

公 告 本

申請日期	86. 3. 04
案 號	86102601
類 別	C _{07D} 487/k, A61k 31/15

A4
C4

486480

Int. Cl⁶

(以上各欄由本局填註)

發 明 專 利 說 明 書

一、發明 名稱	中 文	吡咯苄氮雜萘衍生物及其組合物與使用方法
	英 文	"AZOLOBENZAZEPINE DERIVATIVES AND COMPOSITIONS AND METHOD OF USE THEREOF"
二、發明 人	姓 名	1. 喬瑟夫 詹母士 李維斯 2. 凱利 安妮 布拉曲 3. 羅拉 安尼德 葛西亞-德芬頗 4. 瑪克 傑若 切德爾 5. 威廉 傑克森 法蘭瑞
	國 籍	均美國
	住、居所	均美國德拉瓦州威靈頓市和諧峰1800號
三、申請人	姓 名 (名稱)	英商捷利康公司
	國 籍	英國
	住、居所 (事務所)	英國倫敦市史丹霍普路15號
	代 表 人 姓 名	威廉·羅伯·麥艾倫·史賓塞

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

裝 訂 線

(由本局填寫)

承辦人代碼：
大 類：
I P C 分類：

A6
B6

本案已向：

美 國(地區) 申請專利，申請日期： 1996.3.8 案號： 60/013528 ， 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

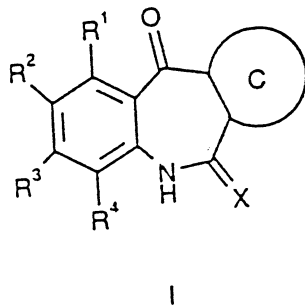
線

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明(1)

本發明是有關吡咯苄氮雜草衍生物，含彼之藥學組成物及彼於治療神經學失調症之用法。

較特別地，本發明是有關式I化合物：



其中：

X是O或S；

R¹，R²，R³及R⁴獨立地為氫，全氟低碳-烷基，鹵，硝基或氰基；且

C加上與之粘附之碳原子形成5-員芳族雜環，其選自下列包括：



或其互變異構物，其中R是氰基，-C(O)OR⁵ (其中R⁵是氫，低碳-烷基，低碳-烯基，低碳-炔基，環烷基-低碳-烷基，苯基，苯基-低碳-烷基，苯基-低碳-炔基，低碳-烷基硫-低碳-烷基，鹵-低碳-烷基，三氟甲基-低碳-烷基，低碳-烷氧基-低碳-烷基，羥基-低碳-烷基，低碳-烷

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

(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)

胺基，環烷胺基，或苯基-低碳-烷胺基)， $-C(O)NR^6R^7$ (其中 R^6 及 R^7 獨立地為氫，苯基，苯基-低碳-烷基，低碳-烷氧基-低碳-烷基，羥基-低碳-烷基，低碳-烷基，低碳-烷氧基，羥基，或環烷基，或 R^6 及 R^7 加上與之粘附之氮原子形成5-或6-員非芳族雜環，選自下列包括嗎福啉基，六氫吡啶基，六氫吡啶基，吡咯啶基及硫嗎福啉基)，甲醯基，苯基羰基，苯基，低碳-烷基羰基，全氟低碳-烷基，低碳-烷氧基-羰基-低碳-烷基，羧基-低碳-烷基，或苯基-低碳-烷基羰基；其中該苯基，苯基-低碳-烷基，苯基-低碳-炔基，苯基-低碳-烷基-胺基，苯基羰基或苯基-低碳-烷基羰基可視所需在其苯基上為一至三個取代基所取代，取代基可相同或不同，選自下列包括低碳-烷基，低碳-烷氧基，鹵，羥基及三氟甲基；

或其鹼性成員藥學上可接受之酸加成鹽；或其酸性成員藥學上可接受之鹼加成鹽；限制條件為當C加上與之粘附的碳原子形成三唑環時， R^1 ， R^2 ， R^3 或 R^4 至少一者必須非氫。

項發現式I化合物可作用如拮抗劑，此中刺激性胺基酸，如穀胺酸鹽，已作用在NMDA受體複合物上，且因此可用於治療神經失調症。

在式I範圍內之化合物為下列，其中：

X， R^1 ， R^2 ， R^3 ， R^4 及C如上文所定義；且

R是氰基， $-C(O)OR^5$ (其中 R^5 是氫，低碳-烷基，低碳-烯基，低碳-炔基，環烷基-低碳-烷基，苯基，苯基-低碳

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(3)

-烷基，苯基-低碳-炔基，低碳-烷硫基-低碳-烷基，鹵-低碳-烷基，三氟甲基-低碳烷基，低碳-烷胺基，環烷胺基，或苯基-低碳-烷基-胺基)， $-C(O)NR^6R^7$ (其中 R^6 及 R^7 獨立地為氫，苯基，苯基-低碳-烷基，低碳-烷氧基-低碳-烷基，低碳-烷基，低碳-烷氧基，羥基或環烷基，或 R^6 及 R^7 加上與之粘附之氮原子形成嗎福啉基)，甲醯基，苯基羰基，苯基，低碳-烷基羰基，全氟低碳-烷基，低碳-烷氧基-羰基-低碳-烷基，或羧基-低碳-烷基；其中該苯基，苯基-低碳-烷基，苯基-低碳-炔基，苯基-低碳-烷胺基或苯基羰基，可視所需在其苯基上為一個取代基所取代，選自下列包括低碳-烷基，低碳-烷氧基，鹵，羥基及三氟甲基。

在式I範圍內的其他化合物為下列，其中：

X， R^1 ， R^2 ， R^3 ， R^4 及C如上文所定義；且

R是氰基， $-C(O)OR^5$ (其中 R^5 是氫，低碳烷基，低碳烯基，低碳-炔基，環烷基-低碳-烷基，苯基，苯基-低碳-烷基，苯基-低碳-炔基，低碳-烷硫基-低碳-烷基，鹵-低碳-烷基，三氟甲基-低碳-烷基，低碳-烷胺基，環烷胺基，或苯基-低碳-烷基胺基)， $-C(O)NR^6R^7$ (其中 R^6 及 R^7 獨立地為氫，苯基，苯基-低碳-烷基，低碳-烷氧基-低碳-烷基，低碳-烷基，低碳-烷氧基，或羥基，或 R^6 及 R^7 加上與之粘附的氮原子形成嗎福啉基)，甲醯基，苯基羰基，苯基，全氟低碳-烷基，低碳-烷氧羰基-低碳-烷基，或羧基-低碳-烷基。

(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)

上述較佳的式I化合物為其中 R^1 ， R^2 ， R^3 及 R^4 為獨立的氫或鹵，且X，C及R如上直接定義。

上述特佳的式I化合物為其中：

X及C如上文直接定義；

R^1 ， R^2 ， R^3 及 R^4 為獨立的氫或鹵；且

R是氟基， $-C(O)OR^5$ (其中 R^5 是氫，甲基，乙基，丙基，異丙基，丁基，第三-丁基，異丁基，2-丙烯基，3-丁烯基，1-甲基-3-丁烯基，3-甲基-3-丁烯基，4-戊烯基，3-丁炔基，環丙基甲基，苯基，苯基甲基，苯基乙基，苯基丙基，3-苯基-2-丙炔基，甲基硫乙基，甲基硫丙基，氯乙基，氯丙基，2,2,2-三氟乙基，異丙胺基，環己胺基，第三-丁基-胺基，苯基甲胺基)， $-C(O)NR^6R^7$ (其中 R^6 及 R^7 獨立地為氫，苯基甲基，苯基，甲氧基乙基，乙氧基乙基，丙基，甲基，甲氧基或羥基，或 R^6 及 R^7 加上與之粘附之氮原子形成嗎福啉基)，甲醯基，苯基羰基，苯基，三氟甲基，第三-丁氧羰基甲基或羧甲基。

式I中較佳化合物為其中：

R^1 ， R^2 ， R^3 或 R^4 之一是氟且其他為氫；且X，C及R如上文直接定義。

本發明較佳的種類為：

7-氟-3-(羧基)吡唑並[3,4-c][1]苄氮雜草-4,10(1H,9H)-二酮，

7-氟-3-氟基吡唑並[3,4-c][1]苄氮雜草-4,10(1H,9H)-二酮，

五、發明說明(5)

7-氯-3-三氟甲基吡唑並[3,4-c][1]苜氮雜草-4,10(1H,9H)-二酮，

3-甲氧羰基-7-氯吡唑並[3,4-c][1]苜氮雜草-4,10(1H,9H)-二酮，

7-氯-3-(乙氧羰基)吡唑並[3,4-c][1]苜氮雜草-4,10(1H,9H)-二酮，

3-丙氧羰基-7-氯吡唑並[3,4-c][1]苜氮雜草-4,10(1H,9H)-二酮，

7-氯-3-(2-丙烯氧羰基)吡唑並[3,4-c][1]苜氮雜草-4,10-(1H,9H)-二酮，

7-氯-3-(異丙氧羰基)吡唑並[3,4-c][1]苜氮雜草-4,10-(1H,9H)-二酮，

3-丁氧羰基-7-氯吡唑並[3,4-c][1]苜氮雜草-4,10(1H,9H)-二酮，

3-(3-丁烯氧羰基)-7-氯吡唑並[3,4-c][1]苜氮雜草-4,10-(1H,9H)-二酮，及

3-(3-丁炔基氧羰基)-7-氯吡唑並[3,4-c][1]苜氮雜草-4,10-(1H,9H)-二酮；或其藥學上可接受鹽。

在上式I範圍內的另一群化合物為其中：

X是O或S；

R¹，R²，R³及R⁴獨立地為氫，全氟低碳-烷基，鹵，硝基或氰基；且

C加上與之粘附之碳原子形成下式之5-員芳族雜環：

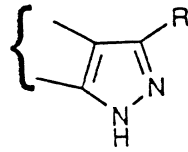
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(6)



或其互變異構物，其中R是氫基，C(O)OR⁵ (其中R⁵是氫，低碳-烷基，低碳-烯基，低碳-炔基，環烷基-低碳-烷基，苯基，苯基-低碳-烷基，苯基-低碳-炔基，低碳-烷硫基-低碳-烷基，鹵-低碳-烷基，三氟甲基-低碳-烷基，低碳-烷氧基-低碳-烷基，羥基-低碳-烷基，低碳-烷胺基，環烷胺基，或苯基-低碳-烷胺基)，-C(O)NR⁶R⁷ (其中R⁶及R⁷獨立地為氫，苯基，苯基-低碳-烷基，低碳-烷氧基-低碳-烷基，羥基-低碳-烷基，低碳-烷基，低碳-烷氧基，羥基，或環烷基，或R⁶及R⁷加上與之粘附的氮原子形成5-或6-員非芳族雜環，選自下列包括嗎福啉基，六氫吡啶基，六氫吡啶基，吡咯啶基及硫嗎福啉基)，甲醯基，苯基羰基，苯基，低碳-烷基羰基，全氟低碳-烷基，低碳-烷氧羰基-低碳-烷基，羧基-低碳-烷基，或苯基-低碳-烷基羰基；其中該苯基，苯基-低碳-烷基，苯基-低碳-炔基，苯基-低碳-烷基胺基，苯基羰基或苯基-低碳-烷基羰基可視所需在其苯基上為一至三個取代基所取代，取代基可相同或不同，選自下列包括低碳-烷基，低碳-烷氧基，鹵，羥基及三氟甲基。

在式I範圍內的另一群化合物為其中：

X是O或S；

R¹，R²，R³及R⁴獨立地為氫，全氟低碳-烷基，鹵，硝

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

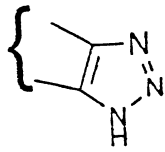
訂

線

五、發明說明(7)

基或氰基；且

C加上與之粘附的碳原子形成下式的5-員芳族雜環：



或其互變異構物。

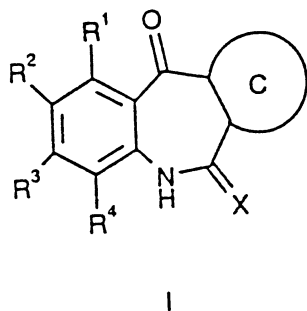
在此後一群內較佳的式I化合物，為其中R¹，R²，R³，R⁴獨立地為氫或鹵；且X及C如上文所直接定義。

在此後一群內較佳的式I化合物，為其中R¹，R²，R³或R⁴之一定氫且其他為氫，且X及C如上文直接定義。

在此後一群式I化合物內之較佳者為：

- 7-氯-1,2,3-三唑並[4,5-c][1]苜氮雜草-4,10(1H,9H)-二酮；
 - 6-氯-1,2,3-三唑並[4,5-c][1]苜氮雜草-4,10(1H,9H)-二酮；及
 - 5-氯-1,2,3-三唑並[4,5-c][1]苜氮雜草-4,10(1H,9H)-二酮；
- 或其藥學上可接受的鹽。

本發明進一步是有關治療神經學失調症之方法，此方法包括對需此療法之病人投予有效劑量之式I化合物



其中：

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

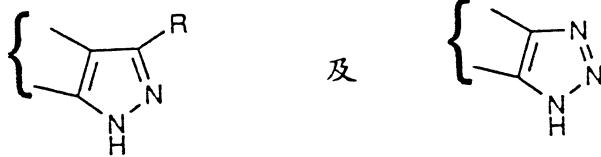
線

五、發明說明(8)

X 是 O 或 S ;

R¹, R², R³ 及 R⁴ 獨立地為氫, 全氟低碳-烷基, 鹵, 硝基或氰基; 且

C 加上與之粘附的碳原子形成 5-員芳族雜環, 選自下列包括:



或其互變異構物, 其中 R 是氰基, -C(O)OR⁵ (其中 R⁵ 是氫, 低碳-烷基, 低碳-烯基, 低碳-炔基, 環烷基-低碳-烷基, 苯基, 苯基-低碳-烷基, 苯基-低碳-炔基, 低碳-烷硫基-低碳-烷基, 鹵-低碳-烷基, 三氟甲基-低碳-烷基, 低碳-烷氧基-低碳-烷基, 羥基-低碳-烷基, 低碳-烷胺基, 環烷胺基, 或苯基-低碳-烷胺基), -C(O)NR⁶R⁷ (其中 R⁶ 及 R⁷ 獨立地為氫, 苯基, 苯基-低碳-烷基, 低碳-烷氧基-低碳-烷基, 羥基低碳-烷基, 低碳-烷基, 低碳-烷氧基, 羥基, 或環烷基, 或 R⁶ 及 R⁷ 加上與之粘附的氮原子形成 5-或 6-員非芳族雜環, 選自下列包括嗎福啉基, 六氫吡啶基, 六氫吡啶基, 吡咯啶基及硫嗎福啉基), 甲醯基, 苯基羰基, 苯基, 低碳-烷基羰基, 全氟低碳-烷基, 低碳-烷氧基-羰基-低碳-烷基, 羧基-低碳-烷基, 或苯基-低碳-烷基羰基; 其中該苯基, 苯基-低碳-烷基, 苯基-低碳-炔基, 苯基-低碳-烷胺基, 苯基羰基或苯基-低碳-

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

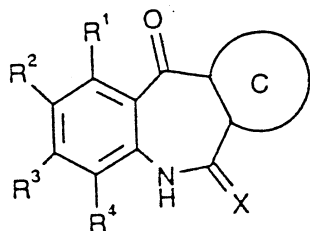
線

五、發明說明(9)

烷基羰基可視所需在其苯基上為一至三個相同或不同的取代基所取代，選自下列包括低碳-烷基，低碳-烷氧基，鹵，羥基及三氟甲基；

或其鹼性成員之藥學上可接受的酸加成鹽；或其酸性成員藥學上可接受的鹼加成鹽。

本發明進一步是有關含有式I化合物之藥學組成物：



I

其中：

X是O或S；

R¹，R²，R³及R⁴為獨立的氫，全氟低碳-烷基，鹵，硝基或氰基；且

C加上與之粘附的碳原子形成5-員芳族雜環，選自下列包括：



或其互變異構物，其中R是氰基，-C(O)OR⁵ (其中R⁵是氫，低碳-烷基，低碳-烯基，低碳-炔基，環烷基-低碳-

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

(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)

烷基，苯基，苯基-低碳-烷基，苯基-低碳-炔基，低碳-烷硫基-低碳-烷基，鹵-低碳-烷基，三氟甲基-低碳-烷基，低碳-烷氧基-低碳-烷基，羥基-低碳-烷基，低碳-烷胺基，環烷胺基，或苯基-低碳-烷胺基)， $-C(O)NR^6R^7$ (其中 R^6 及 R^7 獨立地為氫，苯基，苯基-低碳-烷基，低碳-烷氧基-低碳-烷基，羥基-低碳-烷基，低碳-烷基，低碳-烷氧基，羥基或環烷基，或 R^6 及 R^7 加上與之粘附的氮原子形成5-或6-員非芳族雜環，選自下列包括嗎福啉基，六氫吡啶基，六氫吡啶基，吡咯啶基及硫嗎福啉基)，甲醯基，苯基羰基，苯基，低碳-烷基羰基，全氟低碳-烷基，低碳-烷氧基-羰基-低碳-烷基，羧基-低碳-烷基，或苯基-低碳-烷基羰基；其中該苯基，苯基-低碳-烷基，苯基-低碳-炔基，苯基-低碳-烷胺基，苯基羰基或苯基-低碳-烷基羰基可視所需在苯基上為一至三個相同或不同的取代基所取代，選自下列包括低碳-烷基，低碳-烷氧基，鹵，羥基及三氟甲基；

或其鹼性成員藥學上可接受的酸加成鹽；或其酸性成員藥學上可接受的鹼加成鹽；加上藥學上可接受的載劑，佐劑，稀釋劑或溶媒、限制條件為當C加上與之粘附的碳原子形成三唑環時， R^1 ， R^2 ， R^3 或 R^4 至少一者必須非氫。

本發明進一步是有關製備式I化合物之方法，此方法包括：

(1) 將式II化合物

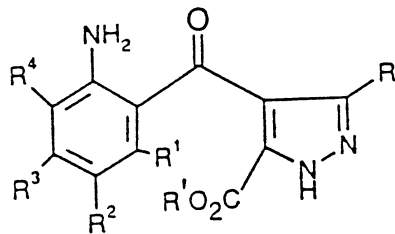
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

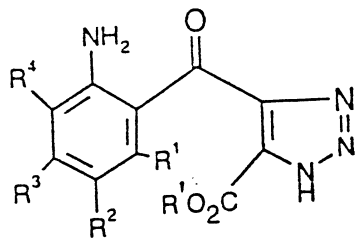
五、發明說明 (11)



II

其中 R' 是低碳-烷基，以銨鹽，2-羥基吡啶，或鹼處理以製備式 I 相當的化合物，其中 C 是吡啶環；或

(2) 將式 XIII 化合物



XIII

其中 R' 是低碳-烷基，以鹼或 2-羥基吡啶處理以製成式 I 相當的化合物，其中 C 是三唑環。

本發明進一步是有關式 I 化合物製成藥物治療神經學失調症之用法。

所謂低碳-烷基，如此中所用的表示具有1 至約 6 個碳原子之直線或分支的烴鏈，且因此包括甲基，乙基，丙基，異丙基，正丁基，第二-丁基，異丁基，第三-丁基，1-甲基丁基，3-甲基丁基，正-戊基，1-甲基戊基，1-乙基丁基，正-己基等。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (12)

所謂全氟低碳-烷基如此中所用的表示具有一至4個碳原子之線型或分支的烴鏈，其中各氫原子為氟原子所取代，且因此包括三氟甲基，五氟乙基，七氟丙基等。

所謂鹵或鹵化物，如此中所用表示氯，溴，碘及氟。

所謂低碳-烯基，如此中所用的表示線型或分支的不飽和烴基，具有二至約七個碳原子且因此包括乙烯基，1-丙烯基，2-丙烯基，異丙烯基，1-甲基-2-丙烯基，2-丁烯基，3-丁烯基，1-甲基-3-丁烯基，3-甲基-3-丁烯基，異丁烯基，4-戊烯基，3-己烯基，5-己烯基，6-庚烯基等。

所謂低碳-炔基，如此中所用的表示線型或分支的不飽和基，具有二至約七個碳原子，且因此包括乙炔基，1-丙炔基，2-丙炔基，1-甲基-2-丙炔基，2-丁炔基，3-丁炔基，1-甲基-3-丁炔基，4-戊炔基，5-己炔基，6-庚炔基等。

所謂的環烷基，如此中所用的表示 C_3 - C_7 飽和的單環烴殘基，且因此包括環丙基，環丁基，環戊基，環己基及環庚基。

所謂的低碳-烷氧基，如此中所用的表示線型或分支的烷氧基取代基，具有一至約六個碳原子且因此包括甲氧基，乙氧基，丙氧基，異丙氧基，丁氧基，第二-丁氧基，異丁氧基，第三-丁氧基，1-甲基丁氧基，3-甲基丁氧基，戊氧基，1-甲基戊氧基，1-乙基丁氧基，己氧基等。

