

(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
 瑞典 1997年9月18日 9703374 - 0 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)

發明範圍

本發明係有關包含選擇性 5-HT_{1A} 受體拮抗劑，更明確言之(R)-5-胺甲醯基-8-氟-3-N,N 二取代-胺基-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃，及選擇性 h5-HT_{1B} 受體拮抗劑或部份激動劑，更明確言之經六氧吡啶基或六氫吡啶基取代之 1,2,3,4-四氫茶或 3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃衍生物之組合之產物，其中各成份係呈游離鹼、溶劑化物或其醫藥上可接受之鹽型。本發明亦有關一種製備本發明組合之方法，含組合醫藥調配物及該組合以共同投藥或分開投藥方式於改善治療情感性病徵如：抑鬱症、焦慮症、強迫觀念及強迫行為病徵(OCD)，等等上之用途。

發明背景

目前的抗抑鬱劑通常需服用 2 至 4 週方可達到其完全臨床效果。反之，副作用却立即出現。因此作用開始較慢之抗抑鬱劑會使患者有一段經驗副作用之脆弱期，但未得到藥物之醫療效果。治療的醫師經常必須在這段期間內說服患者繼續接受治療。此外，由於開始作用之速度漸進，因此自殺患者可能在未完全扭轉症狀之前，就再度有自殺動機，而引領他走向窗口自殺，且經常需住院治療，作用開始快速之抗抑鬱劑不僅由於症狀迅速減輕而有利，而且更容易被患者及醫師接受，而且減少住院之需求及時間。要治療其他情感性病徵如：焦慮症及 OCD 時，亦需要相同長時間方可達到完全臨床效果。

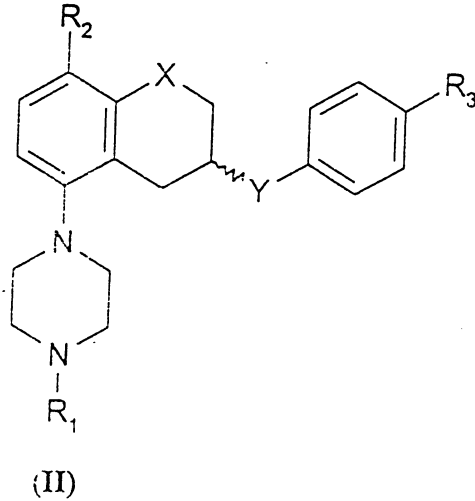
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明(3)

擇性 $h5-HT_{1B}$ 拮抗劑或部份激動劑



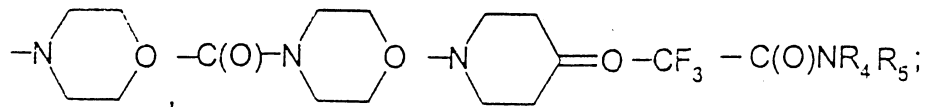
其中 X 為 CH_2 ，O；

Y 為 CONH，NHCO；

R_1 為 H， C_1-C_6 烷基， C_3-C_6 環烷基；

R_2 為 H， C_1-C_6 烷基， C_1-C_6 烷氧基，鹵素；

R_3 為



R_4 與 R_5 分別為 H 或 C_1-C_4 烷基，

其係呈消旋物，R-對映異構物或S-對映異構物，且該成份(a)與(b)係呈游離鹼，溶劑化物(以水合物較佳)，或其醫藥上可接受之鹽型，該組合之作用開始較快，且結果提供患者更有效之治療。

本發明組合中，可採用下列 $5-HT_{1A}$ 拮抗劑作為成份(a)：

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明(4)

(R)-3-(N-環戊基-N-正丙胺基)-8-氟-5-甲基胺甲醯基-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃，

(R)-8-氟-3-(N-異丙基-N-正丙胺基)-5-胺甲醯基-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃，

(R)-5-胺甲醯基-3-(N-第三丁基-N-正丙胺基)-8-氟-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃，

(R)-5-胺甲醯基-3-(N,N-二環丁胺基)-8-氟-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃，

(R)-5-胺甲醯基-3-(N-環丁基-N-丙胺基)-8-氟-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃，

(R)-5-胺甲醯基-3-(N-環丁基-N-異丙胺基)-8-氟-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃，

(R)-5-胺甲醯基-3-(N-環戊基-N-正丙胺基)-8-氟-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃，

(R)-5-胺甲醯基-3-(N-環己基-N-正丙胺基)-8-氟-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃，

(R)-5-胺甲醯基-3-(N-環戊基-N-環丁胺基)-8-氟-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃，

本文揭示之(R)-5-胺甲醯基-8-氟-3-N,N-二取代-胺基-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃已說明於 WO 95/11891 (PCT/SE94/01010)。

(R)-5-胺甲醯基-8-氟-3-N,N-二取代-胺基-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃係呈游離鹼，溶劑化物(以水合物較佳)，或其醫藥上可接受之鹽型。可採用有機及無機二種酸類與本發

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明(5)

明化合物形成無毒性醫藥上可接受之酸加成鹽。酸類實例為硫酸、硝酸、磷酸、草酸、鹽酸、甲酸、氫溴酸、檸檬酸、乙酸、乳酸、酒石酸、二苯甲醯酒石酸、二乙醯酒石酸、雙羥萘酸、乙二磺酸、胺磺酸、琥珀酸、丙酸、乙醇酸、蘋果酸、葡糖酸、丙酮酸、苯乙酸、4-胺基苯甲酸、胺苊酸、水楊酸、4-胺基水楊酸、4-羥基苯甲酸、3,4-二羥基苯甲酸、3,5-二羥基苯甲酸、3-羥基-2-萘甲酸、萘酸、甲磺酸、乙磺酸、羥乙磺酸、苯磺酸、對甲苯磺酸、磺胺酸、萘磺酸、抗壞血酸、環己基胺磺酸、富馬酸、馬來酸及苯甲酸。此等鹽類很容易依相關技藝上已知方法製備。

此等(R)-5-胺甲醯基-8-氟-3-N,N-二取代-胺基-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃對 CNS 中 5-HT_{1A} 受體之專一性亞族具有高度親和性，且於 5-HT_{1A} 受體上呈拮抗劑作用，並在口服後展現充份之生物可利用性。

其他較佳具體實施中，第二種成份(b)為彼等式(II)中 X 為 CH₂ 之化合物，及彼等式中 Y 為 NHCO 之化合物，及彼等式中 R₃ 嗎啶基之化合物。以式中 R₁ 為氫、甲基或乙基且式中 R₂ 為氫、甲基、乙基、甲氧基或溴之化合物較佳。

如式 II 之較佳化合物為：

(R)-N-[8-(六氫吡啶-1-基)-1,2,3,4-四氫-2-萘基]-4-嗎啶苯醯胺；

(R)-N-[8-(4-乙基六氫吡啶-1-基)-1,2,3,4-四氫-2-萘基]-4-嗎啶苯醯胺；

(R)-N-[8-(4-甲基六氫吡啶-1-基)-1,2,3,4-四氫-2-萘基]-4-

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明(6)

嗎啉苯醯胺；

(R)-N-[5-甲氧基-8-(4-甲基六氫吡啶-1-基)-1,2,3,4-四氫-2-萘基]-4-嗎啉苯醯胺；

(R)-N-[5-乙基-8-(4-甲基六氫吡啶-1-基)-1,2,3,4-四氫-2-萘基]-4-嗎啉苯醯胺；

(R)-N-[5-乙基-8-(4-甲基六氫吡啶-1-基)-1,2,3,4-四氫-2-萘基]-(4-嗎啉羰基)苯醯胺；

(R)-N-[5-甲氧基-8-(4-甲基六氫吡啶-1-基)-1,2,3,4-四氫-2-萘基]-4-嗎啉羰基苯醯胺；

(R)-N-[5-溴-8-(六氫吡啶-1-基)-1,2,3,4-四氫-2-萘基]-4-嗎啉苯醯胺；

N-[5-溴-8-(4-甲基六氫吡啶-1-基)-1,2,3,4-四氫-2-萘基]-4-嗎啉苯醯胺；

(R)-N-[5-溴-8-(4-甲基六氫吡啶-1-基)-1,2,3,4-四氫-2-萘基]-4-三氟甲基苯醯胺；

(R)-N-[5-甲基-8-(4-甲基六氫吡啶-1-基)-1,2,3,4-四氫-2-萘基]-4-嗎啉苯醯胺；

N-(4-嗎啉萘基)-8-(4-甲基六氫吡啶基)-5-甲氧基-1,2,3,4-四氫萘-2-羧醯胺；

(R)-N-(4-嗎啉萘基)-8-(4-甲基六氫吡啶基)-5-甲氧基-1,2,3,4-四氫萘-2-羧醯胺；

(S)-N-(4-嗎啉萘基)-8-(4-甲基六氫吡啶基)-5-甲氧基-1,2,3,4-四氫萘-2-羧醯胺；

(R)-N-(嗎啉羰基萘基)-8-(4-甲基六氫吡啶-1-基)-5-甲氧基-

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明(7)

1,2,3,4-四氫茶-2-羧醯胺；

(S)-N-[S-(4-甲基六氫吡啶-1-基)-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃-3-基]-4-嗎啉苯醯胺；

(S)-N-[S-(4-甲基六氫吡啶-1-基)-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃-3-基]-4-(4-六氫吡啶酮-1-基)苯醯胺；

(S)-N-[8-甲基-5-(4-甲基六氫吡啶-1-基)-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃-3-基]-4-(二甲胺羰基)苯醯胺；

