

(由本局填寫)

承辦人代碼：
大類：
IPC分類：

A6
B6

本案已向：

國(地區) 申請專利, 申請日期: 案號: , 有 無主張優先權

法國 1997年04月18日 9704802 有 無主張優先權

有關微生物已寄存於: , 寄存日期: , 寄存號碼:

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

裝

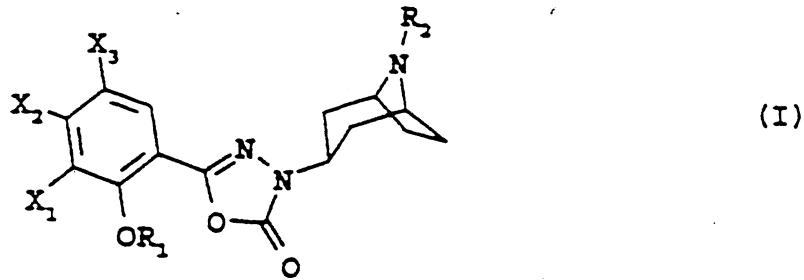
訂

線

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明 (1)

本發明係關於一種相對應於通式(I)之化合物



其中

R_1 代表 (C_1-C_4) 烷基或 (C_3-C_7) 環烷甲基，

X_1 代表氫或鹵原子或 (C_1-C_4) 烷氧基，或替代地

OR_1 及 X_1 一起代表式 $-OCH_2O-$ ， $-O(CH_2)_2-$ ， $-O(CH_2)_3-$ ， $-O(CH_2)_2O-$ 或 $-O(CH_2)_3O-$ 基， X_2 代表氫原子或胺基， X_3 代表氫或鹵原子， R_2 代表氫原子，選擇性經取代 (C_1-C_6) 烷基，苯環上選擇性經取代之苯基 (C_1-C_4) 烷基，或通式 $-(CH_2)_nCO-Z$ ，其中 n 代表 1 至 6 之數目且 Z 代表 1-哌啶基或 4-(二甲胺基)-1-哌啶基。

當 R_2 代表選擇性經取代之烷基，此基較佳為丁基或 2-苯乙基。

R_2 代表苯環上選擇性經取代之苯基 (C_1-C_3) 烷基時，此基較佳為苯環上選擇性經鹵原子或三氟甲基取代之苯基 (C_1-C_3) 烷基。

當 R_2 代表通式 $-(CH_2)_nCO-Z$ 時，此基較佳為 4-[4-(二甲胺基)-1-哌啶基]-4-氧丁基，5-[4-(二甲胺基)-1-哌啶

五、發明說明 (2)

基]-5-氧戊基或6-[4-(二甲胺基)-1-哌啶基]-6-氧己基。

本發明化合物可以自由鹼或與酸之加成鹽形式存在。基於托烷(tropane)環之故，化合物也可為內向或外向異構物。而且，某些取代基 R_2 可含非對稱碳原子；如此化合物可以各種純或混合幾何及/或光學異構物形式存在。

根據本發明，通式(I)化合物可由以下之反應式所例示方法加以製備。

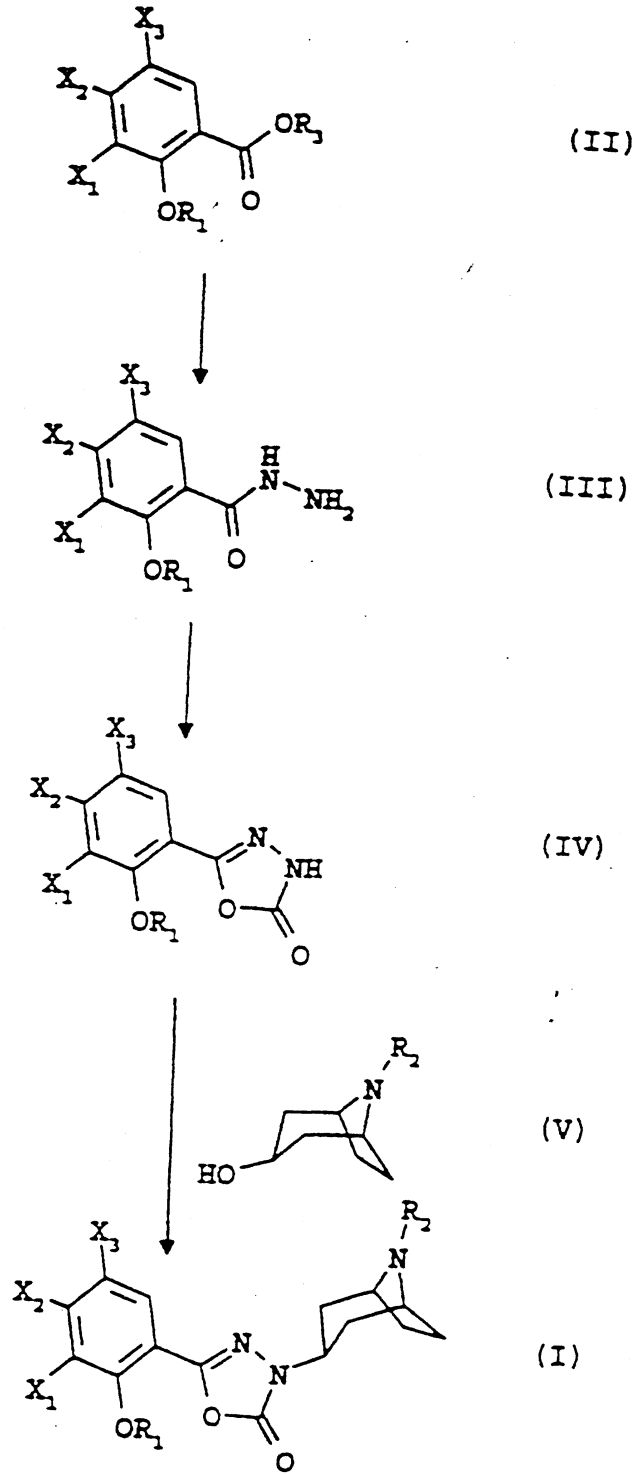
通式(II)之酯，其中 R_1 ， X_1 ， X_2 及 X_3 定義同上且 R_3 代表甲基或乙基，其於沒有溶劑或在極性質子性溶劑(例如乙醇)中與胍水合物反應，以期得到通式(III)之鹽胍，其藉光氣於非質子溶劑如二噁烷中，或者藉氯甲酸苯酯於非質子溶劑如甲苯中進行經環化成爲通式(IV)之噁二唑。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (3)