在本說明書全文中，本發明化合物名稱為吡咯苜氮雜萘

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

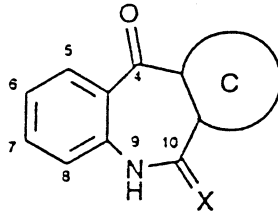
裝

訂

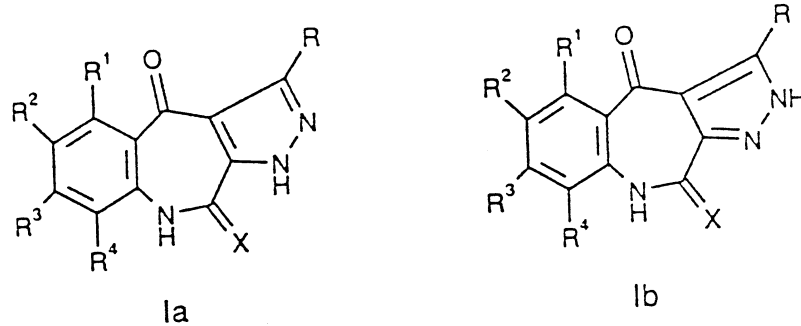
線

五、發明說明 (13)

衍生物，且如下文所說明之環系中所示之編號。



應了解，於式I化合物中由環C代表的5-員芳族雜環可以許多互變異構型式存在。如，(a)當C是吡唑環時，式I化合物可由式Ia及Ib代表，且



分別定名為吡唑並 [3,4-c][1] 苜氮雜草 -4,10(1H,9H) 或 (2H,9H)-二酮，當 X 是 O，或分別是 10-硫酮基-吡唑並 [3,4-c][1] 苜氮雜草 -4(1H,9H) 或 (2H,9H)-酮，當 X 是 S；及 (b) 當 C 是三唑環，式 I 化合物可由式 Ic，Id 及 Ie 代表，且命名為 1,2,3-三唑並 [4,5-c][1] 苜氮雜草 -4,10(1H,9H)，(2H,9H)，或 (3H,9H)-二酮，當 X 是 O，或 10-硫酮基-1,2,3-三唑並 [4,5-c][1] 苜氮雜草 -4(1H,9H)，(2H,9H) 或 (3H,9H)-酮，其中 X 是 S。雖然式 I 化合物，其中 C 是吡唑或三唑環，可分別於本方案中以式 Ia 及 Ic 代表，應了解本發明延伸至各自各

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

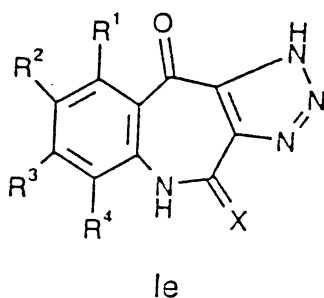
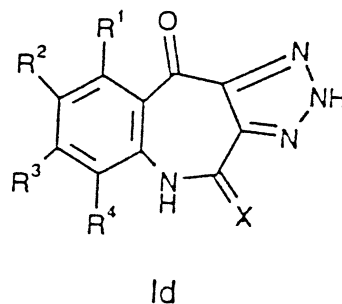
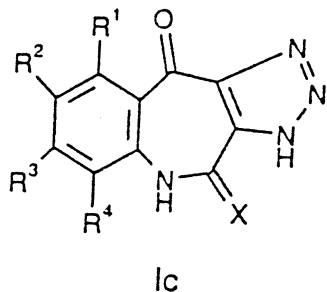
裝

訂

線

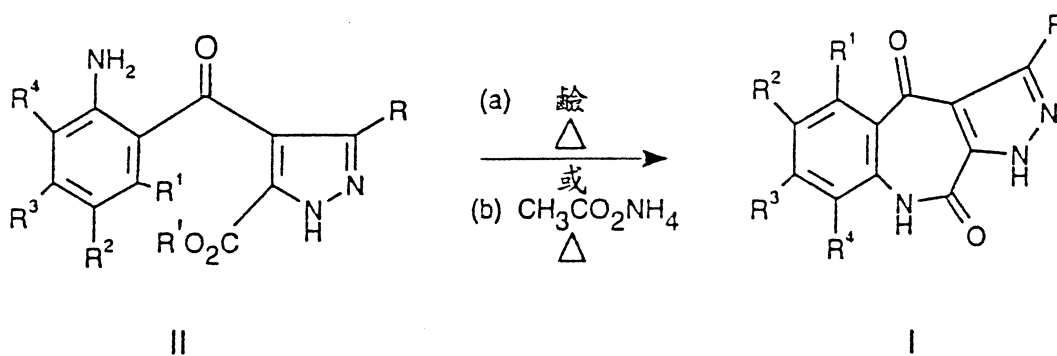
五、發明說明(14)

種的互變異構型(即式Ia-Ie)或其混合物。



式I化合物之合成，其中C是吡唑環且X是O，可如流程A所示：

流程A



經適當取代的式II 4-(2-氨基吡啶基)-1H-吡唑-5-羧酸酯，其中R¹是低碳-烷基，較好是乙基，於適合的有機溶劑中，如甲苯，以約1莫耳的鹼或2-羥基吡啶，較好是2-羥基吡啶處理，於約室溫至高達所使用溶劑之沸點範圍下，

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

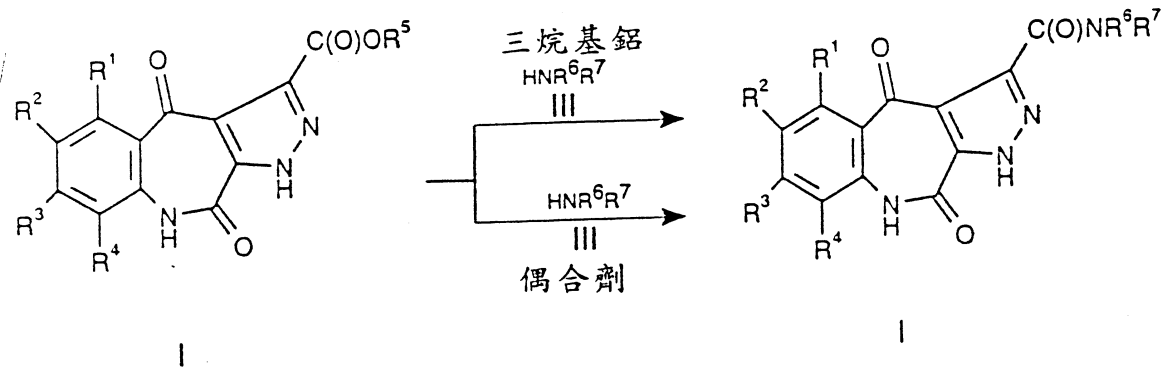
線

五、發明說明 (15)

較好在使用所使用溶劑之沸點，之後移去有機溶劑，留下的殘留物在約160°C至約170°C溫度下加熱以生成式I化合物，其中C是吡唑環且X是O。另外，式I化合物其中C是吡唑環且X是O，可由經適當取代之式II化合物，其中R¹是低碳-烷基，較好是乙基，於適合的有機溶劑中，較好是1-甲基-2-吡咯啉酮，以至少一莫耳的銨鹽，較好是醋酸銨，在約室溫至約所使用溶劑之沸點間，較好約160°C下處理而製備。

另外，式I各種化合物，其中X是O，C是吡唑環，且R是-C(O)NR⁶R⁷，可如流程B所示製備。

流程B



式I化合物，其中X是O，C是吡唑環，R是-C(O)OR⁵且R⁵是低碳-烷基，較好是乙基，於適合的有機溶劑中，如甲苯，以莫耳濃度過量之二烷基鋁-NR⁶R⁷試劑處理(其製備係將莫耳濃度過量之三烷基鋁衍生物，較好是三甲基鋁，於適合的有機溶劑中，較好是甲苯，以莫耳濃度過量之式III胺，HNR⁶R⁷處理)，溫度範圍在約0°C高至約室溫範圍中，以生成式I相當的化合物，其中X是O，C是吡唑環且

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝
訂
線

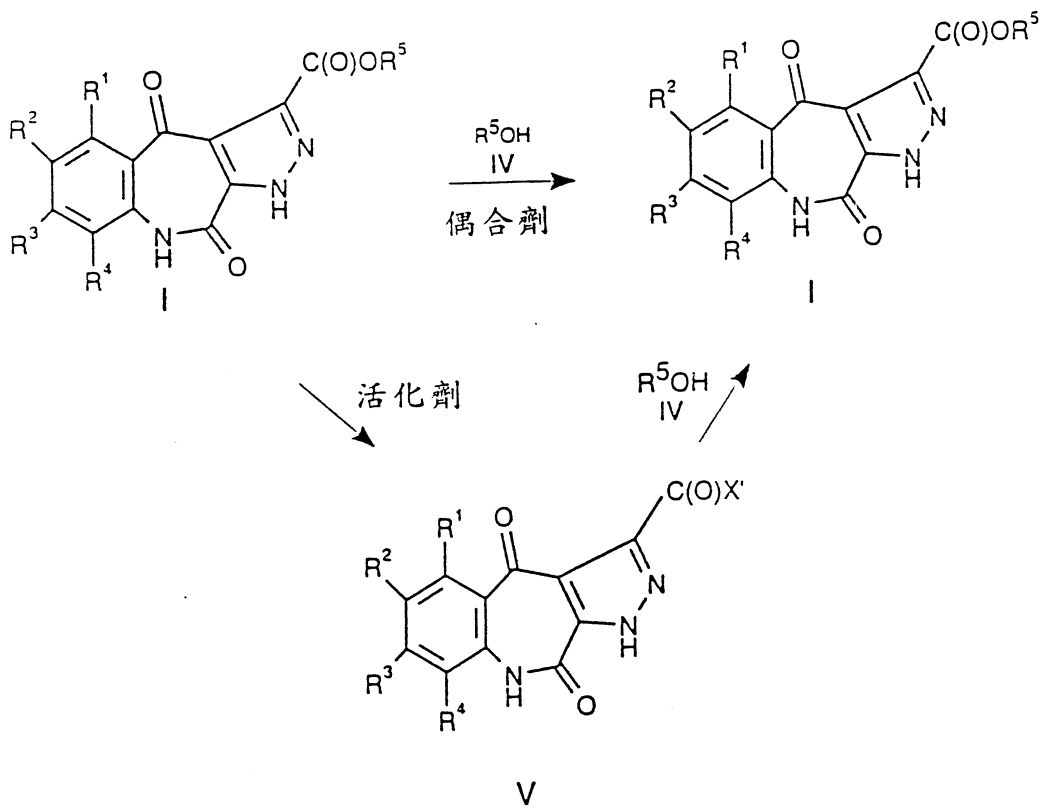
經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明 (16)

R 是 $-C(O)NR^6R^7$ 。另外，式 I 化合物，其中 X 是 O，C 是吡唑環，R 是 $-C(O)OR^5$ 且 R^5 是氫，於適合的有機溶劑中，如二甲替甲醯胺，可以莫耳濃度過量之偶合劑處理，較好是 1,1'-羥基二咪唑，繼以莫耳濃度過量之式 III 胺，溫度範圍在約室溫至高達約 $50^\circ C$ ，較好在約 $50^\circ C$ 下，以生成式 I 化合物，其中 X 是 O，C 是吡唑環且 R 是 $-C(O)NR^6R^7$ 。

另外，式 I 各種化合物，其中 X 是 O，C 是吡唑環，R 是 $-C(O)OR^5$ ，且 R^5 非氫，可以流程 C 及 D 所示的製備。

流程 C



如流程 C 所示，式 I 化合物其中 X 是 O，C 是吡唑環，R 是 $-C(O)OR^5$ 且 R^5 是氫，於適合的有機溶劑中，如二甲替甲醯胺

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

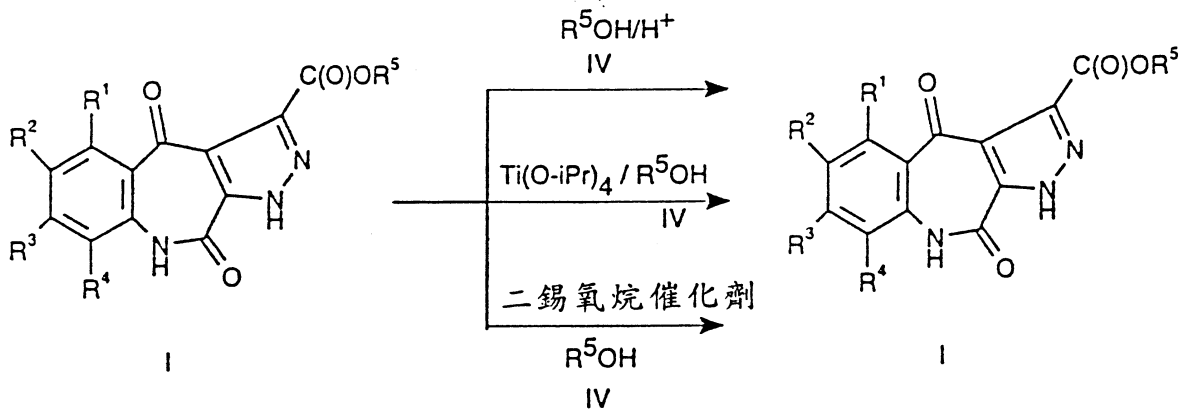
訂

線

五、發明說明 (17)

胺，以莫耳濃度過量之適合的偶合劑處理，較好是1,1'-羰基-二咪唑，繼以莫耳濃度過量的適合的式IV化合物，其中R⁵非氫，溫度範圍在約室溫至高達70°C下，以生成式I相當的化合物，其中X是O，C是吡唑環，R是-C(O)OR⁵，且R⁵非氫。另外，式I化合物，其中X是O，C是吡唑環，R是-C(O)OR⁵，且R⁵是氫，於適合的鹼化溶劑中，如二氯甲烷含數滴的二甲替甲醯胺，以莫耳濃度過量之活化劑處理，如草醯氯，溫度在約室溫下，可生成式V化合物，其中X¹是鹵，較好是氯。式V化合物可再以過量的式IV化合物處理，其中R⁵非氫，溫度在約室溫至約100°C範圍中，較好在約100°C下，可生成式I化合物，其中X是O，C是吡唑環，R是-C(O)OR⁵且R⁵非氫。

流程D



如流程D中所示，式I經適當取代的化合物，其中X是O，C是吡唑環，R是-C(O)OR⁵且R⁵是低碳-烷基，較好是乙基，(a)以莫耳濃度過量之式IV化合物處理，其中R⁵非氫，於酸性催化劑存在下，如氫氯酸，溫度於約室溫高至

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

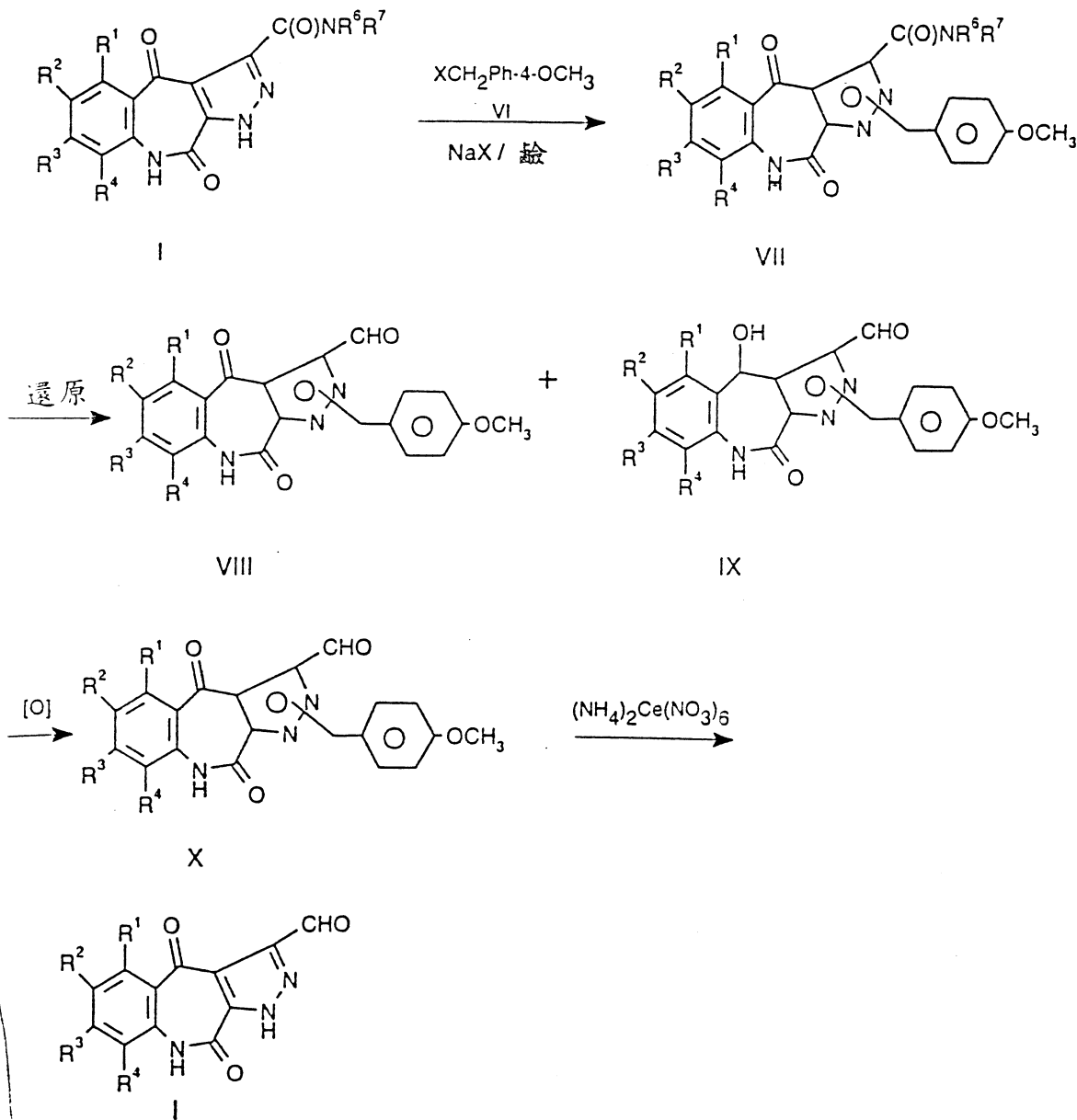
五、發明說明 (18)

反應混合物之沸點，較好在反應混合物之沸點下，(b)以莫耳濃度過量之式IV化合物處理，其中 R^5 非氫，於莫耳濃度過量之異丙氧化鈦(IV)催化劑存在下，溫度於約室溫高至反應混合物之沸點範圍內，較好在反應混合物之沸點下，或(c)以莫耳濃度過量之式IV化合物處理，其中 R^5 非氫，於至少一莫耳二錫氧烷催化劑存在下，較好是1-羥基-3-(異硫氰酸基)四丁基二錫氧烷，於適合的有機溶劑中，如甲苯，溫度在約室溫至反應混合物沸度範圍，較好在反應混合物之沸點，以生成式I相當的化合物，其中X是O，C是吡啶環，R是 $-C(O)OR^5$ ，且 R^5 非(a)氫，或(b) R^5 基，其存在於起始物質中。

於其中式I化合物，X是O，C是吡啶環且R是甲醯基之例子中，其較好如流程E所說明的處理。經適當取代的式I化合物，其中X是O，C是吡啶環，R是 $-C(O)NR^6R^7$ 且 R^6 是低碳-烷基且 R^7 是低烷-烷氧基，較好 R^6 是甲基且 R^7 是甲氧基，於適當的有機溶劑中，如二甲替甲醯胺，以過量的式VI烷化劑處理，其中X是鹵，較好是氯，於鹵化鈉存在下，較好是碘化鈉，及過量的適合鹼，如碳酸鈉，溫度範圍在約 0°C 至約室溫，以生成式VII化合物。式VII化合物，於適合的有機溶劑中，如四氫呋喃，可再以適合的還原劑處理，如二異丁基鋁化氫(DIBALTM)，溫度在約 -78°C 下，可生成式VIII及IX化合物。

五、發明說明 (19)

流程 E



式 VIII 及 IX 化合物，於適合的鹵化有機溶劑中，如二氯甲烷，可再以過量適合的氧化劑處理，較好是氧化鉻 (VI)，於過量鹼存在，較好是吡啶，溫度約室溫，以生