N-[4-(4-嗎啉基)苯基]-8-甲氧基-5-(4-甲基六氫吡啶-1-基)-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃-3-羧醯胺。

特別佳化合物為：

(R)-N-[8-(4-甲基六氫吡啶-1-基)-1,2,3,4-四氫-2-萘基]-4-嗎啉苯醯胺，

(R)-N-[5-甲氧基-8-(4-甲基六氫吡啶-1-基)-1,2,3,4-四氫-2-萘基]-4-嗎啉苯醯胺，及

(R)-N-[5-甲基-8-(4-甲基六氫吡啶-1-基)-1,2,3,4-四氫-2-萘基]-4-嗎啉苯醯胺。

呈(R)-對映異構物、(S)-對映異物或消旋物之式II化合物可呈游離鹼或其醫藥上可接受之鹽或溶劑化物，例如：水合物。

本文中， C_1-C_6 烷基可為直鏈或分支。 C_1-C_6 烷基可為甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、第二丁基、第三丁基、正戊基、異戊基、第三戊基、新戊基、正己基或異己基，以 C_1-C_4 烷基較佳，尤以甲基及乙基較佳。

本文中， C_1-C_4 烷基可為直鏈或分支。 C_1-C_4 烷基可為

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明(8)

甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、第二丁基或第三丁基。以甲基及乙基較佳。

本文中， C_3-C_6 環烷基可為環丙基、環丁基、環戊基或環己基。

本文中， C_1-C_6 烷氧基可為直鏈或分支。 C_1-C_6 烷氧基可為甲氧基、乙氧基、正丙氧基、異丙氧基、正丁氧基、異丁氧基、第二丁氧基、第三丁氧基、正戊氧基、異戊氧基、第三戊氧基、新戊氧基、正己氧基或異己氧基，以 C_1-C_4 烷氧基較佳，尤以甲氧基較佳。

本文中，鹵素可為氟、氯、溴或碘，其中以溴較佳。

根據本發明之組合可呈一種醫藥調配物，其同時包含第一種活性成份(a)及第二種活性成份(b)，或呈兩種不同醫藥調配物，一種含第一種活性成份(a)，另一種含第二種活性成份(b)。醫藥調配物可呈錠劑或膠囊、粉末、混合物、溶液等形式或其他合適之醫藥調配物形式。

本發明之組合之製法為添加如上述定義之選擇性 5-HT_{1A}拮抗劑至與上述定義之選擇性 h5-HT_{1B}拮抗劑相同之調配物中，其係例如：依習知方式混合。

本發明亦包括一種改善療作用開始時間之方法，其係同時投與含第一種成份(a)(其係如上述定義之選擇性 5-HT_{1A}拮抗劑)及第二種成份(b)(其係如上述定義之選擇性 h5-HT_{1B}拮抗劑)之組合。

本發明另一項具體實施例為一種套組，其包含第一種成份(a)(其係如上述定義之選擇性 5-HT_{1A}拮抗劑)與第二種

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明(9)

成份(b)(其係如上述定義之選擇性 h5-HT_{1B} 拮抗劑)之組合。該套組可包括使用說明書。

醫藥調配物

根據本發明，組合中之化合物通常可經口、直腸投藥或注射投藥，其係呈包含活性成份之醫藥調配物形式投藥，該活性成份則呈游離鹼、溶劑化物(例如：水合物)或醫藥上可接受之無毒性酸加成鹽，例如：鹽酸鹽、氫溴酸鹽、乳酸鹽、乙酸鹽、磷酸鹽、硫酸鹽、胺磺酸鹽、檸檬酸、酒石酸鹽、草酸鹽，等等，含在醫藥上可接受之劑型中。劑型可為固體、半固體或液體調配物。通常活性物質佔調配物之 0.1 至 99 重量%，更明確言之佔注射用調配物之 0.5 至 20 重量%及佔口服用組合物之 0.2 至 50 重量%。

醫藥調配物包含活性成份，可視需要與輔劑、稀釋劑、賦形劑及/或惰性載體組合。製造呈口服單位劑型之本發明組合之醫藥調配物時，由選定之化合物與固體賦形劑例如：乳糖、蔗糖、山梨糖醇、甘露糖醇、澱粉如：馬鈴薯澱粉、玉米澱粉或支鏈澱粉、纖維素衍生物，結合劑如：明膠或聚乙烯吡咯烷酮，崩解劑例如：澱粉乙醇酸鈉、交鏈 PVP、交鏈羧甲基纖維素鈉及潤滑劑如：硬脂酸鎂、硬脂酸鈣、聚乙二醇、蠟類、石蠟等等混合，然後壓成錠狀。若需要包衣藥錠時，可使用包含例如：阿拉伯膠、明膠、滑石、二氧化鈦，等等之濃縮糖溶液包覆如上述製備之核心。或者，可使用相關技藝已知之聚合物包覆錠劑，其中聚合物係溶於容易揮發之有機溶劑或有機溶劑混合物中。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明(10)

可在此等包衣中添加染料，使含不同活性物質或不同量活性化合物之錠劑之間容易分辨。

調配物明膠囊時，活性物質可混合例如：植物油或聚乙二醇。硬明膠囊可包含活性物質顆粒，使用上述錠劑之賦形劑，例如：乳糖、蔗糖、山梨糖醇、甘露糖醇、澱粉(例如：馬鈴薯澱粉、玉米澱粉或支鏈澱粉)、纖維素衍生物或明膠製備。亦可在硬明膠囊中填充液態或半固態藥物。

經直腸投藥用之單位劑型可為溶液或懸浮液，或可製成塞劑形式，其係在中性脂質混合中包含活性物質，或製成直腸用明膠囊，其係在植物油或石蠟油中混合活性物質。口服用液體調配物可呈糖漿或懸浮液形式，例如：含約 0.2 至約 20 重量%本文說明之活性物質之溶液，其餘為糖，及乙醇，水，甘油與丙二醇之混合物。此等液體調配物可視需要包含著色劑、香料、糖精、及作為調化劑之羧甲基纖維素或相關技藝專家已知之其他賦形劑

注射用之非經腸式投藥用溶液可由活性物質之水溶性醫藥上可接受之鹽製成水溶液，較佳濃度為約 0.5 至約 10 重量%。此等溶液亦可包含安定劑及/或緩衝劑且宜呈各種單位劑量安瓶提供。

用於治療人體之本發明組合中之活性化合物合適之每日劑量為每次口服約 0.01 至 100 毫克/公斤體重，及非經腸式投藥 0.001 至 100 毫克/公斤體重。活性性 5-HT_{1B} 拮抗劑之每日劑量可與 5-HT_{1A} 拮抗劑之每日劑量有很大差異，但這二種活性化合物之劑量亦可相同。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明(11)

醫學及醫藥用途

本發明另一方面提供一種組合用法，其第一種成份(a)為如本文定義之式 I 選擇性 5-HT_{1A} 拮抗劑及第二種成份(b)為如本文定義之式 II 選擇性 h5-HT_{1B} 拮抗劑或部份激動劑，以拮抗劑較佳，及於治療受 5-羥基色胺調節之疾病(如：情感性病)上之用途。情感性病實例為 CNS 病症如：情緒病症(抑鬱症、主要抑鬱性發作、心境惡劣、季節性情感性病、兩極病症之抑鬱期)、焦慮病症(強迫觀念及強迫行為、出現或不出現空室恐慌、社交恐慌、特異性恐慌之恐慌症、普遍化焦慮症、創傷後壓力病症)、人格病症(衝動控制病症、拔毛狂)，其他 CNS 病症如：肥胖症厭食症、貪食症、經前症候群、性障礙、酗酒、煙癮、孤獨癖、注意力缺乏、過動、偏頭痛、記憶障礙(與年齡有關之記憶受損、早老性及老年性痴呆症)、病理性攻擊、精神分裂症、內分泌異常(例如：血中激乳素過高症)、中風、運動困難、巴金森氏症、體溫調節、疼痛、高血壓等亦可使用本文說明之組合物治療。其他受羥基色胺調節之病症實例為尿失禁、血管痙攣、及腫瘤生長控制(例如：肺癌瘤)，且亦可使用本文說明之組合治療。

中間物之製法

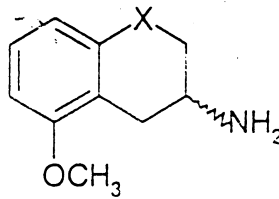
1. 當 Y 為 NHCO 且 X 為 CH₂ 或 O 時。

(i) 由式 XXXVI 化合物之消旋物或對映異構物

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

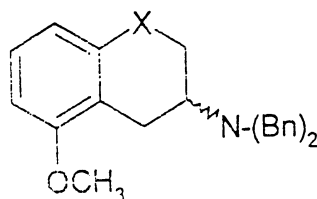
五、發明說明 (12)



(XXXVI)

與合適之苄基化劑(例如；苄基鹵化物如：苄基溴或苄基氯或活化醇，例如：甲磺酸苄酯或甲苯磺酸苄酯)進行苄基化反應，製得式 III 化合物。該反應可使用化合物 XXXVI 之或鹼於合適溶劑例如：N,N-二甲基甲醯胺、丙酮或乙腈中，使用合適鹼例如：NaOH、NaHCO₃、K₂CO₃ 或三烷胺如：三乙胺，於+20 °C 至+150 °C 溫度範圍內進行。含有合適觸媒(例如：碘化鉀或碘化鈉)時，可提高反應速度。化合物 XXXVI 之氮亦可加以保護，其係於還原劑如：氰基氫硼化鈉、氫硼化鈉之存在下，與芳基醛進行還原性烷化作用；或與 H₂ 及含鈮、鉑、銻或鎳之合適觸媒，於合適溶劑例如：四氫呋喃、二氧陸園、甲醇或乙醇中進行催化性還原。可使用質子供體如：對甲苯磺酸催化亞胺/烯胺之形成，並使用適當酸如：乙酸調整 pH 至微酸性，可加速反應，產生化合物 III。

