

198720

公告本

申請日期	80年4月2日
案號	80102540
類別	CoTD ^{471/8} , ^{401/66} , ^{413/66} // Ad/K ^{3/4K5} , ^{3/431-64} A4

(以上各欄由本局填註)

發明
新型專利說明書

一、發明名稱	中文	神經保護性吲哚酮及其相關之衍生物
	英文	Neuroprotective indolone and related derivatives
二、發明人	姓名	柏崔德·李奧·陳納德 Chenard Bertrand Leo
	籍貫 (國籍)	美國
	住、居所	美國康乃迪克州·瓦特福特·惠林路7號 7 Whaling Drive, Waterford, Connecticut, U.S.A.
三、申請人	姓名 (名稱)	輝瑞股份有限公司 Pfizer Inc.
	籍貫 (國籍)	美國
	住、居所 (事務所)	美國紐約州·紐約·東42街235號 235 East 42nd Street, New York NY, U.S.A.
	代表人 姓名	彼得·克·理查得遜 Richardson Peter C.

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

裝

訂

線

四、中文發明摘要(發明之名稱：神經保護性吲哚酮及其相關之衍生物)

本發明是有關5-(1-羥基-2-N-六氫吡啶基丙基)-2(1H, 3H)-吲哚酮衍生物及其類似物；其藥學組成物；以其治療CNS失調症之方法；及用於製備該化合物之中間物。

英文發明摘要(發明之名稱：Neuroprotective indolone and related derivatives)

5-(1-Hydroxy-2-piperidinopropyl)-2(1H, 3H)-indolone derivatives and analogs; pharmaceutical compositions thereof; methods of treating CNS disorders therewith; and intermediates useful in the preparation of said compounds.

附註：本案已向
美國

國(地區) 申請專利，申請日期：
1990.5.10

案號：
07/522,322

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

裝

訂

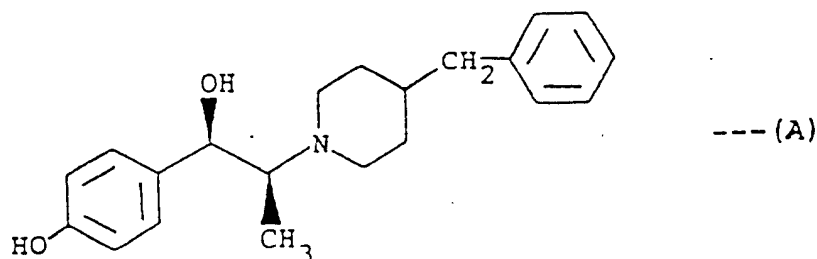
線

五、發明說明 (1)

發明背景

本發明是有關神經保護性（抗絕血及興奮性胺基酸受體阻斷）的 5 - （1 - 羥基 - 2 - N - 六氫吡啶基丙基） - 2 - （1 H , 3 H） - 吡啶酮類似物，由下式（I），（II）及（III）界定；其藥學上所可接受的鹽；使用這些化合物於治療中風、外傷性腦傷害或 CNS 退化性疾病，如阿爾滋海默氏病、阿爾滋海默氏病型之老人痴呆症，亨丁頓氏病及巴金森氏病，之方法；以及其某些中間物。

伊芬泊的 (Ifenprodil) 是一種外消旋，所謂的外消旋 - 赤式化合物，具有相關的立體化學式



其以降血壓劑上市，一些相近的類似物具此利用價值；
Carron et al., 美國專利第 3, 509, 164 號；
Carron et al., Drug Res., v. 21, pp 1992 - 1999 (1971)。伊芬泊的已示出具有抗絕及興奮性胺基酸受體阻斷活性；Gotti et al., J. Pharm. Exp. Therap., v. 247, p. 1211 - 21 (1988)；Carter et al., loc. cit pp. 1222 - 32 (1988)。也見已發表的歐洲專利案 322, 361 及

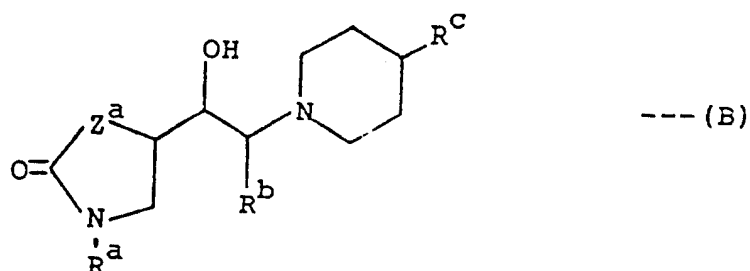
五、發明說明 (2)

法國專利 2 5 4 6 1 6 6。

尋求於良好限度中具有此神經保護性作用，而同時具降低的或不顯著之降血壓作用的化合物，一直是一個目標也是本發明實質上所遇見的。

已有報告指出，某些結構相關的 1 - 苯基 - 3 - (4 - 芳基 - 4 - 醯氧基 - N - 六氫吡啶基) - 1 - 丙醇類可當鎮痛劑，美國專利第 3, 294, 804 號；且 1 - [4 - (胺基 - 及羥基 - 烷基) 苯基] - 2 - (4 - 羥基 - 4 - 甲苯基六氫吡啶基) - 1 - 烷醇及烷酮已報告具有鎮痛、抗高血壓，改變精神，或抗發炎活性，日本 Kokai 5 3 - 0 2, 4 7 4 (C A 8 9 - 4 3 4 9 8 Y ; Derwent Abs. 1 4 8 5 8 A) 及 5 3 - 5 9, 6 7 5 (C A 8 9 : 1 4 6 9 3 8 W ; Derwent Abs. 4 8 6 7 1 A)。

近來，於已發展的歐洲專利案第 3 5 1, 2 8 2 號，包括化式如下之化合物



其中 R^a 及 R^b 各自代表獨立的氫或 ($C_1 - C_3$) 烷基， R^c 是苄基，苯氧基，苄氧基或苯氧甲基，且 Z^a 是 CH_2 ， $C(CH_3)_2$ 或 CH_2CH_2 ，已報告具有神經保護性型活性。

五、發明說明 (3)

此處所用的命名通常為 Rigaudy et al., IUPAC Nomenclature of Organic chemistry, 1979 Edition, Pergammon Press, New York. 2 (1 H, 3 H) - 吡啶酮類另外稱之為羧吡啶類。

發明要點

本發明是有關下化式之外消旋或光學活性化合物

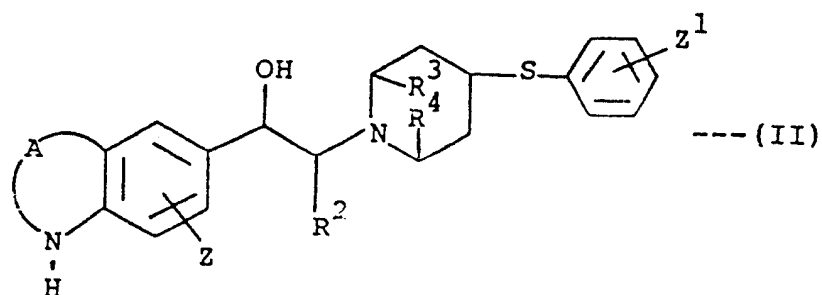
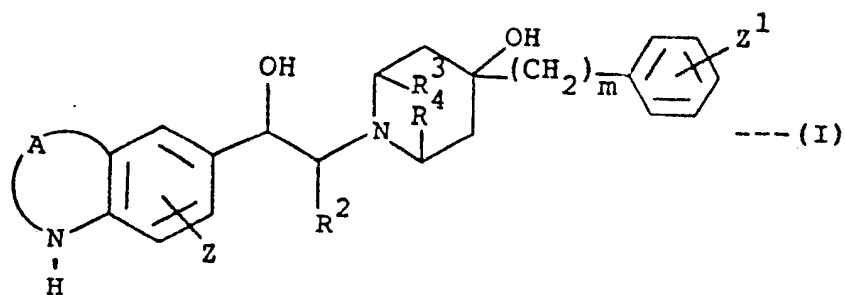
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

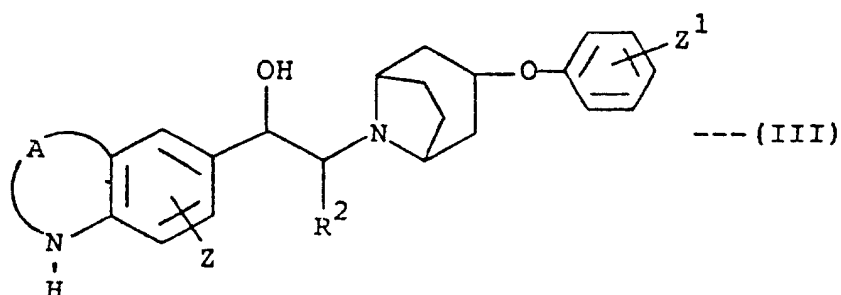
訂

線

五、發明說明 (4)

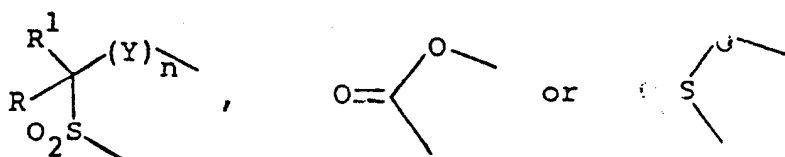
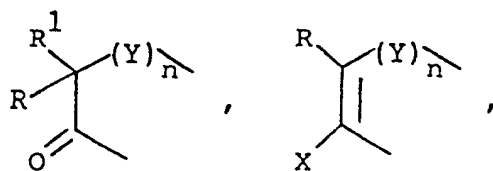


及



其中

A 是



五、發明說明 (5)

n 是 0 或 1 ,

m 是 0 或 1 - 6 的整數 ;

R , R^1 及 R^2 各自獨立地為氫或 $(C_1 - C_3)$ 烷基 ;