反應式



(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明 (4)

然後通式(IV)之噁二唑與通式(V)之托醇反應，其中 R_2 定義同通式(I)，但是不為氫原子，或者替代地代表(1,1-二甲乙氧基)羰基保護基，反應係在三苯膦及偶氮二羧酸乙酯中，於非質子性溶劑如四氫呋喃進行，之後，視需要，藉三氟乙酸使托烷環之氮脫保護，以期得到通式(I)之化合物中 R_2 代表氫原子者，若依所欲者，所得到化合物與通式 R_2-X 之衍生物反應，其中 X 代表脫離基，例如鹵原子或甲烷磺酸酯基或對-甲苯磺酸酯基，且 R_2 定義同通式(I)，但是不為氫原子，反應係在三乙胺中及非質子溶劑如乙腈中進行。通式(II)之起始酯及/或相對應酸特別在專利申請案 EP-0,231,139，EP-0,234,872，WO-84/03281，WO-93/16072 及 WO-94/19344 中有記載。

通式(V)之托醇係習知的，或者可根據任何習知方法加以製備。8-[(1,1-二甲乙氧基)羰基]-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-醇可根據 *Drug Metabolism and Disposition* (1992) 20(4) 596-602 中所述方法製備。

以下之實例會詳細例示製備根據本發明之一些化合物。元素微分析及 IR 及 NMR 光譜證實所得到化合物之結構。標題中括號內之化合物數字相當於後文中表之數字。在化合物名稱中，引號"-"係文字之一部份，線"_"僅在於指示斷線；若沒有斷線則應予以去除，且不應該被一般引號或空隔取代。

實例 1(化合物 1)

5-(4-胺基-5-氯-2-甲氧苯基)-3-(8-甲基-8-氮雜雙環

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (5)

[3.2.1] 辛-3-基)-1,3,4-噁二唑-2-(3H)-酮

1.1. 4-胺基-5-氯-2-甲氧苯甲酸醯肼

將懸浮於 460 毫升乙醇之 51.5 克(0.239 莫耳)4-胺基-5-氯-2-甲氧苯甲酸甲酯加入 1 升之反應器。在 15 分鐘內加入 119 克(2.39 莫耳)肼水合物，使混合物回流 15 小時。

使用冰浴冷卻混合物，濾除沈澱物，以乙醇潤洗及在 80 °C 及減壓下乾燥 2 小時 30 分鐘。

如此得到 47.5 克產物，熔點為 211 °C。

1.2. [2-氯-5-甲氧基-4-(5-氧基-4,5-二氫-1,3,4-噁二唑-2-基)苄基]胺基甲酸苄甲酯

在室溫下及磁力攪拌下以 1 小時將 461 毫升(0.875 莫耳)1.93M 光氣於甲苯中之溶液滴加入在 3 升反應器中之 37.7 克(0.175 莫耳)4-胺基-5-氯-2-甲氧苯甲酸醯肼於 1200 毫升二噁烷之懸浮液中。

在室溫下攪拌混合物隔夜，然後在 80 °C 加熱 1 小時。使混合物通過在此溫度之氫氣流 2 小時而脫除過量之光氣。然後加入 72 毫升(0.7 莫耳)苄基醇，在 100 °C 持續加熱 1 小時。冷卻混合物，在減壓下濃縮，於異丙醚中研製殘留物。過濾所得固體並予乾燥。如此得到 60.3 克產物。

熔點為 214 °C。

1.3. [2-氯-4-(4-(8-甲基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-5-氧基-4,5-二氫-1,3,4-噁二唑-2-基)-5-甲氧苄基]胺基甲酸苄甲酯鹽酸鹽

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (6)

將 1 克 (2.66 毫莫耳) [2-氯-5-甲氧基-4-(5-氧基-4,5-二氫-1,3,4-噁二唑-2-基) 苯基] 胺基甲酸苯甲酯, 0.47 克 (3.33 毫莫耳) 內向-8-甲基-8-氮雜雙環 [3.2.1] 辛-3-醇及溶於 15 毫升四氫呋喃中之 1.05 克 (4 毫莫耳) 三苯膦加入 50 毫升三頸圓底瓶, 使混合物冷卻至 0 °C, 加入 0.63 毫升, 也就是 0.70 克 (4 毫莫耳) 偶氮二羧酸乙酯, 在 40 °C 攪拌混合物 3 小時 30 分鐘。

在減壓下蒸發溶劑, 以 15 毫升二乙醚及二異丙醚混合物吸收殘留物, 過濾收集固體。潤洗乾燥後, 得到 1.6 克固體。以傳統方式製備此固體之鹽酸鹽, 於丙酮中研製, 於乙醇中再結晶, 得到 2.22 克鹽。

1.4. 5-(4-胺基-5-氯-2-甲氧基苯基)-3-(8-甲基-8-氮雜雙環 [3.2.1] 辛-3-基)-1,3,4-噁二唑-2(3H)-酮

將 0.94 克 (1.76 毫莫耳) [2-氯-4-[4-(8-甲基-8-氮雜雙環 [3.2.1] 辛-3-基)-5-氧基-4,5-二氫-1,3,4-噁二唑-2-基]-5-甲氧基苯基] 胺基甲酸苯甲酯鹽酸鹽加入含 17 毫升醋酸、於醋酸中之 3.12 毫升 33% 氫溴酸 (也就是 7 當量氫溴酸) 之三頸廣口瓶, 攪拌媒介 24 小時。