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

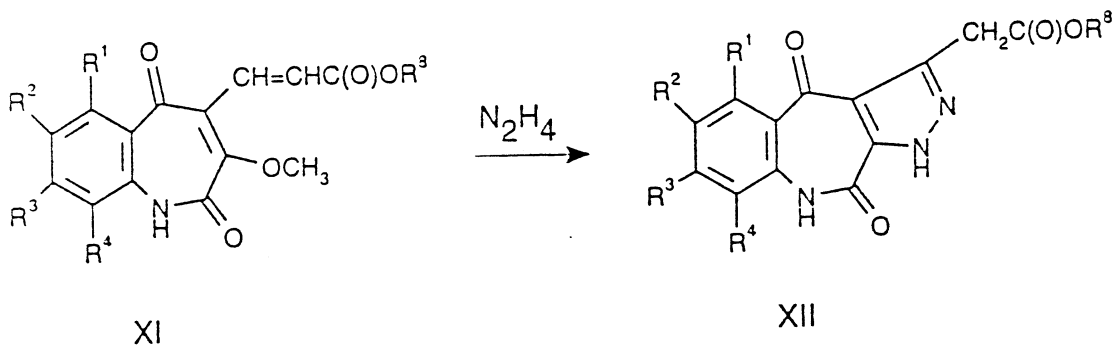
線

五、發明說明 (20)

成式X化合物。式X化合物，於適合的有機溶劑/水混合物中，如乙腈/水，可再以過量硝酸銻化銨處理，溫度在約室溫下，以生成欲求的式I化合物，其中X是O，C是吡唑環，且R是甲醯基。

於其中式I化合物X是O，C是吡唑環且R是低碳-烷氧基-碳基-低碳-烷基之例子中，其較好如流程F所說明的進行：

流程F



式XI經適當取代的2,5-二酮基-2,5-二氫-1H-苯並[b]氮雜草衍生物，其中R⁸是低碳-烷基，於適合的醇性溶劑中，如甲醇，以過量的水合肼處理，溫度在約室溫下以生成欲求的式XII化合物(式I化合物，其中X是O，C是吡唑環且R是低碳-烷氧羰基-低碳-烷基)。

式I化合物之合成，其中C是三唑環且X是O，可如流程G所示進行：

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

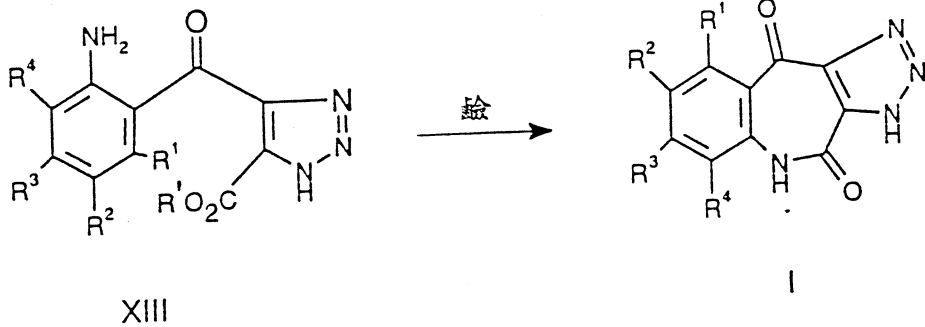
裝

訂

線

五、發明說明 (21)

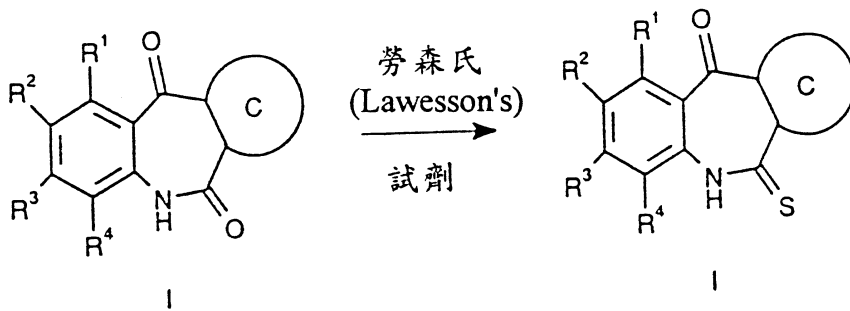
流程 G



式 XIII 經適當取代的 4-(2-胺基苄醯基)-1H-1,2,3-三唑-5-羧酸酯，其中 R¹ 是低碳-烷基，較好是乙基，於適合的有機溶劑中，如四氫呋喃，以莫耳濃度過量的鹼處理，如第三-丁氧化鉀，或 2-羥基吡啶，溫度範圍在約室溫至約 170°C 下，可生成式 I 適當的三唑衍生物。

式 I 化合物，其中 X 是 S，可如流程 H 所示製備：

流程 H



式 I 經適當取代的化合物，其中 X 是 O，於適合的有機溶劑中，如甲苯，以勞森氏試劑處理 (2,4-雙(4-甲氧基苯基)-1,3-二噻-2,4-二磷乙烷-2,4-二硫化物)，較好是 0.5 當量，溫度約室溫，以生成式 I 相當的化合物，其中 X 是 S。

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

(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)

傳統的且精藝者熟知之單純的化學轉形作用，可用來達成式I化合物官能基的變化，以產生式I化合物。例如(1)以醋酸銨處理酸，於適合的偶合劑存在下，如1,1'-羰基二咪唑，以生成相當的醯胺(C(O)NH₂)衍生物，(2)水解酯以生成相當的羧酸衍生物，(3)胺甲醯胺(-C(O)NH₂)基以磷醯鹵處理，較好是磷醯氯，以生成相當的腈(-CN)衍生物，及(4)羧酸衍生物以活化劑處理，如五氯化磷或草醯氯，以生成相當的醯基鹵，之後以式III的胺處理醯基鹵(HNR⁶R⁷)可生成式I相當的化合物，其含有-C(O)NR⁶R⁷基。

應了解，式I某些化合物可有一個以上的不對稱碳原子，且因此可存在有許多的立體異構型式，即對映體，非對映立體異構型及外消旋型。此外，某些式I化合物，即含有雙鍵者可存在且可分離成分別的立體異構型式(E及Z)。另外，某些式I化合物也可呈現出多形性。除非此中另有所示，本發明意欲延伸至其任何的對映體，非對映立體異構型，外消旋，立體異構型(E/Z)或多形性型，或其混合物。不同的立體異構型可以下列方法由一者中分出另一者：(a)分別的對映體可合成自對掌性起始物或外消旋物可由傳統步驟解析，其為化學技藝中熟知的，如對掌性層析，分級結晶(針對非對映立體異構鹽等而言)；及(b)非對映立體異構物及E/Z立體異構物可以化學技藝中熟知之傳統步驟分離，如層析，分級結晶等。

式I化合物於自由鹼型，及酸加成鹽二型時均為有用，

五、發明說明 (23)

且二型均在本發明範圍之內。酸加成鹽通常是使用時較合適的型式，且實際上鹽型之使用先天上即相當於鹼型之使用。可用來製備酸加成鹽之酸較好是當與自由鹼組合時可產生藥學上可接受鹽者，即鹽中之陰離子在鹽之藥用劑量下對動物相當無毒，如此由自由態鹼而來之益處不為由陰離子所致之副作用所破壞。在實行本發明時，較合宜的是使用自由鹼型式或鹽酸鹽，延胡索酸鹽，甲苯磺酸鹽，甲烷磺酸鹽或馬來酸鹽。然而，在本發明範圍內的其他適合的藥學上可接受鹽，為衍自其他無機酸及有機酸者。以技藝中熟知之標準步驟可製備鹼性化合物之酸加成鹽，其包括下列但並不限於此：自由態鹼溶解在含有適合酸之醇水溶液中，以蒸發溶液方式分離鹽，或自由態鹼及酸於有機溶劑中反應，於此例中鹽可直接地分離，或以第二種有機溶劑沈澱之，或可由溶液的濃縮中獲得。雖然以鹼性化合物之醫學上可接受鹽為較佳，所有的酸加成鹽均在本發明範圍之內。所有的酸加成鹽可充作自由鹼型之來源，即使特殊的鹽本身僅欲充作中間產物時，如當基於純化或鑑定之目的而形成鹽，或其充作中間物以利用如離子交換步驟，製備醫學上可接受的鹽。

另外，式I化合物其含有酸性官能基，如羧酸，以自由酸型式及鹼加成鹽型式均是有用的，且二者在本發明範圍之內。鹼加成鹽通常是較合宜的型式，且實察上鹽以使用先天上相當於自由酸型之使用。可用來製備鹼加成鹽之鹼較好是其當與自由態酸組合時，可產生藥學上可接受鹽

(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)

者，即鹽之陽離子在鹽之藥用劑量下對動物有機體是相當無害的，如此自由態酸固有之益處不為陽離子所致之副作用所害。鹼加成鹽可由自由態酸與鹼反應而製備，如鹼金屬或氫氧化銨，或有機鹼如烷基，二烷基或三烷基胺，嗎福啉，六氫吡啶，或三乙醇胺。若欲求時，自由態酸可自鹼加成鹽中再生，即鹽以適合的酸水溶液處理而成。

式 II 經適當取代的 4-(2-胺基苄醯胺)-1H-吡唑-5-羧酸酯衍生物，其為式 I 化合物合成所需，可如流程 I 所述地製備。式 XIV 經適當取代的 4-(2-硝基苯基)-4-羥基-2-丁烯酸酯，其中 R¹ 是低碳-烷基，較好是乙基，於適合的有機溶劑中，如二乙醚或四氫呋喃，以至少 1 莫耳的式 XV 偶氮化合物處理，在約室溫至反應混合物沸點之溫度範圍下，以生成式 XVI 之 4-(2-硝基苯基羥基甲基)-1H-吡唑-5-羧酸酯衍生物。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

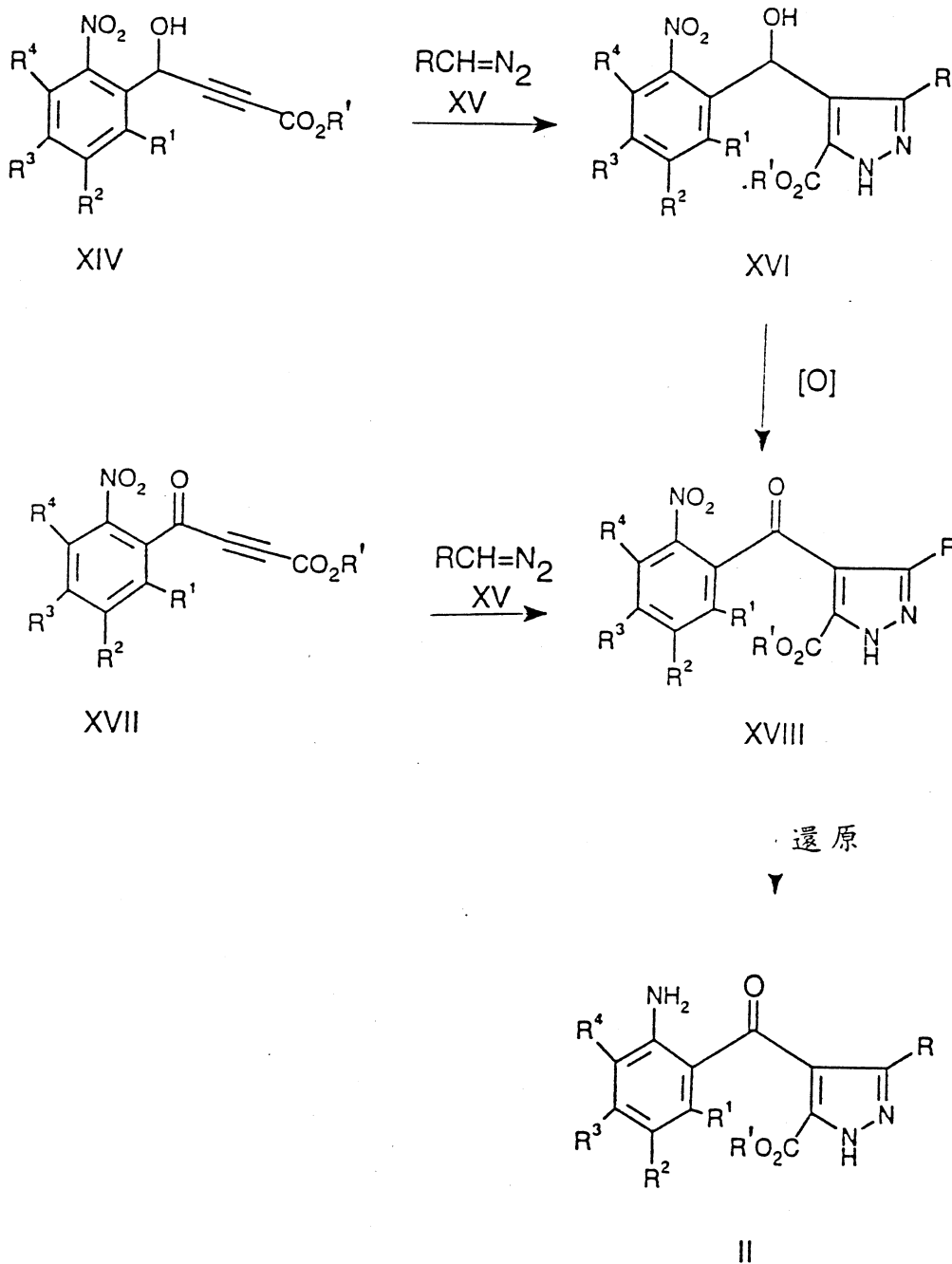
裝

訂

線

五、發明說明 (25)

流程 I



式 XVI 化合物再以 1 莫耳濃度過量的氧化劑處理，如氧化

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

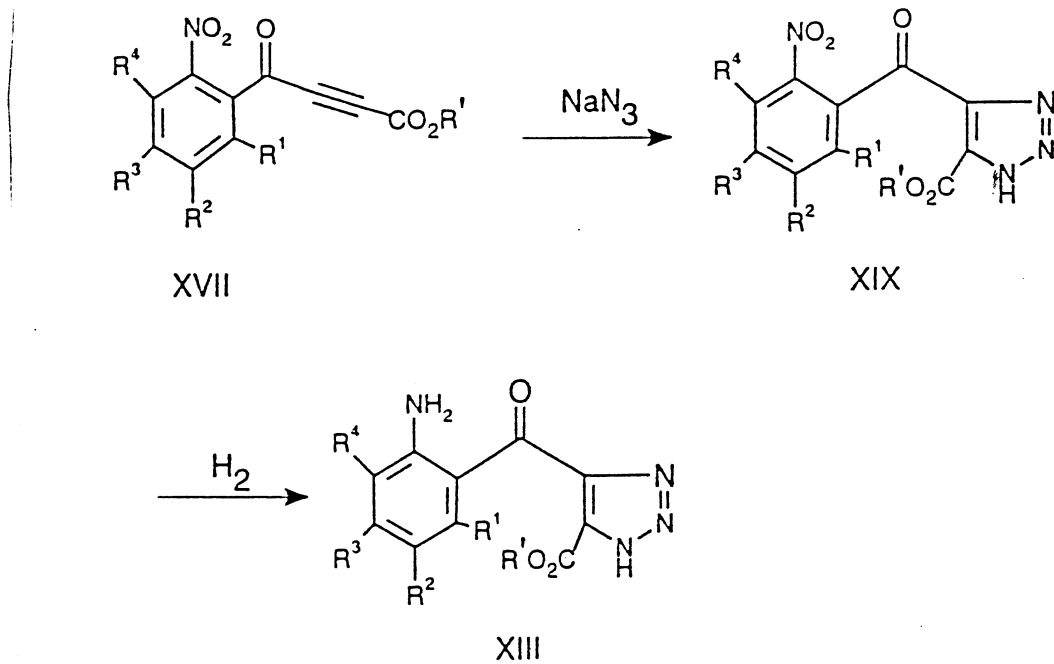
經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明 (26)

鉻(VI)，並於莫耳濃度過量之鹼存在下，較好是吡啶，於鹵化溶劑中，如二氯甲烷，溫度在約室溫下，可生成4-(2-硝基苄醯基)-1H-吡唑-5-羧酸酯衍生物之式VIII化合物。另外，式XVIII化合物可由4-(2-硝基苄基)-4-酮基-2-丁炔酸酯(式XVII)，於適合的有機溶劑中如四氫呋喃，以莫耳濃度過量的式XV偶氮化合物處理而製備，在約室溫下。式XVIII化合物可再以莫耳濃度過量之適合的還原劑處理，如(1)亞硫氨酸鈉，或(2)硼化鎳於過量的酸存在下，較好是氫氟酸，於適合的溶劑中，較好是乙醇/水(當使用亞硫氨酸時)，或甲醇(當使用硼化鎳時)，溫度在約0°C至反應混合物之沸點間，以生成式II化合物。

式XIII經適當取代的化合物，其為式I化合物合成所需，其中C是三唑環，可如流程J所示的製備：

流程J



經濟部中央標準局員工消費合作社印製

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

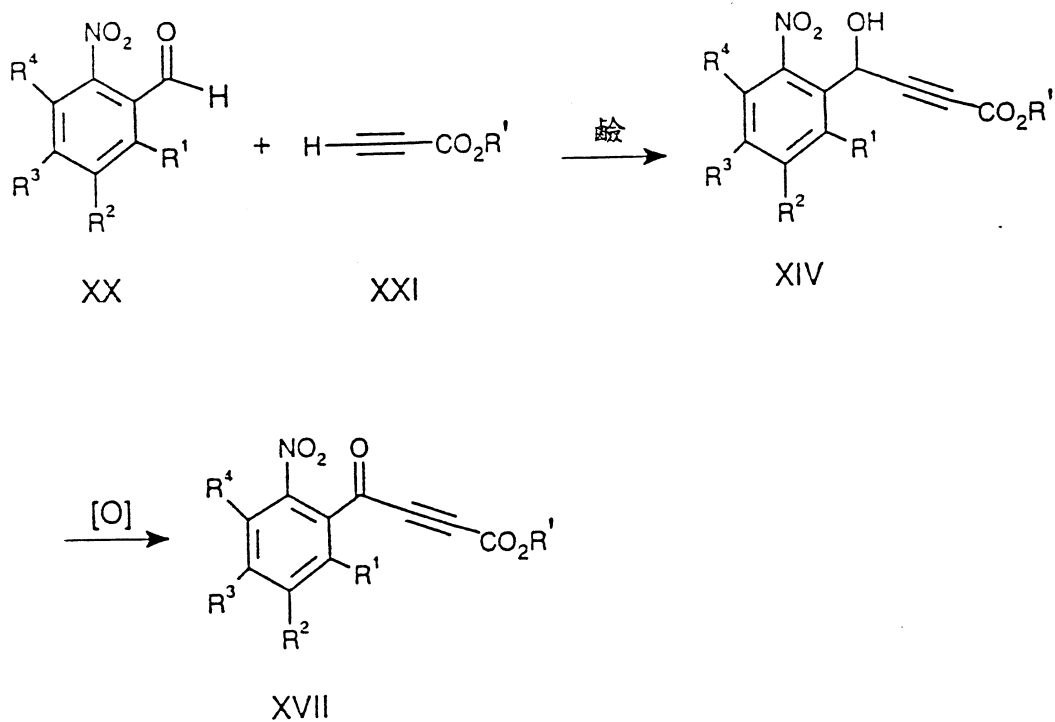
線

五、發明說明 (27)

式 XVII 經適當取代之 4-(2-硝基苯基)-4-酮基-2-丁炔酸酯，於適合的有機溶劑中，較好是二甲替甲醯胺，可以莫耳濃度過量之疊氮化鈉處理，溫度在約 0°C 至約室溫範圍下，以生成式 XIX 之 4-(2-硝基苄醯基)-1H-1,2,3-三唑-5-羧酸酯。式 XIX 化合物，於適合的有機溶劑或溶劑混合物中，較好是乙醇/氯仿的混合物，可在約 50 psi 及催化劑存在下氫化，較好是 PtO₂，生成式 XIII 化合物。

式 XIV 及 XVII 經適當取代的化合物為式 II 及 XIII 化合物合成所必要的，可如流程 K 所示的製備：

流程 K



式 XX 經適當取代的醛，於適合的有機溶劑中，如四氫呋喃，與莫耳濃度過量的式 XXI 炔反應，其中 R¹ 是低碳-烷

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

(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)

基，較好是乙基，於莫耳濃度過量的鹼存在下，較好是n-BuLi，溫度在約-78°C至約室溫，較好在約-78°C下，以生成式XIV化合物。式XIV化合物，於適合的鹼化溶劑中，如二氯甲烷，可再與莫耳濃度過量之氧化劑反應，如MnO₂，溫度在約0°C至約室溫範圍，以生成式XVII化合物。

式XI化合物可以PCT WO 94/29275所述之步驟製備，其公告於1994年12月22日，其全文已列為本案參考。式III，IV，VI，XV，XX及XXI化合物為買得到的，或可以技藝中已知之步驟製備，或由下文實例中之步驟製備。

以下實例將進一步說明本發明，然而並不因此限制之，除非另有所示：

(i) 溫度以攝氏度數(°C)；在室溫或環境溫度下進行操作，即在18-25°C範圍下；

(ii) 利用旋轉蒸發器在減壓下(600-4000巴；4.5-30毫米汞柱)，以高至60°C之浴溫進行溶劑之蒸發；

(iii) 在40微米矽膠快速層析中進行快速層析，此裝置購自J. T. Baker；在Analtech 0.25毫米矽膠GHLF板上(Art 21521上進行薄層層析，可購自Analtech, Newark, DE, USA；

