成時,將溶液攪拌30分鐘。然後-78°C DMF (18.3克, 0.25莫耳)於50毫升無水乙醚的冷卻溶液經由套管插入法加至噻吩混合物中。當加入完成時,使反應混合物溫熱至室溫且留置攪拌過夜。反應以水淬熄,且混合物被轉移至分離漏斗中。分開該等層,且水層以乙醚萃取。組合該等有機層,以水和鹽水洗滌,乾燥(MgSO₄),和濃縮以產生油狀物。經由維格羅分餾柱蒸餾提供3-二溴噻吩-2-甲醛, A3, 呈黃色油狀物, bp 108-109 °C。

蔡
中
曾
建
師

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

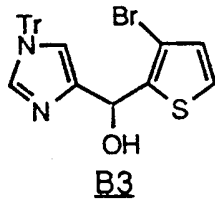
裝

訂

五、發明說明 (19)

於 DMSO-d₆ 中之 ¹H NMR 支持所指定之結構。

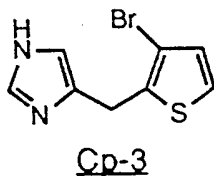
步驟 B



專利代理人
齊中曾祥

在氮氣下將乙基溴化鎂於二乙醚 (3.0M, 8.5毫升) 的溶液逐滴加至 4-碘-1-三苯甲基咪唑 (10.9克, 0.025莫耳) 於 75 毫升無水二氯甲烷的溶液中。在 1 小時之後, 加入 1.5 毫升格任亞以完成該交換。反應混合物於 25°C 攪拌 1 個小時。TLC 分析指示起始物質消失所以加入之 3-溴噻吩-2-羧醛, A3, (4.8克, 0.025莫耳) 呈 25 毫升的無水二氯甲烷溶液。在室溫攪拌過夜之後, 反應以飽和氯化銨溶液淬熄。分開該等層, 且水層再一次以二氯甲烷萃取。組合該等有機層, 乾燥 (Na₂SO₄), 和濃縮。殘餘物從丙酮再結晶以產生 8.4 克之 (3-溴噻吩-2-基)-1-三苯甲基-咪唑-4-基-甲醇, B3, 呈灰棕色固體。收集從乙酸乙酯再結晶兩次之第二次收穫以產生額外之 0.4 克產物。於 CDCl₃ 中之 ¹H NMR 支持所指定之結構。

步驟 C



專利代理人
蔡中留律師

律師
師人

五、發明說明(20)

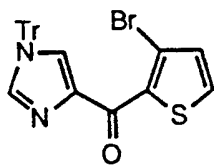
於45分鐘內，將 $BH_3 \cdot THF$ (90毫升，1.0M)於THF中形成的溶液逐滴加到TFA (18.2克，0.16莫耳)於25毫升無水二氯甲烷中的溶液，加入期間維持在 $10^\circ C$ 。當加入完成時，將反應混合物攪拌15分鐘。然後一部分一部分加入甲醇，B3，(2.0克，0.040莫耳)在無水二氯甲烷的溶液。反應混合物溫熱至室溫且攪拌1小時。反應以加入水然後3N HCl(20毫升)淬熄。在真空下蒸發大部份THF，然後混合物以固體 Na_2CO_3 鹼化。此溶液以乙酸乙酯萃取兩次。組合該等有機萃取物，以水洗滌，乾燥($MgSO_4$)，和濃縮。殘餘物溶解在100毫升的甲醇中，且加入3N HCl(25毫升)，且混合物回流2.5小時。使溶液冷卻過夜然後在真空下濃縮以琥珀糖漿。此物質溶解在水中且用二乙醚兩次萃取，然後將其鹼化及以EtOAc萃取。濾液與以HCl乙醚溶液處理，且收集所產生的呈白色固體之沈澱。該等經代卡利特過濾之濾液從具有加少量甲醇之臍再結晶。進行第二次再結晶以產生0.49克4-[(3-溴噻吩-2-基)甲基]-1H-咪唑，Cp-3，鹽酸鹽呈白色固體，mp $211.5-213.5^\circ C$ 。於DMSO- d_6 中之 1H NMR支持所指定之結構： δ 4.25(s, 2H)，7.10(d, 1H)，7.45(s, 1H)，7.60(d, 1H)，9.00(s, 2H)。C₈H₇BrN₂S·HCl之元素分析計算值：C，34.37；H，2.88；N，10.02。實測值 C，34.35；H，2.86；N，10.07。

實施例 4

4-[1-(3-溴噻吩-2-基)-乙基]-1H-咪唑鹽酸鹽

五、發明說明 (21)