加入 20 毫升二乙醚, 過濾收集固體, 以二乙醚潤洗, 以水吸收, 加入水性氨至呈鹼性 pH, 得到非常細之沈澱物, 過濾收集。乾燥後, 分離 0.45 克化合物。

熔點為 208 °C。

實例 2 (化合物 3)

5-(8-胺基-7-氯-2,3-二氫-1,4-苯并二氧辛-5-基)-3-(8-

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (7)

氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-1,3,4-喹二唑-2(3H)-酮鹽酸鹽

2.1. [6-氯-8-[4-[8-[(1,1-二甲基乙氧基)羰基]-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基]-5-氧基-4,5-二氫-1,3,4-喹二唑-2-基]-2,3-二氫-1,4-苯并二氧辛-5-基)胺基甲酸苯甲酯

將 7.1 克(0.030 莫耳)內向-8-[(1,1-二甲乙氧基)羰基]-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-醇，10 克(0.025 莫耳)[6-氯-8-(5-氧基-4,5-二氫-1,3,4-喹二唑-2-基)-2,3-二氫-1,4-苯并二氧辛-5-基)胺基甲酸苯甲酯(依據步驟 1.1 及 1.2 所述方法所製備相對應苯甲酸甲酯)，8.44 克(0.032 莫耳)三苯膦，5.6 克(0.032 莫耳)偶氮二羧酸乙酯及 400 毫升無水四氫呋喃加入圓底燒瓶，在室溫下攪拌混合物隔夜。在減壓下蒸發溶劑，殘留物於矽膠上經 50/50 醋酸乙酯及庚烷混合物溶離進行層析純化，得到 13.0 克化合物。

熔點為 210 °C。

2.2. [6-氯-8-[4-(8-(氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-5-氧基-4,5-二氫-1,3,4-喹二唑-2-基)-2,3-二氫-1,4-苯并二氧辛-5-基)胺基甲酸苯甲酯

將溶於 150 毫升氯仿之 13.75 克(0.022 莫耳)[6-氯-8-[4-[8-[(1,1-二甲基乙氧基)羰基]-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基]-5-氧基-4,5-二氫-1,3,4-喹二唑-2-基]-2,3-二氫-1,4-苯并二氧辛-5-基)胺基甲酸苯甲酯加入 500 毫升三頸圓底燒瓶，20 分鐘內慢慢加入 17.05 毫升(0.221 莫耳)三氯醋酸，攪拌混合物 19 小時。另外加入 17.05 毫升

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (8)

(0.221 莫耳)三氯醋酸，攪拌混合物 5 小時。

濃縮混合物，殘留物於 300 毫升二乙醚中結晶。以 100 毫升吸收固體，加入 3 毫升 30% 氫氧化鈉，以氯仿萃取混合物，蒸發殘留物於二異丙醚中研製，得到 7.88 克化合物。

熔點為 140 °C。

2.3. 5-(8-胺基-7-氯-2,3-二氫-1,4-苯并二氧辛-5-基)-3-(8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-1,3,4-噁二唑-2(3H)-酮鹽酸鹽

製備 0.88 克(1.72 毫莫耳)[6-氯-8-[4-(8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-5-氧基-4,5-二氫-1,3,4-噁二唑-2-基]-2,3-二氫-1,4-苯并二氧辛-5-基)胺基甲酸苯甲酯於 10 毫升醋酸中之懸浮液，加入 2.2 毫升 33% 氫溴酸於醋酸中之溶液，攪拌混合物隔夜。將二乙醚加入混合物，過濾收集沈澱物，以二乙醚潤洗，以水吸收之，以醋酸乙酯沖洗溶液，加入 0.5 毫升 30% 氫氧化鈉水溶液，以氯仿萃取此混合物 4 次，以水沖洗有機相，以硫酸鈉乾燥，過濾，蒸發溶劑。以二乙醚研製殘留物，排液，於回流之乙醇中吸收，以鹽酸乙醇(hydrochloric ethanol)處理。最終分離 0.61 克鹽酸化物。

熔點為 210 °C。

實例 3(化合物 5)

5-(8-胺基-7-氯-2,3-二氫-1,4-苯并二氧辛-5-基)-3-(8-丁基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-1,3,4-噁二唑-2(3H)-

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明(9)

酮氫溴酸鹽

3.1. [6-氯-8-[4-(8-丁基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-5-氧基-4,5-二氫-1,3,4-喹二唑-2-基]-2,3-二氫-1,4-苯并二氧辛-5-基)胺基甲酸苯甲酯

將 1.54 克(3 毫莫耳)[6-氯-8-(8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-5-氧基-4,5-二氫-1,3,4-喹二唑-2-基]-2,3-二氫-1,4-苯并二氧辛-5-基)胺基甲酸苯甲酯及溶於 20 毫升乙腈之 1.2 克(12 毫莫耳)三乙胺加入 100 毫升三頸圓底燒瓶，加入 0.82 克(6 毫莫耳)1-溴丁烷，在 60 °C 加熱混合物 20 小時。

蒸發溶劑，以水吸收殘留物，以醋酸乙酯萃取，以水沖洗有機相，乾燥，在減壓下蒸發溶劑，於矽膠上以 95/5/0.5 氯仿，甲醇及水性氫混合物溶離以層析純化殘留物，得到 1.25 克化合物。

熔點為 142 °C。

3.2. 5-(8-胺基-7-氯-2,3-二氫-1,4-苯并二氧辛-5-基)-3-(8-丁基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-1,3,4-喹二唑-2-(3H)-酮氫溴酸鹽

將 1.2 克(2.11 毫莫耳)[6-氯-8-[4-(8-丁基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-5-氧基-4,5-二氫-1,3,4-喹二唑-2-基]-2,3-二氫-1,4-苯并二氧辛-5-基)胺基甲酸苯甲酯，12 毫升醋酸及 3 毫升 33% 氫溴酸於醋酸中之溶液加入 50 毫升圓底燒瓶，在室溫下攪拌所得溶液 18 小時。