(iv) 反應過程及產物之本質及均質性以薄層層析(TLC)，高壓液相層析(HPLC)或液相層析(GLC)一種以上評估；

(v) 熔點未校正且(dec)表示分解作用；所示出之熔點

五、發明說明 (29)

為對如所述製備之物質所得的；多形性可造成在某些製劑中其不同熔點之物質之分離；

(vi) 本發明化合物之結構由合成模式確定，且可由微分析(元素分析)數據，紅外或核磁共振(NMR)光譜，或質譜一種以上確定；

(vii) 所示出之產率及反應時間僅供說明；

(viii) 所示出之減壓為絕對的壓力，按 Pascals 計；其他示出的壓力為按巴(bars)計之計示壓力；

(ix) 化學符號有其一般定義；也使用以下縮寫：v (體積)，w (重量)；mp (熔點)，L (升)，mL (毫升)，mmol (毫莫耳)，g [克]，mg (毫克)，min. (分)，hr. (小時)；

(x) 所示出之溶劑比例按體積：體積(v/v)計，除非另有所示；

(xi) 除非另有所示，反應係在氮大氣(N₂)下進行；及

(xii) 所謂連續的層析指以下過程；單頸圓底燒瓶充填以溶劑(一半至2/3滿)並裝置以壓力平衡之添液漏斗，其拔頂有迴流冷凝器。塞入玻璃棉充塞物至添液漏斗，正好在活塞之上，再加矽膠至添液漏斗直到一半至2/3滿。打開活塞，化合物溶液施加至矽膠頂部，裝置再充以氮氣。溶劑在燒瓶內加熱，如此其可再迴流至冷凝管內並滴至矽膠頂部，通過矽膠並再回至圓底燒瓶。以燒瓶內溶液之 tlc 追蹤純化過程。可得到流份或單純更換燒瓶而變化溶劑。

五、發明說明 (30)

實例 1

(a)

4-(4-氯-2-硝基苯基)-4-羥基-2-丁炔酸乙酯

對丙炔酸乙酯 (8.96 毫升, 88.4 毫莫耳) 於 THF (100 毫升) 之冷卻 (-78°C) 溶液中, 以 70 分鐘逐滴加入正丁基鋰 (37.5 毫升的 2.37 M 於己烷之溶液, 88.9 毫莫耳), 以將內部溫度維持在 -70°C 以下。使用額外的 THF (5 毫升) 潤洗添液漏斗。4-氯-2-硝基苄醛 (14.88 克, 80.2 毫莫耳) 於 THF (30 毫升) 之溶液轉移至添液漏斗, 再以 47 分鐘逐滴加入以維持反應溫度在 -70°C 下。使用額外的 THF (5 毫升) 來潤洗添液漏斗。溶液在 -70°C 下攪拌 90 分鐘, 再加溫至 -60°C。立即加入冰醋酸 (18.3 毫升, 316 毫莫耳)。令溶液加溫至 10°C 歷 60 分鐘, 再倒入二乙醚內 (90 毫升)。生成的溶液以飽和的碳酸鈉水溶液 (2 x 450 毫升) 及飽和的氯化鈉水溶液 (1 x 450 毫升) 洗滌。有機層在無水硫酸鈉上乾燥, 過濾, 並於旋轉蒸發器上濃縮。此產物以快速層析純化, 以乙酸乙酯: 己烷 (90:10) 溶離可生成標題化合物, 呈紅油狀 (14.73 克, 64.8%)。

4-氯-2-硝基苄醛起始物如下製備: 甲硼烷二甲硫 (156 毫升, 1.55 莫耳) 加至 4-氯-2-硝基-苯甲酸 (313.0 克, 1.55 莫耳) 及無水四氫呋喃 (2 升) 之攪拌溶液中, 在室溫及 N₂ 下直到已加入約 30 毫升為止。再將反應混合物加熱至緩和迴流。其餘的甲硼烷二甲硫逐滴 (3 毫升/分) 在加熱下加入以維持在緩和迴流下之溫度。於完全加完後繼續迴流下加熱

五、發明說明(31)

歷2.5小時。加入額外的甲硼烷二甲硫(20毫升, 0.2莫耳)至混合物中並繼續加熱達10分鐘。反應混合物令其冷卻至室溫, 且反應混合物在水吸氣器真空下濃縮。殘留物在真空下乾燥, 再溶於二氯甲烷中(1.7升), 溶液加至(15分鐘)氯鉻酸吡錠(375克, 1.74莫耳)及二氯甲烷(3升)在 N_2 下之攪拌混合物中。在室溫下繼續攪拌0.5小時, 反應混合物再迴流加熱1.5小時。加入額外的氯鉻酸吡錠(110克, 0.51莫耳), 並迴流加熱1.5小時。反應混合物令其冷卻至室溫, 再以攪拌方式加入二乙醚(3升)。混合物經由CELITE™過濾, 且盤以二乙醚沖洗(2 x 500毫升)。濾液及洗液混合, 並經矽膠過濾二次(1200毫升)。濾液在水吸氣器真空下濃縮。殘留物在真空下乾燥以生成4-氯-2-硝基-苄醛, 呈黃色粉末(247.32克, 86%)。

(b)

4-[(4-氯-2-硝基苯基)羥甲基]-1H-吡啶-3,5-二羧酸二乙酯

4-(4-氯-2-硝基苯基)-4-羥基-2-丁炔酸乙酯(5.00克, 17.7毫莫耳)及偶氮基醋酸乙酯(2.75克, 26.5毫莫耳)於二乙醚(43.3毫升)之溶液迴流5天。於冷卻至室溫後, 反應混合物在乙酸乙酯: 己烷(20:80, 30:70, 40:60及50:50)分離下層析。混合含有欲求化合物的所有流份, 在旋轉蒸發器上濃縮, 且產物自甲苯中再結晶(總體積225毫升)以生成標題化合物, 呈白色固體(4.15克, 59%, m.p. 60°C)。

另外, 標題化合物可如下製備:

4-(4-氯-2-硝基苯基)-4-羥基-2-丁炔酸乙酯(253克, 0.89

(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)

莫耳)，偶氮基醋酸乙酯(10.2克，0.89莫耳)及無水四氫呋喃(1.4升)之混合物在 N_2 下攪拌迴流加熱3天。加入額外的偶氮基醋酸乙酯(40.0克，0.35莫耳)，並迴流加熱再18小時。溶劑在水吸氣器真空下迴流移去。殘餘物(409克)溶於甲苯(800毫升)中，再緩緩加己烷(800毫升)至溶液中，且生成的混合物攪拌1小時。混合物過濾。濾塊以己烷(1升)洗滌並乾燥以生成褐黃色粉末(216.4克)。此褐黃色粉末溶於熱甲苯中(1.0升)，再將己烷(1升)逐滴加至溫的攪拌溶液中。攪拌混合物令其冷卻至室溫並攪拌一夜。混合物過濾。濾塊以己烷(2 x 500毫升)洗滌，再於 $50^\circ C$ 真空下乾燥以生成標題化合物，呈摻白色粉末(202.55克，57%)。上述濾液在水吸氣器真空下濃縮。殘留物(123克)置矽膠(5升)管柱上，並以二氯甲烷：甲醇，99.5:0.5至98:2快速溶離，以生成額外的標題化合物，呈摻白色粉末(9.85克，2.78%)。

(c)

4-(4-氯-2-硝基苄醯基)-1H-吡啶-3,5-二羧酸二乙酯

三氧化二鉻(17.48克，174.8毫莫耳)以37分鐘加至吡啶(27.6毫升，349.5毫莫耳)於二氯甲烷(400毫升)之溶液中。以9分鐘加入呈固體之4-[(4-氯-2-硝基-苄基)羥甲基]-1H-吡啶-3,5-二羧酸二乙酯(11.56克，29.1毫莫耳)。反應混合物令其在室溫下攪拌44小時。溶液過濾且有機層以鹽酸水溶液(500毫升，3 N)洗滌。水層以乙酸乙酯(3 x 250毫升)及二氯甲烷(3 x 250毫升)萃取。生成的有機萃

(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)

取物混合及濃縮(在旋轉蒸發器上)以生成粗製的固體(10.92克)。產物層析純化,以二氯甲烷:2-丙醇(98:2, 96:4及94:6)溶離。欲求產物得自混合流份之甲苯內(250毫升)再結晶。混合來自層析之清潔流份及再結晶產物,生成標題化合物為白色固體(9.85克, 86%, m.p. 168°C)。

另外,標題化合物可如下製備:

吡啶(481.6克, 6.08 莫耳)以35分鐘逐滴加至三氧化二鉻(304.56克, 3.05 莫耳)(警告:將吡啶加至三氧化二鉻中是一個極危險的步驟,且因此三氧化二鉻較好是應加至吡啶中)及二氯甲烷(6升)在 N_2 下之機械攪拌懸液中。於吡啶完全加入後反應攪拌40分鐘,再於室溫下以0.5小時,將4-[(4-氯-2-硝基苯基)羥甲基]-1H-吡啶-3,5-二羧酸二乙酯(202.5克, 0.507 莫耳)於二氯甲烷(1.3升)之溶液逐滴加入再繼續在室溫下攪拌一夜。加入CELITE™(205克)及額外的科林氏(Collins)試劑[二氧化二鉻(50克, 0.5 莫耳)及吡啶(120.3克, 1.52 莫耳; 二氯甲烷(1升))],且反應混合物攪拌4天。反應混合物過濾。濾液以二氯甲烷(3升)洗滌及過濾。濾液及洗滌混合,並在水吸氣器真空下濃縮。殘留物溶於乙酸乙酯(2升)中,且此溶液經矽膠短管柱(3升)過濾。濾液在水吸氣器真空下濃縮。固體殘留物溶於溫的甲苯中(800毫升),再於攪拌下加入己烷(800毫升)。混合物冷卻至室溫再過濾。濾塊以己烷洗滌(2 x 500毫升),在50°C之真空下乾燥以生成標題化合物,呈白色粉

(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)

末(186.08克, 93%)。

(d)

4-(4-氯-2-胺基苄醯基)-1H-吡唑-3,5-二羧酸二乙酯

絕對乙醇(265毫升)加至4-(4-氯-2-硝基苄醯基)-1H-吡唑-3,5-二羧酸二乙酯(8.7克, 22.25莫耳)。混合物攪拌20分鐘, 再緩緩加熱至迴流。以4小時分次加入亞硫酸氫鈉(15.29克, 87.86毫莫耳)於水(85.5毫升)之溶液。溶液再迴4天。混合物令其冷卻, 再濾去固體。有機層在旋轉蒸發器上濃縮以生成黃色固體(18.23克)。此粗製產物以快速層析純化, 以乙酸乙酯: 己烷(15:85, 25:75, 30:70)溶離以生成黃色固體(3克)。含有無機物及產物之混合流份於旋轉蒸發器上濃縮, 且產物以氯仿: 2-丙醇(98:2)溶離下繼續層析。產物在旋轉蒸發器上濃縮, 再與來自第一管柱之清潔流份混合, 生成標題化合物呈黃色固體(混合重量5.2克, 64%, m.p. 201°C)。

另外, 標題化合物可如下製備: 醋酸鎳(444克, 1.78莫耳)及水(6.6升)之混合物在氮下及攪拌下冷卻至8°C; 再以1.5小時逐滴加入氫硼化鈉(271克, 7.16莫耳)於水(3.55升)之溶液, 同時反應溫度維持在8°C及12°C之間。反應混合物再於8-12°C下攪拌1.5小時。反應混合物經由粗的多孔玻璃過濾漏斗過濾, 黑色濾塊保持潮濕(小心: 此黑色粉末若令其乾燥時可能會生火花)。濾塊先以水洗(6 x 2升), 再以乙醇(2 x 2升)且最後以甲醇洗滌(1升)。以甲醇潤溼的濾塊(Ni₂B, 引火的)轉移至有甲醇(8升)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 (35)

22 升燒瓶內。4-(4-氯-2-硝基苄醯基)-1H-吡啶-3,5-二羧酸二乙酯(111.0 克, 0.28 莫耳)於鹽酸(2.52 升)之溶液加入。反應混合物加熱至 64°C, 再於 64°C 下保持 6 小時; 再令其冷卻至室溫並經 CELITE™ 過濾。CELITE™ 層以甲醇洗滌(2 x 2 升)。濾液及洗液混合, 且蒸餾除去甲醇(於水吸氣器真空下)。加水(1 升)至反應中並過濾混合物。濾塊以水洗(2 x 500 毫升)再於 40°C 之真空下乾燥以生成標題化合物, 呈微黃色固體(98.81 克, 96%)。

(e)

7-氯-3-(乙氧羰基)吡啶並[3,4-c][1]苄氮雜草-4,10-(1H-9H)
二酮

對 2-羥基吡啶(1.30 克, 13.69 毫莫耳)於甲苯(400 毫升)之溶液中, 加入 4-(4-氯-2-胺基-苄醯基)-1H-吡啶-3,5-二羧酸二乙酯(5 克, 13.69 毫莫耳)。混合物迴流 2 天, 再蒸餾除去溶劑, 殘留的固體在 171-172°C 下加熱 4 天。令固體冷卻, 並在二氯甲烷溶離下繼續層析 2 小時, 以移去起始物。管柱上留下的物質以氯仿: 2-丙醇(97:3)溶離 4 天。於各天後於接收燒瓶內之溶劑以新鮮溶劑更換。自前二個接收燒瓶中所得的溶劑過濾以生成標題化合物, 呈白色固體(1.65 克, 38%, m.p. 290°C)。另外, 標題化合物較好是以乙醇/氯仿(7:93)溶離而自管柱中移出。

另外, 標題化合物可如下製備: 4-(4-氯-2-胺基苄醯)-1H-吡啶-3,5-二羧酸二乙酯(133.64 克, 0.365 莫耳), 醋酸銨(2.82 克, 0.0365 莫耳), 及 1-甲基-2-吡咯啉酮(267 毫升)

五、發明說明 (36)

之混合物，在 160°C 及 N_2 下攪拌加熱14小時。於冷卻至室溫後，反應混合物倒入水中(4升)並加以攪拌。繼續攪拌0.5小時，再過濾混合物。濾塊懸浮於水中(3升)，攪拌0.5小時並過濾。濾塊以水洗(3 x 600毫升)再於真空下乾燥以生成摻白色粉末(110.3克)。此產物以二氯甲烷洗滌(1升)，於真空下乾燥生成摻白色粉末(105.23克)。此樣品自冰醋酸中再結晶並過濾。濾塊以水洗再於 50°C 真空下乾燥，以生成標題化合物，呈白色粉末(67.7克，59%)。

實例 2

7-氯-3-[(2-甲氧基乙基)胺甲醯基]吡唑並[3,4-c][1]-苜氮雜
草-4,10(1H,9H)-二酮

對三甲基鋁於甲苯(5.34毫升，10.7毫莫耳)之溶液，加入2-甲氧基乙胺(0.93毫升，10.7毫莫耳)，且溶液攪拌0.5小時。此溶液取部份(0.63毫升)加至7-氯-3-(乙氧羰基)吡唑並[3,4-c][1]苜氮雜草-4,10(1H,9H)-二酮(171毫克，0.534毫莫耳)於甲苯(1.3毫升)之溶液。生成的溶液在室溫下攪拌4.5小時，再加氫氯酸水溶液(1.6小毫升，1N)及水(50毫升)驟冷之。分層且水層以乙酸乙酯(5 x 30毫升)及二氯甲烷(5 x 30毫升)萃取。混合的有機相於旋轉蒸發器上濃縮，以生成粗製固體(70毫克)。水層以水稀釋(300毫升)，再以氯仿(250毫升)繼續萃取64小時。氯仿在旋轉蒸發器上濃縮，生成固體(60毫克)。二種固體混合，以快速層析純化及以二氯甲烷：2-丙醇(95:5，90:10，80:20)溶離，可生成標題化合物，(41%產率；m.p. $287-291^{\circ}\text{C}$)。

五、發明說明 (37)

另外，標題化合物較好是以乙醇：氯仿(7:93)溶離而自管柱中移去。

實例 3

7-氯-3-(二丙基胺甲醯基)吡啶並[3,4-c][1]苜氮雜草-4,10-(1H,9H)-二酮

對三甲鋁於甲苯(4.68毫升，9.38毫莫耳)之溶液，加入二丙胺(1.29毫升，9.38毫莫耳)，且溶液攪拌45小時。此溶液取部份(1.9毫升)加至7-氯-3-(乙氧羰基)吡啶並[3,4-c][1]苜氮雜草-4,10(1H,9H)-二酮(500毫克，1.56毫莫耳)於甲苯(2毫升)溶液中。加入額外的甲苯(7毫升)。溶液在室溫下攪拌70小時，再以1 N鹽酸(9.3毫升)驟冷。分層且水層以乙酸乙酯萃取(3 x 50毫升)。混合的有機層以1 N鹽酸及水(25毫升)洗滌，再以旋轉蒸發濃縮。粗製的殘留物以己烷：乙酸乙酯(95:5-50:50)層析溶離純化，以生成標題化合物(31%產率，m.p. 270°C)。

實例 4

7-氯-3-(N-苜基胺甲醯基)吡啶並[3,4-c][1]苜氮雜草-4,10-(1H,9H)-二酮

苜胺(1.34毫升，12.5毫莫耳)加至三甲鋁於甲苯(6.25毫升，12.5毫莫耳)之溶液中，且溶液攪拌30分鐘。生成的溶液取部份(759微升)加至7-氯-3-(乙氧羰基)吡啶並[3,4-c][1]苜氮雜草-4,10(1H,9H)-二酮(200毫克，0.625毫莫耳)於甲苯(1.56毫升)之溶液中。生成的溶液在室溫下攪拌48小時，再以鹽酸水溶液(1.88毫升，1 N)及水(30毫升)驟

五、發明說明 (38)

冷。水層以二氯甲烷(5 x 25毫升)萃取。有機層混合且不溶物過濾，並乾燥生成標題化合物(203毫克，85%產率，m.p. 335-336°C)。

實例5

7-氯-3-(嗎福啉基羰基)吡啶並[3,4-c][1]苜氮雜草-4,10(1H,9H)-二酮

嗎福啉(268微升，3.06毫莫耳)加至三甲鋁於甲苯(1.56毫升，3.13毫莫耳)之溶液，且溶液攪拌20分鐘。生成的溶液取部份(365微升)加至7-氯-3-(乙氧羰基)吡啶並[3,4-c][1]苜氮雜草-4,10(1H,9H)-二酮(100毫克，0.313毫莫耳)於甲苯(0.760毫升)之溶液中。生成的溶液在室溫下攪拌4小時，再以鹽酸水溶液(1.88毫升，1 N)及水(50毫升)驟冷。水層以二氯甲烷(7 x 50毫升)及乙酸乙酯(3 x 50毫升)萃取。混合的有機層在旋轉蒸發器上濃縮。粗製產物以快速層析純化，並以氯仿-2-丙醇(99:1-80:20)溶離可生成標題化合物(89.9毫克，80%產率，m.p. 347°C)。

實例6

7-氯-3-[N,N-雙-(2-乙氧基乙基)胺甲醯基]吡啶並[3,4-c][1]苜氮雜草-4,10(1H,9H)-二酮

雙(2-乙氧基乙基)胺(560微升，3.13毫莫耳)加至三甲鋁於甲苯(1.56毫升，3.13毫莫耳)之溶液中，且溶液攪拌20分鐘。生成的溶液取部份(424微升)加至7-氯-3-(乙氧羰基)吡啶並[3,4-c][1]苜氮雜草-4,10(1H,9H)-二酮(100毫克，0.313毫莫耳)於甲苯(780微升)之溶液中。生成的溶液在

五、發明說明 (39)

室溫下攪拌4.5小時，再以鹽酸水溶液(1.5毫升，1 N)及水(20毫升)驟冷之。水層以乙酸乙酯萃取(3 x 50毫升)，有機層在旋轉蒸發器上濃縮。粗製產物以快速層析純化，並以氯仿：2-丙醇(99:1-80:20)溶離，以生成標題化合物(60.8毫克，45%產率，m.p. 202°C)。

實例 7

7-氯-3-[N,N-雙-(2-甲氧基乙基)胺甲醯基]吡啶並[3,4-c][1]

苜氮雜草-4,10(1H,9H)-二酮

雙(2-甲氧基乙基)胺(560微升，3.13毫莫耳)加至三甲鋁於甲苯(1.56毫升，3.13毫莫耳)之溶液中，且溶液攪拌20分鐘。生成的溶液取部份(403微升)加至7-氯-3-(乙氧羰基)吡啶並[3,4-c][1]苜氮雜草-4,10(1H,9H)-二酮(100毫克，0.313毫莫耳)於甲苯(780微升)之溶液中。生成的溶液在室溫下攪拌24小時，再以鹽酸水溶液(1.8毫升，1 N)及水(15毫升)驟冷。水層以氯仿萃取(5 x 25毫升)，有機層混合及在旋轉蒸發器上濃縮。粗製產物以快速層析純化，並以氯仿：2-丙醇(99:1-95:5)溶離以生成標題化合物(421毫克，67%產率，m.p. 207-209°C)。