R^3 及 R^4 各別取得 , 且各自為氫 , 或 R^3 及 R^4 合起來且為伸乙基 ;

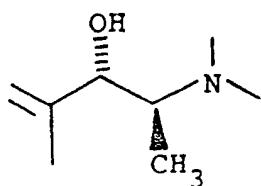
X 是氫 , $(C_1 - C_3)$ 烷氧基或 $[(C_1 - C_3)$ 烷氧基] 羰基 ;

Y 是 CH_2 或氧 ;

Z 及 Z^1 各自獨立地為氫 , $(C_1 - C_3)$ 烷基 , $(C_1 - C_3)$ 烷氧基 , 氟 , 氯或溴 ;

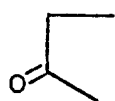
及其藥學上所可接受之酸加成鹽。

本發明之較佳化合物通常令 R^2 為氫或甲基 , 以甲基較好 , 於 1 - 羥丙基側鏈具相關之立體化學 , 示以



且其特別為 $(1S^*, 2S^*)$ 或 $(1R^*, 2R^*)$ 。

A 之較佳者通常為



(形成 - 2 (1H , 3H) - 吡啶酮或羥吡啶) ;

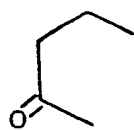
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

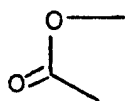
五、發明說明 (6)



(形成一個 3, 4 - 二氫 - 2 (1 H) - 嗒
啉酮) ;



(形成一個吡啶) ;



(形成一個 2 (3 H) 苯駢噁唑酮) 。

本發明也是有關下式之中間化合物

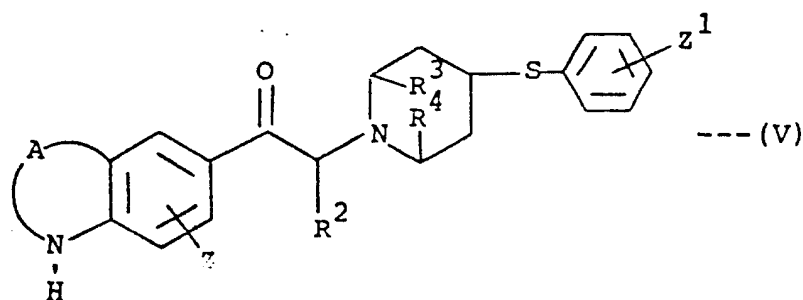
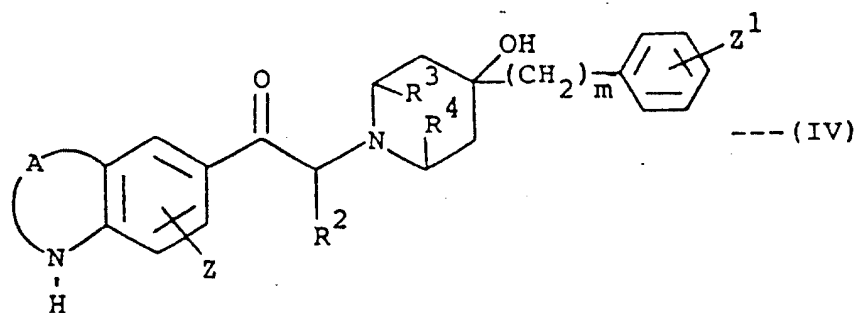
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

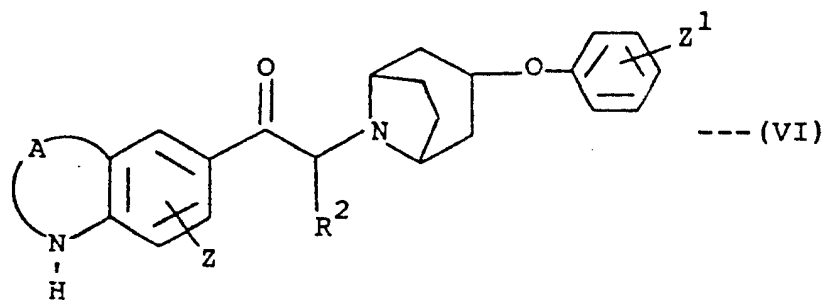
訂

線

五、發明說明 (7)



及



其中可變基團如上文般定義。

本發明進一步是有關含式 (I), (II), (III) 化合物之藥學組成物, 及其治療中風, 外傷性腦傷害或 CNS 退化性疾病之方法。

所謂“藥學上所可接受之酸加成鹽”用以包括如氫氯酸鹽, 氫溴酸鹽, 氫碘酸鹽, 硝酸鹽, 硫酸氫鹽, 磷酸二氫鹽, 甲磺酸鹽, 馬來酸鹽及琥珀酸鹽之鹽類, 但亦不限

五、發明說明(8)

於此。此種鹽類之傳統製法係將式 (I)，(II) 或 (III) 化合物之游離鹼型與適當的酸反應，通常是 1 莫耳濃度當量，且於溶劑中。這些鹽類不會直接沈澱，且通常由溶劑之濃縮及／或添加非溶劑而予以分離。

可注意到，式 (I) 至 (VI) 化合物中，於分子之中央部份為 1 - 烷醇類具有不對稱的 C - 1 碳，而其中 R 非氫之化合物在烷醇之 C - 2 碳上具有一個第二不對稱中心。相似地，於式 (IV) 至 (VI) 化合物中，其為 1 - 烷酮類其中 R 非氫者，具有一個 C - 2 不對稱碳。因此，精於有機化學技藝者可共睹，此化合物可解析成光學異構物，顯示相同但相反之平面偏振化光之旋轉。例如，這些化合物均可被解析，利用其非對映立體異構加成鹽與光學活性酸之分段結晶化作用而成。將於下文示例之。醇類也可經由層析或酯類之分段結晶化作用而解析，或是與光學活性酸或光學活性之異氰酸鹽活化型反應而衍生成脲類，也將於下文示例之。因此，本發明應不受限於本化合物之外消旋型式。

發明之詳細說明

本發明化合物，具上文中定義的式 (I)，(II) 及 (III)，可容易地製備。

前驅體之酮類通常之製備是以一個經適當取代的六氫吡啶衍生物對經適當取代的 2 - 鹵，2 - 烷磺醯氧基 - 或 2 - 芳基磺醯氧 - 1 - 烷酮行親核性置換作用而成，如

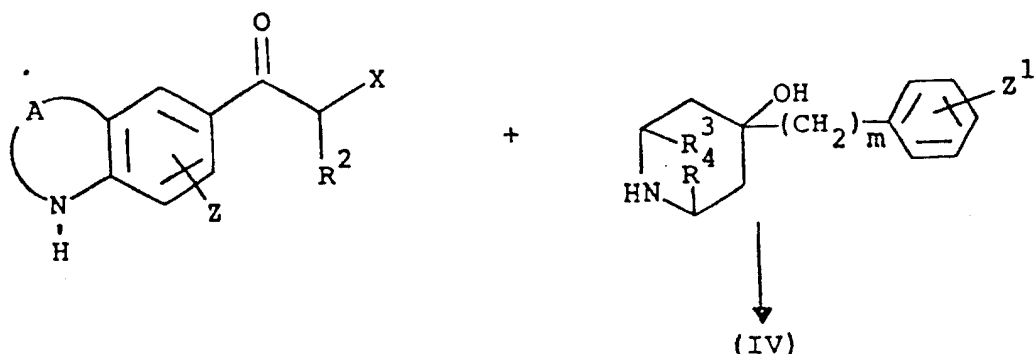
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (9)



其中 X 是典型的氯，溴，甲磺醯氧基或甲苯磺醯氧基。此反應所進行的條件為大體上典型的親核性置換作用。其中二種反應物的利用性大約相等，可使用實質上接近的莫耳濃度當量；雖然當其中之一較易被利用時，最好可過量使用以迫使此二分子反應於較短時間內可達完全。反應通常於至少 1 莫耳當量鹼存在下進行，若容易應用的話可以是六氫吡啶衍生物本身，但更常是採用三級胺，其在鹼強度上至少可與親核性六氫吡啶是可比較的；且於反應惰性溶劑中進行，如乙醇。必要時，反應之催化可添加多達 1 莫耳濃度當量以上之碘化物鹽（如 NaI，KI）而成。溫度並不嚴苛，但通常略高以迫使反應可在較短的時間內達完全，但不致高到造成不當的分解作用。於 50 - 120 °C 範圍內之溫度通常已令人滿意。合宜地，溫度可為反應混合物之迴流溫度。

如前頁中所使用的，及此處所言的，“反應惰性溶劑”一詞係指任何溶劑，其不與起始物質，試劑，中間物或產物以不利地影響欲求產物之產率的方式交互作用。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(10)

所生成的酮中間物可以傳統的 NaBH_4 (其通常過量) 還原作用合宜地轉化成相當的醇類, 反應在質子溶劑中如甲醇或乙醇, 溫度範圍通常在約 $15 - 45^\circ\text{C}$ 內。

本發明化合物合成所需的起始物質及試劑可容易地獲得, 或用買的, 依據文獻的方法, 或採用下文示例之方法而得。

本發明的式 (I), (II) 及 (III) 化合物, 依據其抗絕血活性及阻斷興奮性胺基酸受體之能力, 具有選擇性神經保護活性, 而於同時通常具有降低的或無顯著的降血壓活性。本化合物之抗絕活性係依據一種以上的方法所決定的, 其先前已由 Gotti et al 及 Carter et al (上示) 詳述, 或以相似的方法決定。本發明化合物阻斷興奮性胺基酸受體之能力, 可由其在新生大鼠小腦中阻斷由 N-甲基-D-天冬胺酸-所誘導 (NMDA) 之 cGMP 提升之能力而明示, 並係依據下列方法進行。得自 8-14 天大 Wistar 大鼠之小腦快速切片並置於 4°C 中之 krebs / 重碳酸鹽緩衝溶液, pH 7.4 中, 之後利用 McIlvain 組織切片機 (the Nickle Laboratory Engineering Co., Gomshall, Surrey, England) 切成 0.5 毫米 $\times$ 0.5 毫米薄片。所得的小腦薄片轉移至 37°C 之 krebs / 重碳酸鹽緩衝溶液中 (100 毫升), 其連續用 95:5 O_2 / CO_2 平衡之。小腦切片以此方式浸漬 90 分, 並做三次緩衝溶液更換。之後傾倒緩衝溶液, 組織離心 (1 分, 3200 rpm), 組織再懸浮於