加入二乙醚，過濾收集固體，於 2-丙醇中結晶，得到

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (10)

0.92 克氫溴酸鹽，其於乙醇中研製，最終分離 0.79 克純化合物。

熔點大於 260 °C。

實例 4(化合物 4)

5-(8-胺基-7-氯-2,3-二氫-1,4-苯并二氧辛-5-基)-3-[8-(2-苯乙基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基]-1,3,4-喹二唑-2(3H)-酮

4.1. [6-氯-8-[4-[8-(2-苯乙基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基]-5-氧基-4,5-二氫-1,3,4-喹二唑-2-基]-2,3-二氫-1,4-苯并二氧辛-5-基)胺基甲酸苯甲酯

將 1.33 克 (2.6 毫莫耳) [6-氯-8-[4-(8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-5-氧基-4,5-二氫-1,3,4-喹二唑-2-基]-2,3-二氫-1,4-苯并二氧辛-5-基)胺基甲酸苯甲酯，1.05 克 (10.4 毫莫耳) 三乙胺及溶於 20 毫升乙腈之 0.96 克 (5.2 毫莫耳) (2-溴乙基) 苯加入 100 毫升三頸圓底燒瓶，在 60 °C 加熱混合物 18 小時。

加入 0.48 克 (2.6 毫莫耳) (2-溴乙基) 苯，持續加熱 5 小時。

在減壓下蒸發溶劑，以水吸收殘留物，以氯仿萃取，以水沖洗有機層，乾燥，在減壓下蒸發溶劑，於矽膠管柱上以層析純化殘留物，以 99/1/0.1 氯仿/甲醇及水性氨混合物溶離。得到 1.28 克產物，於二異丙醚中結晶後，得到 1.18 克純化合物。

熔點為 118 °C。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (11)

4.2. 5-(8-胺基-7-氯-2,3-二氫-1,4-苯并二氧辛-5-基)-3-[8-(2-苯乙基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基]-1,3,4-噁二唑-2-(3H)-酮

將 1.18 克 (1.91 毫莫耳) [6-氯-8-[4-[8-(2-苯乙基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基]-5-氧基-4,5-二氫-1,3,4-噁二唑-2-基]-2,3-二氫-1,4-苯并二氧辛-5-基) 胺基甲酸苯甲酯，12 毫升醋酸及 2.95 毫升氫溶於醋酸中之氫溴酸加入 50 毫升圓底燒瓶，在室溫下攪拌所得溶液 18 小時。

加入二乙醚，過濾收集沈澱，以二乙醚潤洗，將得到之粗製氫溴化物於 13 毫升水及 20 毫升氯仿中吸收，加入 0.5 毫升 30% 氫氧化鈉，以氯仿萃取混合物，在減壓下蒸發溶劑，殘留物於二異丙醚中研製，得到 0.703 克自由鹼形式之純化合物。

熔點為 227 °C。

實例 5 (化合物 7)

3-(8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-5-(6-氯-3,4-二氫-1-苯并吡喃-8-基)-1,3,4-噁二唑-2(3H)-酮鹽酸鹽

將 2.83 (11.2 毫莫耳) 5-(6-氯-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃-8-基)-1,3,4-噁二唑-2-(3H)-酮 (依據步驟 1.1 及 1.2 所述方法從相對應苯甲酸甲酯製備)，2.54 克 (11.2 毫莫耳) 內向-8-(1,1-二甲乙氧基) 羰基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-醇及 4.11 克 (15.68 毫莫耳) 三苯磷加入 100 毫升四氫呋喃，在氫氣大氣下將混合物冷卻至 0 °C，加入 3.0 毫升偶氮二羧酸乙酯，在室溫下攪拌混合物隔夜。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (12)

在減壓下蒸發溶劑，以 100 毫升二氯甲烷吸收殘留物，加入 17.3 毫升三氟醋酸，攪拌混合物 12 小時。

濃縮混合物至乾涸，以 1N 鹽酸吸收殘留物，以二乙醚沖洗混合物，然後以醋酸乙酯沖洗之，將碳酸鉀加入水相，以氯仿萃取混合物。沖洗水相，予以乾燥，在減壓下蒸發溶劑，以 1 當量鹽酸乙醇吸收殘留物，濃縮混合物至乾涸，殘留物於 9/1 水及 2-丙醇混合物中再結晶。過濾乾燥後，得到 1.8 克化合物。

熔點為 254 °C。

實例 6(化合物 9)

3-(8-丁基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-5-(6-氯-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃-8-基)-1,3,4-噁二唑-2(3H)-酮鹽酸鹽

將 0.96 克(2.38 毫莫耳)3-(8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-5-(6-氯-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃-8-基)-1,3,4-噁二唑-2(3H)-酮鹽酸鹽，0.28 毫升，也就是 0.36 克(2.62 毫莫耳)溴丁烷，0.72 克(5.24 毫莫耳)碳酸鉀及 40 毫升乙腈之混合物在 60 °C 被加熱 24 小時。

在減壓下蒸發溶劑，以水吸收殘留物，以氯仿萃取，沖洗水相，予以乾燥，在減壓下蒸發溶劑，殘留物於矽膠管柱上以二氯甲烷溶離經層析純化。此鹼經 1 當量鹽酸乙醇吸收，溶液經濃縮，鹽於 2-丙醇中再結晶，排液及乾燥，得到 0.38 克化合物。

熔點為 242 °C。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (13)

實例 7(化合物 10)

3-(8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-5-(5-氯-2,3-二氫苯并呋喃-7-基)-1,3,4-噁二唑-2(3H)-酮鹽酸鹽