實例 8

7-氯-3-[(N-甲氧基-N-甲胺基)羰基]吡啶並[3,4-c][1]苜氮

雜草-4,10(1H,9H)-二酮

對N,O-二甲基羥胺鹽酸(550毫克，5.6毫莫耳)中加入三甲鋁於甲苯(2.8毫升，5.6毫莫耳)，且溶液在在0°C下攪拌15分鐘。生成的溶液取部份(1.5毫升)加至7-氯-3-(乙氧

(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)

羰基)吡啶並[3,4-c][1]苜氮雜草-4,10(1H,9H)-二酮(300毫克, 0.938毫莫耳)於甲苯(5毫升)在0°C之溶液。令生成的溶液加溫至室溫再攪拌4小時。溶液以鹽酸水溶液(8.4毫升, 1 N)及水(50毫升)驟冷。水層以二氯甲烷萃取(8 x 30毫升), 有機層以旋轉蒸發濃縮以生成固體(160毫克)。水層再以二氯甲烷繼續層析19小時。有機層以旋轉蒸發濃縮, 可生成固體(190毫克)。二種固體粒子混合, 再以快速層析純化, 以二氯甲烷: 2-丙醇(100%二氯甲烷至90:10)溶離。收集的流份混合並以旋轉蒸發方式濃縮以生成標題化合物(220毫克, 70%產率, m.p. 287°C)。

實例9

7-氯-3-(羧酸)吡啶並[3,4-c][1]苜氮雜草-4,10(1H,9H)-二酮

7-氯-3-(乙氧羰基)吡啶並[3,4-c][1]苜氮雜草-4,10(1H,9H)-二酮(6克, 18.75毫莫耳)於氫氧化鈉水溶液(206毫升, 0.2 N)之溶液, 迴流135分鐘。混合物冷卻至室溫再加冰醋酸(30毫升)。不溶物過濾及乾燥可生成標題化合物, 呈黃色固體(5.1克, 94%, m.p. >400°C分解)。

實例10

7-氯-3-[[第三-丁胺基]氧基]羰基]吡啶並[3,4-c][1]苜氮雜草-4,10(1H,9H)-二酮

7-氯-3-(羧基)吡啶並[3,4-c][1]苜氮雜草-4,10(1H,9H)-二酮(400毫克, 1.37毫莫耳)(實例9化合物)及1,1'-羰基二咪啶(334毫克, 2.06毫莫耳)於N,N-二甲替甲醯胺(16毫升), 攪拌1小時。於一部份中加入N-第三-丁基羥胺鹽酸

五、發明說明(41)

(516毫克, 4.11毫莫耳)且溶液在室溫下攪拌17小時。在生成的溶液中加水(20毫升)。不溶物濾出並以熱甲醇(3 x 20毫升)洗滌, 可生成標題化合物(300毫克, 61%產率, m.p. 258°C)。

實例 11

7-氯-3-[[環己胺基]羰基]吡唑並[3,4-c][1]苜氮雜草-4,10(1H,9H)-二酮

7-氯-3-(羧基)吡唑並[3,4-c][1]苜氮雜草-4,10(1H,9H)-二酮(300毫克, 1.03毫莫耳)(實例9化合物)及1,1'-羰基二咪唑(251毫克, 1.55毫莫耳)於N,N'-二甲替甲醯胺(12毫升)之溶液攪拌1小時。於一份中加入N-環己基羥胺鹽酸(469毫克, 3.09毫莫耳), 溶液在室溫下攪拌2小時。對生成的溶液中加水(15毫升)。不溶物濾出及乾燥, 可得標題化合物(286毫克, 72%產率, m.p. 220°C)。

實例 12

7-氯-3-[[異丙胺基]羰基]吡唑並[3,4-c][1]苜氮雜草-4,10(1H,9H)-二酮

7-氯-3-(羧基)吡唑並[3,4-c][1]苜氮雜草-4,10(1H,9H)-二酮(300毫克, 1.03毫莫耳)(實例9化合物)及1,1'-羰基二咪唑(251毫克, 1.55毫莫耳)於N,N'-二甲替甲醯胺(12毫升)之溶液攪拌1小時。於一份中加入N-異丙基羥胺鹽酸(345毫克, 3.09毫莫耳), 且溶液在室溫下攪拌55分鐘。在生成的溶液中加水(40毫升)以生成沈澱, 再以過濾分離。此粗製產物以快速層析純化, 以氯仿: 2-丙醇(98:2-

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (42)

96.5:3.5) 溶離可生成標題化合物 (167 毫克, 47% 產率, m.p. 224°C)。

實例 13

7-氯-3-[[(苄胺基) 氧基] 羰基] 吡唑並 [3,4-c][1] 苄氮雜草-4,10(1H,9H)-二酮

7-氯-3-(羧基) 吡唑並 [3,4-c][1] 苄氮雜草-4,10(1H,9H)-二酮 (100 毫克, 0.344 毫莫耳) (實例 9 化合物) 及 1,1'-羰基二咪唑 (83.5 毫克, 0.515 毫莫耳) 於 N,N'-二甲替甲醯胺 (1.4 毫升) 之溶液攪拌 1 小時。於分開的燒瓶中置入 N-苄基羥胺鹽酸 (82.2 毫克, 0.515 毫莫耳)、三乙胺 (71.7 微升, 0.515 毫莫耳) 及 N,N'-二甲替甲醯胺 (2 毫升)。此溶液攪拌 20 分鐘。羥胺溶液加至醯基咪唑溶液, 且生成的溶液在 70°C 下攪拌 1 小時。溶液冷卻至室溫並加水 (10 毫升)。不溶物濾出及乾燥可生成標題化合物 (110 毫克, 81% 產率, m.p. 169-179°C 分解)。

實例 14

7-氯-3-(胺基羰基) 吡唑並 [3,4-c][1] 苄氮雜草-4,10-(1H,9H)-二酮

7-氯-3-(羧基) 吡唑並 [3,4-c][1] 苄氮雜草-4,10(1H,9H)-二酮 (1 克, 3.44 毫莫耳) (實例 9 化合物) 及 1,1'-羰基二咪唑 (0.64 毫克, 3.95 毫莫耳) 於 N,N'-二甲替甲醯胺 (25 毫升) 之溶液攪拌 64.5 小時。於一份中, 加入醋酸銨 (0.796 毫克, 10.33 毫莫耳), 再加 N,N'-二甲替甲醯胺 (15 毫升)。溶液在室溫下攪拌 3.75 小時, 並於真空下濃縮 45 分鐘。殘留物

五、發明說明(43)

以水洗(3 x 20 毫升)。不溶於過濾及乾燥以生成標題化合物(967 毫克, 97% 產率, m.p. 224-225°C)。

實例 15

7-氯-3-(苯基氧基羰基)吡啶並[3,4-c][1]苜氮雜草-4,10-(1H,9H)-二酮

7-氯-3-(羧基)吡啶並[3,4-c][1]苜氮雜草-4,10(1H,9H)-二酮(500 毫克, 1.72 毫莫耳)(實例 9 化合物)及 1,1'-羰基二咪唑(418 毫克, 2.58 毫莫耳)於 N,N'-二甲替甲醯胺(7 毫升)之溶液攪拌 16.75 小時。於一份中加入酚(486 毫克, 5.16 毫莫耳)且溶液在 70°C 下攪拌 24 小時。對生成的溶液中加水(30 毫升), 所生成之沈澱物再以過濾分離。此粗製產物以層析純化, 以氯仿: 2-丙醇(98:2-90:10)溶離, 可生成標題化合物(330 毫克, 53% 產率, m.p. 265°C)。

實例 16

7-氯-3-(苜氧羰基)吡啶並[3,4-c][1]苜氮雜草-4,10(1H,9H)-二酮

7-氯-3-(羧基)吡啶並[3,4-c][1]苜氮雜草-4,10(1H,9H)-二酮(500 毫克, 1.72 毫莫耳)(實例 9 化合物)及 1,1'-羰基二咪唑(418 毫克, 2.58 毫莫耳)於 N,N'-二甲替甲醯胺(7 毫升)之溶液攪拌 13 分鐘。於一份中加入苜醇(534 微升, 5.16 毫莫耳)。溶液攪拌 12.5 小時, 於室溫下, 再與 55°C 2.75 分鐘。溶液冷卻至室溫再加水(10 毫升)。不溶物濾出及乾燥以生成標題化合物(360 毫克, 55% 產率, m.p. 254°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(44)

實例 17

7-氯-3-(2-丙烯氧基羰基)吡唑並[3,4-c][1]苜氮雜草-4,10-(1H,9H)-二酮

對7-氯-3-(羧基)吡唑並[3,4-c][1]苜氮雜草-4,10(1H,9H)-二酮(500毫克, 1.7毫莫耳)(實例9化合物)於二氯甲烷(15毫升)之溶液中加入N,N-二甲替甲醯胺(2滴), 再一份草醯氣(300微升, 3.4毫莫耳)。生成的溶液在室溫下攪拌24小時, 旋轉蒸發濃縮之, 再加烯丙基醇(15毫升)至殘留物。混合物在100°C下加熱15分鐘, 再以旋轉蒸發濃縮。殘留物以快速層析純化, 並以二氯甲烷: 甲醇(95:5)溶離, 以生成標題化合物呈固體(358毫克, 63%產率, 247-249°C)。

實例 18

7-氯-3-(異丙氧羰基)吡唑並[3,4-c][1]苜氮雜草-4,10-(1H,9H)-二酮

7-氯-3-(乙氧羰基)吡唑並[3,4-c][1]苜氮雜草-4,10-(1H,9H)-二酮(500毫克, 1.56毫莫耳), 2-丙醇(60毫升)及濃鹽酸(3滴)之溶液, 接受緩慢蒸餾(歷6小時)部份溶劑去除共三個循環, 再迴流一夜。三個循環後, 溶劑以旋轉蒸發法移去, 且粗製產物以快速層析純化, 以二氯甲烷: 2-丙醇(95:5-85:5)溶離, 可生成標題化合物為白色固體(256毫克, 48%, m.p. 291°C)。另外, 標題化合物可如實例18所述的製備, 示於下表1。

五、發明說明(45)

實例 19

7-氯-3-氯基吡唑並[3,4-c][1]苜氮雜草-4,10-(1H,9H)-二酮
 7-氯-3-(胺基羰基)吡唑並[3,4-c][1]苜氮雜草-4,10-(1H,9H)-二酮(590毫克, 2.03毫莫耳)(實例14化合物)於磷醯氯(2.56毫升)之溶液迴流70分鐘。過量的磷醯氯在大氣壓力及106°C下蒸餾除去。對其餘的暗棕色殘留物中加水(40毫升)。水相以乙酸乙酯萃取(4 x 50毫升)。有機層混合及在硫酸鎂上乾燥, 過濾, 並在旋轉蒸發器上濃縮, 以生成標題化合物, 呈棕/金色固體(≈216毫克, 39%產率, m.p. 370°C, 分解)。

實例 20

(a)

1-(4-甲氧基苄基甲基)-7-氯-3-[(N-甲氧基-N-甲基-胺基)羰基]吡唑並[3,4-c][1]苜氮雜草-4,10(1H,9H)-二酮
 或2-(4-甲氧基苄基甲基)-7-氯-3-[(N-甲氧基-N-甲胺基)羰基]-吡唑並[3,4-c][1]苜氮雜草-4,10(1H,9H)-二酮

對7-氯-3-[(N-甲氧基-N-甲胺基)羰基]吡唑並[3,4-c][1]苜氮雜草-4,10(1H,9H)-二酮(1.7克, 5.07毫莫耳)(實例8化合物)在0°C下, 加入N,N-二甲替甲醯胺(25毫升)及碘化鈉(154毫克, 1.03毫莫耳)。溶液在0°C下攪拌10分鐘, 再加碳酸鈉(639毫克, 6.03毫莫耳)及乙醇(17微升)。溶液攪拌15分鐘, 再加4-甲氧基苄基氯(811毫克, 5.18毫莫耳)。溶液在室溫下攪拌16小時。溶液以飽和的氯化銨(84毫升)驟冷, 再以乙酸乙酯(10 x 40毫升)充份萃取。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

象

五、發明說明(46)

有機層混合，於硫酸鈉上乾燥，過濾，並在旋轉蒸發下濃縮可生成黃油狀固體。粗製物質以快速層析純化，以環己烷：乙酸乙酯(90:10-70:30)溶離，可生成標題化合物之一，乾淨的區域異構物(1克，44%)； R_f 0.51 (1:1 乙酸乙酯：己烷)。

實例 20

(b)

1-(4-甲氧基苯基甲基)-7-氯-3-甲醯基吡啶並[3,4-c][1]苜氮雜草-4,10(1H,9H)-二酮

或2-(4-甲氧基苯基甲基)-7-氯-3-甲醯基吡啶並[3,4-c][1]苜氮雜草-4,10(1H,9H)-二酮

實例 20(a) 上文所得之單一區域異構物(955 毫克，210 毫莫耳)於 THF (48 毫升)之溶液，冷卻至 -78°C ，再加二異丁基鋁化氫於二氯甲烷之溶液(14.7 毫升，14.7 毫莫耳)。溶液在 -78°C 下攪拌 165 分，再加甲醇(24 滴)及水(220 毫升)。水層以乙酸乙酯萃取(5 x 30 毫升)。有機層混合，於無水的硫酸鈉上乾燥，過濾及旋轉蒸發濃縮以生成粗製固體(722 毫克)。水層令其靜置 17 小時，再以乙酸乙酯萃取(2 x 200 毫升)。有機層如上述般處理。所有粗製物混合可生成固體(772 毫克，81% 粗製產率)。

對吡啶(1.80 毫升，22.8 毫莫耳)於二氯甲烷(17 毫升)之溶液中加入三氧化二鉻(1.15 克，11.5 毫莫耳)，分二份加入歷 10 分鐘。生成的混合物攪拌 30 分鐘。對此溶液加入先前分離的固體(760 毫克)，且溶液攪拌 24 小時。二氯甲

五、發明說明(47)

烷溶液以傾析分離，且殘留物以二氯甲烷洗滌(5 x 50 毫升)。混合的有機層以1 N鹽酸水溶液(187毫升)洗滌。水性萃取物以水(200毫升)稀釋，並以二氯甲烷(5 x 200 毫升)及乙酸乙酯(3 x 200 毫升)萃取。所有的有機層混合及過濾，以旋轉蒸發部份濃縮，在無水硫酸鈉上乾燥，並旋轉蒸發濃縮以生成淺褐色粉末。粗製產物以快速層析純化，並以氯仿：乙酸乙酯(80:20)溶離，可生成標題化合物，呈白色固體(509毫克，62%； R_f 0.67，己烷：乙酸乙酯1:1)。

實例 20

(c)

7-氯-3-甲醯基吡啶並[3,4-c][1]苜氮雜草-4,10(1H,9H)-二酮
1-(4-甲氧基苯基甲基)-7-氯-3-甲醯基吡啶並[3,4-c][1]苜氮雜草-4,10(1H,9H)-二酮或2-(4-甲氧基苯基甲基)-7-氯-3-甲醯基吡啶並[3,4-c][1]苜氮雜草-4,10(2H,9H)-二酮，來自上述實例20(b)(400毫克，1.01毫莫耳)及硝酸銻銨(2.2克，4.03毫莫耳)於乙腈(12毫升)及水(4毫升)之混合物中，在室溫下攪拌17小時再過濾。經分離的固體以乙腈(12毫升)及水(4毫升)之混合物，再以丙酮(10毫升)洗滌。乙腈-水溶液以乙酸乙酯萃取。來自上述之固體物質與乙酸乙酯萃取物混合，溶劑再以旋轉蒸發作用移去。殘留物以熱甲醇(1 x 20 毫升，再1 x 10 毫升)洗滌，並乾燥以生成標題化合物(25毫克，9%)。

五、發明說明 (48)

實例 21

(a)

4-(4-氯-2-硝基苄醯基)-3-苄醯基-1H-吡唑-5-羧酸乙酯

4-(4-氯-2-硝基苄基)-4-酮基-2-丁炔酸乙酯(如實例 48(a)所述製備)(1.2 克, 4.11 毫莫耳)及偶氮苯乙酮(1.2 克, 8.22 毫莫耳, 如 Org. Syn. Coll. Vol. VI. pp. 386-388 所述製備)於四氫呋喃(THF)(21.6 毫升)之溶液, 在室溫下攪拌 16 小時。反應以旋轉蒸發濃縮, 並以快速層析純化, 以己烷: 乙酸乙酯溶離(90:10, 80:20, 70:30)以生成標題化合物(1.3 克, 74.3%); R_f 0.38 (1:1 乙酸乙酯: 己烷)。

(b)

4-(4-氯-2-胺基苄醯基)-3-苄醯基-1H-吡唑-5-羧酸乙酯

依循類似實例 23(d)所述之步驟, 4-(4-氯-2-硝基苄醯基)-3-苄醯基-1H-吡唑-5-羧酸乙酯(1.2 克, 2.81 毫莫耳)以硼化鎳處理以生成粗製產物。粗製產物以快速層析純化, 以己烷: 乙酸乙酯(75:25-50:50)溶離以生成標題化合物, 呈固體(620 毫克, 56%)。

(c)

3-苄醯基-7-氯吡唑並[3,4-c][1]苄氮雜草-4,10(1H,9H)-二酮

4-(4-氯-2-胺基苄醯基)-3-苄醯基-1H-吡唑-5-羧酸乙酯(620 毫克, 1.56 毫莫耳), 1-甲基-2-吡咯啉酮(4 毫升)及醋酸銨(120 毫克, 1.56 毫莫耳)之溶液, 在 146°C 下加熱 16.5 小時。溫度增加至 160°C 歷 1 小時。令溶液冷卻至室溫, 再加水(60 毫升)。不溶物(468 毫克)過濾, 乾燥, 並接受二

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (49)

次快速層析，以己烷：乙酸乙酯(90:10-50:50)溶離以生成不純產物。粗製固體以乙醇(15毫升)研磨，以乙醇洗(3 x 10 毫升)並乾燥以生成標題化合物(30.5 毫克，5.6% 產率，m.p. 370-373°C，分解)。

實例 22

(a)

N-苄氧基苯亞甲基胺

乙醇(100 毫升)，碳酸鉀(8.98 克，65 毫莫耳)及 O-苄基羥胺鹽酸(10.0 克，62.7 毫莫耳)之混合物中加入苄醛(6.65 克，62.7 毫莫耳)。混合物迴流 5 小時，令其冷卻至室溫，再以水稀釋(500 毫升)。水溶液以乙酸乙酯萃取(500 毫升)。有機層以水洗，在硫酸鎂上乾燥，過濾，並以旋轉蒸發濃縮以生成標題化合物，呈黃油狀(14.96 克，119%)。

(b)

N,O-二苄基羥胺鹽酸

對粗製的 N-苄基氧苯亞甲基胺，來自實例 22(a)(3.0 克，14.2 毫莫耳)於二氯甲烷(30 毫升)之溶液，在 0°C 下加入二甲基苯基矽烷(3.09 毫升，20.3 毫莫耳)再加三氟醋酸(3.92 毫升，50.6 毫莫耳)。令溶液加溫至室溫，並攪拌 16 小時。溶液以旋轉蒸發濃縮。在粗製的油中加入二氯甲烷(20 毫升)及以氯化氫飽和的二氯甲烷(20 毫升)。不溶物(300 毫克)過濾，且溶液以旋轉蒸發濃縮。對粗製油中加入氯化氫飽和的乙醚溶液(20 毫升)。加入額外的乙

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(50)

醚(100毫升)且濾出不溶物。所得的固體與上述過濾的最初固體混合，以生成標題化合物(1.57克，45%)。

(c)

7-氯-3-[(N-羥基-N-苄胺基)羰基]吡唑並[3,4-c][1]苄氮雜草
-4,10(1H,9H)-二酮

7-氯-3-(羧基)吡唑並[3,4-c][1]苄氮雜草-4,10(1H,9H)-二酮(459毫克，1.7毫莫耳)(實例9化合物)及1,1'-羰基二咪唑(421毫克，2.6毫莫耳)於N,N-二甲替甲醯胺(3毫升)之溶液在50°C下加熱1小時。於一份中加入N,O-二苄基羥胺鹽酸(1.3毫克，5.24毫莫耳)，且溶液在50°C下加熱1小時。反應冷卻至室溫，再加水(35毫升)。水層以乙酸乙酯萃取(3 x 100毫升)。有機層以旋轉蒸發濃縮至15毫升體積，再濾出不溶物。有機層以旋轉蒸發濃縮，並在殘留物中加入甲醇(10毫升)。濾出不溶物，且混合所有固體粒子並乾燥以生成白色固體(500毫克)。對此固體中緩緩加入10%氫氧化鈉水溶液(10-30毫升)，直到達到pH 11為止。不溶物以過濾除去，並在鹼性溶液中加入濃的冰醋酸(3-4毫升)直到固體濾出為止。不溶物過濾並乾燥以生成標題化合物(259毫克，40.3%，m. p. 282-285°C)。