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (1)

20 毫升 k r e b s / 重碳酸鹽緩衝溶液中。之後以各份 250 微升 (約 2 毫克) 之量取出, 並置於 1.5 毫升微離心管中。對這些管中加入取自貯液, 於研究下之化合物 10 微升, 經 10 分鐘共置後再加入 10 微升 2.5 mM 的 N M D N 溶液以開始反應。最終的 N M D A 濃度為 100 μ M。對照組不加 N M D A。試管於 37 $^{\circ}$ C 之震盪水浴中共置 1 分鐘, 之後加入 750 微升 50 mM T r i s - C l , 5 mM E D T A 溶液以停止反應。管立即置於沸騰水浴中 5 分鐘。每一管中之內容物再以設定於電力水平 3 之探針超音波震盪器震盪 15 秒。取出 10 微升, 並以 Lowry 方法, Anal. Biochem. 100:201-220 (1979) 決定蛋白質。管再離心 (5 分, 10,000 x g), 取出 100 微升的上清液, 利用 New England Nuclear (Boston, Massachusetts) 的 c G M P R I A 分析, 依廠商之指示分析環狀 G M P (c G M P) 之水平。數據以每毫克蛋白質產生之微微莫耳 c G M P 報告之。也以已知方法決定不要的降血壓活性, 如依據上示之 Carron et al 方法。而 "細胞培養神經退化" 分析係以已知方法測定, 如 Dennis W. Choi 等人, The Journal of Neuroscience, 8(1), pp.185-196(1988), 之方法。

此種選擇性神經保護之抗絕血及興奮性胺基酸阻斷活性, 反映出本發明化合物於治療中風、外傷性腦傷害及退化性 C N S (中樞神經系統) 失調症, 如阿爾滋海默氏病, 阿爾滋海默氏病型之老年痴呆症, 巴金森氏病及亨丁頓

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

五、發明說明 (12)

氏病上可貴之利用性；而對於血壓同時不當之降低無顯著的潛在力。以式 (I)，(II) 或 (III) 化合物神經保護性劑量對此種疾病之系統性治療中，劑量不論其投藥路徑為何典型地在約 0.02 至 10 毫克／公斤／天內（1—500 毫克／天於典型 50 公斤體重之人類），呈單一或分次劑量投藥。當然，依據確實的化合物，及個別病情之確實本質，可由主治醫師給予此範圍以外之劑量。通常以口服為較佳。然而，若病人無法吞嚥，或口服吸收會減弱效用，則以腸外 (i m. , i . v .) 或局部投藥較佳。

本發明化合物通常呈藥學組成物型式投藥，其中含至少一種式 (I)，(II) 或 (III) 化合物，加上藥學上可接受之賦形劑或稀釋劑。此種組成物通常以傳統方式調和，利用適當的固體或液體賦形劑或稀釋劑，製成欲投予之型式：於口服，呈錠劑，硬或軟明膠膠囊劑，懸液劑，顆粒劑，散劑等；於腸外投藥時，呈可注射溶液劑或懸液劑，等；而於局部投藥時，呈溶液劑，洗劑，油膏，敷藥膏等。

本發明經由以下實例加以說明，但不限於其詳情。

實例 1

5 - [2 - (4 - 苄基 - 4 - 羥基 - N - 六氫吡啶基) 丙醯] - 2 (1 H , 3 H) - 吡啶酮

5 - (2 - 氯丙醯) - 2 (1 H , 3 H) - 吡啶酮 (2 . 5 克 , 1 1 . 2 毫莫耳) , 4 - 羥基 - 4 - 苄基 - N

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝 訂 線

五、發明說明 (13)

一六氫吡啶 (2.1 克, 11.2 毫莫耳) 及三乙胺 (1.56 毫升, 11.2 毫莫耳) 混合於乙醇中再迴流一夜。混合物冷卻至室溫再於減壓下濃縮。殘留物分配於乙酸乙酯及水中, 再分相。水層以乙酸乙酯萃取, 混合的有機層則以鹽水洗滌, 置硫酸鈉上乾燥, 再濃縮。粗製產物於矽膠上快速層析, 以 1 : 1 乙酸乙酯 : 己烷先浴離出未反應的 5 - (2 - 氯丙醯) - 2 (1 H, 3 H) - 吡啶酮。以乙酸乙酯繼續浴離可得 3.6 克產物, 呈淺棕色泡沫狀。自乙酸乙酯 / 己烷中再結晶可得 1.23 克純化的標題產物。得自管柱中較不純的流份及得自再結晶作用之母液, 如上述以 1 : 1 繼而是 3 : 1 的乙酸乙酯 : 己烷再層析。產物流份以乙醚 / 己烷研磨可得 0.2 克以上產物, 總產率為 1.43 克, 34 %;

m. p. 188 - 192 °C ;

NMR 8.22 (s, 1 H) ,

8.08 (d, J = 8 Hz, 2 H) ,

7.99 (s, 1 H) ,

7.31 - 7.13 (m, 5 H) ,

6.89 (d, J = 8 Hz, 1 H) ,

4.03 (q, J = 6.8 Hz, 1 H) ,

3.57 (s, 2 H) ,

2.72 (s, 2 H) ,

2.72 - 2.58 (m, 3 H) ,

2.46 (弄歪的 t, 1 H) ,

(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)

1 . 7 5 - 1 . 4 0 (m , 4 H) ,

1 . 2 6 (d , J = 6 . 8 H z , 3 H) ,

1 . 2 3 - 1 . 1 9 (m , 1 H) 。

分析估計 $C_{23}H_{26}N_2O_3$:

C , 7 2 . 9 9 ; H , 6 . 9 2 ;

N , 7 . 4 0 %

實測值 :

C , 7 2 . 6 8 ; H , 6 . 7 7 ;

N , 7 . 2 8 % 。

實例 2

5 - [2 S* - (4 - 苄基 - 4 - 羥基 - N - 六氫吡啶基) - 1 S* - 羥丙基] - 2 (1 H , 3 H) - 吡啶酮

得自實例 1 之產物 (0 . 7 5 克 , 1 . 9 8 毫莫耳) 溶於 5 0 毫升熱乙醇中 , 並令其冷卻。溶液以 1 - 2 分鐘加入氫硼化鈉 (0 . 1 1 3 克 , 2 . 9 8 毫莫耳) 於乙醇 (5 0 毫升) 之淤漿中 , 並以 2 5 毫升乙醇潤濕。混合物攪拌一夜。加水 (2 毫升) , 溶劑於減壓下除去。殘留物分配於乙酸乙酯及水之間。註 , 對所有的洗液加入少量的連二亞硫酸鹽 , 以避免產物之空氣氧化作用。分出有機相 , 以鹽水洗滌 , 置硫酸鈣上乾燥再濃縮可生成白色固體。此物質自乙醇中再結晶可得 0 . 2 4 克的產物。母液於矽膠上快速層析 , 以乙酸乙酯溶離而得 0 . 1 9 克以上之產物 , 總產率為 0 . 4 3 克 , 5 7 % ;

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝 訂 線

五、發明說明 (15)

m. p. 228 - 229 °C.

NMR 7.66 (b r s, 1 H),

7.31 - 7.10 (m, 7 H),

6.77 (d, J = 8 Hz, 1 H),

4.17 (d, J = 10 Hz, 1 H),

3.49 (s, 2 H),

2.84 (d t, J = 2.5, 1 H, 1 H),

2.76 (s, 2 H),

2.65 - 2.40 (m, 4 H),

1.86 - 1.50 (m, 5 H),

1.15 (s, 1 H),

0.76 (d, J = 6.5 Hz, 3 H)。

分析估計 $C_{23}H_{28}N_2O_3$:

C, 72.61; H, 7.42;

N, 7.36%

實測值:

C, 73.04; H, 7.50;

N, 7.35%。

實例 3

5 - [2 S* - (4 - 羥基 - 4 - 苯基 - N - 六氫吡啶基) - 1 S* - 羥丙基] - 2 (1 H, 3 H) - 吡啶酮

以實例 1 及 2 之步驟，將 4 - 羥基 - 4 - 苯基 - N -

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (16)

六氫吡啶轉化成本標題產物，全部產率38%。產物以矽膠快速層析純化並以乙酸乙酯研磨；

m. p. 216-218℃；

NMR 7.51 (d, J = 9 Hz, 3H — 在此訊號中有NH質子)，

7.36 (t, J = 7.5 Hz, 2H)，

7.24 (dt, J = 1.2, 7.5 Hz, 2H)

,

7.17 (dd, J = 1.2, 7.5 Hz, 1H)

,

6.78 (d, J = 8 Hz, 1H)，

4.22 (d, J = 10 Hz, 1H)，

3.51 (s, 2H)，

3.08 (dt, J = 2, 11 Hz, 1H)，

2.7-2.48 (m, 5H)，

2.24-1.98 (m, 2H)，

1.83-1.7 (br, d, 2H)，

1.49 (s, 1H)，

0.82 (d, J = 7 Hz, 3H)。

分析估計 $C_{22}H_{26}N_2O_3$ ：

C, 72.11；H, 7.15；

N, 7.64%

實測值：

C, 72.23；H, 7.30；

(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)

N, 7.30%。

實例 4

5 - [2 S* - (4 - 羥基 - 4 - 苯基 - N - 六氫吡啶基) - 1 S* - 羥丙基] - 3 - 甲基 - 2 (1 H, 3 H) - 吡啶酮