將 3.58 (15 毫莫耳) 5-(5-氯-2,3-二氫苯并呋喃-7-基)-1,3,4-噁二唑-2(3H)-酮 (依據步驟 1.1 及 1.2 所述方法從相對應苯甲酸甲酯製備), 3.41 克 (15 毫莫耳) 內向 -8-(1,1-二甲乙氧基羰基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-醇及 5.51 克 (21 毫莫耳) 三苯膦加入 120 毫升四氫呋喃, 在氫氣大氣下將混合物冷卻至 0 °C, 加入 4.0 毫升, 也就是 4.44 克 (25.5 毫莫耳) 偶氮二羧酸乙酯, 在室溫下攪拌混合物隔夜。

在減壓下蒸發溶劑, 以 150 毫升二氯甲烷吸收殘留物, 加入 23.1 毫升三氯醋酸, 攪拌混合物 12 小時。濃縮混合物至乾涸, 以 1N 鹽酸吸收殘留物, 以二乙醚沖洗混合物, 然後以醋酸乙酯沖洗之, 將碳酸鉀加入水相使 pH 為 10, 以氯仿萃取混合物。沖洗有機相, 予以乾燥, 在減壓下蒸發溶劑, 以 1 當量鹽酸乙醇吸收殘留物, 濃縮混合物至乾涸, 殘留物於 49/1 之 2-丙醇及水混合物中再結晶。過濾乾燥後, 得到 1.7 克化合物。

熔點大於 260 °C。

實例 8(化合物 11)

3-[8-(2-苯乙基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-5-(5-氯-2,3-二氫苯并呋喃-7-基)-1,3,4-噁二唑-2(3H)-酮鹽酸鹽

將 0.80 克 (2.08 毫莫耳) 3-(8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (14)

基)-5-(5-氯-2,3-二氫苯并咪喃-7-基)-1,3,4-噁二唑-2(3H)-酮鹽酸鹽，0.31 毫升，也就是 0.43 克(2.29 毫莫耳)(2-溴乙基)苯，0.63 克(4.58 毫莫耳)碳酸鉀及 30 毫升乙腈之混合物在 60 °C 被加熱 24 小時。

在減壓下蒸發溶劑，以水吸收殘留物，以氯仿萃取，沖洗有機相，予以乾燥，在減壓下蒸發溶劑，殘留物於矽膠管柱上以 98/2 二氯甲烷及乙醇混合物溶離進行層析純化。此鹼經 1 當量鹽酸乙醇吸收，溶液經濃縮，鹽於乙醇中再結晶，排液及乾燥，得到 0.84 克化合物。

熔點為 266 °C。

實例 9(化合物 15)

5-(4-胺基-5-氯-2-甲氧苯基)-3-(8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-1,3,4-噁二唑-2(3H)-酮氫溴酸鹽

9.1. 2-氯-4-[4-(8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-5-氧基-4,5-二氫-1,3,4-噁二唑-2-基]-5-甲氧苯基]胺基甲酸苯甲酯

將 5.78 克(15 毫莫耳)[2-氯-5-甲氧基-4,5-二氫-1,3,4-噁二唑-2-基]苯基]胺基甲酸苯甲酯，6.0 克(23 毫莫耳)三苯膦及溶於 50 毫升四氫咪喃之 3.5 克(15 毫莫耳)8-[(1,1-二甲乙氧基)羰基]-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-醇加入 100 毫升三頸圓底燒瓶，溶卻溶液至 0 °C，滴加 3.64 毫升偶氮二羧酸乙酯。讓混合物回溫至 20 °C，攪拌 3 小時。在減壓下蒸發溶劑，以 50 毫升二氯甲烷吸收殘留物，在 0 °C 加入 25 毫升三氟醋酸，在室溫下攪拌所得溶液 4 小時

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (15)

在減壓下蒸發溶劑，加入 50 毫升水及 100 毫升二乙醚，過濾收集沈澱物，以二乙醚潤洗，乾燥。

得到 5.0 克白色固體。

熔點為 156 至 157 °C。

9.2. 5-(4-胺基-5-氯-2-甲氧苯基)-3-(8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-1,3,4-喹二唑-2-(3H)-酮氫溴酸鹽

將溶於 10 毫升 33% 氫溴酸(醋酸中)之 5.0 克(10.6 毫莫耳)[2-氯-4-[4-(8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-5-氧基-4,5-二氫-1,3,4-喹二唑-2-基]-5-甲氧苯基]胺基甲酸苯甲酯置於 25 毫升圓底燒瓶，在室溫下攪拌所得溶液 24 小時。

加入二乙醚，過濾收集固體，以醚潤洗數次，得到 4.2 克化合物。

熔點為 235 至 237 °C。

實例 10(化合物 13)

5-(4-胺基-5-氯-2-甲氧苯基)-3-[8-[1-[5-[4-(二甲胺基)哌啶-1-基]-5-氧戊基]-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-1,3,4-喹二唑-2(3H)-酮(-)雙酒石酸鹽

將 0.5 克(1.16 毫莫耳)5-(4-胺基-5-氯-2-甲氧苯基)-3-(8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-1,3,4-喹二唑-2(3H)-酮氫溴酸鹽，0.286 克(1.16 毫莫耳)1-(5-氯-1-氧戊基)-N,N-二甲基哌啶-4-胺及溶於 10 毫升 N,N-二甲基甲醯胺中之 0.484 毫升(3.48 毫莫耳)三乙胺加入 25 毫升三頸圓

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (16)

底燒瓶，回流混合物 18 小時。

在減壓下蒸發溶劑，加入水，以二氯甲烷萃取混合物。在減壓下蒸發溶劑，殘留物於矽膠管柱上先以 90/10 二氯甲烷及甲醇混合物，後以 80/20/2 二氯甲烷，甲醇及水性氨混合物溶離進行層析純化。所得油經 2 當量酒石酸處理，最終分離 0.35 克白色固體。