(ii) 由式 III 化合物進行脫甲基化反應製得式 IV 化合物

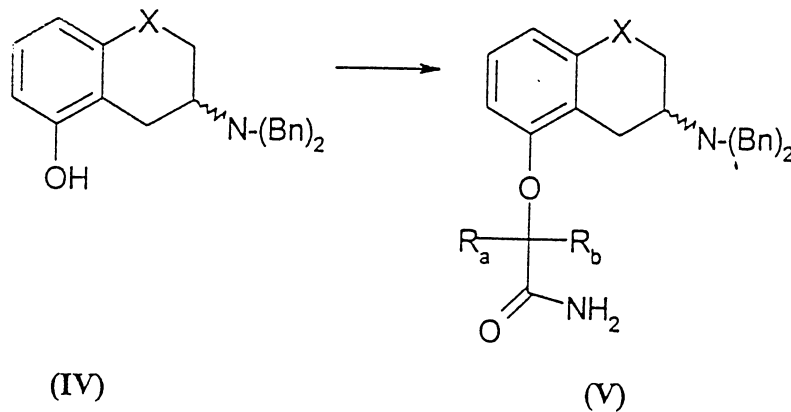


(III)

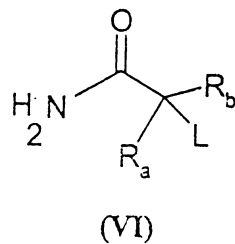
五、發明說明 (13)

，其係由該化合物於合適溶劑中，經酸性試劑如：水性 HBr、HI、HBr/CH₃COOH、BBr₃、AlCl₃、吡啶-HCl 或經鹼性親核性試劑如：CH₃C₆H₄S⁻或 C₂H₅S⁻處理。合適溶劑可為二氯甲烷或氯仿且可在 -78 °C 至 +60 °C 之間進行反應。

(iii) 由式 IV 化合物轉化成式 V 化合物



其可與式 VI 化合物反應



其中 L 代表脫離基，例如：鹵素如：氯、溴或碘或烷-或芳磺醯氧基如：對甲苯磺醯氧基，且 Ra 與 Rb 為氫或低碳數烷基，例如：甲基。該方法可使用式 IV 化合物與鹼如：K₂CO₃、Na₂CO₃、KOH、NaOH、BuLi 或 NaH 反應得到之鹽進行。該反應可於合適溶劑中進行，例如：非質子性

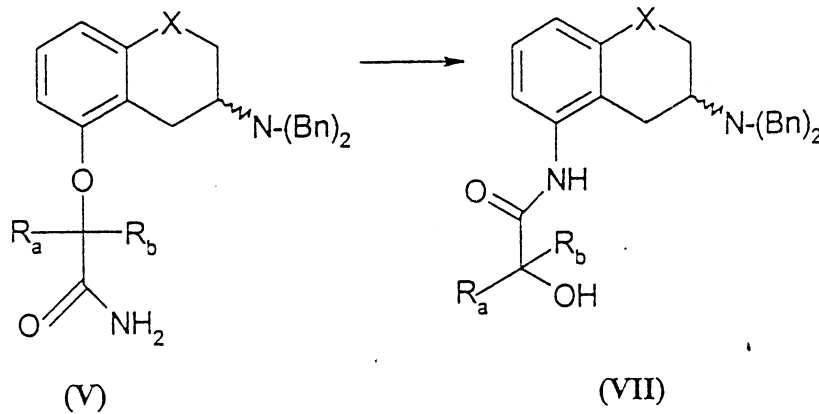
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (14)

溶劑如：二氧陸園、N,N-二甲基甲醯胺、四氫呋喃、甲苯、苯或石油醚，且該反應可在+20°C至+150°C之間進行。

(iv)由式 V 化合物重組形成式 VII 化合物



其可於合適溶劑中，例如：非質子性溶劑如：N,N-二甲基甲醯胺、二氧陸園、1,1,3,3-四甲基脲、四氫呋喃或六甲基磷酸三醯胺，使用合適鹼，例如：K₂CO₃、KOH、第三丁醇鉀或NaH，於+20°C至+150°C之溫度間進行。

溶劑中含有適當濃度共溶劑如：1,3-二甲基-3,4,5,6-四氫-2-(1H)-嘓啶酮或六甲基磷酸三醯胺時，可提高反應速度。

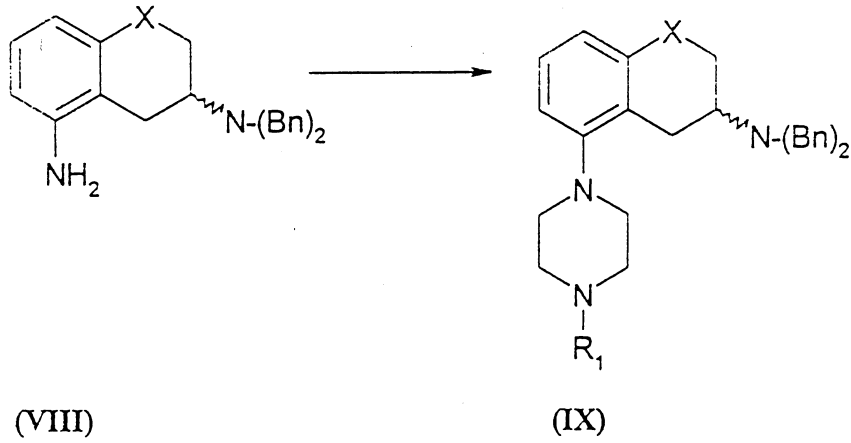
(v)由式 VII 化合物水解成化合物 VIII，其可於酸性條件下，使用酸如：H₂SO₄、HCl或HBr，於合適溶劑中，例如：H₂O、乙醇、甲醇或混合物中進行，且該反應可於+20°C至+100°C之間進行，或於鹼性條件下，使用鹼如：NaOH或KOH，於合適溶劑例如：H₂O、乙醇、甲醇或其混合物中進行，且該反應可於+20°C至+100°C之間進行。

(vi)由式 VIII 化合物轉化成式 IX 化合物

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

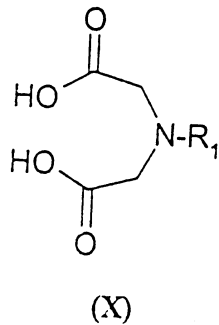
訂

五、發明說明 (15)



其製法為

a) 與式 X 化合物反應



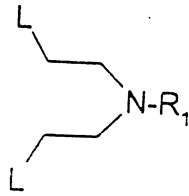
其中 R_1 為 C_1-C_6 烷基或 C_3-C_6 環烷基。該方法可於合適溶劑中，例如：非質子性/無水溶劑如：四氫呋喃或 N,N -二甲基甲醯胺中，於偶合劑如： N,N' -羰基二咪唑之存在下進行，且反應溫度可在 $+20^\circ\text{C}$ 至 $+130^\circ\text{C}$ 之間。該反應之後，由亞胺與合適還原劑（例如： LiAlH_4 ），於合適溶劑中（例如：乙醚或四氫呋喃），於 $+20^\circ\text{C}$ 至回流間之溫度下進行還原反應，或

b) 與式 XI 化合物反應

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

訂

五、發明說明(16)



其中 L 代表脫離基，例如：鹵素如：氯或溴或烷-或芳-醯氧基如：對甲苯磺醯氧基，且 R_1 為 H、 C_1-C_6 -烷基或 C_3-C_6 -環烷基。該方法可於合適溶劑中，如：乙醇、丁醇、N,N-二甲基甲醯胺、乙腈或水與乙腈之混合物，使用合適鹼例如： K_2CO_3 、 $NaHCO_3$ 或 KOH 進行，且反應溫度可在 $+20^\circ C$ 至 $+150^\circ C$ 之間。

式 IX 化合物，其中 R_1 為氫，轉化成式 IX 烷化化合物，其中 R_1 為 C_1-C_6 烷基或之反應可使用合適烷化劑如： R_1-L 進行，其中 L 為合適脫離基，例如：鹵素，如：氯、溴、或碘或烷-或芳磺醯氧基如：對甲苯磺醯氧基，且 R_1 為 C_1-C_6 烷基。該反應可於合適溶劑中，如：N,N-二甲基甲醯胺、丙酮、乙腈或四氫呋喃，使用合適鹼如： K_2CO_3 、 $NaHCO_3$ 、NaOH 或三烷胺如：三乙胺進行。該反應可於 $+20^\circ C$ 至 $+120^\circ C$ 之溫度下進行，或

由式 IX 化合物，其中 R_1 為氫，轉化成式 IX 烷化化合物，其中 R_1 為 C_1-C_6 烷基或 C_3-C_6 環烷基，其係與化合物 R_1-CHO ，其中 R_1 為氫或 C_1-C_5 烷基，或與 C_3-C_6 環狀酮，於還原劑如：氰基氫硼化鈉、氰硼化鈉之存在下進行還原性烷化反應，或與 H_2 及含鈮、鉑、銻或鎳之合適觸媒，於