以實例 1 及 2 的方法，5 - (2 - 氯丙醯) - 3 - 甲基 - 2 (1 H, 3 H) - 吡啶酮及 4 - 羥基 - 4 - 苯基 - N - 六氫吡啶可轉化成本標題產物，呈 24% 產率；

m. p. 219 - 220 °C (自乙酸乙酯中) 。

實例 5

5 - [2 - (4 - 羥基 - 4 - 苯基 - N - 六氫吡啶基) 丙醯] - 1 - (對位 - 甲苯磺醯基 - 吡啶

5 - (2 - 溴丙醯) - 1 - (對位 - 甲苯磺醯基) 吡啶 (1.67 克, 3.37 毫莫耳, 83% 純度) 溶於熱乙醇中 (100 毫升)，再加入 4 - 羥基 - 4 - 苯基 - N - 六氫吡啶 (0.6 克, 3.39 毫莫耳) 及三乙胺 (0.94 毫升, 6.74 毫莫耳)。混合物迴流一夜。反應冷卻並直接於矽膠及快速層析上濃縮。以 1 : 3 乙酸乙酯 : 己烷溶離，除去 0.1 克未溴化之酮。以 1 : 1 乙酸乙酯 : 己烷繼續溶離可得 1.47 克, 87% 標題產物，

五、發明說明 (18)

呈透明橘色固體。

NMR 8.34 (s, 1H),

8.09 (d, J = 9 Hz, 1H),

8.00 (d, J = 8.5 Hz, 1H),

7.77 (d, J = 8.5 Hz, 2H),

7.61 (d, J = 3.5 Hz, 1H),

7.45 (d, J = 9 Hz, 2H),

7.33 - 7.29 (m, 2H),

7.24 - 7.21 (m, 4H),

6.72 (d, J = 3.5 Hz, 1H),

4.18 (q, J = 7 Hz, 1H),

2.88 - 2.84 (m, 2H),

2.73 - 2.62 (m, 2H),

2.32 (s, 3H),

2.18 - 2.06 (m, 1H),

2.05 - 1.97 (m, 1H),

1.77 - 1.66 (m, 1H),

1.59 - 1.54 (m, 1H),

1.31 (d, J = 7 Hz, 3H)。

IR 1679, 1605, 1375, 1289, 1260, 1169, 1126, 994。

FAB HRMS 估計 $C_{29}H_{31}N_2O_4S$ (MH⁺) : 503.2006。

觀察值 m/e : 503.2023。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (19)

實例 6

5 - [2 - (4 - 羥基 - 4 - 苯基 - N - 六氫吡啶基) 丙醯] 吡啶

前述產物 (1 . 3 克 , 2 . 7 5 毫莫耳) 溶於甲醇中 (5 0 毫升) , 再一次加入氫氧化鉀 (0 . 3 2 4 克 , 5 . 7 9 毫莫耳) 。混合物迴流 6 小時 , 之後冷卻 , 溶劑於減壓下除去。殘留物分佈於乙酸乙酯及水之間。分相 , 水相以乙酸乙酯萃取。混合的有機相以鹽水洗滌 , 置硫酸鈣上乾燥再濃縮。殘留物於矽膠上快速層析 , 以 1 : 1 乙酸乙酯 : 己烷溶離以得 0 . 7 1 9 克 , 7 5 % 的本標題產物 , 呈透明固體 ;

m . p . 6 0 - 7 0 °C .

N M R 8 . 5 2 (s , 1 H) ,

8 . 4 9 (b r s , 1 H) ,

8 . 0 0 (d d , J = 1 . 5 , 8 . 5 H z , 1 H)

,

7 . 4 9 - 7 . 4 1 (m , 3 H) ,

7 . 3 5 - 7 . 2 1 (m , 4 H) ,

6 . 6 7 (s , 1 H) ,

4 . 3 0 (q , J = 6 . 5 H z , 1 H) ,

2 . 8 9 - 2 . 8 5 (m , 3 H) ,

2 . 6 6 (t , J = 9 . 5 H z , 1 H) ,

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (20)

2. 23 - 2. 07 (m, 2H),

1. 77 - 1. 65 (m, 2H),

1. 38 (d, J = 6. 5 Hz, 3H)。

IR (CHCl₃) 3470, 2924, 1673
, 1613, 1412, 1348, 1323, 1276
, 1224, 1115。

FAB HRMS 估計 C₂₂H₂₅N₂O₄ (MH⁺)
: 349. 1918。

觀察值 m/e : 349. 1930。

實例 7

5 - [2 S* - (4 - 羥基 - 4 - 苯基 - N - 六氫吡啶基)
- 1 S* - 羥丙基] 吡啶

前述實例之產物依實例 2 之方法還原。可得本標題產物，呈蓬鬆的白色固體，經矽膠層析及自乙醇中再結晶得 15% 產率；

m. p. 220. 5 - 221 °C。

NMR 8. 16 (b r s, 1H),

7. 63 (s, 1H),

7. 54 (d, J = 8. 5 Hz, 2H),

7. 38 (t, J = 7. 5 Hz, 3H),

7. 30 - 7. 19 (m, 3H),

6. 53 (s, 1H),

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (21)

4.39 (d, $J = 10 \text{ Hz}$, 1 H),

3.08 (dt, $J = 2, 11.5 \text{ Hz}$, 1 H),

2.90 - 2.62 (m, 4 H),

2.35 - 2.10 (m, 2 H),

1.90 - 1.80 (m, 2 H),

0.82 (d, $J = 6.5 \text{ Hz}$, 3 H)。

IR (CHCl₃) 3475, 2922, 1731, 1376, 1250, 1201, 1038。

分析估計 C₂₂H₂₆N₂O₂ :

C, 75.40; H, 7.48;

N, 7.99%

實測值:

C, 74.99; H, 7.47;

N, 7.91%。

實例 8

5 - [2 - (4 - 苄基 - 4 - 羥基 - N - 六氫吡啶基) 乙醯] - 2 (1 H, 3 H) - 吡啶酮

5 - (氯乙醯) - 2 (1 H, 3 H) - 吡啶酮 (2.05 克, 9.78 毫莫耳), 4 - 羥基 - 4 - 苄基六氫吡啶 (1.87 克, 9.78 毫莫耳), 碳酸鉀 (2.97 克, 21.49 毫莫耳) 及碘化鉀 (0.08 克, 0.48 毫莫耳) 於乙腈 (200 毫升) 之混合物迴流

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (22)

一夜。反應冷卻再濾過塞里盤。濾液濃縮成橘色泡沫，其於矽膠上快速層析並以乙酸乙酯溶離。此可得 0.79 克油狀之黃色固體產物。

NMR 9.41 (br s, 1H),

7.91 (d, J = 8 Hz, 1H),

7.86 (s, 1H),

7.28 - 7.14 (m, 5H),

6.90 (d, J = 8 Hz, 1H),

3.76 (s, 2H),

3.52 (s, 2H),

2.78 - 2.73 (m, 4H),

2.43 (t, J = 10.5 Hz, 2H),

1.86 - 1.76 (m, 2H),

1.50 (br d, J = 12 Hz, 2H),

1.36 (br s, 1H)。

IR (KBr) 2920, 2815, 1710, 1685, 1615, 1240, 1115。

FAB HRMS 估計 $C_{22}H_{25}N_2O_3$ (MH⁺)
: 365.1867。

觀察值 m/e : 365.1883。

實例 9

5 - [2 - (4 - 苯基 - 4 - 羥基 - N - 六氫吡啶基) -
1 - 羥乙基] - 2 (1H, 3H) - 吡啶酮

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (23)

前述實例之產物，依實例 2 之方法還原。產物以快速層析純化，並自乙酸乙酯中再結晶可生成本標題產物，呈褐色固體，18%產率；

m. p. 168.5 - 169.5 °C.

NMR 8.40 (br s, 1H),

7.35 - 7.17 (m, 7H),

6.80 (d, J = 8 Hz, 1H),

4.66 (dd, J = 3.5, 10 Hz, 1H),

3.50 (s, 2H),

2.89 (br d, J = 11 Hz, 1H),

2.77 (s, 2H),

2.68 - 2.33 (m, 6H),

1.83 - 1.67 (m, 2H),

1.59 - 1.52 (m, 2H),

1.27 (br s, 1H)。

IR (KBr) 3420, 3170, 2945, 2820, 1705, 1625, 1490, 1320, 1115, 830, 707。

FAB HRMS 估計 $C_{22}H_{27}N_2O_3$ (MH^+) : 367.2023。

觀察值 m/e : 367.2061。

實例 10

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (24)

5 - [2 - (4 - 羥基 - 4 - 苯基 - N - 六氫吡啶基) - 1 - 羥乙基] - 2 (1 H , 3 H) - 吡啶酮

以實例 8 之方法，2，4 - 羥基 - 4 - 苯基 - 六氫吡啶可轉化成本標題產物，於快速層析及二氯甲烷／乙醚中重覆再結晶可得 5 % 產率；

m . p . 192 - 194 °C .

I R (K B r) 3410 , 3180 , 2930 , 2825 , 1715 , 1490 , 705 .

分析估計 $C_{21}H_{24}N_2O_3 \cdot 0.5H_2O$:

C , 69 . 79 ; H , 6 . 97 ;

N , 7 . 75 %

實測值 :

C , 69 . 77 ; H , 6 . 52 ;

N , 7 . 60 % .

實例 11

6 - [2 - (4 - 羥基 - 4 - 苯基 - N - 六氫吡啶基) - 1 - 羥乙基] - 2 (3 H) - 苯駢噁唑酮

以實例 8 之方法，2，6 - (2 - 氯乙醯) - 2 (1 H) - 苯駢噁唑酮及 4 - 羥基 - 4 - 苯基六氫吡啶可轉化成本標題產物，經乙醇／乙醚中再結晶可得 25 % 產率；

m . p . 175 - 177 °C .