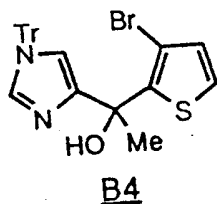
步驟 A



蔡
利
代
理
人

將 MnO_2 (17.2克) 加到 (3-溴噻吩-2-基)-1-三苯甲基咪唑-4-基-甲醇, B3, (17.3克, 0.0345莫耳) 於 300 毫升二氯甲烷的溶液中。TLC 分析指示起始物質在 2 小時之後消失。過濾反應混合物, 和濃縮濾液以提供 4-(3-溴噻吩-2-基)-1-三苯甲基-咪唑-4-基甲酮, A4, 其被直接使用在下一個步驟。

步驟 B

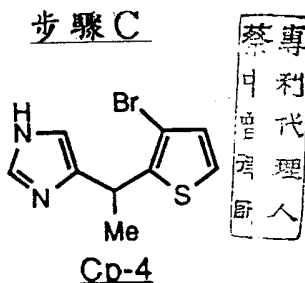


B4

將甲基溴化鎂 (2.0 毫升, 3.0M) 的於二乙醚的溶液加至 4-(3-溴噻吩-2-基)-1-三苯甲基咪唑-4-基甲酮, A4, (2.0克, 0.0045莫耳) 在 40 毫升四氫呋喃的溶液中。將反應混合物攪拌 1 個小時。反應以氯化銨水溶液淬熄, 且所產生的混合物以乙酸乙酯萃取。組合該等乙酸乙酯萃取物, 乾燥 (Na_2SO_4), 和濃縮以產生淡黃色固體。再結晶殘餘物以產生 1.75 克 (84%) 之 1-(3-溴噻吩-2-基)-1-三苯甲基咪唑-4-基)-乙醇, B4, 呈白色固體。於 $CDCl_3$ 中之 1H

五、發明說明 (22)

NMR支持所指定之結構。



經2.5個小時，將 $BH_3 \cdot THF$ (413毫升，1.0M)於二氯甲烷中的溶液逐滴加到維持 $0^\circ C$ 之TFA(62.8克，0.55莫耳)於200 毫升無水二氯甲烷的溶液。當加入完成時，將反應混合物攪拌2小時，然後一部分一部分加入1-[(3-溴噻吩-2-基)-1-三苯甲基咪唑-4-基]-乙醇，B4，(7.1克，0.014莫耳)在無水二氯甲烷的溶液中和反應混合物溫熱至室溫過夜。反應以加入250毫升的 $MeOH/3N HCl$ (4:1)淬熄，且混合物回流2個小時。在冷卻到室溫之後，在真空下蒸發大部份 $MeOH$ ，然後混合物以水稀釋和用 Et_2O 洗滌兩次。水層以 Na_2CO_3 鹼化且用 $EtOAc$ 萃取。組合該等萃取物，乾燥(K_2CO_3)和過濾。在真空下蒸發溶劑以產生淡黃色糖漿，其使用98:1:1之 $EtOAc/MeOH/NH_4OH$ 在急驟矽凝膠上純化以產生3.2克的自由鹼，其被轉換成它的 HCl 鹽。此物質從乙腈再結晶以提供2.6克標的物，Cp-4，呈淡黃色固體， mp $184-188^\circ C$ 。於 $DMSO-d_6$ 中之 $^1H NMR$ 支持所指定之結構： δ 1.65(d, $J = 7.1$ Hz, 3H, Me), 4.60(q, 1H, CH), 7.10(d, $J = 5.3$ Hz, 1H), 7.80(s, 1H), 7.68 (d, 1H), 9.10(s, 1H), 14.50(br s, 1H)。 C_9H_9

五、發明說明 (23)

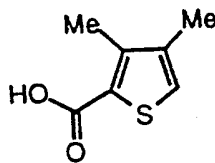
BrN₂S · HCl 之元素分析值：C, 36.82; H, 3.43; N, 9.54。實測值 C, 36.98; H, 3.29; N, 9.62。

實施例 5

4-[(3,4-二甲基噻吩-2-基)甲基]-1H-

咪唑反丁烯二酸鹽

步驟 A

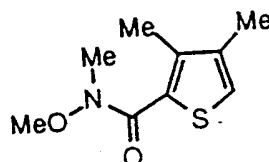


A5

蔡
專
中
利
曾
律
理
師

將KOH(5.64克, 0.1莫耳)加到3,4-二甲基噻吩-2-羧酸乙酯的溶液(Wynberg, H.; Zwanenburg, D. J. J. Org. Chem. 1964, 29, 1919; Chadwick, D. J.; Chamber, J.; Meakins, G. D.; Snowden, R. L. J. Chem. Soc. Perkin Trans. I, 1972, 2079) (12.36克, 0.0671莫耳)在15毫升乙醇和5毫升水中。溶液在蒸氣浴上攪拌直到反應混合物變得均勻。將反應加熱1.5小時, 冷卻和以6N HCl酸化。過濾懸浮液以產生10.97克(定量產率)之3,4-二甲基噻吩-2-羧酸酯, A5, 其被直接使用在下一個步驟中。