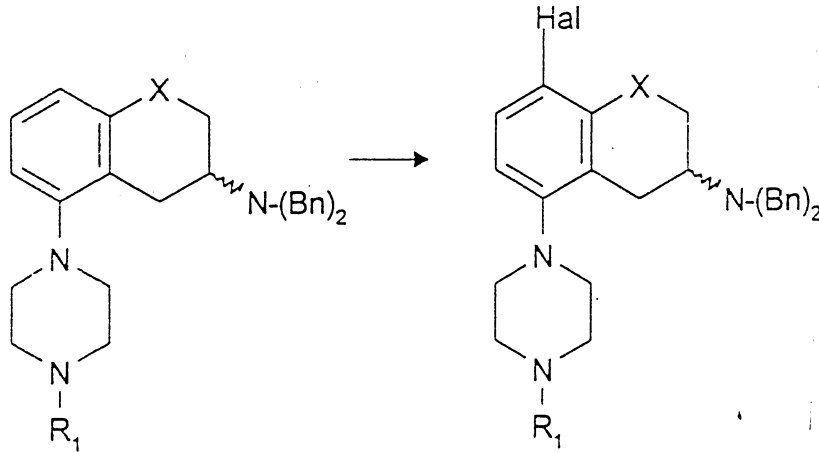
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (17)

合適溶劑例如：四氫呋喃、二氧陸園、甲醇或乙醇中進行催化性還原反應。可使用質子供體如：對甲苯磺酸來催化亞胺/烯胺之形成，並可使用適當酸如：乙酸來調整 pH 至微酸性，來加速反應。

(vii) 鹵化式 IX 化合物，其中 R_1 為氫、 C_1 - C_6 烷基或 C_3 - C_6 環烷基，製得式 XII 化合物



(IX)

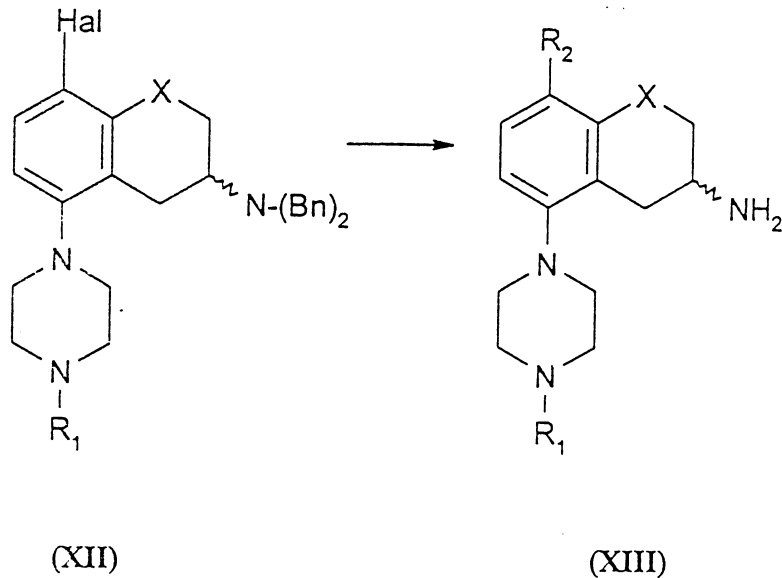
(XII)

其可使用合適鹵化劑如： Br_2 、 Cl_2 、 I_2 、 ICl 或 SO_2Cl_2 進行芳香系親電子取代作用。該反應可使用化合物 IX 之鹽或鹼，於適當溶劑如：乙酸、 HCl /乙醇或水中，使用或不使用合適鹼，例如：鹼金屬乙酸鹽如：乙酸鈉，於 $-20^\circ C$ 至室溫之反應溫度下進行。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (18)



(viii)由式 XII 化合物轉化成式 XIII 化合物，其中 R_1 為氫， C_1-C_6 烷基或 C_3-C_6 環烷基且 R_2 為 C_1-C_6 烷基，其係於適當無水溶劑如：四氫呋喃或乙醚中，使用合適烷基-鋰或金屬，例如：丁基鋰、鋰或鎂旋屑進行金屬、鹵素交換反應，然後以適當烷基鹵化物處理，如：甲基碘、乙基溴或丙基碘，且反應溫度在 -78°C 至室溫範圍內，然後使用含鈹、銻、鉑或鎳之合適觸媒，於合適溶劑，例如：乙酸或乙醇中，於 $+20^\circ\text{C}$ 至 $+120^\circ\text{C}$ 之反應溫度間進行氫化反應，或以其他親電子劑如：乙醛或氯甲酸甲酯處理，裂解苄基，之後再進行合適之操作。該反應可在 -78°C 至室溫之反應溫度下進行。

若使用乙醛作為親電子劑時，繼上述反應之後，以含鈹、銻、鉑或鎳之合適觸媒，於合溶劑例如：乙酸或乙醇中，於 $+20^\circ\text{C}$ 至 $+120^\circ\text{C}$ 之反應溫度下進行氫化反應，使苄醇

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

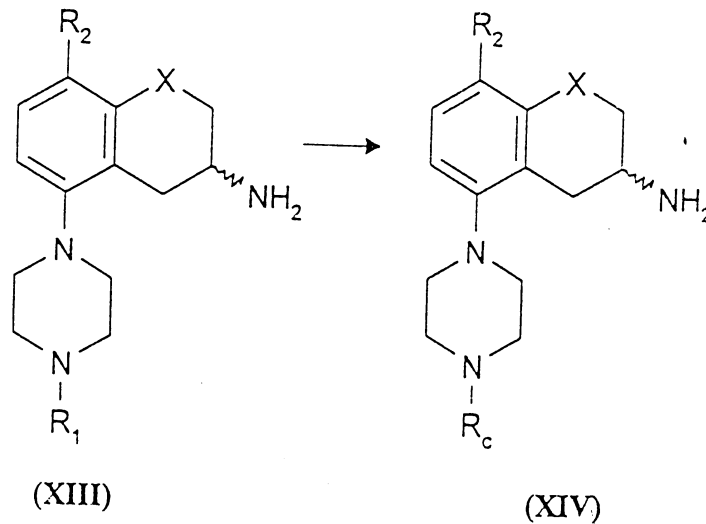
五、發明說明 (19)

還原，並裂解苄基。

若使用氯甲酸甲酯為親電子劑時，繼上述反應之後，由甲酯於合適溶劑如：乙醚或四氫呋喃中，使用適當還原劑如：氫化鋰鋁，於+20 °C至回流之反應溫度下進行還原反應，然後由苄醇使用含鈹、銻、鉑或鎳之合適觸媒，於合適溶劑例如：乙酸或乙醇中，於+20 °C至+120 °C之反應溫度下，進行氫化作用還原，並裂解苄基。

當 R₁ 為氫時，在鋰化步驟之前，以合適保護基團如：苄基，或相關技藝專家已知之另一種保護基團保護六氫吡啶之氮，然後利用相關技藝已知之方法排除保護基團，產生式 XIII 化合物。

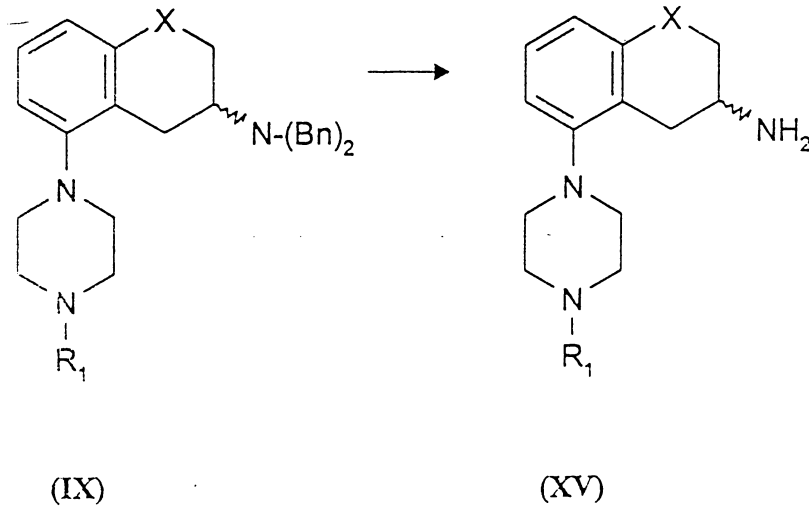
(ix) 由式 XIII 化合物，式中 R₁ 為氫，轉化成式 XIV 化合物



其中 R_c 為合適保護基團，其係於合適溶劑例如：二氯甲烷或氯仿中，使用適當保護試劑，例如：二碳酸二-第三丁酯

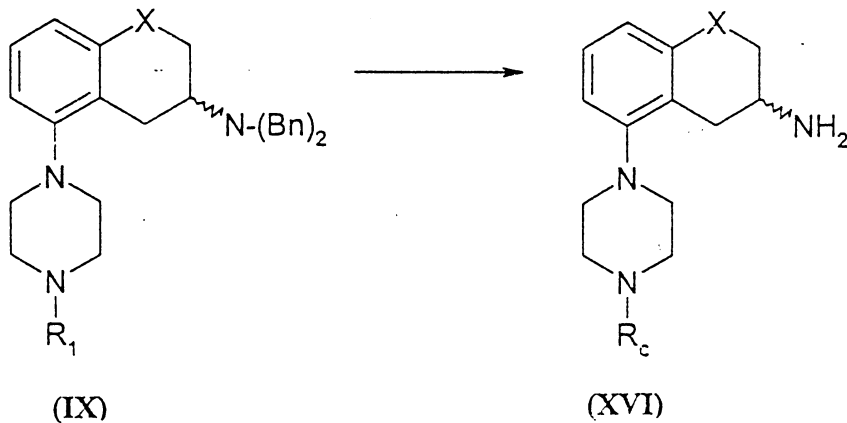
五、發明說明 (20)