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (25)

NMR (甲醇- d_4) 9.51 (dd, $J = 1.5$, 8.5 Hz, 2H),

7.35 - 7.29 (m, 3H),

7.24 - 7.19 (m, 2H),

7.05 (d, $J = 8$ Hz, 1H),

4.94 - 4.90 (m, 1H - - 變成 dd, $J = 3, 8.5$ Hz (以 D_2O 洗後),

2.96 - 2.90 (m, 2H),

2.80 - 2.57 (m, 4H),

2.19 (dq, $J = 4.5, 13$ Hz, 2H),

1.74 (br d, $J = 14.5$ Hz, 2H)。

IR (KBr) 3320, 3115, 2920, 2830, 1785, 1750。

實例 12

6 - [2 S* - (4 - 羥基 - 4 - 苯基 - N - 六氫吡啶基) - 1 S* - 羥丙基] - 3, 4 - 二氫 - 2 (H) - 喹啉酮

似實例 1 之步驟, 2, 5 - (2 - 氯丙醯) - 3, 4 - 二氫 - 2 (1H) - 喹啉酮及 4 - 羥基 - 4 - 苯基 - 六氫吡啶可轉化成本標題產物, 呈白色固體, 經快速層析及乙酸乙酯再結晶可得 28% 產率;

m. p. 218 - 219°C。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

策

訂

線

五、發明說明 (26)

NMR 7.92 (s, 1H),
 7.52 (d, J = 7.5 Hz, 2H),
 7.38 (t, J = 7.5 Hz, 2H),
 7.28 (t, 部份被 NMR 溶劑峰弄模糊, J = 7
 Hz, 1H),
 7.20 (s, 1H),
 7.14 (d, J = 8 Hz, 1H),
 6.70 (d, J = 8 Hz, 1H),
 5.27 (br s, 1H),
 4.22 (d, J = 10 Hz, 1H),
 3.09 (t, J = 11 Hz, 1H),
 2.96 (t, J = 7 Hz, 2H),
 2.73 - 2.58 (m, 6H),
 2.32 - 2.05 (m, 2H),
 1.86 (br d, J = 14 Hz, 2H),
 1.57 (s, 1H),
 0.84 (d, J = 6.5 Hz, 3H)。

分析估計 $C_{23}H_{28}N_2O_3$:

C, 72.60; H, 7.42;

N, 7.36%

實測值:

C, 72.16; H, 7.34;

N, 7.29%。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (27)

實例 1 3

5 - [2 S* - (3 - (4 - 氯苯硫基) - 8 - 吡二環 [3 . 2 . 1] 辛 - 8 - 基) - 1 S* - 羥丙基] - 2 (1 H , 3 H) - 吡啶酮

以實例 1 及 2 之方法，3 - (4 - 氯苯硫基) - 8 - 吡二環 [3 . 2 . 1] 辛烷可轉化成本標題產物，經醚研磨產率 7 %，呈相當的 1 R*，2 S* - 異構物 1 : 1 之混合；m . p . 1 4 6 - 1 5 8 °C。

實例 1 4

6 - [2 S* - (3 - 苯硫基 - 8 - 吡二環 [3 . 2 . 1] 辛 - 8 - 基) - 1 S* - 羥丙基] - 3 , 4 - 二氫 - 2 (1 H) - 喹啉酮

以實例 1 及 2 之方法，6 - (2 - 氯丙醯) - 3 , 4 - 二氫 - 2 (1 H) - 喹啉酮及 3 - 苯硫基 - 8 - 吡二環 [3 . 2 . 1] 辛烷可轉化成本標題產物，1 5 % 產率，m . p . 1 4 4 - 1 4 5 °C (自乙酸乙酯)。

實例 1 5

5 - 氯 - 6 - [2 R* - (4 - 羥基 - 4 - 苯基 - N - 六氫吡啶基) - 1 S* - 羥丙基] - 2 (3 H) - 苯駢噁唑酮

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝 訂 線

五、發明說明 (28)

以實例 1 及 2 之方法，5 - 氯 - 6 - (2 - 氯丙醯) - 2 (1 H) - 苯駢噁唑酮及 4 - 羥基 - 4 - 苯基六氫吡啶可轉化成本標題產物，79% 產率；

m. p. 198 - 199 °C (自乙醇)。

實例 16

5 - [2 S* - (3 - 羥基 - 3 - 苯基 - 8 - 吡二環 [3. 2. 1] 辛 - 8 - 基) - 1 S* - 羥丙基] - 2 (1 H, 3 H) - 吡啶酮

以實例 1 及 2 之方法，3 - 羥基 - 3 - 苯基 - 8 - 吡二環 [3. 2. 1] 辛烷可轉化成本標題產物。

實例 17

5 - [2 S* - (3 - 羥基 - 3 - 苯基 - 8 - 吡二環 [3. 2. 1] 辛 - 8 - 基) - 1 S* - 羥丙基] - 2 (1 H, 3 H) - 吡啶酮

以實例 1 及 2 之方法，3 - 羥基 - 3 - 苯基 - 8 - 吡二環 [3. 2. 1] 辛烷可轉化成本標題產物。

實例 18

5 - [2 S* - (4 - 羥基 - 4 - 苯基 - N - 六氫吡啶基

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (29)

) - 1 S* - 羥丙基] - 2 (1 H, 3 H) - 吡啶酮之光學解析

方法 A

(+) 樟腦磺酸 (232 毫克, 1 毫莫耳) 及實例 3 標題產物 (366 毫克, 1 毫莫耳) 之混合物在 25 毫升乙醇中攪拌。於鹽開始沈澱的, 幾乎可得到澄清的均質溶液。經環境溫度下靜置一夜後, 收集鹽, 以乙醇潤濕再於氮蒸汽下乾燥。以此方式獲得的 460 毫克的粉紅色鹽自乙醇中再結晶 4 次。生成之產物重 260 毫克, 且具 $241 - 242.5^{\circ}\text{C}$ 之 $m.p.$ 及 $[\alpha]_{D}^{25} = +19.0^{\circ}$ ($c = 0.295$, 甲醇), 顯示其只是部份解析。

方法 B

對 CH_2Cl_2 (25 毫升) 及 DMF (1 毫升) 之混合物中, 加入實例 3 之標題產物 (0.366 克, 1 毫莫耳), 二環己基碳化二亞胺 (0.226 克, 1.1 毫莫耳), 1-羥基苯駢二唑 (0.148 克, 1.1 毫莫耳), 4-二甲胺基吡啶 (0.134 克, 1.1 毫莫耳), 及 N-第三-丁基羧基-L-丙胺酸 (0.189 克, 1 毫莫耳)。混合物在氮大氣下攪拌一夜。均質的溶液以乙酸乙酯 (25 毫升) 稀釋, 並經塞里過濾以除去二環己基脲。濾液濃縮並吸收乙酸乙酯 (

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (30)

150 毫升)。第二次過濾除去更多的脲副產物。濾液以碳酸氫鹽水溶液，水，1N LiCl 水溶液及鹽水洗滌。有機相於硫酸鈣上乾燥並濃縮成油狀泡沫。於矽膠（2×4 英尺，充填以50%乙酸乙酯/己烷）上快速層析，以75%乙酸乙酯/己烷溶離，可先得到0.1克幾乎純的丙胺酸加成物之非對映立體異構物。之後是0.2克非對稱之立體異構物之混合，最後是0.1克其他非對稱立體異構物部份富含之樣品。0.2克樣品以相同方式再層析可得另外0.06克第一次純的非對稱立體異構物。0.16克產物混合，自乙酸乙酯/己烷中再結晶可得0.094克加成物，呈白色固體；

m. p. 189-190°C.

NMR (CDCl₃) 7.61 (br s, 1H - D₂O 洗出)，

7.48 (dd, J = 1.5, 8 Hz, 2H)，

7.37 (t, J = 7.5 Hz, 2H)，

7.34-7.18 (m, 3H)，

6.83 (d, J = 8 Hz, 1H)，

5.76 (d, J = 10 Hz, 1H)，

5.19 (br d, J = 7 Hz, 1H)，

4.37 (br t, J = 7 Hz, 1H)，

3.54 (s, 2H)，

3.06-2.90 (m, 2H)，

2.84-2.52 (m, 3H)，

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (31)

2.16 - 1.88 (m, 2H),

1.82 - 1.69 (m, 2H),

1.52 (d, J = 7 Hz, 3H),

1.40 (s, 9H),

0.78 (d, J = 7 Hz, 3H),

$[\alpha]_D = +69.5^\circ$, $c = 0.295$ 於甲醇中。

分析估計 $C_{30}H_{39}N_3O_6$:

C, 67.02; H, 7.31;

N, 7.82。

實測值:

C, 66.92; H, 7.46;

N, 7.80。

此第三, boc-丙胺酸加成物 (0.047克, 0.087毫莫耳) 溶於9毫升 0.32N 甲氧化鈉溶液中 (0.15克 Na 溶於20毫升甲醇中)。混合物攪拌2小時, 溶劑在環境溫度中以真空除去。殘留物吸收乙酸乙酯, 並以重碳酸鹽溶液及鹽水萃取。有機相置硫酸鈣上乾燥並濃縮。粗製產物於矽膠上 (1×2英寸) 快速層析。管柱經50% 乙酸乙酯/己烷沖洗後, 完全解析的右旋產物以乙酸乙酯溶離; 0.011克 (34%)。

$[\alpha]_D = +45.3^\circ$, $c = 0.19$ 於甲醇中。

相反的對映體以相似的方式得自 N-第三, 丁氧羰基

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (32)