熔點為 198-201°C。

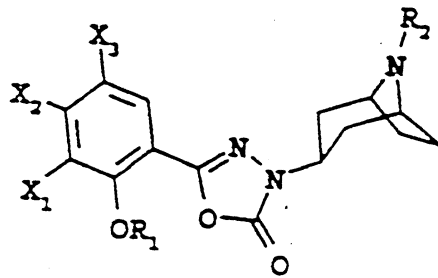
下表例示一些本發明化合物之化學結構及物理性質。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (17)

表



(I)

No.	OR ₁	X ₁	X ₂	X ₃	R ₂	Salt	m.p. (°C)
1	OCH ₃	H	NH ₂	Cl	-CH ₃	-	208
2	-O(CH ₂) ₂ O-		NH ₂	Cl	-CH ₂ C ₆ H ₅	-	185
3	-O(CH ₂) ₂ O-		NH ₂	Cl	H	HCl	210
4	-O(CH ₂) ₂ O-		NH ₂	Cl	-CH ₂ CH ₂ C ₆ H ₅	-	227
5	-O(CH ₂) ₂ O-		NH ₂	Cl	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	HBr	>260
6	-O(CH ₂) ₂ O-		NH ₂	Cl	-CH(CH ₃) ₂	-	254
7	-O(CH ₂) ₃ -		H	Cl	H	HCl	254
8	-O(CH ₂) ₃ -		H	Cl	-CH ₂ CH ₂ C ₆ H ₅	HCl	261
9	-O(CH ₂) ₃ -		H	Cl	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	HCl	242
10	-O(CH ₂) ₂ -		H	Cl	H	HCl	>260
11	-O(CH ₂) ₂ -		H	Cl	-CH ₂ CH ₂ C ₆ H ₅	HCl	266
12	-O(CH ₂) ₂ -		H	Cl	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	HCl	238
13	-OCH ₃	H	NH ₂	Cl	*	tar	198-201
14	-OCH ₃	H	NH ₂	Cl	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	-	166
15	-OCH ₃	H	NH ₂	Cl	H	HBr	235-237

在鹽欄中，-表示鹼形式之化合物，HCl表示鹽酸鹽，HBr表示氫溴酸鹽，tar表示酒石酸鹽。

五、發明說明 (18)

*化合物 13 中， R_2 為 5-[4-(二甲胺基)-1-哌啶基]-5-氧戊基。

本發明化合物進行試驗證實其作為醫療活性物質之價值。

依據 Grossman 等人於 Br. J. Pharmacol.(1993) 109 618-624 所記載方法，本發明化合物經研究關於其對天竺鼠紋狀體中 5-HT₄ 受體之親和性。

殺死重 300 至 400 克之天竺鼠(Hartley, Charles River, 法國)，取其腦，切下紋狀體，在 -80 °C 冰凍。

在試驗當天，於 33 倍體積 HEPES-NaOH 緩衝液 (50mM，pH 為 7.4，20 °C) 中解凍至 +4 °C，使用 Polytron™ 研磨機使混合物均質化，在 48,000g 之下使均質物離心 10 分鐘，回收丸狀物，再予懸浮，以相同方式使懸浮液再離心，以每毫升 30 毫克組織之比例將最終丸狀物懸浮於 HEPES-NaOH 緩衝液。在有或無試驗化合物存在下及 1 毫升 HEPES-NaOH 緩衝液 (50mM，pH 為 7.4) 之最終體積中，使 [³H]GR113808 (在此文獻中所述配位基，比重為 80-85Ci/毫莫耳) 於 0 °C 培養此 100 微升薄膜懸浮液 120 分鐘。以經過 0.1% 聚亞乙基亞胺預處理之 Whatman GF/B 過濾器停止培養，每根試管經 4 毫升 0 °C 之緩衝液潤洗，再進行過濾，以液體閃爍圖測定過濾器上保留之放射性。

在 30 μM 血清素存在下測定非特定結合 (non-specific binding)。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (19)

特定結合代表放射性總量之 90% 於過濾器上回收。

對每一種試驗化合物濃度而言，測定抑制劑 $[^3\text{H}]\text{GR113808}$ 特定結合之百分比，接著測定 IC_{50} ，抑制劑 50% 特定結合之試驗化合物濃度。

大部份活性化合物之 IC_{50} 值介於 1.3 及 340 nM 之間。

也依據 Baxter 等人在 *Naunyn Schmied. Arch. Pharmacol.* (1991) 343 439 所述方法研究本發明化合物對大鼠食道中之 5-HT₄ 受體之激動劑 (agonist) 或拮抗劑 (antagonist) 效應。

使用重 300 至 450 克雄 Sprague-Dawley 大鼠。快速取走一段約 1.5 公分食道末端，取走肌肉層，縱向打開內肌肉黏液膜，置於含克-漢二氏 (Krebs-Henseleit) 溶液且以卡波金 (carbogen) (95% 氧氣及 5% 二氧化碳) 充氧之隔絕器官槽，在 0.5 克基礎張力作用下連接於等長換能器。添加 0.5 μM 碳醯膽鹼誘導組織收縮，且等收縮安定後 (15 分鐘)，然後使製備物外露於血清素 (1 μM) 以期定量最大鬆弛 (relaxation)。沖洗組織，20 分鐘後，另外使用 0.5 μM 卡波金，使製備物外露於累積濃度從 0.1 增加至 1 μM 之試驗化合物。誘導鬆弛之化合物被視為 5-HT₄ 激動劑。

對不誘導鬆弛之化合物而言，製備物外露於累積濃度從 0.1 nM 增加至誘導最大鬆弛之濃度之血清素，然後，比較試驗化合物存在下由於血清素之故之鬆弛曲線與在沒有該化合物存在下所測定之曲線。若化合物存在誘導曲線向右

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (20)

移，試驗化合物被視為 5-HT₄ 拮抗劑。

這些兩個生物試驗結果顯示本發明化合物為 5-HT₄ 類型血清素激活受體之有效配位基，其對這些受體之作用為激動劑或拮抗劑。

最終，本發明化合物進行關於其對大鼠腦部之組織激活 H₃ 受體之親和性之活體外研究，主要如 Korte A. 等人在 *Biochem. Phys. Res. Commun.* (1990) 160 979-986 及 West R. E. 等人在 *Mol. Pharmacol.* (1990) 38 610-613 所述。