實例 23

(a)

2,2,2-三氟偶氮乙烷

對3,3,3-三氟乙胺鹽酸(14.8克，109毫莫耳)於水(55毫升)之溶液中加入二乙醚(82毫升)再加亞硝酸鈉(8.2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 (51)

119毫莫耳)。反應以TEFLON™塞子封口，再於室溫下攪拌3小時。分層且乙醚層測出為82毫升。乙醚溶液之三氟偶氮乙烷濃度經下述方法測定為0.7 M，2,2,2-三氟偶氮乙烷之產率為52.5% (6.31克)。

每份1.00毫升的乙醚性三氟偶氮乙烷加至過量對位-甲苯磺酸-水合物(510毫克，2.68毫莫耳)於二乙醚(10毫升)之劇烈攪拌溶液中。加水(10毫升)，再加數滴酚酞指示劑。混合物以0.2 N氫氧化鈉溶液滴定至粉紅色終點(9.9毫升)，證明0.7毫莫耳的對位-甲苯磺酸已由與2,2,2-三氟偶氮乙烷之反應而消耗。

(b)

3-三氟甲基-4-[(4-氯-2-硝基苯基)(羥基)甲基]-1H-吡坐-5-羧酸乙酯

醚性2,2,2-三氟偶氮乙烷溶液(80毫升，56毫莫耳)(來自上實例23(a))加至4-(4-氯-2-硝基苯基)-4-羥基-2-丁炔酸乙酯(3.09克，10.9毫莫耳)中，且溶液在室溫下攪拌3天。TLC顯示出痕量的其餘起始物(R_f 0.67，1:1乙酸乙酯：己烷)及二個新產物(R_f 0.36，0.48)。過量的2,2,2-三氟偶氮乙烷緩緩加入對位-甲苯磺酸於二乙醚之溶液而驟冷。

此順序(實例23(a)及(b))如上確實地重覆(於第二輪中2,2,2-三氟偶氮乙烷濃度經決定知為0.54 M，產率4.78克，40%)，且生成的二乙醚溶液混合，以水(1 x 50毫升，再來是2 x 75毫升)及飽和的氯化鈉水溶液洗滌(1 x

五、發明說明(52)

25 毫升)，於無水硫酸鈉上乾燥，過濾再濃縮生成橘紅色油狀(20 克)。此物質以快速層析純化(己烷：乙酸乙酯；90:10 再來 80:20)以生成純的標題化合物(2.39 克，28%)及區域異構物之混合(0.88 克)。

(c)

4-(4-氯-2-硝基苄醯基)-3-三氟甲基-1H-吡唑-5-羧酸乙酯

三氧化二鉻(VI)(CrO_3 ，2.828 克，28.28 毫莫耳)加至吡啶(4.58 毫升，56.63 毫莫耳)於二氯甲烷(70 毫升)之溶液中，且混合物在室溫下攪拌 15 分鐘。對生成的紅葡萄糖色溶液，加入 3-三氟甲基-4-[(4-氯-2-硝基-苄基)(羥基)甲基]-1H-吡唑-5-羧酸乙酯(1.64 克，4.17 毫莫耳)於二氯甲烷(15 毫升)之溶液。生成的混合物在室溫下攪拌 4 天。二氯甲烷溶液自暗粘稠殘留物中傾析，其再以二乙醚洗滌(3 x 100 毫升)。二氯甲烷及二乙醚萃取物物混合，相繼以 1 N 鹽酸水溶液(2 x 100 毫升)及飽和的氯化鈉水溶液洗滌，於無水硫酸鎂上乾燥，過濾，並以旋轉蒸發濃縮以生成 1.33 克(82%)標題化合物，呈黃色固體。

(d)

4-(4-氯-2-胺基苄醯基)-3-三氟甲基-1H-吡唑-5-羧酸乙酯

硼化鎳(Ni_2B ，具別火性)由氫硼化鈉(NaBH_4 ，1.22 克，32.25 毫莫耳)於水(16 毫升)之(混沌)溶液緩緩加至醋酸鎳四水合物 $[\text{Ni}(\text{OAc})_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}]$ (2.02 克，8.12 毫莫耳)於水(30 毫升)之冷(至 10°C ，利用冰浴)溶液而產生(歷 15 分鐘，如此內部溫度保持在 10°C 及 16°C 之間)。當氫硼化鈉溶液

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

錄

五、發明說明 (53)

加入時，可立即形成顆粒狀黑色沈澱物。於完全加完後，混合物在10-15°C下攪拌2小時。以吸空過濾經由中度玻璃料分離黑色沈澱物，係經倒立漏斗吸入氮氣。黑色沈澱物以水洗(3 x 10毫升)再以乙醇洗(3 x 10毫升)，可生成1.06克的細碎黑色粉末。此物質可立即用於以下反應；使用已先貯存一夜之物質會有不令人滿意的結果。

新鮮製備之硼化鎳(1.06克)加至4-(4-氯-2-硝基苄醯基)-3-三氟甲基-1H-吡唑-5-羧酸乙酯(437.0毫克，1.116毫莫耳)於乙醇(20毫升)之溶液，再加1.0 N 氫氯酸水溶液(5.0毫升)。此混合物在60°C下攪拌30分，再於室溫下一夜(17小時)。反應混合物倒入水中(250毫升)，再以二乙醚萃取(2 x 250毫升)。有機萃取物過濾除去殘留的黑色固體粒子，以水(250毫升)及飽和的氯化鈉水溶液(250毫升)相繼洗滌，於無水硫酸鎂上乾燥，過濾，並在旋轉蒸發下濃縮可生成0.42克微綠黃色固體。此物質溶於乙酸乙酯(50毫升)中，再預先吸收至4.1克矽膠內，其施加至40克(2.84 x 14.2公分)矽膠快速層析管柱頂端。管柱以己烷-乙酸乙酯(90:10，再來是80:20)溶離，可生成235.6毫克(58.4%)的標題化合物，呈淺黃色固體。

(e)

7-氯-3-三氟甲基吡唑並[3,4-c][1]苄氮雜草-4,10(1H,9H)-二酮

對4-(4-氯-2-胺基苄醯基)-3-三氟甲基-1H-吡唑-5-羧酸乙酯(360毫克，0.997毫莫耳)於甲苯(50毫升)之溶液中，加入2-羥基吡啶(93.9毫克，0.988毫莫耳)。甲苯以蒸餾除

五、發明說明 (54)

去，且殘留物在170°C下加熱2天。燒瓶冷卻至室溫再加二氯甲烷(20毫升)。不溶物過濾以生成粗製固體(284毫克)。粗製物質連續層析，並以二氯甲烷(100毫升)及二氯甲烷：2-丙醇(98:2，200毫升)溶離。流份以旋轉蒸發濃縮，且發現含有來自插管時之污染物。流份混合，並經由矽膠充填物快速層析以移去污染物，以己烷，己烷：乙酸乙酯(95:5，90:10)，二氯甲烷及二氯甲烷：2-丙醇(95:5，90:10)溶離。產物流份以旋轉蒸發濃縮，可生成標題化合物，呈白色固體(124毫克，37%，m.p. 337-339°C)。

另外，標題化合物較好如下述地製備：4-(4-氯-2-胺基苄醯基)-3-三氟甲基-1H-吡唑-5-羧酸乙酯(1.0克，2.76毫莫耳)，醋酸銨(0.21克，2.76毫莫耳)及1-甲基-2-吡咯啉酮(2.3毫升)的混合物，在160°C及N₂下加熱攪拌1小時。於冷卻至室溫後，加水至攪拌的反應混合物。生成的水性混合物於再攪拌10分鐘後過濾。濾塊以水洗(2 x 25毫升)，再於真空下乾燥，以生成褐色固體。固體置於二氯甲烷中(25毫升)，且混合物再攪拌15分鐘，再過濾。濾塊以二氯甲烷洗滌(2 x 25毫升)，於真空下乾燥可生成標題化合物，呈褐色固體(0.66克，76%，m.p. 334-336°C)。

實例 24

7-氯-3-[(N-苄基-N-甲胺基)羰基]吡唑並[3,4-c][1]苄氮雜草
-4,10(1H,9H)-二酮

對7-氯-3-(羰基)吡唑並[3,4-c][1]苄氮雜草-4,10(1H,9H)-

五、發明說明 (55)

二酮(500毫克, 1.72毫莫耳)(實例9化合物)於四氯化碳(5毫升)之懸浮液中, 加入五氯化磷(358毫克, 1.72毫莫耳)。混合物攪拌17小時, 過濾並以四氯化碳洗滌(3 x 10毫升)。在殘留物中加入N-甲基苯胺(190微升, 1.72毫莫耳)及二噁烷(7毫升)。生成的混合物攪拌17小時。對此混合物加水(50毫升)。水層分出並以乙酸乙酯萃取(3 x 100毫升)。有機層混合並以旋轉蒸發濃縮成50毫升。不溶物以過濾移去, 且有機溶液預先吸收至矽膠, 再以快速層析純化, 以氯仿及氯仿: 2-丙醇溶離(99:1, 98:2-90:10)。產物流份混合, 並以旋轉蒸發濃縮生成標題化合物, 呈淺黃色固體(100毫克, 15.2%, m.p. 308°C)。

實例 25

(a)

苄醛甲苯磺醯基脲

對對位-甲苯磺醯基脲脛(1.05克, 5.63毫莫耳)於絕對甲醇(5毫升)之淤漿中加入新鮮蒸餾的苄醛(0.5克, 4.7毫莫耳)。對位-甲苯磺醯基脲脛溶解可生成澄清溶液。在室溫下攪拌7-10分鐘內, 標題化合物開始結晶。反應混合物冷卻至-15°C歷5分鐘。固體過濾, 以15毫升冷的甲醇洗滌, 並於吸氣器真空下乾燥, 生成摻白色之標題化合物晶體(1.31克, 100%, m.p. 135.5-136.1°C)。

(b)

苯基偶氮甲烷

在一個經烘箱乾燥之圓底燒瓶內置入苄醛甲苯磺醯基脲

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (56)

(1.15 克，4.2 毫莫耳)，再加 4.3 毫升 1.0 M 甲氧化鈉於甲醇之溶液 (2.3 克鈉金屬溶於絕對甲醇中，再稀釋至 100 毫升)。混合物迴盪直到所有內容物溶解為止。大部份溶劑經旋轉蒸發移去，最後痕量之溶劑由燒瓶在高真空下抽真空 2 小時而除去。所得的固體接受 Kugelrohr 蒸餾，215°C 及 200 毫托下 1 小時。在 68-70°C 下，標題化合物呈紅色油狀，收集於接收燒瓶內，呈定量產率。

(c)

3-苯基-4-[(4-氯-2-硝基苯基)(羥基)甲基]-1H-吡啶-5-羧酸
乙酯

新鮮產生的苯基偶氮甲烷 (2.44 克，20.7 毫莫耳) 於 10 毫升 THF 之溶液，加至 4-(4-氯-2-硝基苯基)-4-羥基-2-丁炔酸乙酯 (5.86 克，20.7 毫莫耳) 於 10 毫升 THF 中，且混合物在室溫下攪拌 18 小時。反應混合物加過量醚性醋酸驟冷，再經旋轉蒸發濃縮成油 (12.24 克)，其在冷卻下可固化。此過濾可生成標題化合物，呈淺黃色固體 (2.42 克)。濾液經旋轉蒸發濃縮成油，其以己烷：乙酸乙酯 (4:1) 研磨以生成額外 1.52 克的標題化合物 (48% 混合產率)。

(d)

3-苯基-4-(4-氯-2-硝基苄醯基)-1H-吡啶-5-羧酸乙酯

對無水吡啶 (0.237 克，300 毫莫耳) 於無水二氯甲烷 (5 毫升) 之溶液中，緩緩加入三氧化二鉻 (0.15 克，1.5 毫莫耳)，以生成酒色的混合物，其在室溫下攪拌 10 分鐘。3-苯基-4-[(4-氯-2-硝基苯基)(羥基)甲基]-1H-吡啶-5-羧酸乙

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (57)

酯 (0.10 克, 0.25 毫莫耳) 於無水二氯甲烷 (2 毫升) 之溶液加至酒色混合物中, 分三份加入歷 25 分鐘。反應混合物在室溫下攪拌 18 小時。反應混合物過濾且濾液以 3 x 20 毫升 3 N HCl 萃取。混合的有機萃取物以硫酸鈉乾燥, 並經旋轉蒸發濃縮生成油 (0.1 克), 其以己烷: 乙酸乙酯 (4:1) 研磨以生成標題化合物, 呈褐色固體 (0.075 克, 75%)。

(e)

硼化鎳

醋酸鎳四水合物 (2.0 克, 8.0 毫莫耳) 於水 (30 毫升) 之混合物在室溫下攪拌, 以產生綠色溶液, 其再冷卻至 0°C。氫硼化鈉 (1.21 克, 32 毫莫耳) 於水 (16 毫升) 以 30 分鐘經由吸量管逐滴加至綠色溶液, 溫度維持在 11-12°C 下。生成的黑色淤漿過濾, 以水洗 (3 x 25 毫升) 再以乙醇洗 (3 X 10 毫升), 並在吸氣器真空下乾燥 (並加上 N₂ 層) 不必不要過份乾燥固體, 因其會著火。回收濕且黑色的固體 (0.82 克, 1.37 x 理論值產率)。

(f)

3-苯基-4-(4-氯-2-胺基苄醯基)-1H-吡唑-5-羧酸乙酯

硼化鎳 (3.56 克) 及 1N HCl (16 毫升) 於甲醇 (65 毫升) 之懸浮液, 加至 3-苯基-4-(4-氯-2-硝基苄醯基)-1H-吡唑-5-羧酸乙酯 (1.5 克, 3.7 毫莫耳), 且混合物加熱至 60°C, 歷 18 小時。反應混合物過濾, 濾液經旋轉蒸發濃縮或綠色固體 (2.38 克)。固體溶於乙酸乙酯中 (100 毫升), 再以水 (2 x 50 毫升) 及鹽水 (1 x 50 毫升) 萃取。有機層在硫酸鈉上乾

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (58)

燥並濃縮成暗綠色油(1.5克)，其以少量己烷洗滌可生成標題化合物，呈黃色固體(0.855克，62%)。

(g)

7-氯-3-苯基吡啶並[3,4-c][1]苜氮雜草-4,10(1H,9H)-二酮

3-苯基-4-(4-氯-2-胺基苜醯基)-1H-吡啶-5-羧酸乙酯(0.84克，2.28毫莫耳)及2-羥基吡啶(0.217克，2.28毫莫耳)於甲苯(12毫升)之混合物，在160°C下蒸餾，直到所有的甲苯除去為止。殘留物在相同溫度下加熱18小時。反應殘留物以水洗以移去2-羥基-吡啶。不溶於加至甲醇(225毫升)，並加熱至沸騰。加入乙酸乙酯(100毫升)，且溶液再加熱2分鐘，之後濃縮至100毫升。溶液過濾以移去某些不溶物，且濾液經由旋轉蒸發器濃縮直到形成沈澱物為止，其再過濾以生成標題化合物，呈褐色固體(0.381克，51%，m.p. 328.1-330.9°C)。

式I其他的各種化合物，其中X為O且C是吡啶環，利用示於一般步驟A、B及C所述的製備，且於表1中說明。

一般步驟步驟A

在經烤箱乾燥之燒瓶中加入7-氯-3-(乙氧羰基)吡啶並[3,4-c][1]苜氮雜草-4,10(1H,9H)-二酮(0.50克，1.58毫莫耳)及式IV適合的醇(R^5OH)(10毫升)。在生成的淤漿中加入異丙氧化鈦(0.89克，3.14毫莫耳)，經注射器加入，且混合物加熱至迴流歷10-90分鐘。反應混合物加1 N HCl (20毫升)驟冷。加入乙醚(30毫升)且經由過濾移去任何不溶

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

錄

五、發明說明 (59)

物。濾液以乙醚萃取(3 x 30 毫升)。混合的有機萃取物在 Na_2SO_4 上乾燥，並經由旋轉蒸發器濃縮以生成粗製產物。固體自甲醇中再結晶，可生成式 I 化合物，其列於表 I。

步驟 B(a) 製備用於步驟 B 之催化劑

二異硫氰酸二正丁基錫

氧化二正丁錫(3.36 克，13.5 毫莫耳)及硫氰酸銨(2.05 克，27.0 毫莫耳)懸浮於甲基環己烷(125 毫升)，再置於裝配有氮氣入口及但和斯達克閥之燒瓶內。反應混合物緩緩加熱至迴流，在劇烈攪拌及迴流下歷 18 小時。甲基環己烷(100 毫升)經由旋轉蒸發器移去，再沈降不溶性團塊。加入氯仿(80 毫升)且混合物加熱至煮沸，再過濾除去未反應之硫氰酸銨。濾液開始結晶後濃縮成 50 毫升，在氮蒸汽下進行，並過濾生成摻白色固體。自二氯甲烷中再結晶可生成呈白色固體之標題化合物(2.13 克，45%，m.p. 151°C)。

1-羥基-3-(異硫氰酸基)-四丁基二錫氧烷

氧化二正丁錫(2.14 克，8.6 毫莫耳)及二異硫氰酸二正丁基錫(1.0 克，2.8 毫莫耳)於乙醇(30 毫升)之混合物加熱迴流 6 小時，此期間白色淤漿變成澄清溶液。反應混合物經由旋轉蒸發器濃縮成固體，其粉碎再曝於室溫下 18 小時。粉末自 0°C 之己烷中再結晶可生成標題化合物，呈白色固體(2.74 克，86%)。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(60)

(b) 步驟

7-氯-3-(乙氧基羰基)吡唑並[3,4-c][1]苜氮雜草-4,10-(1H,9H)-二酮(0.50克, 1.58毫莫耳), 式IV適合的醇(R^5OH)(15.8毫莫耳)及1-羥基-3-(異硫氰酸基)四丁基二矽氧烷(0.176克, 0.316毫莫耳), 加熱迴流18小時。反應混合物經由旋轉蒸發器濃縮生成不純固體。此固體接受快速層析, 利用己烷: 乙酸乙酯(95:5)為溶離劑以移去錫催化劑, 且二氯甲烷: 甲醇(50:50)以回收產物, 其進一步自甲醇中再結晶以生成式I化合物, 其列於表1。

步驟C

對焰火乾燥之燒瓶中加入7-氯-3-(羧基)吡唑並[3,4-c][1]苜氮雜草-4,10(1H,9H)-二酮(0.50克, 1.7毫莫耳)(實例9產物)及無水二氯甲烷(10毫升)。對生成之淤漿中加入草醯氯(0.43克, 3.4毫莫耳)及無水的二甲替甲醯胺(2滴), 且反應混合物在室溫下攪拌1小時。一份反應混合物加甲醇驟冷以檢查甲酯之完全形成與否, 其顯示醯基氯之形成是完全的。反應混合物經由旋轉蒸發濃縮, 並以式IV適合的醇(R^5OH)(5-10毫升)立即處理, 在 $100^{\circ}C$ 下15分鐘。淤漿過濾並以水洗以回收粗製產物。任何在濾液中沈澱的固體回收, 並與先前的固體混合。混合的固體粒子自甲醇中再結晶以生成式I化合物, 其列於表1中。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

錄

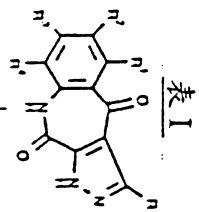
五、發明說明 (61)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線