及適當鹼例如：三乙胺或 K_2CO_3 ，於 $-20^\circ C$ 至 $+60^\circ C$ 之溫度間保護六氫吡啶環。



(x)由式 IX 化合物，式中 R_1 為氫、 C_1-C_6 烷基或 C_3-C_6 環烷基，轉化成式 XV 化合物，式中 R_1 為氫、 C_1-C_6 烷基或 C_3-C_6 環烷基，其係使用含鈮、銻、鉑或鎳之合適觸媒，於合適溶劑例如：乙酸或乙醇中，於 $+20^\circ C$ 至 $+120^\circ C$ 之反應溫度下進行氫化，裂解苄基。

(xi)由式 IX 化合物，式中 R_1 為氫，轉化成式 XVI 化合物



五、發明說明 (21)

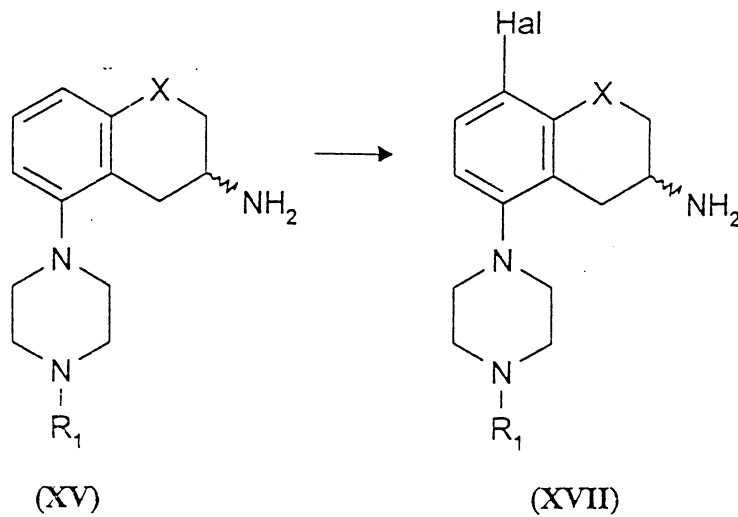
其中 R_c 代表合適保護基團，其係

a) 使用含鈮、銻、鉑或鎳之觸媒，於合適溶劑，例如：乙酸或乙醇中，於 $+20^\circ\text{C}$ 至 $+120^\circ\text{C}$ 之反應溫度下進行氫化，或

b) 於合適溶劑如：甲醇中，於甲酸銨及 Pd/C 之存在下，於 $+20^\circ\text{C}$ 至回流之反應溫度間脫除苄基。

繼該反應之後，於合適溶劑例如：二氯甲烷或氯仿中，使用適當保護劑例如：二碳酸二-第三丁酯與適當鹼例如：三乙胺或 K_2CO_3 ，於 -20°C 至 $+60^\circ\text{C}$ 之反應溫度間，保護六氫吡啶環。

(xii) 由式 XV 化合物，其中 R_1 為氫、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基或 $\text{C}_3\text{-C}_6$ 環烷基，鹵化形成式 XVII 化合物

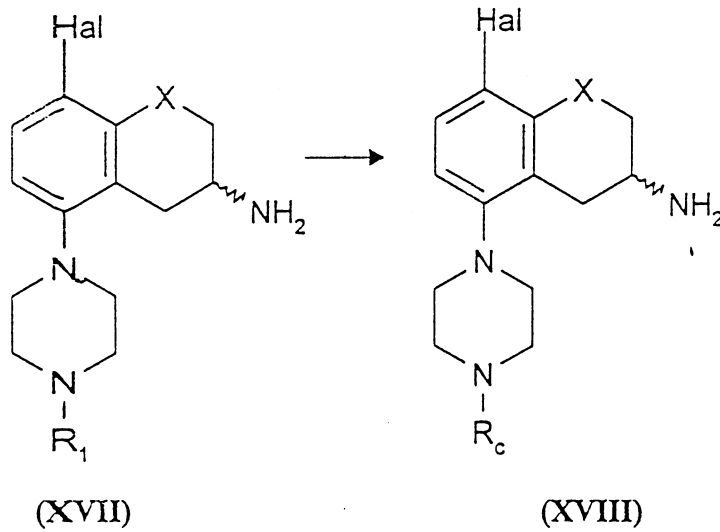


其係使用合適鹵化劑如： Br_2 、 Cl_2 、 I_2 、 ICl 或 SO_2Cl_2 進行芳香系親電子取代反應。該反應可使用化合物 XV 之鹽或鹼，於適當溶劑如：乙酸、 HCl /乙醇或水中，使用或不

五、發明說明 (22)

使用合適鹼，例如：鹼金屬乙酸鹽如：乙酸鈉，於 -20°C 至室溫之反應溫度下進行。

(xiii)由式 XVII 化合物，其中 R_1 為氫，轉化成式 XVIII 化合物



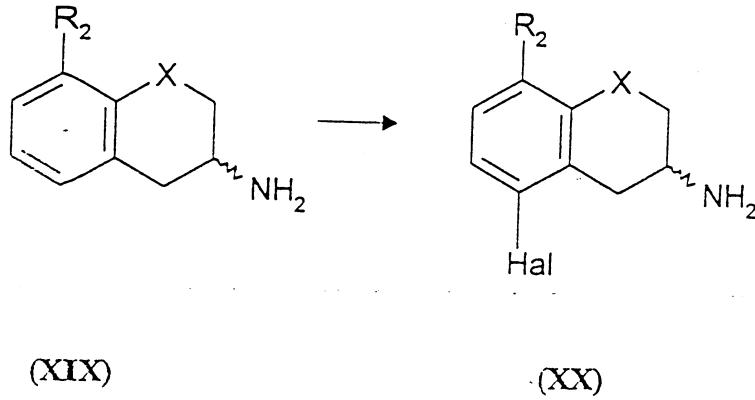
其中 R_c 為合適之保護基團，其係於合適溶劑例如：二氯甲烷或氯仿中，使用適當保護試劑，例如：二碳酸二-第三丁酯，使用合適鹼例如：三乙胺或 K_2CO_3 ，於 -20°C 至 $+60^{\circ}\text{C}$ 之反應溫度下，保護六氫吡啶環。

(xiv)由式 XIX 化合物，其中 R_2 為 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷氧基(當 X 為 O 時，說明於 S-O，妥柏格(Thorberg)等人，Acta Pharm. Suec. 1987 24, 169-182；當 X 為 CH_2 時，可自商品取得)，其係呈消旋物或對映異構物，鹵化製得式 XX 化合物，

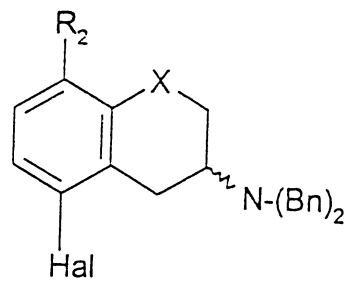
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (23)



其係使用合適鹵化劑如： Br_2 、 Cl_2 、 I_2 、 ICl 或 SO_2Cl_2 進行芳香系親電子取代反應。該反應可使用化合物 XIX 之鹽或鹼，於適當溶劑例如：乙酸、 HCl /乙醇或水中，使用或不使用合適鹼例如：鹼金屬乙酸鹽如：乙酸鈉，及於 -20°C 至室溫之反應溫度下進行。



(xv)由式 XX 化合物(消旋物或對映異構物)苄基化，得到式 XXI 化合物，其係與合適之苄基化劑如：苄基溴或苄基氯，或活化醇例如：甲磺酸苄酯或甲苯磺酸苄酯反應。該反應可使用式 XX 之鹽或鹼，於合適溶劑例如： N,N -二甲基甲醯胺、丙酮或乙腈中，使用或不使用合適鹼如：三乙

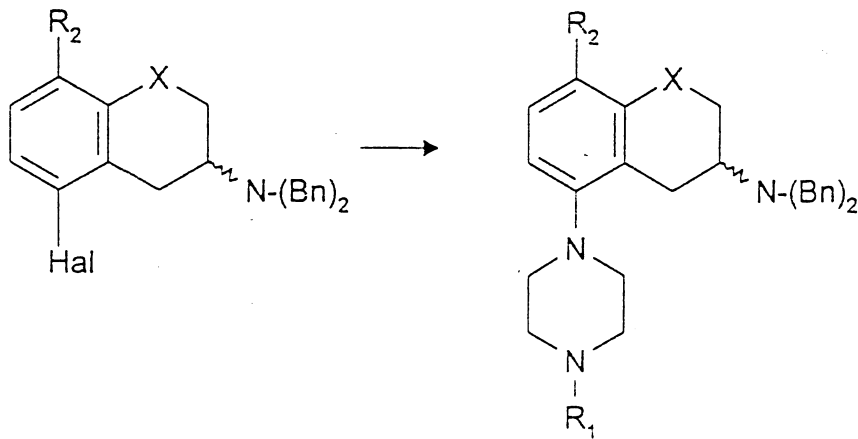
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

表

訂

五、發明說明(24)