步驟 B



B5

蔡
專
中
利
曾
律
理
師

律
理
師

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

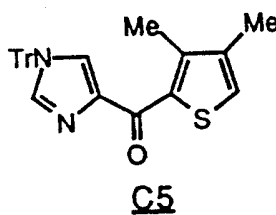
裝

訂

五、發明說明(24)

將亞硫醯氣加到3,4-二甲基噻吩-2-羧酸, A5, (21.3克, 0.070莫耳)於50毫升的溶液。反應混合物回流過夜然後使冷卻。在一分開燒瓶中, 在冰中冷卻N,0-二甲基羥基胺鹽酸鹽(8.7克, 0.089莫耳)和三乙胺(10.1克, 0.1莫耳)於100毫升氯仿的溶液。然後加入3,4-二甲基噻吩-2-羧酸氯化物的溶液。使反應混合物溫熱到室溫和攪拌2小時。將反應混合物注入至分離漏斗內和以稀鹽酸水溶液, 水, 稀氫氧化鈉, 然後水洗滌。乾燥(MgSO₄)和濃縮有機層。藉由TLC, 一些3,4-二甲基噻吩-2-羧酸存在所以將粗產物溶解在二乙醚中, 且這個溶液以3N NaOH, 水, 和鹽水洗滌然後乾燥(MgSO₄)和濃縮。粗產物仍在真空下蒸餾以提供6.4克(52%)N,0-二甲基-3,4-二甲基噻吩-2-羧醯胺, B5, 呈澄清液體, bp 85-86°C(0.1毫米汞柱)。於CDCl₃中之¹H NMR支持所指定之結構。

步驟C



專
門
化
驗
師
齊
中
實
研

在氮氣下將乙基溴化鎂(8.0毫升, 3.0M)於二乙醚的溶液逐滴加到4-碘-1-三苯甲基咪唑(10.5克, 0.024莫耳)於100毫升無水二氯甲烷的的溶液中。當加入完成時, 反應混合物於25°C攪拌1個小時。TLC分析指示起始物質消失所以加入N,0-二甲基-3,4-二甲基噻吩-2-羧醯胺, B5,

專
門
化
驗
師
齊
中
實
研

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

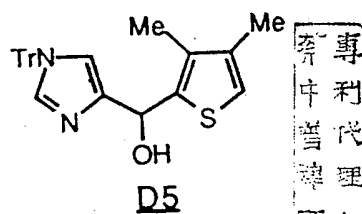
裝

訂

五、發明說明(25)

(4.78克, 0.024莫耳) 呈二氯甲烷的溶液。在室溫中攪拌過夜之後, 反應以飽和氯化銨溶液淬熄。分開該等層, 而且水層再一次以二氯甲烷萃取。組合該等有機層, 乾燥(Na_2SO_4), 和濃縮。將二乙醚加至殘餘物中, 且溶液在冰中冷卻。一種白色固體從溶液出現。過濾以提供8.2克(3,4-二甲基噻吩-2-基)-1-三苯甲基-咪唑-4-基甲酮, C5, 呈白色固體。於 CDCl_3 中之 $^1\text{H NMR}$ 支持所指定之結構。

步驟D

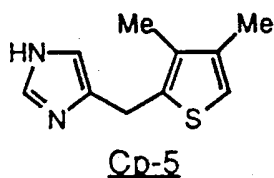


專利代理人
蔡中普律師

將(3,4-二甲基噻吩-2-基)-1-三苯甲基-咪唑-4-基甲酮和硼氫化鈉, C5, (3.4克, 0.0075莫耳) 於50毫升2-丙醇的溶液於回流加熱2小時。在冷卻之後, 將3N鹽酸溶液接著10%碳酸鈉水溶液加至反應混合物中。在減壓下濃縮混合物, 且所產生的溶液以氯仿萃取兩次。組合該等氯仿萃取物, 乾燥(Na_2SO_4), 和濃縮。殘餘物從具有很少氯仿的乙酸乙酯再結晶以產生白色固體。濃縮母液以產生所需要的(3,4-二甲基噻吩-2-基)-1-三苯甲基-咪唑-4-基-甲醇的第二次數獲, D5。於 CDCl_3 中之 $^1\text{H NMR}$ 支持所指定之結構。