實例編號	R1	R2	R3	R4	R	式IV之醇 (R5O1D)	步驟	產率	m.p. °C
18	H	H	Cl	H	-C(O)OCH(CH ₃) ₂	HOCH(CH ₃) ₂	A	80	301
26 ^(a)	H	H	Cl	H	-C(O)OCH(CH ₃)Et	HOCH(CH ₃)Et	A	40	287.8-289.5
27 ^(a)	H	H	Cl	H	-C(O)O(CH ₃) ₂ CH ₃	HO(CH ₃) ₂ CH ₃	A	60	259.5-261.1
28 ^(a)	H	H	Cl	H	-C(O)O(CH ₃) ₂ CH ₃	HO(CH ₃) ₂ CH ₃	A	61	272.6-273.3
29 ^(a)	H	H	Cl	H	-C(O)O(CH ₃) ₂ Ph	HO(CH ₃) ₂ Ph	A	56	227.6
30 ^(a)	H	H	Cl	H	-C(O)OCH ₂ CH(CH ₃) ₂	HOCH ₂ CH(CH ₃) ₂	A	76	282.7-283.6
31 ^(a)	H	H	Cl	H	-C(O)O(CH ₃) ₂ Ph	HO(CH ₃) ₂ Ph	A	87	225.6-227.5
32 ^(a)	H	H	Cl	H	-C(O)O(CH ₃) ₂ CH=CH ₂	HO(CH ₃) ₂ CH=CH ₂	A	62	225.9-251.3
33 ^(b)	H	H	Cl	H	-C(O)OCH ₂ cyclopropyl	HOCH ₂ cyclopropyl	B	57	269.4-269.6
34 ^(a)	H	H	Cl	H	-C(O)O(CH ₃) ₂ CH=CH ₂	HO(CH ₃) ₂ CH=CH ₂	A	75	231.3-233.4
35 ^(a)	H	H	Cl	H	-C(O)OCH(CH ₃) ₂ CH ₂ CH=CH ₂	HOCH(CH ₃) ₂ CH ₂ CH=CH ₂	A	55	242.9-244.1
36	H	H	Cl	H	-C(O)O(CH ₃) ₂ SCH ₃	HO(CH ₃) ₂ SCH ₃	C	63	230.9-233.1
37	H	H	Cl	H	-C(O)O(CH ₃) ₂ C(CH ₃)=CH ₂	HO(CH ₃) ₂ C(CH ₃)=CH ₂	C	22	234.9-236.2
38	H	H	Cl	H	-C(O)OCH ₃	HOCH ₃	C	73	302.6 dec.
39	H	H	Cl	H	-C(O)O(CH ₃) ₂ C≡CH	HO(CH ₃) ₂ C≡CH	C	21	255-255.6
40	H	H	Cl	H	-C(O)O(CH ₃) ₂ SCH ₃	HO(CH ₃) ₂ SCH ₃	C	60	212.9
41	H	H	Cl	H	-C(O)O(CH ₃) ₂ Cl	HO(CH ₃) ₂ Cl	C	26	228.9-229.6
42	H	H	Cl	H	-C(O)O(CH ₃) ₂ Cl	HO(CH ₃) ₂ Cl	C	30	254.9-255.1
43 ^(a)	H	H	Cl	H	-C(O)OCH ₂ Cl ₂	HOCH ₂ Cl ₂	C	23	249.1-256.4
44	H	H	Cl	H	-C(O)OCl ₂ C≡C ^{Ph}	HOCl ₂ C≡C ^{Ph}	C	24	231.0-233.1

- (a) 含少量(一般少於10%)相當的異丙基酯為雜質。
- (b) 含少量(少於10%)相當的乙酯起始物為雜質。
- (c) 0.2當量的二甲胺基吡啶(DMAP)也加至反應混合物。

五、發明說明 (62)

實例 45

7-氯-3-((第三-丁氧基)羰基甲基)吡啶並[3,4-c][1]苜氮雜
草-4,10(1H,9H)-二酮

對(E)-3-(8-氯-3-甲氧基-2,5-二酮基-2,5-二氫-1H-苯並[b]
氮雜草-4-基)丙烯酸第三-丁酯(依WO94/29275之實例44
所述製備,公告於1994年12月22日)(0.81克,2.2毫莫耳)
於甲醇(5毫升)之淤漿,經由注射器逐滴加入無水肼(0.14
克,4.5毫莫耳)。生成之淺黃色混合物立即變暗呈橘色。
在室溫下攪拌45分鐘後,反應混合物變成稠厚的黃橘色
淤漿,其可再攪拌18小時。反應混合物過濾生成固體,
可自乙醇中再結晶。回收極少量產物,且濾液濃縮並以矽
膠充填物利用乙酸乙酯:己烷(50:50)為溶離劑純化可生
成橘色油。此可在-10°C之乙醇中結晶18小時,過濾,並
在100°C下乾燥生成標題化合物(0.2克,25%,m.p. 226.5-
228.6°C)。

實例 46

7-氯-3-(羧甲基)吡啶並[3,4-c][1]苜氮雜草-4,10(1H,9H)-二酮
7-氯-3-((第三-丁氧基)羰基甲基)吡啶並[3,4-c][1]苜氮雜
草-4,10(1H,9H)-二酮(0.26克,0.72毫莫耳)於二氯甲烷(6
毫升)之混合物中,經由注射器加入三氟醋酸(6.38克,56
毫莫耳)。反應在室溫下攪拌30分鐘。反應混合物經由旋
轉蒸發濃縮以生成固體,其可自二甲替甲醯胺中再結晶,
並在100°C下乾燥生成標題化合物(0.14克,64%,m.p.
297.3-299.6°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 (63)

實例 47

7-氯-3-(乙氧羰基)-10-硫酮吡唑並[3,4-c][1]苜氮雜草-4(1H,9H)-酮

勞森氏試劑[(2,4-雙(4-甲氧基苯基)-1,3-二噻-2,4-二磷乙烷-2,4-二硫化物)](0.32克, 0.80毫莫耳)於無水甲苯(15毫升)在室溫下之懸浮液, 加入7-氯-3-(乙氧羰基)吡唑並[3,4-c][1]苜氮雜草-4,10(1H,9H)-二酮(0.51克, 1.59毫莫耳), 以一份加入。生成的淤漿加熱迴流1.5小時。反應混合物過濾以移去不溶物。濾液經由旋轉蒸發器濃縮以生成綠色油, 其以快速層析純化, 利用氯仿: 甲醇(9:1)為溶離劑。回收的黃綠色固體自甲醇中再結晶以生成標題化合物(0.44克, 82%, m.p. 248.0-252.6°C)。

實例 48

(a)

4-(4-氯-2-硝基苯基)-4-酮基-2-丁炔酸乙酯

對4-(4-氯-2-硝基苯基)-4-羥基-2-丁炔酸乙酯(7.46克, 26.3毫莫耳)於二氯甲烷(350毫升)之溶液, 在冰浴中冷卻再加二氧化錳(26.2克, 301.3毫莫耳)。反應混合物攪拌20分鐘, 再令其加溫至室溫。反應混合物在室溫下攪拌130分鐘, 再經由CELITE™盤過濾二次。濾液以快速層析純化, 在矽膠上(195克)並以二氯甲烷溶離可生成3.80克(51%)的標題化合物, 呈微棕橘色油。

(b)

4-(4-氯-2-硝基苜醯基)-1H-1,2,3-三唑-5-羧酸乙酯

五、發明說明(64)

4-(4-氯-2-硝基苯基)-4-酮基-2-丁炔酸乙酯(3.75克, 13.31毫莫耳)於二甲替甲醯胺(20毫升)之溶液, 逐滴加至 NaN_3 (901毫克, 13.86毫莫耳)於二甲替甲醯胺(20毫升)之冰冷溶液中。反應混合物在冰浴溫度下攪拌3.5小時, 溶劑再於真空下(0.3托耳)移去一夜。棕色固體殘留物懸浮於水中(400毫升), 再以濃鹽酸(2毫升)酸化至pH 1。混合物以乙醚萃取(2 x 400毫升), 且萃取物混合, 以1 N HCl (100毫升)洗滌, 於 MgSO_4 上乾燥, 過濾再於真空下濃縮(0.4托耳)以生成3.96克(92%)粗製的標題化合物, 呈微棕橘色固體。粗製產物自迴流的甲苯(100毫升)中再結晶, 以生成1.98克(46%)標題化合物, 呈淡微綠褐色板狀。

(c)

4-(4-氯-2-胺基苄醯基)-1H-1,2,3-三唑-5-羧酸乙酯

PtO_2 (541.6毫克)於乙醇(50毫升)之懸浮液, 在PARR™氫化器中以氫壓力下(40 psi)震盪19小時。4-(4-氯-2-硝基苄醯基)-1H-1,2,3-三唑-5-羧酸乙酯(1.014克, 3.124毫莫耳)於氯仿(10毫升)/乙醇(200毫升)之溶液再加至反應混合物中, 並於51 psi下之PARR™氫化器中繼續震盪。3小時後, 反應混合物經由CELITE™盤過濾, 以乙醇洗滌。濾液在真空下(0.3托耳)濃縮可生成0.998克(108%)粗製的標題化合物, 呈淺黃色泡沫。

(d)

7-氯-1,2,3-三唑並[4,5-c][1]苄氮雜草-4,10(1H,9H)-二酮

五、發明說明 (65)

四氫呋喃(15毫升)，4-(4-氯-2-胺基苄醯基)-1H-1,2,3-三唑-5-羧酸乙酯(844.1毫克，2.86毫莫耳)及第三-丁氧化鉀(917毫克，8.17毫莫耳)之混合物，在50-55°C之氫下攪拌75分鐘。加入額外的四氫呋喃(15毫升)，並再繼續攪拌3.5小時。反應混合物加醋酸驟冷(500微升，0.73毫莫耳)，再加水(25毫升)，再於室溫下攪拌一夜。產物以過濾收集，以水洗(10毫升)再以乙醚洗(5毫升)於真空(0.2托耳)及60°C下乾燥後可生成228.9毫克(30%)的粗製標題化合物，呈淺褐色粉末。濾液再過濾以生成額外的174.1毫克(24%)的標題化合物。標題化合物(194.5毫克)之純化係先將化合物溶於飽和的NaHCO₃水溶液(1.0毫升)，飽和的Na₂CO₃水溶液(1.0毫升)及水(100毫升)混合物中，並伴以加熱(60°C)及音波震盪，再以3 N HCl酸化熱混合物至pH值約2。以過濾收集所形成之白色沈澱物，於真空下(0.3托耳)及60°C下乾燥以生成154.1毫克(21.6%)標題化合物，m.p. 385-388°C。

實例49

(a)

4-(5-氯-2-硝基苄基)-4-羥基-2-丁炔酸乙酯

對丙炔酸乙酯(4.05毫升，40毫莫耳)於四氫呋喃(125毫升)，在-78°C及氮氣下加入正丁基鋰(2.5毫升，40毫莫耳，1.6 M於己烷)。反應混合物在約-70°C下攪拌0.5小時，再加2-硝基-5-氯-苄醛(6.75克，36.4毫莫耳)，逐滴加入。反應混合物在-78°C下攪拌0.25小時，加溫至-60

五、發明說明 (66)

°C，以冰醋酸(5毫升)驟冷，再加溫至室溫。反應混合物分配於乙醚(250毫升)及水(250毫升)之間。分層，有機層以鹽水(250毫升)洗再於Na₂SO₄上乾燥。混合物過濾，且濾液真空濃縮。殘留物以快速層析純化，以己烷/乙酸乙酯(4:1)溶離可生成6.12克(59%)標題化合物，呈黃油狀，其靜置可固化。

(b)

4-(5-氯-2-硝基苯基)-4-酮基-2-丁炔酸乙酯

依循實質上類似實例48(a)之步驟，標題化合物(2.28克，38%)可得自4-(5-氯-2-硝基苯基)-4-羥基-2-丁炔酸乙酯(6.12克，21.6毫莫耳)，MnO₂(24.0克，276毫莫耳)及CH₂Cl₂(350毫升)。標題化合物以快速層析純化，並以己烷：乙酸乙酯(4:1)溶離。

(c)

4-(5-氯-2-硝基苄醯基)-1H-1,2,3-三唑-5-羧酸乙酯

依循實例48(b)所述類似步驟，標題化合物(1.474克，69%呈摻白色粉末)可得自4-(5-氯-2-硝基苯基)-4-酮基-2-丁炔酸乙酯(1.85克，6.6毫莫耳)，NaN₃(0.45克，6.9毫莫耳)及二甲替甲醯胺(60毫升)。標題化合物可自熱己烷：乙酸乙酯(2:1，50毫升)中再結晶而純化。

(d)

4-(5-氯-2-胺基苄醯基)-1H-1,2,3-二唑-5-羧酸乙酯

依循實質上類似實例48(c)之步驟，標題化合物(0.211克，粗製)可得自4-(5-氯-2-硝基苄醯基)-1H-1,2,3-三唑-5-

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (67)

羧酸乙酯 (0.19 克, 0.6 毫莫耳), PtO_2 (0.10 克), 乙醇 (65 毫升) 及氯仿 (5 毫升)。

(e)

6-氯-1,2,3-三唑並[4,5-c][1]苄氮雜草-4,10(1H,9H)-二酮

依循實質上類似實例 48(d) 之步驟, 標題化合物 (0.304 克, 59%, m.p. $>250^\circ\text{C}$, 呈摻白色粉末) 可得自 (於 80°C 下真空乾燥後) 4-(5-氯-2-胺基-苄醯基)-1H-1,2,3-三唑-5-羧酸乙酯 (0.61 克, 2.1 毫莫耳), 第三-丁氧化鉀 (0.673 克, 6.0 毫莫耳) 及四氫呋喃 (30 毫升)。

實例 50

(a)

4-(6-氯-2-硝基苄基)-4-羥基-2-丁炔酸乙酯

依循實質上類似實例 49(a) 之步驟, 標題化合物 (6.44 克, 76% 棕紅色油), 在以快速層析純化及己烷/乙酸乙酯 (5:1 至 3:1) 溶離後, 可得自丙炔酸乙酯 (3.3 毫升, 33 毫莫耳), 四氫呋喃 (130 毫升), 正丁基鋰 (21 毫升, 33 毫莫耳, 1.6 M 於己烷) 及 2-硝基-6-氯苄醛 (5.6 克, 30 毫莫耳)。

(b)

4-(6-氯-2-硝基苄基)-4-酮基-2-丁炔酸乙酯

依循實質上類似實例 49(b) 之步驟, 標題化合物 (4.36 克, 68% 黃油狀) 在以快速層析純化及己烷: 乙酸乙酯 (3:1) 溶離後可得自 4-(6-氯-2-硝基苄基)-4-羥基-2-丁炔酸乙酯 (6.44 克, 22.0 毫耳), MnO_2 (23.7 克, 273 毫莫耳) 及

五、發明說明(68)

二氯甲烷(360毫升)。

(c)

4-(6-氯-2-硝基苄醯基)-1H-1,2,3-三唑-5-羧酸乙酯

依循類似實例49(c)之步驟，標題化合物(3.79克，87%，橘色固體)可得自4-(6-氯-2-硝基苄基)-4-酮基-2-丁炔酸乙酯(3.8克，13.5毫莫耳)，NaN₃(0.92克，14.2毫莫耳)及二甲替甲醯胺(100毫升)。

(d)

4-(6-氯-2-胺基苄醯基)-1H-1,2,3-三唑-5-羧酸乙酯

依循實質上類似實例49(d)之步驟，標題化合物(0.7823克，86%，黃色粉末)以快速層析純化及甲苯/甲酚/CH₃CO₂H(80:20:1)溶離，再以己烷：乙醚(1:1，30毫升)研磨後，可得自4-(6-氯-2-硝基苄醯基)-1H-1,2,3-三唑-5-羧酸乙酯(1.0克，3.1毫莫耳)，PtO₂(0.5克)及乙醇(290毫升)。

(e)

5-氯-1,2,3-三唑並[4,5-c][1]苄氮雜草-4,10(1H,9H)-二酮

對第三-丁氧鉀(0.91克，8.1毫莫耳)於四氫呋喃(25毫升)之溶液，在室溫及氮氣下加入4-(6-9氯-2-胺基苄醯基)-1H-1,2,3-三唑-5-羧酸乙酯(0.7823克，2.7毫莫耳)於四氫呋喃(25毫升)。反應混合物攪拌2小時，再以醋酸(2毫升)驟冷。反應混合物之pH值加濃鹽酸調整至約2，且所形成的固體的過濾收集(酸性濾液留下待用)。固體溶於水中，水層再以乙酸乙酯萃取。有機層於真空下濃縮，如此

五、發明說明 (69)

得到的殘留物與酸性濾液混合。此混合物再以水層研磨，且所形成之棕色固體以過濾收集，再以水(2 x 10 毫升)及己烷(2 x 10 毫升)洗滌。固體自熱乙酸乙酯中再結晶，生成 0.059 克(9%)標題化合物，呈淺褐色粉末，m.p. >250 °C。

實例 51

依循藥學技藝中熟知之傳統步驟，製備以下含有式 I 化合物之代表性藥學劑型。

(a) 錠劑

	<u>毫克/錠</u>
式 I 化合物.....	50.0
甘露醇，USP.....	223.75
Croscarmellose sodium.....	6.0
玉米澱粉.....	15.0
羥丙基甲基纖維素(HPMC)，USP.....	2.25
硬脂酸鎂.....	3.0

(b) 膠囊劑

	<u>毫克/膠囊</u>
式 I 化合物.....	10.0
甘露醇，USP.....	488.5
Croscarmellose sodium.....	15.0
硬脂酸鎂.....	1.5

(c) 注射劑

供靜脈內投藥之無菌水溶液，可由式 I 化合物溶於含有

(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

五、發明說明 (70)

經丙基甲基纖維素 (0.5% wt%) 及 Tween 80 (0.1% wt%) 之蒸餾水中而製備。

項發現本發明代表性實例之化合物具有珍貴的藥學特性。特言之，其可作用如刺激性胺基酸，如穀胺醯胺，作用在 NMDA 受體複合物時作用之拮抗劑。因此，本發明化合物可用於治療神經學失調症，即中風及 / 或其他神經退化性失調症，如低血糖症，腦性麻痺，暫時腦絕血性侵犯，產間窒息，癲癇，精神病，亨丁頓氏舞蹈症，肌萎縮性側索硬化，阿滋海默爾氏病，巴金森氏病，橄欖體橋腦小腦萎縮，病毒誘生之神經退化，如後天免疫缺失徵候群，及其相關之癡呆，缺氧，如甲於溺水，脊柱及腦外傷，外來神經毒素之中毒，及慢性疼痛，可預防藥物及酒精戒斷徵候群，及可抑制對阿片類鎮痛劑之耐性及依賴性。

本發明的化合物特別可用於減低神經退化作用，如由中風所誘生的及其可造成的相關功能性破壞。

利用本發明化合物處理可以是治療性補救或治療，因可在絕血事件後投予本發明化合物，以減輕此事件之作用。處理也可以是預防疾病或預料的，係可能會發生絕血事件之預先投予本發明化合物，如有中風傾向之病人。

本發明化合物代表性實例之藥理特性，可用以下傳統的試管內及活體內生物學試驗步驟一種以上明示。

試管內步驟

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (71)

[³H]-甘胺酸結合分析法

於 [³H]-甘胺酸結合分析法中，自成年的(約250克)公的 Sprague-Dawley 大鼠中製備神經元胞突接合膜。新鮮解剖的皮質及海馬於0.32 M 葡萄糖中勻漿之(110毫克/毫升)。以離心(1000 x g, 10分鐘)分離出胞突體，上清液使成團塊(20,000 x g, 20分鐘)再懸浮於二次蒸餾水中。懸浮液在8000 x g下離心20分鐘。生成的上清液及血液黃層洗二次(48,000 x g, 10分鐘，再懸浮於二次去離子水中)。最終的團塊快速冷凍(乾冰/乙醇浴)於二次去離子水中，再貯於-70°C下。

於實驗日，經解凍的胞突接合膜以 Brinkmann Polytron (TM, Brinkmann Instruments, Westbury, N.Y.) 組織勻漿機勻漿於50 mM 叁(羥甲基)胺基甲烷檸檬酸鹽，pH 7.1中。膜與0.04% Sufact-AMPS X 100 (TM, Pierce, Rockford, IL) 培育於緩衝溶液，37°C下20分鐘，再以離心洗6次(48,000 x g, 10分鐘)並再懸浮於緩衝溶液中。最終的團塊在200毫克濕重/毫升緩衝溶液下勻漿之以行結合分析。

當使 [³H]-甘胺酸在N-甲基-D-天冬胺酸受體上結合，20 nM [³H]-甘胺酸(40-60 Ci/毫莫耳，New England Nuclear, Boston, MA)與懸浮在50 mM 叁(羥甲基)胺基甲烷檸檬酸鹽，pH 7.1之膜，在4°C下共培育30分鐘。使用1 mM甘胺酸未定義非特異的結合。經結合的 [³H]-甘胺酸分離自由，利用 Brandel (Biomedical Research and Development Laboratories, Gaithersburg, MD) 細胞回收器，於玻璃纖維濾膜上真空過

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (72)

濾 (Whatman GF/B 來自 Brandel, Gaithersburg, MD), 其並預先浸泡於 0.025% 聚乙二醇中。留在玻璃纖維濾膜上的樣品, 以共 2.5 毫升的冰冷緩衝溶液潤洗 3 次。以液體閃爍計數估計放射活性。自數據之對數-對數轉形最小平方回歸中可得 IC_{50} 值。

實例 1(e), 2-19, 20(c), 21(c), 22(c), 23(e), 24, 25(g), 26-47, 48(d), 49(e) 及 50(e) 化合物於 $[^3H]$ -甘胺酸結合分析法中測試, 且發現 IC_{50} 值之範圍在約 $0.01 \mu M$ 至約 $100 \mu M$ 。例如, 實例 18, 27 及 28 之化合物, IC_{50} 值分別為 $0.064 \mu M$, $0.229 \mu M$ 及 $0.027 \mu M$ 。