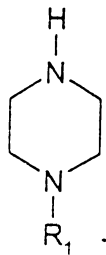
胺、NaOH、NaHCO₃、或K₂CO₃，於+20℃至+150℃之溫度範圍內進行。含有合適觸媒例如：鹼金屬鹵化物如：碘化鉀或碘化鈉時，可加快反應速度。



(XXI)

(XXII)

(xvi)由式XXI化合物轉化成式XXII化合物，其中R₁為氫、C₁-C₆烷基或C₃-C₆環烷基且R₂為C₁-C₆烷氧基，其係與式XXIII化合物反應，其中R₁為氫、C₁-C₆烷基、或C₃-C₆環烷基。



(XXIII)

該方法可於合適溶劑中，例如：非質子性溶劑如：苯、甲苯、二氧陸園、四氫呋喃或N,N二甲基甲醯胺中，使用

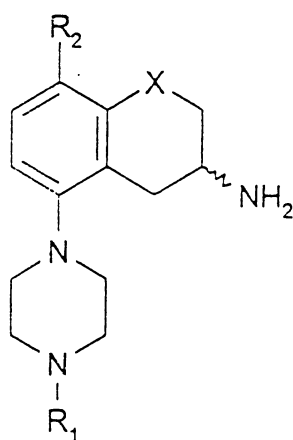
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (25)

合適鹼如：第三丁醇鈉或雙(三甲矽烷基)胺化鋰，於合適鈀觸媒如： PdZ_2 、 $\text{L}'_2\text{Pd}(0)$ 或 $\text{L}'_2\text{PdZ}_2$ 之存在下，其中Z代表鹵素，如：氯或溴，且L'代表合適配位體如：三苯基膦、三-鄰甲苯基膦、三咪喃基膦、三苯基胂或二亞苄基丙酮，添加或不添加配位體L''如：三苯基膦、三-鄰甲苯基膦、三咪喃基膦、三苯基胂或二亞苄基丙酮，添加或不添加配位體L'''如：三苯基膦、三-鄰甲苯基膦、三咪喃基膦、2,2'-雙(二苯基膦)-1,1'-二萘(呈消旋物或對映異構物)或三苯基胂，且於 $+20^\circ\text{C}$ 至 $+150^\circ\text{C}$ 之反應溫度下進行。

(xvii)由式XXII化合物轉化成式XXIV化合物



(XXIV)

其中 R_1 為氫、 C_1 - C_6 烷基或 C_3 - C_6 環烷基且 R_2 為 C_1 - C_6 烷氧，其係使用含鈀、銻、鉑或鎳之觸媒，於合適溶劑例如：乙酸或乙醇中，於 $+20^\circ\text{C}$ 至 $+120^\circ\text{C}$ 之反應溫度下進行氫化反應。

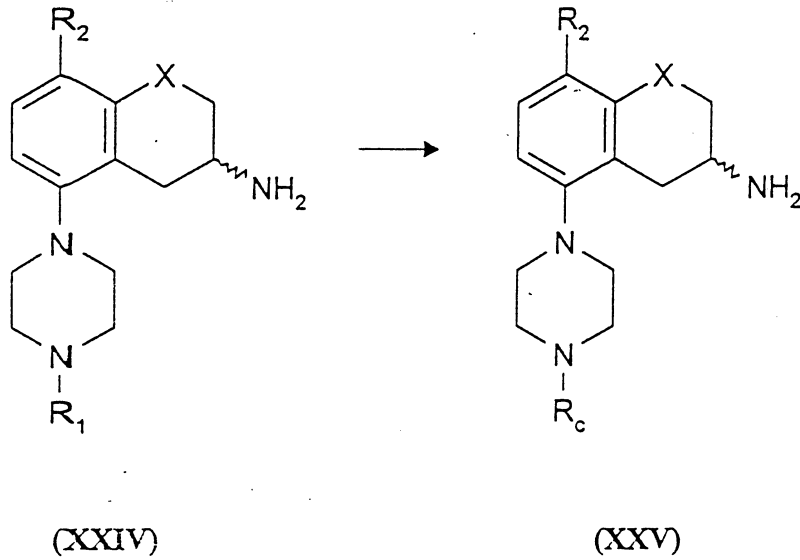
(xviii)由式XXIV化合物，式中 R_1 為氫，轉化成XXV化

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

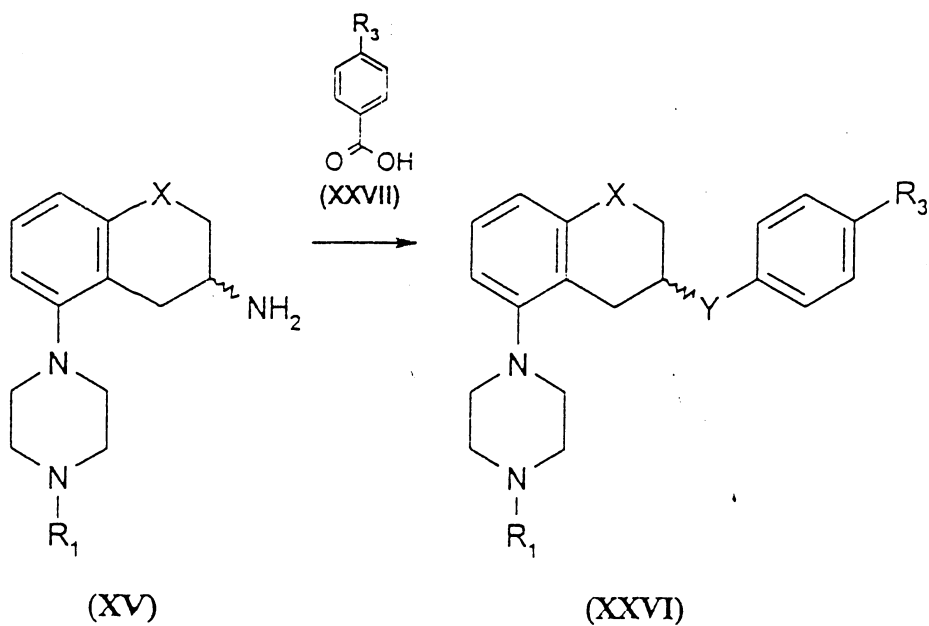
訂

五、發明說明 (26)

化合物



其中 R_c 為合適之保護基團，其係於合適溶劑例如：二氯甲烷或氯仿中，使用適當保護劑，例如：二碳酸二-第三丁酯及合適鹼例如：三乙胺或 K_2CO_3 ，於 $-20^\circ C$ 至 $+60^\circ C$ 之反應溫度下，保護六氫吡啶環。

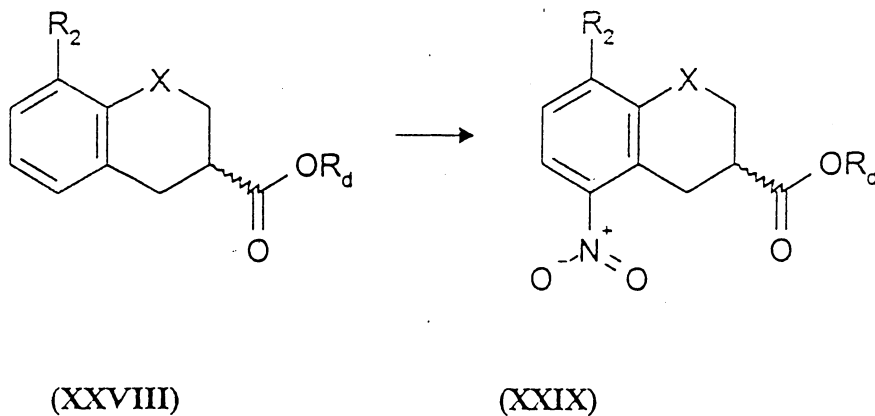


五、發明說明 (27)

(xix)由式 XV 化合物，其中 R_1 為 C_1-C_6 烷基或 C_3-C_6 環烷基，轉化成 XXVI 化合物，其中 Y 為 NHCO 且 R_3 如上述通式 I 之定義，其係與適當之式 XXVII 苯甲酸(呈醯基氣活化型)，於合適溶劑如：二氯甲烷或氯仿中，使用合適鹼，例如：三乙胺，如：三乙胺進行醯化反應，或使用式 XXVII 苯甲酸，與活化試劑，如例：N,N'-羰基二咪唑、；N,N'-二環己基碳化二亞胺或二苯基亞磷醯氣，使用合適鹼如：N-甲基嗎啉，於合適溶劑如：N,N-二甲基甲醯胺或四氫吡喃中進行醯化反應，且反應溫度可為 $+20^\circ\text{C}$ 至 $+150^\circ\text{C}$ 。

2.若其中 Y 為 CONH 且 X 為 CH_2 或 O 時。

(i)由式 XXVIII 化合物，其中 R_2 為 C_1-C_6 烷氧基(呈消旋物或對映異構物)硝酸化，產生式 XXIX 化合物



其中 R_d 為 C_1-C_6 烷基，其可使用合適硝酸化試劑如：硝酸或硝酸與硫酸，於合適溶劑例如：乙酸、乙酸酐或水中，於 -20°C 至室溫之反應溫度下進行芳香系親電子取代反應。