五、發明說明 (26)

步驟 E



專
利
代
理
師

(3,4-二甲基噁吩-2-基)-1-三苯甲基-咪唑-4-基甲酮，C5，在50毫升包含1N 鹽酸(4.0毫升)和氫氧化鈉(1.0克)之乙醇的溶液與於60psi、50°C和氫在Parr氫化器中振盪40小時。將溶液冷卻及過濾溶液以除去催化劑。在真空中濃縮濾液。殘餘物以水稀釋和以二乙醚萃取兩次，然後使用Na₂CO₃鹼化。此溶液以乙酸乙酯萃取兩次。組合該等有機層，乾燥(K₂CO₃)，和濃縮。殘餘物溶解在二乙醚中，且加氯化氫乙醚溶液。藉由抽氣過濾收集所形成之沈澱及然後從乙腈中再結晶以提供0.21克 4-[(3,4-二甲基噁吩-2-基)甲基]-1H-咪唑鹽酸鹽，Cp-5，呈白色固體，mp 180-182°C。於DMSO-d₆中之¹H NMR支持所指定之結構。

δ: 2.00(s, 3H, Me), 2.20(s, 3H, Me), 4.15(s, 2H, CH₂), 6.95(s, 1H), 7.40(s, 1H), 9.00(s, 1H), 14.42(br s, 2H)。C₁₀H₁₂N₂S, HCl之元素分析計算值: C, 52.51; H, 5.72; N, 12.25。實測值C, 52.54; H, 5.79; N, 12.28。

實施例 6

4-[(3,4-二甲基噁吩-2-基)乙基]-1H-咪唑反丁烯二酸鹽

專
利
代
理
師

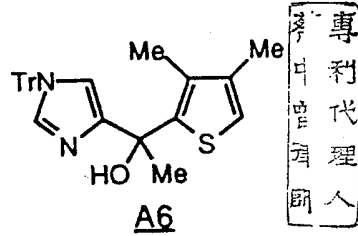
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (27)

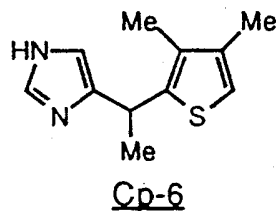
步驟 A



專利代理人
齊中曾律師

將甲基溴化鎂(1.5毫升, 3.0M)的溶液加至(3,4-二甲基噻吩-2-基)-1-三苯甲基-咪唑-4-基甲酮, C5, (2.0克, 0.0045 莫耳)於20毫升四氫咪喃的溶液中。反應混合物在室溫中拌攪過夜。反應以氯化銨水溶液淬熄, 且所產生的混合物以乙酸乙酯萃取。組合該等有機萃取物, 乾燥(Na_2SO_4), 和濃縮。殘餘物再結晶以產生1.75克 (84%) 所要之甲醇, A6, 呈白色固體。於 CDCl_3 中之 ^1H NMR支持所指定之結構。

步驟 B



專利代理人
齊中曾律師

上述甲醇, A6, 在50毫升包含1N 鹽酸(3.8毫升)和氫氧化鈣(0.9克)之乙醇的溶液於60psi、50°C和氫在Parr氫化器中振盪24小時。在冷卻之後, 過濾溶液以除去催化劑, 且在真空中濃縮濾液。殘餘物以水稀釋和以二乙醚萃取兩次, 然後使用 Na_2CO_3 鹼化。此溶液以乙酸乙酯萃取兩次。組合該等有機層, 乾燥(K_2CO_3), 和濃縮。殘餘物

律師
齊中曾

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

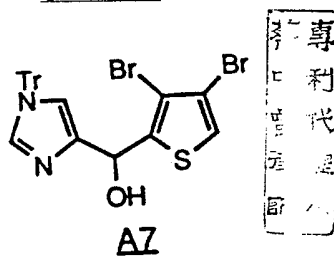
五、發明說明 (28)

被吸收在急驟矽凝膠管柱(5克)上，其係使用97.5:2.5氯仿：於甲醇中10%NH₄OH溶離。組合包含產物的部份和濃縮以產生0.46克(59%)呈自由鹼的所要之產物。此物質在2-丙醇之溶液與反丁烯二酸(260毫克)一起加熱。蒸發溶劑，且殘餘物從丙酮再結晶以提供0.36克白色固體，Cp-6，mp 127-129°C。於DMSO-d₆中之¹H NMR支持所指定之結構：d 1.65(d, J = 7.1 Hz, 3H, Me), 2.00(s, 3H, Me), 2.10(s, 3H, Me), 4.37(q, 1H, CH), 6.65(s, 2H, 反丁烯二酸), 6.77(s, 1H), 6.87(s, 1H), 7.55(s, 1H)。C₁₁H₁₄N₂S, C₄H₄O₄之元素的分析計算值：C, 55.89; H, 5.63; N, 8.69。實測值 C, 55.99; H, 5.74; N, 8.38。