殺死重 250 至 300 克雄 Sprague-Dawley 大鼠 (OFA, Iffa Credo, 法國)，取走其腦部。使用 Polytron™ 研磨機 (第 7 位置 20 秒) 於 20 倍體積 Tris-HCl 緩衝液 (50mM, 22°C 時 pH7.4) 使組織均質化。在 1000g 之下使均質物離心 10 分鐘，然後在 4°C 及 45,000g 之下使上層液再離心 20 分鐘。然後使丸狀物再懸浮於緩衝液中而沖洗丸狀物並進行均質及離心。最懸浮最終丸狀物於比例為每毫升 100 毫克起始組織之緩衝液中，然後被分成 11 毫升可量份而冰凍於 -80°C。試驗當天，在有或無試驗化合物存在下及最終體積為 500 微升之 Tris-HCl 緩衝液，薄膜懸浮液 (100 微升, 300 至 400 微克蛋白質) 於 0.5nM [3H]N^α-甲基組胺 (特定活性為 75 至 80Ci/mmol, New England Nuclear, Du Pont de Nemours, 波斯頓, 美國) 存在下於 30°C 培養 60 分鐘。以經過 0.4% 聚亞乙基亞胺預處理之 Whatman GF/B™ 過濾器停止培

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (21)

養，每根試管經 4 毫升之冰(0°C) Tris-HCl 緩衝液潤洗三次。過濾器於 120 °C 烘箱中乾燥 5 分鐘。以液體閃爍圖測定過濾器上保留之放射性。在 10 μM 硫代過醯胺 (thioparamide) (N-環己基-4-(1H-咪唑-4-基)吡啶-1-碳硫代醯胺) 存在下決定非特定結合。

計算每種試驗化合物濃度對 [3H]N^α-甲基組胺之特定結合之抑制百分比，接著測定抑制劑 50% 特定結合之化合物濃度 IC₅₀。

在此試驗中最具活性之本發明化合物之 IC₅₀ 值約 35 nM。

對本發明化合物各種生物試驗的結果顯示其為 5-HT₄ 受體及 / 或 H₃ 受體。

這些結果暗示該化合物可被用於處理及預防涉及 5-HT₄ 及 / 或 H₃ 受體之不適 (disorders)，特別是關於中樞神經系統，胃腸系統，較低泌尿裝置系統或心臟血管系統。

關於中樞神經系，這些不適及疾病特別包括神經學及精神學不適，例如認知不適，精神病，沮喪及焦慮之強迫性觀念與行為型態及狀態。認知不適包括，例如，記憶及注意力不足，痴呆狀態 (老年痴呆，例如阿茲海默症或與年紀有關痴呆)，大腦血管不足及帕金森疾病。精神病包括，例如妄想狂，精神分裂，躁狂及孤獨癖。強迫性觀念及行為型態包括，例如飲食不適如善飢或食慾不振。沮喪及焦慮之狀態包括，例如提前出現焦慮 (手術前、牙科處理前等) 及由依賴酒精或藥物或戒酒或藥物所造成之焦慮。最後，

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明(26)

也可提到躁狂，癲癇，睡眠不適，季節影響不適及偏頭痛。

關於胃腸系統，這些不適及包括疾病包括食道、胃或腸道之胃能動性之直間或間接不適，噁心，特殊疾病如消化不良，潰瘍，胃-食道回流，脹氣，刺激性腸候群，腸分泌不適，腹瀉，例如由霍亂或由類癌痛症候群所引起，以及與大氣污染有關聯或無關聯之不適，例如氣喘，鼻炎及呼吸困難。

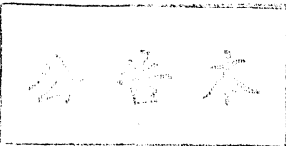
關於較低泌尿裝置系統，這些不適及疾病特別包括尿失禁，排尿困難及尿瀦留。

關於心臟血管系統，這些不適及疾病特別包括與心律不整，高血壓，局部缺血，心肌梗塞或與不穩定絞痛有直接或間接有關聯之病理學，造管手術後之再閉塞問題，例如溶解纖維蛋白性或溶血栓治療，血管成形術或心臟手術。青光眼也是一種可經本發明化合物治療之不適。

本發明化合物可為所有適合腸或非經腸投與之組合物之形式，例如錠劑，糖衣錠，凝膠膠囊，糯米氏囊劑，可飲用或可注射懸浮液或溶液，例如糖漿或小瓶等，其混合著合適賦形劑及劑量而允許每天投與 0.001 至 20 毫克/公斤。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂



申請日期	87.04.17.
案 號	87105892
類 別	C07D 45 ^{1/00} A61K 31 ^{1/46}

A4
C4

中文說明書修正頁(89年6月) 502005

(以上各欄由本局填註)

發 明 專 利 說 明 書		
一、發明 名稱	中 文	5-芳基-3-(8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-1,3,4-噁二唑-2-(3H)-酮衍生物，其製備及其於處理及預防涉及5-HT ₄ 及/或H ₃ 受體之不適之醫療應用
	英 文	5-ARYL-3-(8-AZABICYCLO[3.2.1]OCT-3-YL)-1,3,4-OXADIAZOL-2(3H)-ONE DERIVATIVES, THEIR PREPARATION AND THEIR THERAPEUTIC APPLICATION IN THE TREATMENT AND PREVENTION OF DISORDERS RELATED TO 5-HT ₄ AND/OR H ₃ RECEPTORS
二、發明 創作人	姓 名	1.沙米爾 傑漢 2.阿里斯泰爾 羅雪德 3.佛萊德瑞克 葛利 4.艾倫 尼德雷克 5.艾克斯爾 塞門 6.迪瑞 葛利特
	國 籍	1.突尼西亞 2.英國 3.4.5.6.均法國
三、申請人	住、居所	1.法國阿根提爾市雷登納特柯隆奈爾普宏路65號 2.法國察倫頓市巴黎路95號 3.法國拉塞聖克勞德市第一歐蘭格利路3號 4.法國哥勒貝斯市維克多胡哥路97號 5.法國巴黎市雷維路6號 6.法國巴賴希屋市巴賴希屋道105號
	姓 名 (名稱)	法商沙諾費-辛芷拉保公司
代 表 人 姓 名	國 籍	法國
	住、居所 (事務所)	法國巴黎市第174大道
代 表 人 姓 名		伊莉莎貝絲.梭特-萊麥特