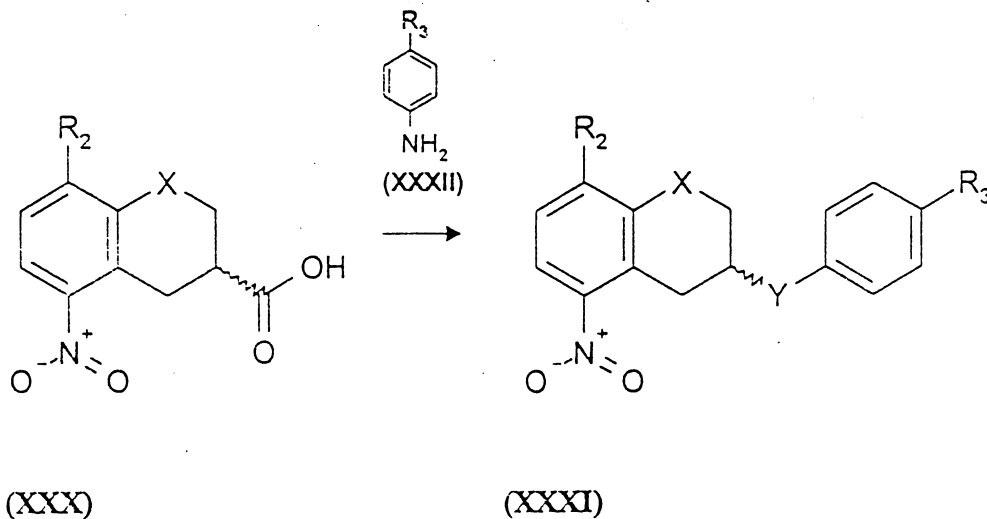
(ii)由式 XXIX 化合物水解，其係於酸性條件下，使用酸

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (28)

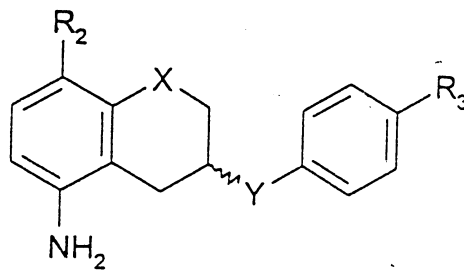
類如： H_2SO_4 、 HCl 、 HBr ，於合適溶劑如： H_2O 、乙醇、甲醇、乙酸或其混合物中，於 $+20^\circ C$ 至回流反應溫度間進行，或於鹼性條件下，使用鹼如： $NaOH$ 或 KOH ，於合適溶劑如： H_2O 、乙醇、甲醇或其混合物中，且於 $+20^\circ C$ 至回流之反應溫度間進行，產生式XXX化合物。



(iii)由式XXX化合物，其中 R_2 為 C_1-C_6 烷氧基，轉化成式XXXI化合物，其中Y為CONH且 R_2 或 C_1-C_6 環烷基，其係使用合適鹼例如：三烷胺，如：三乙胺，或使用活化劑如： N,N' -羰基二咪唑、 N,N -二環己基碳化二亞胺、二苯基膦醯氯，使用合適鹼如： N -甲基嗎啉，於合適溶劑例如： CH_2Cl_2 、氯仿、甲苯、 N,N -二甲基甲醯胺、二氧陸圈或四氫呋喃中，活化式XXX化合物之酸官能基，形成醯基鹵化物，然後添加適當苯胺XXXII，其中 R_3 如上述式I之定義。該反應溫度在 $0^\circ C$ 至 $+120^\circ C$ 之間。

五、發明說明 (29)

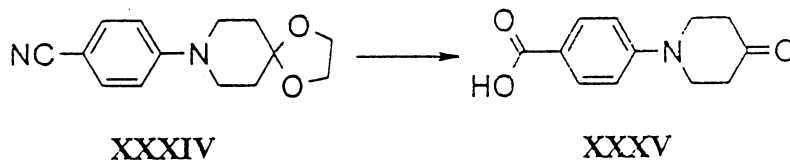
(iv)由式 XXXI 化合物轉化成式 XXXIII 化合物，其中 Y 為 CONH 且 R₃ 如通式 I 之定義，



(XXXIII)

其係使用含鈮、銻、鉑或鎳之觸媒，於合適溶劑如：乙醇、甲醇或乙醇中，於 +20 °C 至 +120 °C 之反應溫度下進行氫化反應，或與連二亞硫酸鈉，於合適溶劑中進行還原反應。

3. 轉化式 XXXIV 化合物，形成式 XXXV 化合物



XXXIV

XXXV

其製法為

a) 由式 XXXIV 化合物之腈於合適溶劑如：甲醇水溶液或乙醇水溶液中，於合適鹼如：NaOH 或 KOH 之存在下，於室溫至回流之反應溫度間水解，然後

b) 由上述形成之醯胺與縮酮於酸性條件下，於合適溶劑如：甲醇水溶液、乙醇水溶液或水中，於合適酸如：HCl 或 HBr 之存在下，於室溫至回流之反應溫度間水解。

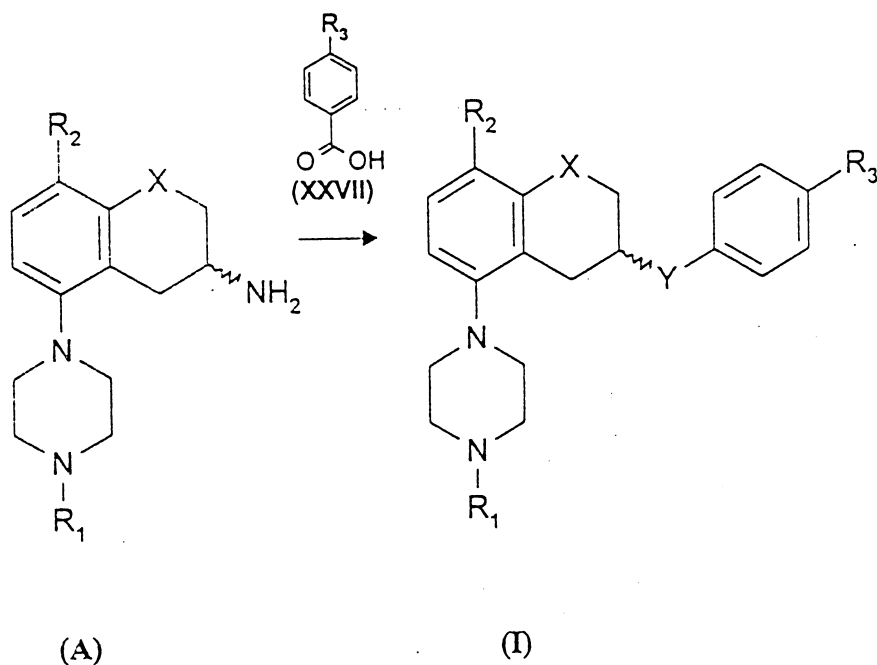
五、發明說明 (30)

終產物之製備

本發明另一個目的為製備通式 I 化合物之方法 A(i)、A(ii)、B 或 C，其係

A(i)

若其中 R_1 為 C_1-C_6 烷基或 C_3-C_6 環烷基，Y 為 NHCO 且 X、 R_2 及 R_3 如上述通式 I 之定義時，由式 A 化合物



與式 XXVII 活化苯甲酸進行醃化，或使用式 XXVII 苯甲酸與活化劑進行醃化。

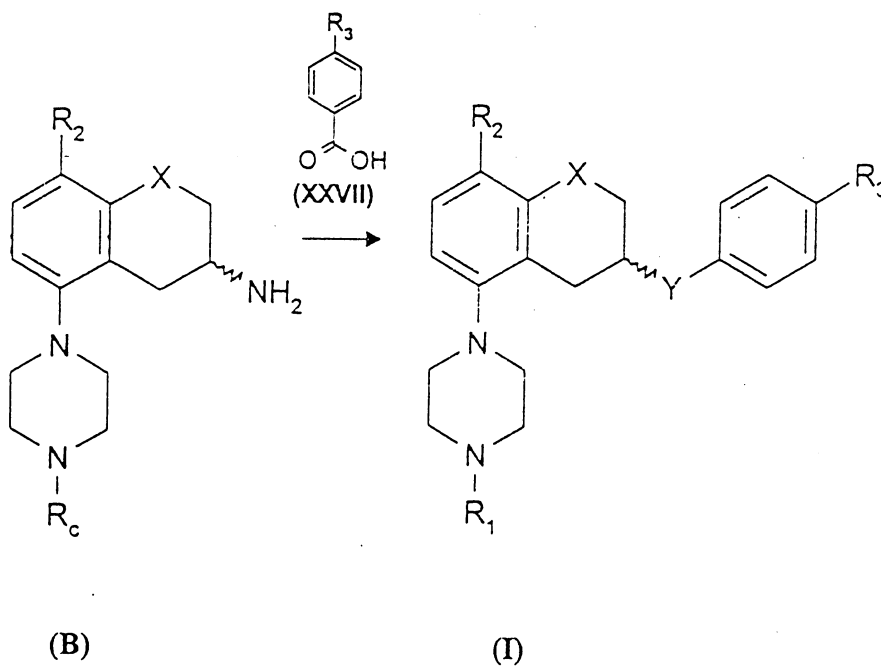
因此根據方法 A(i) 之醃化法可使用呈醃基氯之活化型式 XXVII 適當苯甲酸其中 R_3 如上通式 I 中之定義，於合適溶劑如：二氯甲烷或氯仿中，使用合適鹼，例如：三乙胺如：三乙胺，於 $-20\text{ }^\circ\text{C}$ 至回流溫度下進行，或使用式 XXVII

五、發明說明 (31)