- D - 丙胺酸，但偶合反應應用羰基二咪唑。羰基二咪唑 (0.42克，2毫莫耳) 一次加至 N - 第三 - 丁氧羰基 - D - 丙胺酸 (0.76克，2毫莫耳) 於二氯甲烷 (80毫升) 之攪拌溶液中。混合物攪拌1小時；之後一次加入實例3之標題產物 (0.366克，1毫莫耳)，並攪拌反應一夜。混合物以二氯甲烷稀釋，並以碳酸氫鹽水溶液萃取。有機相乾燥，濃縮並於矽膠上 (2 × 7 英寸) 上快速層析。以 25% 乙酸乙酯 / 己烷，繼以 50% 乙酸乙酯 / 己烷溶離可得 0.13克欲求的非對映異構物，自乙酸乙酯 / 己烷中再結晶可得 0.077克純化的物質之 $m.p. 187-188^{\circ}C$ 。 $[\alpha]_D = -64.1^{\circ}$ ， $c = 0.17$ 於甲醇中。其以甲醇性甲氧化鈉如上述般水解，可得 85% 的本標題產物； $[\alpha]_D = -40.5^{\circ}$ ， $c = 0.21$ 於甲醇中。上述快速層析繼續溶離可得摻雜在第一產物中的其他非對映異構物。

實例 19

7 - 氟 - 5 - [2 - (4 - 羥基 - 4 - 苯基 - N - 六氫吡啶基) 丙醯] - 2 - (1H, 3H) - 吡啶酮

7 - 氟 - 5 - (α - 氯丙醯) - 2 (1H, 3H) - 吡啶酮 (1.0克，4.14毫莫耳)，4 - 羥基 - 4 - 苯基六氫吡啶 (0.74克，4.17毫莫耳) 及三乙胺 (1.2毫升，8.6毫莫耳) 於無水二甲替甲醯胺之混

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (33)

合物，於 70 及 90 °C 間加熱 3 小時。混合物倒入 1 N LiCl 水溶液中，以二份的乙酸乙酯萃取。混合的有機相以 1 N HCl，水及鹽水洗滌。有機相於硫酸鎂上乾燥，過濾並濃縮，可得 1.6 克紅色固體。粗製產物於矽膠上 (2 × 4 英寸，50% 乙酸乙酯/己烷為溶離液) 快速層析純化，可得 0.58 克欲求的產物。此產物再自乙腈/乙醚中再結晶而進一步純化，可得 0.2 克淺黃色固體；

m. p. 197 - 199.5 °C.

NMR (DMSO - d₆) 11.25 (s, 1H)

7.90 (d, J = 11.6 Hz, 1H),

7.82 (s, 1H),

7.42 (d, J = 7.2 Hz, 2H),

7.28 (t, J = 7.4 Hz, 2H),

7.17 (t, J = 7.2 Hz, 1H),

4.76 (s, 1H),

4.25 (q, J = 6.6 Hz, 1H),

3.66 (s, 2H),

2.88 - 3.63 (m, 2H),

2.60 - 2.55 (m, 1H),

2.49 - 2.38 (m, 1H),

1.88 (dt, J = 12.2, 4.3 Hz, 1H)

) ,

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (34)

1. 77 - 1. 49 (m, 3H),

1. 16 (d, J = 6. 6 Hz, 3H)。

母液再層析可得另外 0. 15 克產物，總產率為 0. 35 克 (22%)。

分析估計 $C_{22}H_{23}FN_2O_3$ ：

C, 69. 09; H, 6. 06;

N, 7. 32。

實測值：

C, 68. 36; H, 5. 85;

N, 7. 31。

實例 20

7-氟-5-[2 S* - (4-羥基-4-苯基-N-六
氫吡啶基) - 1 S* - 羥丙基] - 2 (1H, 3H) - 吡
啶酮

氫硼化鈉 (0. 033 克, 0. 872 毫莫耳) 溶於
絕對乙醇 (3 毫升) 中，得自上述反應之酮產物 (
0. 3 克, 0. 78 毫莫耳) 再一次以固態型式加入。反
應以 10 毫升乙醇進一步稀釋。混合物在氮氣下攪拌 2 小
時。過多的氫化物以水驟冷，混合物濃縮之。殘留物分配
於乙酸乙酯及水中。分相，有機相再以鹽水洗滌，於硫酸
鎂上乾燥並濃縮成透明固體。此物質於矽膠上 (1 × 4 英
寸) 快速層析。以 50% 乙酸乙酯/己烷及之後的 100

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (35)

%乙酸乙酯溶離，可得0.2克白色固體。進一步自乙腈／乙酸乙酯中再結晶純化，可得0.1克(33%)產物呈白色粉末；

m. p. 225 - 227 °C.

NMR (DMSO - d₆) 10.83 (b r s, 1 H),

7.54 (d, J = 7.3 Hz, 2 H),

7.33 (t, J = 7.6 Hz, 2 H),

7.21 (t, J = 7.3 Hz, 1 H),

7.07 (t, J = 5.3 Hz, 2 H),

5.09 (b r s, 1 H),

4.82 (s, 1 H),

4.26 (d, J = 9.3 Hz, 1 H),

3.56 (s, 2 H),

2.97 (t, J = 10.6 Hz, 1 H),

2.62 - 2.56 (m, 4 H),

2.12 - 1.92 (m, 2 H),

1.63 (b r d, J = 12.9 Hz, 2 H),

0.74 (d, J = 6.6 Hz, 3 H)。

分析估計 C₂₂H₂₅FN₂O₃ :

C, 68.73; H, 6.55;

N, 7.29。

實測值：

C, 68.53; H, 6.31;

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

198720

A 6
B 6

五、發明說明 (36)

N, 7. 13。

實例 21 - 29

以前述實例之方法，可製成以下另外的化合物（於最終步驟示出產率，熔點，及其所分離之溶劑）。

21. 6 - [1 S* - 羥基 - 2 S* - (4 - 羥基 - 4 - (4 - 甲基苯基) - N - 六氫吡啶基) - 丙基] - 3 , 4 - 二氫 - 2 (1 H) - 喹啉酮 ; 4 % , m . p . 大於 250 °C (乙醇)

22. 6 - 氯 - 5 - [1 S* - 羥基 - 2 S* - (4 - 羥基 - 4 - 苯基) - N - 六氫吡啶基) - 丙基] - 2 (1 H , 3 H) - 吲哚酮 ; 1 . 7 % , m . p . 200 - 203 °C (乙醚) 。

23. 5 - [1 S* - 羥基 - 2 S* - (3 - 苯硫基 - 8 - 吡二環 [3 . 2 . 1] - 辛 - 8 - 基) 丙基 - 2 (1 H , 3 H) - 吲哚酮 ; 12 % , m . p . 159 - 160 °C (乙酸乙酯 / 乙腈) 。

24. 5 - [1 R* - 羥基 - 2 S* - (3 - 苯硫基 - 8 - 吡二環 [3 . 2 . 1] - 辛 - 8 - 基) 丙基 - 2 (1 H , 3 H) - 吲哚酮 ; 7 % , m . p . 211 - 212 °C

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝 . . . 訂 . . . 線 . . .

五、發明說明 (37)

(乙酸乙酯/乙腈)。

25. 7-氯-5-[1 S*-羥基-2 S*-(4-羥基-4-苯基-N-六氫吡啶基)丙基-2(1H, 3H)-吡啶酮; 33%, m. p. 225-227°C (乙酸乙酯/乙腈)。

26. 4-氯-5-[1 S*-羥基-2 S*-(4-羥基-4-苯基-N-六氫吡啶基)丙基-2(1H, 3H)-吡啶酮; 31%, m. p. 231-233°C (乙醇/乙醚)。

27. 4-氯-5-[1 R*-羥基-2 S*-(4-羥基-4-苯基-N-六氫吡啶基)丙基-2(1H, 3H)-吡啶酮; 14%, m. p. 213.5-218°C (乙醇/乙醚)。

28. 5-[1 S*-羥基-2 S*-(4-羥基-4-苯基-N-六氫吡啶基)丙基-7-甲基-2(1H, 3H)-吡啶酮; 14%, m. p. 227.5-230°C (乙醇/二甲亞碸)。

29. 5-[1 S*-羥基-2 S*-(4-羥基-4-苯基-N-六氫吡啶基)-丙基-4-甲基-2(1H, 3H)-吡啶酮; 22%, m. p. 241-242°C (乙醇/二甲亞碸)。

製備 1

5-氯基-1-(對位-甲苯磺醯基)吡啶

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝
訂
線

五、發明說明 (38)

氫化鈉 (8.4 克, 210 毫莫耳) 以己烷洗兩次, 再懸浮於四氫呋喃 (500 毫升)。逐滴加入於四氫呋喃 (200 毫升) 中之 5-氟基吡啶 (20 克, 140 毫莫耳)。生成的混合物於環境溫度下攪拌 1 小時, 再加入於四氫呋喃 (200 毫升) 中之對位-甲苯磺醯氯 (26.7 克, 140 毫莫耳)。反應攪拌 3 個小時以上, 再加水。分相, 水相以乙酸乙酯萃取兩次。混合的有機相以鹽水洗滌, 於硫酸鈣上乾燥再濃縮。殘留物自乙醚中再結晶, 可得 29.97 克, 72% 標題產物;

m. p. 129-131 °C;

NMR 8.04 (d, $J = 8.5 \text{ Hz}$, 1H),

7.85 (d, $J = 1 \text{ Hz}$, 1H),

7.75 (d, $J = 9 \text{ Hz}$, 2H),

7.67 (d, $J = 3.5 \text{ Hz}$, 1H),

7.53 (m, 1H),

7.23 (m, 2H),

6.68 (d, $J = 3.5 \text{ Hz}$, 1H),

2.34 (s, 3H)。

IR (CHCl₃ 溶液) 2225, 1597, 1453, 1380, 1289, 1266, 1169, 1138, 1123, 1089 (肩), 990。

FAB HRMS 估計 C₁₆H₁₃N₂O₂S (MH⁺) : 297.0669。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (39)