實施例 7

4-[(3,4-二溴噻吩-2-基)甲基]-1H-咪唑反丁烯二酸鹽

步驟 A

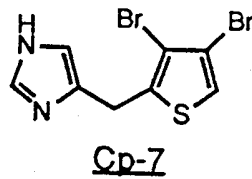


將2,3,4-三溴噻吩(2.46克, 0.0076莫耳)於20毫升四氫咪喃中的溶液冷卻到-78°C，然後以套管插入法加入預冷卻(-78°C)之正-丁基鋰(4.75毫升, 2.5M)於己烷中的溶液。攪拌此溶液20分鐘，然後以套管加入1-三苯甲基-咪唑-4-甲醛(4.4克, 0.76莫耳)於100毫升THF中的溶液。當

五、發明說明 (29)

加入完成時，使反應混合物溫熱至室溫過夜。反應使用氫氧化銨水溶液淬熄和以乙酸乙酯萃取以產生棕色半固體。此物質使用1%甲醇-氯仿當做溶離劑層析於急驟矽凝膠上。組合該等包含雜質產物的部份和濃縮及從乙酸乙酯再結晶殘餘物。再結晶並不成功所以組合收集的固體和母液及如前述層析於急驟矽石上。濃縮包含純產物之部份且組合從前述管柱獲得的純產物。將其合併及從乙酸乙酯再結晶以產生所需要的甲醇，A7，呈白色固體，其係被直接使用於下一個步驟。

步驟 B



專利代理人

於0°C將 $BH_3 \cdot Me_2 S$ (44毫升，1.0 M)於二氯甲烷的溶液逐滴加到 TFA (6.5克，0.152莫耳)於無水25毫升二氯甲烷的溶液。當加入完成時，將反應混合物攪拌90分鐘。然後一部分一部加入甲醇，A7，(0.84克，0.00144毫莫耳)及反應物溫熱至室溫並攪拌過夜。反應以75毫升 3N HCl (最先慎重地加入)淬熄。然後混合物在蒸氣浴上回流2小時。冷卻溶液然後在真空中濃縮以提供棕色油狀物。將殘餘物溶解在水中。此溶液乙醚洗滌兩次，以 $Na_2 CO_3$ 鹼化和使用乙酸乙酯萃取。組合該等乙酸乙酯萃取物，乾燥 ($Na_2 SO_4$)，和濃縮。殘餘物溶解在乙醚中，過濾以除去

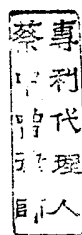
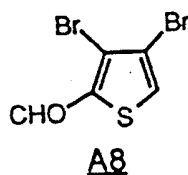
五、發明說明(30)

少量之不溶物及以1.0當量HCl處理。經代卡利特過濾收集白色固體，其係使用具有少量甲醇之丙酮再結晶以產生0.35克4-[-(3,4-二溴噻吩-2-基)甲基]-1H-咪唑反丁烯二酸鹽，Cp-7，呈白色固體，mp 224-227°C。於DMSO-d₆中之¹H NMR支持所指定之結構：d 4.30(s, 2H, CH₂)，7.50(s, 1H)，7.90(s, 1H)，9.05(s, 1H)。C₈H₆N₂S·HCl 之元素的分析計算值：C, 26.80；H, 1.97；N, 7.81。實測值 C, 26.86；H, 1.96；N, 7.79。

實施例 8

4-[-(3,4-二溴噻吩-2-基)-乙基]-1H-咪唑反丁烯二酸鹽

步驟 A

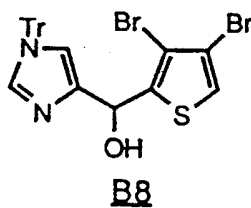


將2,3,4-三溴噻吩(2.56克, 0.0080莫耳)於20毫升二乙醚中的溶液冷卻到-78°C, 然後從滴液漏斗緩慢加入正丁基鋰(5.0毫升, 1.6M)於己烷中的溶液。當加入完成時, 將反應混合物攪拌15分鐘。然後一部分一部分加入DMF(0.88克, 1.2莫耳)。使反應混合物逐漸溫熱到室溫, 和留置攪拌過夜。反應以氯化銨水溶液淬熄和以二乙醚兩次萃取。組合該等有機萃取物, 與二小部分之水然後鹽水洗滌和乾燥(MgSO₄)。過濾溶液和濃縮, 和殘餘物使用2.5%二乙醚-己烷純化於急驟矽凝膠上以產生1.1克呈灰白色固