活體內步驟

沙鼠絕血模式

成年雌性蒙古種沙鼠 (50-70 克), 以 2-3% 氟烷麻醉。曝出頸部二側共同之頸動脈, 並以微動脈瘤夾閉鎖。10 分鐘後 (除非另有指示), 夾子移走, 血流經過頸動脈恢復原狀再縫合皮膚。受試代合物於閉鎖前及後均於腹膜內投藥, 如在頸動脈閉鎖前 45 分及後 5 分鐘時。偽操作的動物以相同方式處理, 除了動脈並未夾住之外。在閉鎖後第一天 (24 小時) 記錄大體之行爲觀察及運動活性達 2 小時。4 天後, 個體犧牲 (去頸法), 移出腦部, 固定, 切片並以蘇木素/嗜伊紅及結晶紫染色。

腦切片利用以下評分等級, 如海馬中神經原傷害程度評定之:

0 = 未受損, 正常

五、發明說明 (73)

- 1 = 略受損 (達 25%) 限於 CA / 下腳邊緣
- 2 = 中度損害 (達 50%) - 明顯損害，限於 CA1 範圍一半以下
- 3 = 顯著損害 (達 75%) - 涉及大於 CA1 範圍的一半
- 4 = 傷害延伸超過 CA1 範圍

各自腦中評估切片 (7 微米)。通常可注意到有不對稱的傷害，且評定等級為二側之平均計分。記錄各組之平均腦損害評定分數，且經藥物處理組之受損分數與空白組以 Wilcoxon-Rank 綜合測試比較。結果以由特定劑量及給藥療程所提供之神經保護作用百分率報告之。

由實例 48(d) 化合物來說明在沙鼠絕血模式中本發明化合物之個體試驗結果，頃發現其當以腹膜內 (ip) 在 20 毫克 / 公斤體重劑量下投藥二次時 (閉鎖前及之後)，其可提供 77% 神經保護作用。

大鼠中腦動脈試驗

公的 SHR 大鼠，重 280-320 克可用於這些研究中。方法中使用如 Brint et al (1988) 所述之持久中腦動脈 (MCA) 閉鎖法。簡言之，焦點絕血由左頸動脈先閉鎖而產生，再來是在鼻裂上方之中腦動脈。閉鎖後，藥物經由頸靜脈導管於靜脈內投藥。於 MCA / 頸動脈閉鎖後 24 小時，動物犧牲並快速移出其腦子。利用切片機切出厚 1 毫米之冠狀切片，並以 2,3,5-三苯基-2H-四銻化氫 (TTC) 染料染色之。染色後，壞血組織可與完整的腦很容易地區別，且可在影像分析儀上找出梗塞皮質區域。以影像分析儀定量出各切片之梗塞體積，且總梗塞體積以程式估計，其係總和所有的

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

原

五、發明說明 (74)

間隔體積。見 S. Brint et al. J. Cerebral Blood Flow 8:474-475 (1988)。以 Student's t-試驗分析賦形劑對照組及藥物處理之動物組間，絕血損害體積差異之統計分析。結果以梗塞體積變化百分率(%)表示，且以動物之平均值表示。

由實例 18 化合物來說明在大鼠腦動脈試驗中，本發明化合物之個別試驗結果，頃發現其當以 10 毫克/公斤/小時之劑量靜脈內投予 4 小時時，梗塞體積有 -19% 變化。

大鼠紅核試驗

此試驗目的是決定靜脈內投予甘胺酸拮抗劑，對於紅核細胞 NMDA-誘生之刺激性反應上之影響。HA-966 (外消旋物) 及 CGP 37849 為參考用藥，其已示出在此試驗中具有活性 (ID₅₀ 分別為 7.9 及 1.7 毫克/公斤，i.v.)。

紅核試驗之步驟如下。大鼠以水合氯醛 (400 毫克/公斤，ip) 麻醉，股靜脈再插管以行 i.v. 藥物投予。在紅核上立體地定位有 5 腔之微量吸量管。典型而言，5 腔中 3 至 4 者充填如下：記錄用腔有 2M 檸檬酸鉀，平衡的腔有 4M NaCl，藥物腔 25mM NMDA，另一藥物腔為 2.5mM 使君子胺酸 (QA 僅用於選擇性研究)。NMDA 以噴出水流離子電滲地施用，其依各別個體紅核細胞之敏感性作調整。NMDA 在繼續下循環 (通常 30-60 秒開，60-120 秒關)，且記錄在各期間細胞之激發率。一旦確立細胞之基礎激發率，再 i.v. 投予受試藥物。可再自記錄及大略的累積數據中定性及定量評估紅核細胞上藥物對於 NMDA-誘生之刺激反應之抑制作用，且結果以 ID₅₀ 值表示 (按毫克/公斤受

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (75)

試藥物計，會引起50%抑制作用之劑量)。

本發明化合物在大鼠紅核試驗之個別試驗結果，以實例1(e)，8，13，17-19，23(e)，26-28，30，32，34，36，38-40，42及47化合物來說明，其項發現 IC_{50} 值在約3.0毫克/公斤至約100毫克/公斤範圍。例如，實例18，27及28化合物項發現 ID_{50} 值分別為3.5，5.7及4.6毫克/公斤。

本發明化合物通常投予的病人包括有哺乳動物，如人類，但亦不限於此。精藝者應明白，依據本發明的化合物可與其他的治療或預防性作用物及/或與之無醫學配合禁忌之藥物共同投予。

本發明化合物可製備以供藥用，利用技藝中熟知之傳統藥學步驟，即調和藥學組成物，其中含有本發明之化合物或其藥學上可接受的鹽，加上一種以上藥學上可接受之載劑，佐劑，稀釋劑或賦形劑，可供口服呈固體或液體型式，腸外投藥，局部投藥，經直腸投藥，或氣霧劑吸入性投藥等等。

供口服之固體組成物包括有壓製錠，丸劑，散劑及顆粒劑。於此固體組成中，活性化合物與至少一種惰性稀釋劑摻和，如澱粉，碳酸鈣，蔗糖或乳糖。組成物也可含有額外的物質，如潤滑劑，如硬脂酸鎂，滑石等。

供口服之液體組成物包括藥學上可接受之乳劑，溶液劑，懸液劑，糖漿劑及醃劑，含有技藝中常用之惰性稀釋劑，如水及液體石蠟。除了惰性稀釋劑外，此組成物也可

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (76)

含有佐劑，如沾濕劑及助懸劑，及甜味劑，香料，芳香劑及保藏劑。依據本發明，供口服之化合物也包括可吸收物質之膠囊劑，如明膠，含有該活性組份加或不加稀釋劑或賦形劑。

依據本發明之腸外投予製劑包括無菌的水性，水性-有機，及有機溶液劑，懸液劑及乳劑。有機溶劑或懸浮介質之實例有丙二醇，聚乙二醇，植物油如橄欖油，及可注射之有機酯，如油酸乙酯。這些組成物也可含有佐劑如穩定劑，保藏劑，沾濕劑，乳化劑及分散劑。

依據本發明供局部投藥或氣霧劑吸入投藥之製劑包括將本發明化合物溶解或懸浮在藥學上可接受之溶媒中，如水，醇水，甘油，油溶液或油-水乳劑等。

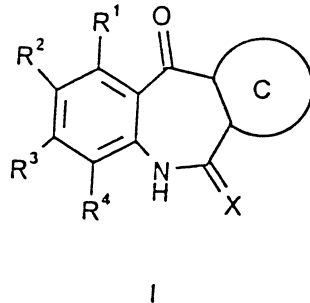
依據本發明供經直腸投藥之製劑包括栓劑，利用適合的載劑所製備，如可可油酯，硬化油類，甘油酯或飽和的脂肪酸等。

若欲求時，本發明化合物可進一步納入緩慢釋出或對準目標之遞送系中，如聚合物基質，脂質體及微小球。

於此組成物中活性組份之百分率可予以變化，只要可獲得適合的劑量即可。投予至特定病人之劑量可依醫師利用以下準則之判斷而變化。投藥路徑，治療期，病人體型大小及身體狀況，活性組份效力及病人對彼之反應。因此活性組份之有效劑量可在醫師考慮所有的準則後容易地決定，且考量對病人利益之最佳判斷。一般而言，本發明化合物投予之劑量範圍在約0.01至約100毫克/公斤體重範圍。

四、中文發明摘要 (發明之名稱： 吡咯苄氮雜萘衍生物及其組合物與使用方法)

本發明是有關式I之吡咯苄氮雜萘衍生物

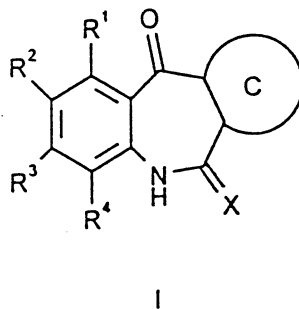


其中：

X 是 O 或 S；R¹，R²，R³ 及 R⁴ 獨立地為氫，全氟低碳烷基，鹵，硝基或氰基；且 C 加上與之粘附之碳原子形成 5-員芳族雜環；以及有關含彼之藥學組成物及利用彼治療神經學失調症之方法。

英文發明摘要 (發明之名稱： "AZOLOBENZAZEPINE DERIVATIVES AND COMPOSITIONS AND METHOD OF USE THEREOF")

The invention relates to azolobenzazepine derivatives of the formula I:



wherein:

X is O or S; R¹, R², R³ and R⁴ are independently hydrogen, perfluorolower-alkyl, halogen, nitro or cyano; and C together

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

裝

訂

四、中文發明摘要(發明之名稱:)

英文發明摘要(發明之名稱:)

with the carbon atoms to which it is attached forms a 5-membered aromatic heterocycle, to pharmaceutical compositions containing them and to methods for the treatment of neurological disorders utilizing them.

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

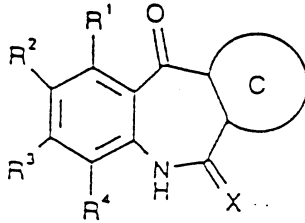
裝

訂

錄

六、申請專利範圍

1. 一種式 I 化合物

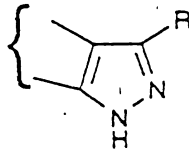


其中：

X 是 O 或 S；

R¹，R²，R³ 及 R⁴ 獨立地為氫或鹵素；且

C 加上與之粘附之碳原子形成下式之 5-員芳族雜環



或其互變異構物，其中：

R 係選自甲醯基、苯基、低碳-烷氧基-羰基-低碳-烷基、羧基-低碳-烷基、三氟甲基；或

R 是 -C(O)OR⁵，其中 R⁵ 係選自氫，低碳-烷基，低碳-烯基，低碳-炔基，環烷基-低碳-烷基，苯基，苯基-低碳-烷基，苯基-低碳-炔基，低碳-烷硫基-低碳-烷基，鹵-低碳-烷基，三氟甲基-低碳-烷基，低碳-烷氧基-低碳-烷基，羧基-低碳-烷基，低碳-烷胺基，環烷胺基，及苯基-低碳-烷胺基；或

R 是 -C(O)NR⁶R⁷，其中 R⁶ 及 R⁷ 加上與之連接之氮

六、申請專利範圍

原子一起形成嗎福啉基；

或其鹼性成員之藥學上可接受的酸加成鹽；或其酸性成員之藥學上可接受之鹼加成鹽。

2. 根據申請專利範圍第1項之化合物，其中R是

-C(O)OR⁵ (其中R⁵是氫，低碳-烷基，低碳-烯基，低碳-炔基，環烷基-低碳-烷基，苯基，苯基-低碳-烷基，苯基-低碳-炔基，低碳-烷硫基-低碳-烷基，鹵-低碳-烷基，三氟甲基-低碳-烷基，低碳-烷基-胺基，環烷胺基，或苯基-低碳-烷胺基)，-C(O)NR⁶R⁷ (其中R⁶及R⁷加上與之連接的氮原子一起形成嗎福啉基)，甲醯基，苯基，低碳-烷氧羰基-低碳-烷基，羧基-低碳-烷基，或三氟甲基。

3. 根據申請專利範圍第2項之化合物，其中R是-C(O)OR⁵ (其中R⁵是氫、甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、第二-丁基、異丁基、2-丙烯基、3-丁烯基、1-甲基-3-丁烯基、3-甲基-3-丁烯基、4-戊烯基、3-丁炔基、環丙基甲基、苯基、苯基甲基、苯基乙基、苯基丙基、3-苯基-2-丙炔基、甲基硫乙基、甲基硫丙基、氯乙基、氯丙基、2,2,2-三氟乙基、異丙胺基、環己胺基、第三-丁胺基、苯基甲胺基)，-C(O)NR⁶R⁷ (其中R⁶與R⁷加上與之連接的氮原子一起形成嗎福啉基)，甲醯基、苯基、三氟甲基、第三-丁氧羰基甲基或羧甲基。

4. 根據申請專利範圍第3項之化合物，其中R¹，R²，R³

六、申請專利範圍

或R⁴之一是氯且其他為氫。

5. 根據申請專利範圍第4項之化合物，其係選自下列之群者：

7-氯-3-(羧基)吡唑並[3,4-c][1]苜氮雜草-4,10(1H,9H)-二酮，

7-氯-3-三氟甲基吡唑並[3,4-c][1]苜氮雜草-4,10-(1H,9H)-二酮，

3-甲氧羰基-7-氯吡唑並[3,4-c][1]苜氮雜草-4,10-(1H,9H)-二酮，

7-氯-3-(乙氧羰基)吡唑並[3,4-c][1]苜氮雜草-4,10-(1H,9H)-二酮，

3-丙氧羰基-7-氯吡唑並[3,4-c][1]苜氮雜草-4,10-(1H,9H)-二酮，

7-氯-3-(2-丙烯氧基羰基)吡唑並[3,4-c][1]苜氮雜草-4,10-(1H,9H)-二酮，

7-氯-3-(異丙氧基羰基)吡唑並[3,4-c][1]苜氮雜草-4,10-(1H,9H)-二酮，

3-丁氧羰基-7-氯吡唑並[3,4-c][1]苜氮雜草-4,10-(1H,9H)-二酮，

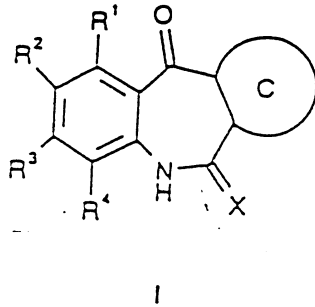
3-(3-丁烯氧基羰基)-7-氯吡唑並[3,4-c][1]苜氮雜草-4,10(1H,9H)-二酮，及

3-(3-丁炔氧基羰基)-7-氯吡唑並[3,4-c][1]苜氮雜草-4,10(1H,9H)-二酮；

或其藥學上可接受的鹽。

六、申請專利範圍

6. 一種治療神經學失調症之醫藥組合物，其包括有效劑量之式I化合物

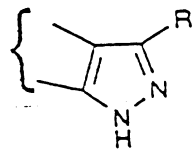


其中：

X是O或S；

R¹，R²，R³及R⁴為獨立的氫或鹵素；且

C加上與之粘附之碳原子形成下式之5-員芳族雜環

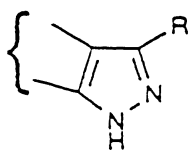


或其互變異構物，其中R是-C(O)OR⁵（其中R⁵是氫，低碳-烷基，低碳-烯基，低碳-炔基，環烷基-低碳-烷基，苯基，苯基-低碳-烷基，苯基-低碳-炔基，低碳-烷硫基-低碳-烷基，鹵-低碳-烷基，三氟甲基-低碳-烷基，低碳-烷氧基-低碳-烷基，羧基-低碳-烷基，低碳-烷胺基，環烷胺基，或苯基-低碳-烷胺基），-C(O)NR⁶R⁷（其中R⁶及R⁷加上與之連接氮原子一起形成嗎福啉基），甲醯基，苯基，低碳-烷氧羰基-低碳-烷基，羧基-低碳-烷基，或三氟甲基；

六、申請專利範圍

或其鹼性成員在藥學上可接受的酸加成鹽；或其酸性成員藥學上可接受之鹼加成鹽。

7. 根據申請專利範圍第6項之醫藥組合物，其中C加上與之粘附的碳原子形成下式的5-員芳族雜環



或其互變異構物。

8. 根據申請專利範圍第7項之醫藥組合物，其中R是- $C(O)OR^5$ (其中 R^5 是氫，低碳-烷基，低碳-烯基，低碳-炔基，環烷基-低碳-烷基，苯基，苯基-低碳-烷基，苯基-低碳-炔基，低碳-烷硫基-低碳-烷基，鹵-低碳-烷基，三氟甲基-低碳-烷基，低碳-烷胺基，環烷胺基，或苯基-低碳-烷胺基)，- $C(O)NR^6R^7$ (其中 R^6 及 R^7 加上與之粘附的氮原子一起形成嗎福啉基)，甲醯基，苯基，低碳-烷氧羰基-低碳-烷基，羧基-低碳-烷基，或三氟甲基。
9. 根據申請專利範圍第8項之醫藥組合物，其中R是- $C(O)OR^5$ (其中 R^5 是氫、甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、第二-丁基、異丁基、2-丙烯基、3-丁烯基、1-甲基-3-丁烯基、3-甲基-3-丁烯基、4-戊烯基、3-丁炔基、環丙基甲基、苯基、苯基甲基、苯基乙基、苯基丙基、3-苯基-2-丙炔基、甲基硫乙基、甲

六、申請專利範圍

基硫丙基、氯乙基、氯丙基、2,2,2-三氟乙基、異丙胺基、環己胺基、第三-丁胺基、苯基甲胺基)，-C(O)NR⁶R⁷(其中R⁶與R⁷加上與之連接的氮原子一起形成嗎福啉基)，甲醯基、苯基、三氟甲基、第三-丁氧羰基甲基或羧甲基。

10. 根據申請專利範圍第9項之醫藥組合物，其中R¹，R²，R³或R⁴之一是氯，且其他的是氫。

11. 根據申請專利範圍第10項之醫藥組合物，其中化合物選自下列之群者：

7-氯-3-(羧基)吡唑並[3,4-c][1]苜氮雜草-4,10(1H,9H)-二酮，

7-氯-3-三氟甲基吡唑並[3,4-c][1]苜氮雜草-4,10-(1H,9H)-二酮，

3-甲氧羰基-7-氯吡唑並[3,4-c][1]苜氮雜草-4,10-(1H,9H)-二酮，

7-氯-3-(乙氧羰基)吡唑並[3,4-c][1]苜氮雜草-4,10-(1H,9H)-二酮，

3-丙氧羰基-7-氯吡唑並[3,4-c][1]苜氮雜草-4,10-(1H,9H)-二酮，

7-氯-3-(2-丙烯氧羰基)吡唑並[3,4-c][1]苜氮雜草-4,10-(1H,9H)-二酮，

7-氯-3-(異丙氧羰基)吡唑並[3,4-c][1]苜氮雜草-4,10-(1H,9H)-二酮，

3-丁氧羰基-7-氯吡唑並[3,4-c][1]苜氮雜草-4,10-

六、申請專利範圍

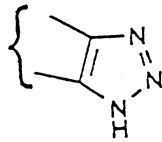
(1H, 9H)-二酮，

3-(3-丁烯氧羰基)-7-氯吡唑並[3,4-c][1]苄氮雜
草-4,10-(1H,9H)-二酮，及

3-(3-丁炔氧羰基)-7-氯吡唑並[3,4-c][1]苄氮雜
草-4,10(1H,9H)-二酮；

或其藥學上可接受的鹽。

12. 根據申請專利範圍第6項之醫藥組合物，其中C加上與
之粘附的碳原子形成5-員芳族之下式雜環



或其互變異構物。

13. 根據申請專利範圍第12項之醫藥組合物，其中R¹，
R²，R³或R⁴之一是氯，且其他的是氫。
14. 根據申請專利範圍第13項之醫藥組合物，其中化合物
係選自下列之群者：

7-氯-1,2,3-三唑並[4,5-c][1]苄氮雜草-
4,10(1H,9H)-二酮；

6-氯-1,2,3-三唑並[4,5-c][1]苄氮雜草-
4,10(1H,9H)-二酮；及

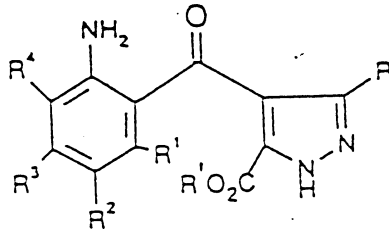
5-氯-1,2,3-三唑並[4,5-c][1]苄氮雜草-
4,10(1H,9H)-二酮；

或其藥學上可接受的鹽。

六、申請專利範圍

15. 根據申請專利範圍第6項之醫藥組合物，其中該神經學失調症是中風。
16. 根據申請專利範圍第6項之醫藥組合物，其中該式I化合物係加上藥學上可接受之載劑，佐劑，稀釋劑或溶媒。
17. 一種製備根據申請專利範圍第1項化合物之方法，該方法包括：

將式II化合物



II

其中R如申請專利範圍第1項所定義，且R'是低碳-烷基，以銨鹽，2-羥基吡啶，或鹼處理；該處理係在一有機溶劑中，如甲苯，於室溫至所用溶劑之沸點的溫度範圍內，爾後移出該有機溶劑並於約160°C至約170°C的溫度範圍內加熱殘留物，以製備式I化合物，其中C是吡啶環。