觀察值 m/e : 297.0685。

製備 2

5 - 丙醯 - 1 - (對位 - 甲苯磺醯基) 吡啶

前述製備之產物 (11.4 克, 40 毫莫耳) 溶於無水甲苯中 (760 毫升), 再冷卻至 0°C 。逐滴加入於 40 毫升無水甲苯中之乙基溴化鎂 (14 毫升, 42 毫莫耳, 3M)。混合物加熱至 58°C , 24 小時, 冷卻, 以水 (60 毫升) 及 1N · HCl (60 毫升) 驟冷, 係攪拌 0.5 小時。分相, 水相以乙酸乙酯萃取 3 次。混合的有機相以鹽水洗滌, 置硫酸鈣上乾燥再濃縮。殘留物自乙酸乙酯中再結晶, 可得 6.8 克, 64% 的本標題產物, 呈黃色固體;

$m.p.$ 162 - 164 $^{\circ}\text{C}$ 。

NMR 8.16 (d, $J = 1.5 \text{ Hz}$, 1H),

8.01 (d, $J = 8.5 \text{ Hz}$, 1H),

7.94 (dd, $J = 1.5, 8.5 \text{ Hz}$, 1H)

7.75 (d, $J = 8.5 \text{ Hz}$, 2H),

7.62 (d, $J = 3.5 \text{ Hz}$, 1H),

7.23 (d, $J = 8.5 \text{ Hz}$, 2H),

6.72 (d, $J = 3.5 \text{ Hz}$, 1H),

3.02 (q, $J = 7 \text{ Hz}$, 2H),

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (40)

2 . 3 3 (s , 3 H) ,

1 . 2 1 (t , J = 7 H z , 3 H) 。

製備 3

5 - (2 - 溴丙醯基) - 1 - (對位 - 甲苯磺醯基) 吡啶

前述製備的產物 (2 . 0 克 , 6 . 1 2 毫莫耳) 溶於氯仿 (6 0 毫升) 中 , 再逐滴加至於乙酸乙酯 (6 0 毫升) 中之溴化銅懸浮中 (2 . 1 克 , 9 . 4 毫莫耳) 。生成的混合物迴流一夜。反應冷卻 , 濾過塞里盤並濃縮。殘留物自乙酸乙酯 / 己烷中再結晶 , 可得 1 . 7 0 克 , 6 9 % 本標題產物 , 呈棕色固體。此物質之 N M R 分析顯示其為產物及起始物質之 8 3 / 1 7 混合物 , 其可用於偶合反應勿須進一步純化。

產物之 N M R 訊號 :

8 . 2 2 (d , J = 1 . 5 H z , 1 H) ,

8 . 0 4 - 7 . 9 1 (m , 2 H) ,

7 . 7 7 - 7 . 7 3 (m , 2 H) ,

7 . 6 2 (d , J = 4 H z , 1 H) ,

7 . 2 4 - 7 . 1 9 (m , 2 H) ,

6 . 7 3 (d , J = 4 H z , 1 H) ,

5 . 3 1 (q , J = 6 . 5 H z , 1 H) ,

2 . 3 2 (s , 3 H) ,

1 . 8 7 (d , J = 6 . 5 H z , 3 H) 。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (41)

製備 4

鄰位 - 甲烷磺醯托品

托品 (tropine) (14.2 克, 100 毫莫耳) 溶於 CH_2Cl_2 (210 毫升) 中, 加入三乙胺 (23 毫升, 160 毫莫耳)。快速滴地加入甲烷磺醯氯 (9.3 毫升, 120 毫莫耳), 其使二氯甲烷溶液緩和地迴流。混合物再攪拌 1 小時, 之後以冷的 0.5 莫耳濃度氫氧化鈉, 水, 及鹽水萃取, 經相分離濾膜過濾乾燥及濃縮, 可得 13.8 克 (65%) 的標題產物, 呈黃色固體。

NMR 4.88 (t, $J = 5 \text{ Hz}$, 1H),

3.10 - 3.05 (m, 2H),

2.94 (s, 3H),

2.22 (s, 3H),

2.20 - 2.10 (m, 2H),

2.02 - 1.88 (m, 6H)。

製備 5

3 - 苯硫基 - 8 - 甲基 - 8 - 吡二環 [3.2.1] 辛烷

NaH (60% 於油; 2.77 克, 69 毫莫耳) 以己烷洗滌 (3x), 再懸浮於四氫呋喃中 (300 毫升)。以 5 分鐘逐滴加入於四氫呋喃 (25 毫升) 中之硫酚 (

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (42)

6. 5 毫升, 63 毫莫耳)。乳狀白色懸浮於氫逸出時形成, 攪拌 10 分鐘後再一次加入鄰位-甲烷磺醯托品 (13.8 克, 63 毫莫耳於 25 毫升四氫呋喃中)。混合物迴流一夜, 冷卻再濾過矽藻土, 並以乙醚洗滌。濾液以乙酸乙酯稀釋, 以冷的 1 M NaOH, 水, 及鹽水洗滌, 乾燥 (CaSO₄) 及濃縮後生成 11.48 克 (78%) 的標題產物, 呈黃色固體。

NMR 7.50 - 7.18 (m, 5H),

3.32 - 3.21 (m, 1H),

3.15 - 3.09 (m, 2H),

2.25 (s, 3H),

2.02 - 1.94 (m, 2H),

1.79 - 1.72 (m, 4H),

1.60 - 1.51 (m, 2H);

¹³C-NMR 134.8, 132.3, 128.

8, 126.9, 61.16, 39.21, 38.38, 37.72, 26.42。

以相同方法, 4-氯硫酚可轉化成 3-(4-氯苯硫基)-8-甲基-8-吡二環[3.2.1]辛烷。

製備 6

3-苯硫基-8-(2, 2, 2-三氯乙氧羰基)-8-吡二環[3.2.1]辛烷

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (43)

前述製備之標題產物 (11.48 克, 49.3 毫莫耳) 及 K_2CO_3 (0.75 克, 5.4 毫莫耳) 與苯 (200 毫升) 混合, 再快速加入氯甲酸 2, 2, 2-三氯乙基酯 (7.5 毫升, 54.4 毫莫耳)。反應迴流 2 小時, 冷卻, 過濾, 再濃縮。橘色油狀殘留物溶於 CH_2Cl_2 中, 以飽和的 $NaHCO_3$ 鹽水先洗滌, 乾燥 ($CaSO_4$) 再濃縮。殘留物於矽膠上快速層析純化 (己烷及之後的 5% 乙酸乙酯/己烷溶離) 先生成得自先前反應中未反應之硫酚, 之後是呈黃色油狀之標題產物 (13 克, 67%) ;

NMR 7.42 - 7.23 (m, 5H),
4.72 (AB q, $J = 12\text{ Hz}$, 2H),
4.35 - 4.30 (m, 4H),
2.73 (七峰, $J = 6\text{ Hz}$, 1H),
2.05 - 1.68 (m, 6H)。

油以己烷研磨而固化;

m. p. 83 - 84.5 °C ;

分析可得

C, 48.47, H, 4.58,
N, 3.49 ;

估計值 :

C, 48.68 ; H, 4.60,
N, 3.55。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

榮

訂

線

五、發明說明 (44)

以相同方法，前述製備之 4 - 氯類似物可轉化成 3 - (4 - 氯苯基硫) - 8 - (2, 2, 2 - 三氯乙氧羰基) - 8 - 吡二環 [3. 2. 1] 辛烷。

製備 7

3 - 苯硫基 - 8 - 吡二環 [3. 2. 1] 辛烷

前述製備之標題產物 (13.0 克, 33 毫莫耳) 溶於醋酸中 (400 毫升)，並加入鋅粉 (11 克, 168 毫莫耳)。混合物加熱至 100℃ 一夜，之後濃縮，殘留物分配於 CH_2Cl_2 及飽和的 NaHCO_3 之間。生成之乳液濾過矽藻土而澄明化。分相，有機相經由分相濾膜而乾燥，再濃縮後可得 6.1 克 (84%) 的標題產物，呈黃色油狀，其經靜置可固化；

$\text{NMR } 7.38 - 7.36 \text{ (m, 2H),}$

$7.29 - 7.20 \text{ (m, 3H),}$

3.52 (s, 2H),

$3.36 \text{ (七峰, } J = 6 \text{ Hz, 1H),}$

$1.94 - 1.54 \text{ (m, 8H).}$

$^{13}\text{C} - \text{NMR } 134.0, 132.43,$

$128.83, 127.06, 54.93, 40.81,$
 $39.01, 28.98。$

以相同方法，前述製備之 4 - 氯類似物可轉化成 3 -

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (45)

(4-氯苯硫基) - 8-吡二環 [3. 2. 1] 辛烷。

製備 8

8 - (2, 2, 2-三氯乙氧羰基) - 3-內向-經基 -
3-外向-苯基 - 8-吡二環 [3. 2. 1] 辛烷

8 - (2, 2, 2-三氯乙氧羰基) - 8-吡二環 [3. 2. 1] 辛 - 3-酮 (5. 0 克, 16. 6 毫莫耳) 溶於乙醚中 (450 毫升), 再以 5 分鐘, 逐滴攪拌地加入苯基溴化鎂 (7. 2 毫升, 21. 6 毫莫耳, 3 M 於乙醚中)。可形成白色沈澱, 混合物再攪拌 30 分。加入飽和的氯化銨, 混合物再濃縮。殘留物中加入二氯甲烷, 再以鹽水萃取。有機相經分相濾紙進一步乾燥, 於濃縮後可得呈深黃油狀之標題產物 (5. 94 克, 94%)。此物質可用於下一反應而勿須再純化。

均質的 3-外向-苯基衍生物以相似方式製備, 以苯基溴化鎂取代苯基溴化鎂。

製備 9

3-內向-經基 - 3-外向-苯基 - 8-吡二環 [3. 2. 1] 辛烷

前述製備之完全標題產物溶於四氫呋喃中 (100 毫升), 並加至鋅粉 (45 克, 688 毫莫耳) 及 1 M 磷酸

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (46)