五、發明說明 (31)

體之 3,4-二溴噻吩-2-甲醛。如上重複上述之步驟，除正-丁基鋰冷卻到 -78°C 及然後以套管加入法加至該噻吩溶液之外。在 DMF 加入之前，反應混合物攪拌 2 小時。如前處理反應及從乙醚再結晶以產生 0.9 克之產物。亦進行第三個製備。將 2,3,4-三溴噻吩 (4.8 克，0.015 莫耳) 於 20 毫升二乙醚中的溶液冷卻到 -78°C ，然後從滴液漏斗緩慢加入正-丁基鋰 (10.0 毫升，1.6M)。當加入完成時，將反應混合物攪拌 15 分鐘。然後一部分一部分加入 DMF (1.82 克，0.025 莫耳)。使反應混合物逐漸溫熱到室溫，和留置攪拌過夜。反應使用氯化銨水溶液淬熄和以二乙醚兩次萃取。組合該等有機萃取物，與二部分之水然後鹽水洗滌和乾燥 (MgSO_4)。過濾溶液和濃縮，和殘餘物使用 2.5 % 二乙醚-己烷純化於急驟矽凝膠上。產物與前述批次之 3,4-二溴噻吩-2-甲醛組合和從乙醚再晶以產生 3.7 克與 3,4-二溴噻吩-2-甲醛，A8，其於 CDCl_3 中之 $^1\text{H NMR}$ 支持所指定之結構。

步驟 B



專利代理人
蔡中曾律師

在氮氣下將乙基溴化鎂在二乙醚 (4.4 毫升，3.0M) 的溶液逐滴加至 4-碘-1-三苯甲基咪唑 (5.8 克，0.0133 莫耳) 的 75 毫升無水二氯甲烷的溶液中。當加入完成時，反

蔡中曾
律師

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

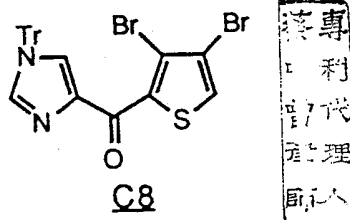
訂

線

五、發明說明(32)

應混合物於25°C攪拌45分鐘。TLC分析指示保留一些起始物質所以加入額外之1.0毫升格任亞試劑。在攪拌1小時之後，TLC分析指示起始物質消失，且加入3,4-二溴噻吩-2-甲醛，A8，(3.6克，0.0133莫耳)之二氯甲烷的溶液。在室溫攪拌過夜之後，反應以飽和氯化銨溶液淬熄。分開該等層，且水層再一次以二氯甲烷萃取。組合該等有機層，乾燥(Na_2SO_4)，和濃縮以產生灰白色固體。此物質從乙酸乙酯的再結晶，使用很少氯仿以幫助溶解。過濾以產生5.3克(69%) 4-(3,4-二溴噻吩-2-基)-甲醇-11-三苯甲基-咪唑，B8，呈白色固體。於 CDCl_3 中之 $^1\text{H NMR}$ 支持所指定之結構。

步驟C



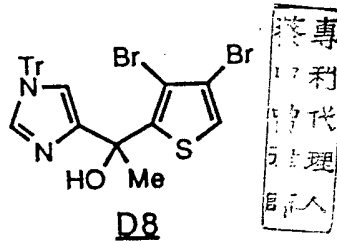
專利
代理
律師
印

將 MnO_2 (2.0克，0.0230莫耳)加到甲醇，B8，(3.5克，0.006莫耳)在100毫升二氯甲烷的溶液中。TLC分析指示起始物質在2小時之後消失。過濾反應混合物，和濃縮濾液以提供(3,4-二溴噻吩-2-基)的-1-三苯甲基-咪唑-4-基甲酮，C8，其被直接使用於下一個步驟中。

律師
印

五、發明說明(33)

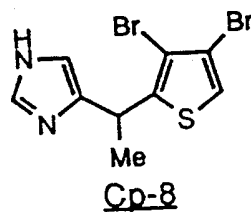
步驟 D



專
利
代
理
人

將甲基溴化鎂(0.55毫升, 3.0M)於二乙醚中的溶液加至冰冷卻之(3,4-二溴噻吩-2-基)-三苯甲基-咪唑-4-基甲酮, C₈, (0.88克, 0.0015莫耳)在20毫升THF的溶液中。在攪拌30分鐘之後,反應以氯化銨水溶液淬熄,且所產生混合物以乙酸乙酯萃取兩次。組合該等乙酸乙酯萃取物,以水和鹽水洗滌,乾燥(Na₂SO₄),過濾,及濃縮。粗產物從二乙醚再結晶以提供甲醇, D8, 呈淺黃色固體,其係被直接使用於下一個步驟中。