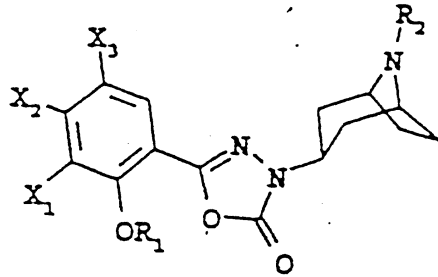
裝 訂 線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

四、中文發明摘要 (發明之名稱： 5-芳基-3-(8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基)-1,3,4-噁二唑-2-(3H)-酮衍生物，其製備及其於處理及預防涉及 5-HT₄及/或 H₃ 受體之不適之醫療應用)

88. 7. 7

一種通式 (I) 之化合物，其係為純幾何或光學異構物或異構物混合物，



(I)

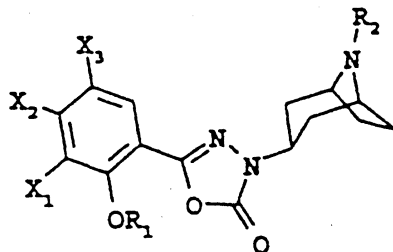
其中

R₁ 代表甲基，

X₁ 代表氫原子，或替代地

英文發明摘要 (發明之名稱： 5-ARYL-3-(8-AZABICYCLO[3.2.1]OCT-3-YL)-1,3,4-OXADIAZOL-2(3H)-ONE DERIVATIVES, THEIR PREPARATION AND THEIR THERAPEUTIC APPLICATION IN THE TREATMENT AND PREVENTION OF DISORDERS RELATED TO 5-HT₄ AND/OR H₃ RECEPTORS)

Compound, in the form of a pure geometrical or optical isomer or a mixture of isomers, of the general formula (I)



(I)

in which

R₁ represents methyl,

X₁ represents a hydrogen atom,

四、中文發明摘要(發明之名稱:)



OR₁ 及 X₁ 一起代表式 -OCH₂O- , -O(CH₂)₂- , -O(CH₂)₃- , -O(CH₂)₂O- 或 -O(CH₂)₃O- 基, X₂ 代表氫原子或胺基, X₃ 代表氫或鹵原子 R₂ 代表氫原子, (C₁-C₆) 烷基, 苯基(C₁-C₄) 烷基, 或 5-[4-(二甲胺基)-1-哌啶基]-5-氧戊基, 化合物係為自由鹼形式或與酸之加成鹽。

醫療上之應用。

英文發明摘要(發明之名稱:)

or alternatively

OR₁ and X₁ together represent a group of formula
-OCH₂O-, -O(CH₂)₂-, -O(CH₂)₃-, -O(CH₂)₂O- or -O(CH₂)₃O-,

X₂ represents a hydrogen atom or an amino group,

X₃ represents a hydrogen or halogen atom, and

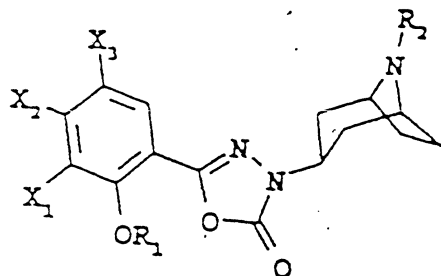
R₂ represents a hydrogen atom, (C₁-C₆)alkyl group, a phenyl(C₁-C₄)alkyl group, or a 5-[4-(dimethylamino)-1-piperidyl]-5-oxopentyl group, in the form of the free base or of an addition salt with an acid.

Therapeutic application.

六、申請專利範圍

修正 89.7.24
本 案 已 註 冊
備 查

1. 一種通式(I)之化合物，



(I)

其中

R₁代表甲基，X₁代表氫原子，或替代地

OR₁及X₁一起代表式 -OCH₂O-， -O(CH₂)₂-， -O(CH₂)₃-， -O(CH₂)₂O- 或 -O(CH₂)₃O- 基，X₂代表氫原子或胺基，X₃代表氫或鹵原子 R₂代表氫原子，(C₁-C₆)烷基，苯基(C₁-C₄)烷基，或 5-[4-(二甲胺基)-1-哌啶基]-5-氧戊基，化合物係為自由鹼形式或與酸之加成鹽。

2. 根據申請專利範圍第 1 項之化合物，其特徵為 R₂ 代表丁基或 2-苯乙基。
3. 根據申請專利範圍第 1 項之化合物，其特徵為 R₂ 代表 5-[4-(二甲胺基)-1-哌啶基]-5-氧戊基。
4. 一種用於處理及預防涉及 5-HT₄ 及/或 H₃ 受體之不適之醫藥組合物，其包含申請專利範圍第 1 至 3 項中任一項之化合物作為活性成分。

第八七一〇五八九二號專利申請案
中文補充說明書 (八十九年七月)

結合結果

5-HT₄：對天竺鼠紋狀體中 5-HT₄ 受體之親和性 (IC₅₀, nM)

H₃：對大鼠腦部中 H₃ 受體之親和性 (IC₅₀, nM)

No.	5-HT ₄	H ₃
1	126	
2	28	
3	38	
4	48	
5	3	
6	1.3	
7	143	
8	58	
9	3.1	
10	340	
11	4.8	
12	5.6	1,000
13	7.8	35
14	57	