鉀 (45 毫升) 的混合物中。混合物攪拌 3 天。加水 (100 毫升), pH 值再以碳酸鈉固體調至約 10。混合物濾過塞里, 濃縮可得 1.85 克 (58%) 的本標題產物, 呈白色固體。本產物之橋頭質子做 NMR 光譜積分, 顯示其為欲求產物 (δ 3.6) 及其 3-內向苯基異構物 (δ 3.85) 之 92:8 混合物。此混合物以如此應用於偶合反應, 因偶合產物之分離是容易的。 ^{13}C -NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 150.42, 128.15, 126.57, 124.52, 73.33, 54.45, 46.62, 29.29。少量異構物顯示脂族 ^{13}C 訊號於 δ 54.92, 50.99, 30.33, 30.16。

均質的 3-外向-苯基衍生物以相似方式製備。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

8.13 修正
年 月 日
1987 補充

附件一A：第 80102540 號專利申請案中文補充藥理試驗

民國81年 8 月修正

IC ₅₀ (μM) 或於 1 μM 時之抑制百分比 *		
實施例中之化合物	(1) cGMP	細胞培養神經退化 ⁽²⁾
2	0.83	0.175
3	0.15	0.023
4		0.085
7	2.5	0.31
9	10	0.32
10		84%
11	1.4	0.20
12		0.025
13		0.038
14		0.022
18		0.054 0.047
20		0.045
21		0.008
22		0.25
23		0.095
24		0.035
25		0.045
26		0.45
27		0.40
28		0.20
29		0.090

* 除實施例 10 中之化合物的數據為抑制百分比，餘皆為 IC₅₀。

(1) 根據 Gotti 等人., J. Pharm. Exp. Therap., v. 247, pp.1211-21 (1988); Carter 等人, loc. cit., pp. 1222-32 (1988) 所述方法。

(2) 根據 Dennis W. Choi 等人, The Journal of Neuroscience, 8(1), pp.185-196 (1988) 所述方法。

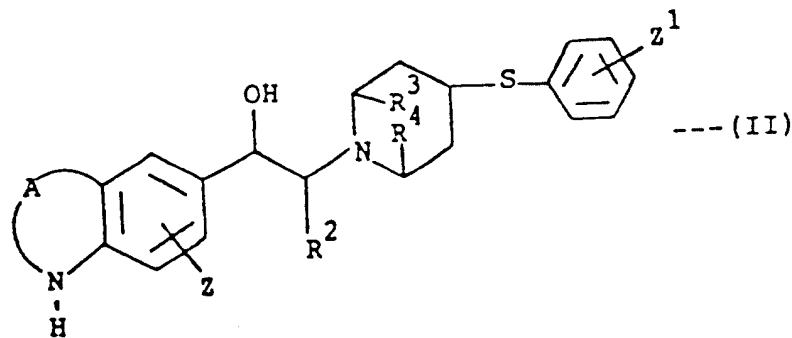
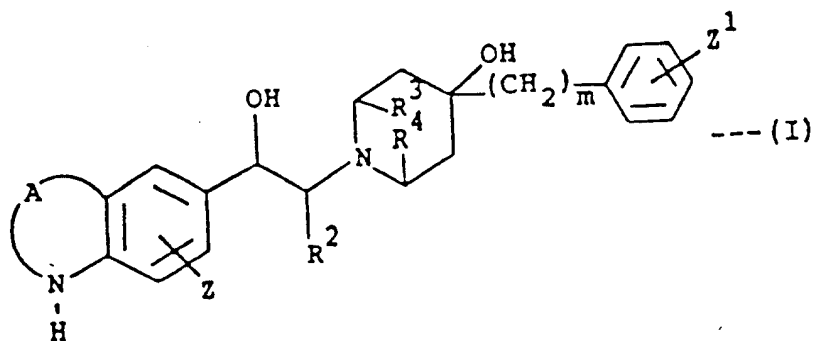
六、申請專利範圍

附件三A：

第 80102540 號 專利 申請 案
中文申請專利範圍修正本

民國 81 年 8 月 修正

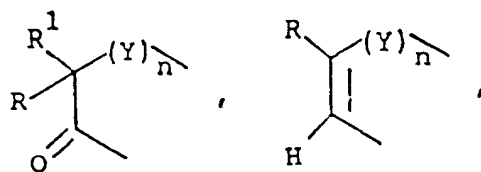
1. 一種外消旋或光學活性化合物，具有下式



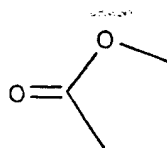
或

其中

A 是



或



198730

A7
B7
C7
D7

六、申請專利範圍

n 是 0 或 1 ,

m 是 0 或 1 ;

R , R¹ 及 R² 各自獨立地為氫或 (C₁ - C₃) 烷基 ;

(R³ 及 R⁴ 分開 , 且各自為氫 , 或 R³ 及 R⁴ 合成伸乙基 ;

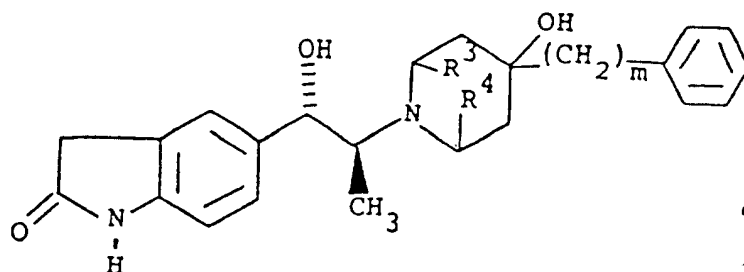
Y 是 CH₂ 或氧 ; 且

Z 及 Z¹ 各自獨立地為氫 , (C₁ - C₃) 烷基 , 氟 , 氯或溴 ;

或其藥學上所可接受之酸加成鹽。

2 . 根據申請專利範圍第 1 項之化合物 , 具有式 (I) , 其中 m 是 0 或 1 , Z 及 Z¹ 各自為氫 , 且 R² 為氫或甲基。

3 . 根據申請專利範圍第 2 項之化合物 , 其中 R² 是甲基 , 具相關之立體化學式



4 . 根據申請專利範圍第 3 項之化合物 , 其中 R³ 及 R⁴ 各自分開且各自為氫。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

打

線

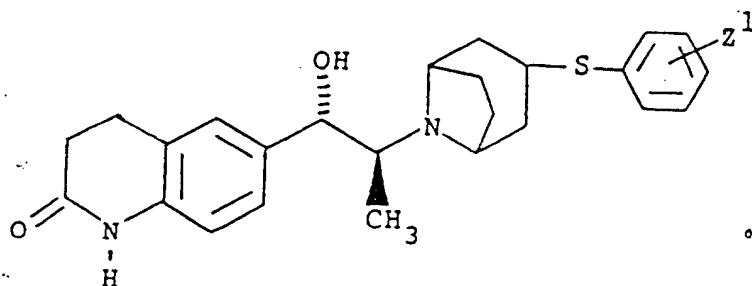
六、申請專利範圍

5. 根據申請專利範圍第4項之化合物，其中 m 是 0。

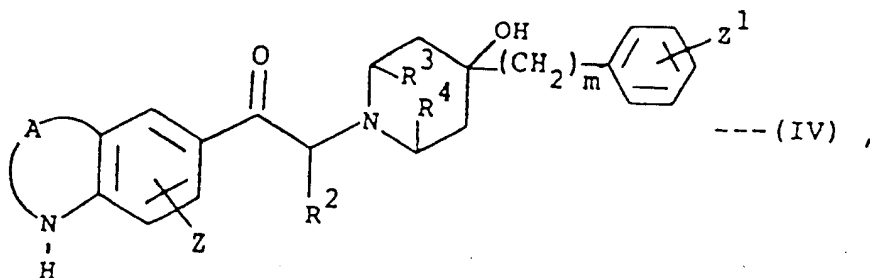
6. 根據申請專利範圍第3項之化合物，其中 R^3 及 R^4 合併成伸乙基。

7. 根據申請專利範圍第1項之化合物，具式 (II)，其中 Z 是氫， Z^1 是氫或氯且 R^2 是甲基。

8. 根據申請專利範圍第7項之化合物，具如下之相對立體化學式



9. 一種化合物，具以下化式

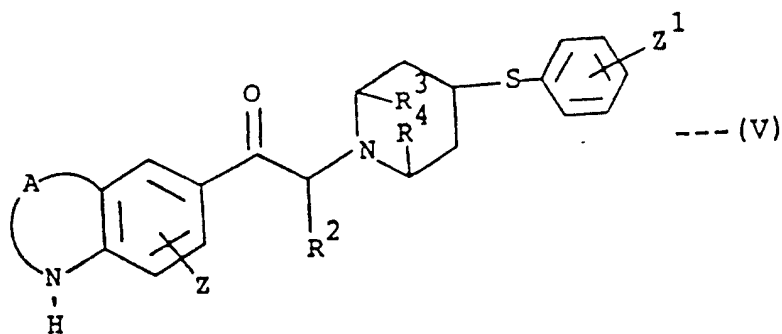


198720

A7
B7
C7
D7

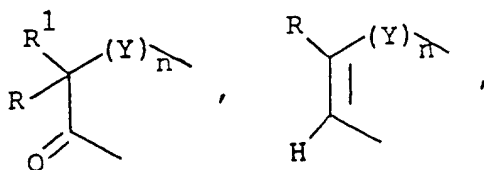
六、申請專利範圍

或

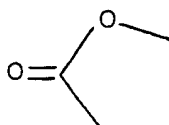


其中

A 是



或



n 是 0 或 1 ,

m 是 0 或 1 ;

R , R¹ 及 R² 各自獨立地為氫或 (C₁ - C₃) 烷基 ;

R³ 及 R⁴ 分開 , 且各自為氫 , 或 R³ 及 R⁴ 合成伸乙基 ;

Y 是 CH₂ 或氧 ; 且

198720

A7
B7
C7
D7

六、申請專利範圍

Z 及 Z' 各自獨立地為氫，(C₁ - C₃) 烷基，氟，氯或溴，且其先決條件為在式 (V) 中 Z' 為氫或鹵素原子。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

經濟部中央標準局員工消費合作社印製