步驟 E



專
利
代
理
人

於0°C將BH₃·Me₂S(30毫升, 1.0 M)於二氯甲烷的溶液逐滴加到TFA(4.56克, 0.040莫耳)於無水20毫升二氯甲烷的溶液中。當加入完成時,反應混合物攪拌60分鐘。然後一部分一部分加入甲醇, D8, (0.60克, 0.00010毫莫耳)。在攪拌2小時之後,反應混合物溫熱至室溫並攪拌過夜。反應以50毫升的4:1之MeOH:3N HCl淬熄,和將所產生

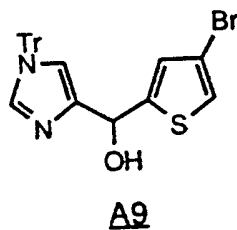
五、發明說明(34)

混合物回流2小時。冷卻溶液然後在真空中濃縮。殘餘物溶解在水中且以乙醚洗滌兩次，以 Na_2CO_3 鹼化和使用乙酸乙酯萃取兩次。組合該等乙酸乙酯萃取物，乾燥(K_2CO_3)，和濃縮。殘餘物使用99:0.5:0.5之乙酸乙酯:甲醇:氮在急驟矽凝膠上純化三次以提供100毫克自由鹼，其與反-丁烯二酸(0.32毫克)組合於丙酮-甲醇中。此溶液在真空中濃縮，且殘餘物與乙醚一起研磨。過濾以提供0.066克之4-[(3,4-二溴噻吩-2-基)乙基]-1H-咪唑反丁烯二酸鹽，Cp-8，呈白色固體，mp 128-130°C。於DMSO- d_6 中之 ^1H NMR支持所指定之結構：d 1.60(d, 3H, Me), 4.42(q, 1H, CH), 6.60(s, 2H, 反丁烯二酸), 7.02(s, 1H), 7.60(s, 1H), 7.75(s, 1H)。C₉H₈Br₂N₂S·C₄H₄O₄之元素分析計算值：C, 34.54; H, 2.68; N, 6.20。實測值 C, 35.08; H, 2.74; N, 6.20。

實施例 9

4-[(4-溴噻吩-2-基)甲基]-1H-咪唑鹽酸鹽

步驟 A



專利代理人
李利代
律師

在氮氣下將溴化乙基鎂於THF(3.5毫升, 3.0M)的溶液逐滴加至4-碘-1-三苯甲基咪唑(4.36克, 0.010莫耳)於20毫升無水二氯甲烷的溶液中。當加入完成時，反應混合物

律師
師人

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

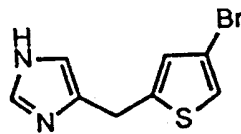
裝

訂

五、發明說明 (35)

於25°C攪拌45分鐘。TLC分析指示沒有起始物質保留所以4-溴噻吩-2-甲醛(1.9克, 0.010莫耳)以二氯甲烷的溶液加入。在室溫攪拌過夜, 反應以飽和氯化銨溶液熄滅。分開該等層, 且水層再一次以二氯甲烷萃取。組合有機層, 乾燥(Na_2SO_4), 和濃縮以提供灰白色固體。此物質與二乙醚一起研磨。過濾以產生4-(4-溴噻吩-2-基)甲醇-1-三苯甲基-咪唑, A9, 呈白色固體。於 CDCl_3 中之 $^1\text{H NMR}$ 支持所指定之結構。

步驟 B



Cp-9

蔡專
利代
理人
律師

於0°C將 $\text{BH}_3 \cdot \text{Me}_2\text{S}$ (50毫升, 1.0 M)於二氯甲烷的溶液逐滴加到TFA(9.1克, 0.080莫耳)於25毫升無水二氯甲烷的溶液中。當加入完成時, 反應混合物攪拌60分鐘。然後一部分一部加入甲醇, A9, (1.0克, 2.0毫莫耳)。在攪拌2小時之後, 反應混合物溫熱至室溫經1小時。反應以 MeOH 淬熄, 接著加入20毫升的3N HCl 。溶液以 Na_2CO_3 鹼化且使用二氯甲烷萃取兩次。組合該等有機層, 乾燥(Na_2SO_4), 過濾和濃縮。殘餘物與乙醚一起研磨。乙醚萃取物以木炭處理, 經代卡利特過濾然後以 $\text{Et}_2\text{O} \cdot \text{HCl}$ 處理以產生白色固體, 其從 $\text{MeOH} : \text{MeCN}$ 再結晶以產生標題化合物, Cp-9, mp 186-189.5°C。於 DMSO-d_6 中之 $^1\text{H NMR}$ 支

津理
師人

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明(36)

持所指定之結構：d 4.30(s, 2H), 7.53(s, 1H), 7.58(s, 1H), 9.05(s, 1H), 14.75(br s, 1H)。C₈H₉BrN₂S · HCl之元素分析計算值 C, 34.37 ; H, 2.88 ; N, 10.02 。實測值 C, 34.88 ; H, 2.75 ; N, 9.93 。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

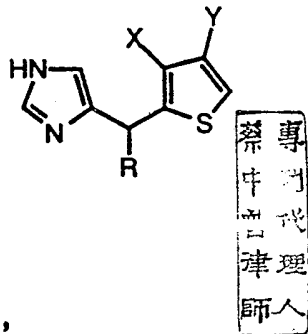
裝

訂

線

四、中文發明摘要 (發明之名稱：4-[(噻吩-2-基)甲基]-咪唑鎮痛劑)

下式之4-[(噻吩-2-基)甲基]-咪唑：



其中

R 為氫或甲基，

X 為氫、C₁-4 烷基、溴或氯，和

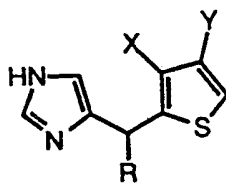
Y 為氫、C₁-4 烷基、溴或氯；

但 X 和 Y 二者不同時為氫；

具有非預期之鎮痛活性。

英文發明摘要 (發明之名稱：4-[(THIEN-2-YL)METHYL]-IMIDAZOLE ANALGESICS)

The 4-[(thien-2-yl)methyl]imidazoles of the formulae:



wherein

R is hydrogen or methyl,

X is hydrogen, C₁-4alkyl, bromine or chlorine, and

Y is hydrogen, C₁-4alkyl, bromine or chlorine;

with the proviso that X and Y are not both simultaneously hydrogen.

have exceptional analgesic activity.

-2-

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

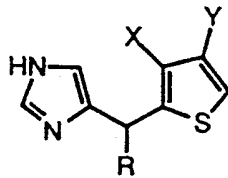
裝

訂

線

六、申請專利範圍

1. 一種下式之化合物：



蔡專
利代
理
師人

其中

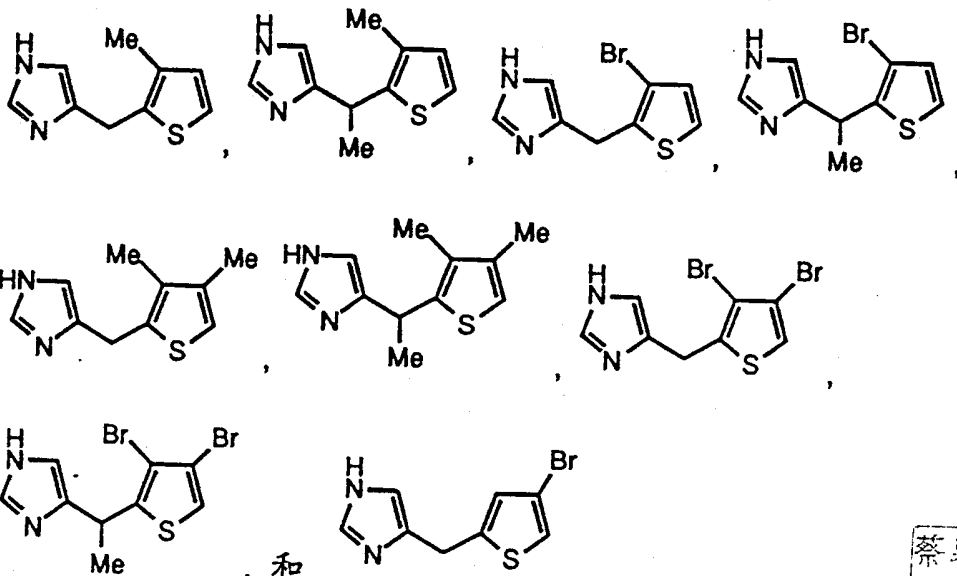
R 為氫或甲基，

X 為氫、C₁-₄ 烷基、溴或氯，和

Y 為氫、C₁-₄ 烷基、溴或氯；

但 X 和 Y 二者不同時為氫。

2. 根據申請專利範圍第 1 項之化合物，其係選自下列者：



和
蔡專
利代
理
師人

蔡專
利代
理
師人

蔡專
利代
理
師人

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線