苯甲酸，其中 R_3 如上式 I 之定義，與活化劑，例如：N,N'-羰基二咪唑、N,N'-二環己基碳化二亞胺式二苯基磷醯氯，使用合適鹼如：N-甲基嗎啉，於合適溶劑如：N,N-二甲基甲醯胺或四氫呋喃中，於 $+20\text{ }^\circ\text{C}$ 至 $+150\text{ }^\circ\text{C}$ 之溫度間進行反應。

A(ii)

當其中 R_1 氫，Y 為 NHCO， R_c 為保護基團且 X、 R_2 與 R_3 如上述通式 I 之定義時，由式 B 化合物醯化。



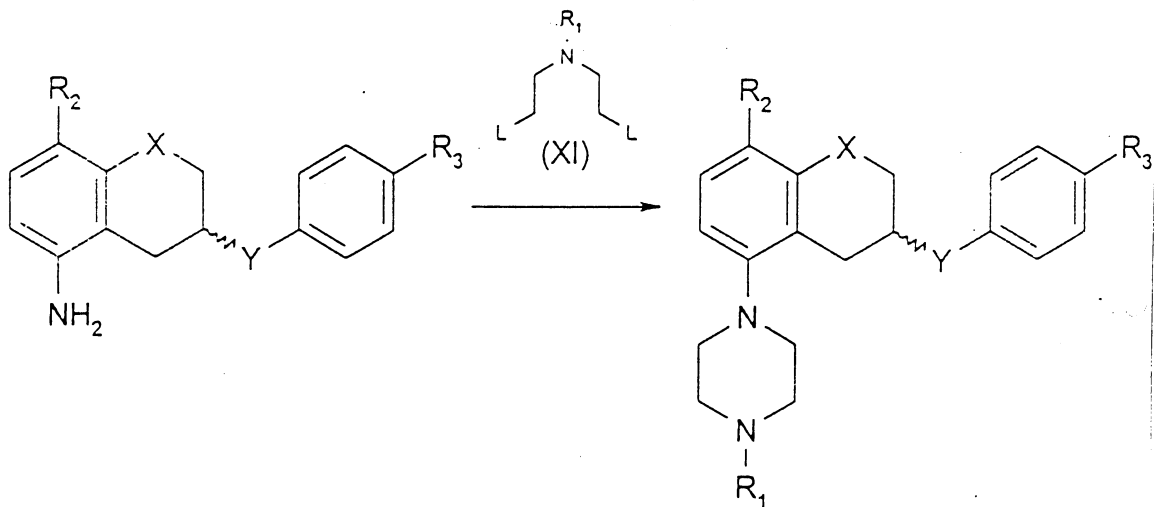
因此根據方法 A(ii) 之醯化法可使用呈醯基氯活化型之式 XXVII 適當苯甲酸，其中 R_3 如上述式 I 之定義，於合適溶劑如：二氯甲烷或氯仿中，與合適鹼例如：三烷胺如：三乙胺，於 $-20\text{ }^\circ\text{C}$ 至回流溫度間進行醯化反應，或使用式

五、發明說明 (32)

XXVII 苯甲酸，其中 R_3 如上式 I 之定義，與活化劑，例如： N,N' -羰基二咪唑、 N,N' -二環己基碳化二亞胺式二苯基膦醯氯，使用合適鹼如： N -甲基嗎啉，於合適溶劑如： N,N -二甲基甲醯胺或四氫呋喃中，於 $+20^\circ\text{C}$ 至 $+150^\circ\text{C}$ 之反應溫度間反應，然後於適當劑如：二氯甲烷或氯仿中，使用合適酸如：三氟乙酸，於 $+20^\circ\text{C}$ 至 $+60^\circ\text{C}$ 之反應溫度間水解，脫除保護基團 R_c 。

B

若其中 Y 為 CONH ， X 、 R_1 、 R_2 與 R_3 如上述通式 I 之定義時，



(C)

(I)

與式 XI 中 L 為脫離基之化合物反應。

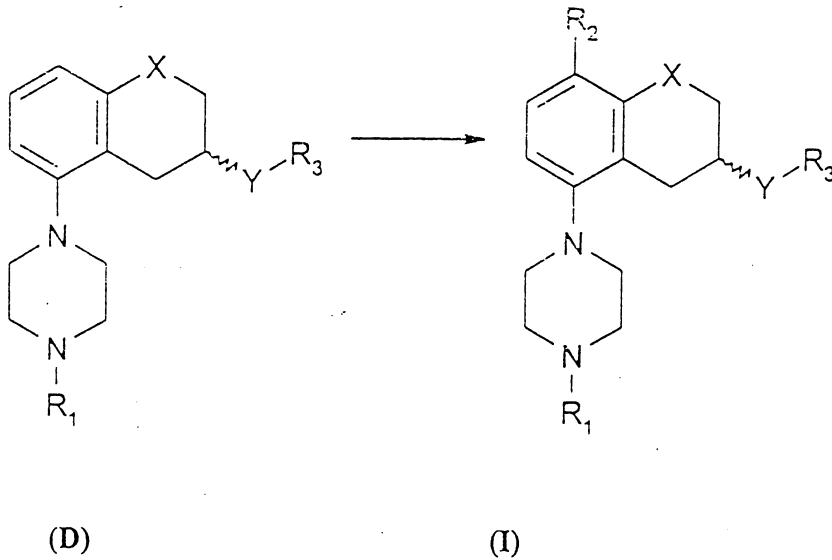
因此根據方法 B 之反應可與式 XI 化合物進行，其中 R_1

五、發明說明 (33)

如上述通式 I 之定義且 L 為脫離基，例如：鹵素，如：氯或溴，或烷-或芳磺醯氧基如：對甲苯磺醯氧基，該反應可於合適溶劑如：乙醇、丁醇、N,N-二甲基醯胺、乙腈或水與乙腈之混合物中，使用或不使用合適鹼例如： K_2CO_3 、 $NaHCO_3$ 或 KOH ，於 $+20^\circ C$ 及 $150^\circ C$ 之反應溫度間進行。

C

若其中 Y 為 $NHCO$ ， R_2 為鹵且 X、 R_1 、與 R_3 如上述通式 I 之定義時，由式 D 化合物



與合適鹵化劑如： Br_2 、 Cl_2 、 I_2 、 ICl 或 SO_2Cl_2 反應。

因此根據方法 C 之反應可使用鹵化劑如： Br_2 、 Cl_2 、 I_2 、 ICl 或 SO_2Cl_2 進行芳香系親電子取代反應。該反應可使用化合物 D 之鹽或鹼，於適當溶劑例如：乙酸、 HCl /乙醇或水中，使用或不使用適當鹼，例如：金屬乙酸鹽如：乙

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (34)

酸鈉，於 -20°C 至室溫之反應溫度間進行。

操作實例5-HT_{1B}拮抗劑之中間物及起始物之製法製法 1

(R)-2-N,N-二苄胺基-8-甲氧基-1,2,3,4-四氫萘

添加碳酸鉀(53克, 0.39莫耳)、碘化鉀(觸媒量)及苄基溴(34毫升, 0.28莫耳)至含(R)-8-甲氧基-2-胺基-1,2,3,4-四氫萘鹽酸鹽(24克, 0.11莫耳)之乙腈(600毫升)溶液中。反應混合物於回流下攪拌35小時。濾除沈澱後, 真空排除乙腈, 殘質分佈在乙醚與水之間, 分離有機相, 脫水(Na_2SO_4)及真空蒸發, 產生之粗產物經矽膠管柱, 使用己烷/乙酸乙酯(3:1)為溶離液純化。收率: 36克(91%)標題化合物之白色固體: mp $105-107^{\circ}\text{C}$; $[\alpha]^{21}_{\text{D}}+124^{\circ}$ (c 1.0, 氯仿); EIMS (70 eV) m/z (相對強度) 357 (100, M^+)。

製法 2

(R)-7-N,N-二苄胺基-5,6,7,8-四氫-1-萘酚

取(R)-2-N,N-二苄胺基-8-甲氧基-1,2,3,4-四氫萘(43克, 0.12莫耳)溶於乙醚(800毫升)中, 滴加過量HCl醚溶液。沈澱物過濾, 真空乾燥, 產生白色固體。此粗產物(42克, 0.11莫耳)溶於無水二氯甲烷(1升)中, 冷卻至 -60°C 。在溶液中滴加溶於無水二氯甲烷(100毫升)中之三溴化硼(16毫升, 0.15莫耳)。使反應溫回升至 -5°C , 並保持一夜, 在此冰冷溶中滴加2M氫氧化銨水溶液, 混合物以二氯甲烷萃取2次。合併之有機相脫水(Na_2SO_4), 過濾及真空排除溶

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (35)

劑，產生粗殘質。經矽石層析(溶離液：二氯甲烷)，產生 34 克(收率 93%)標題化合物之粘調透明油： $[\alpha]^{21}D+118^\circ$ (c 1.5，氯仿)；EIMS (70 eV) m/z (相對強度) 343 (53， M^+)。

製法 3

(R)-2-(7-N,N-二苄胺基-5,6,7,8-四氫-1-萘氧基)-2-甲基丙醯胺

取(R)-2-N,N-二苄胺基-5,6,7,8-四氫-1-萘酚(10 克，29 毫莫耳)於含氫化鈉(80%油中，0.96 克，32 毫莫耳)之無水二氧陸園(150 毫升)中攪拌 1 小時。添加 2-溴-2-甲基丙醯胺(4.8 克，29 毫莫耳)，說明於 I.G.C.高茲(Coutts)；M.R.蕭考特(Southcott)，J. Chem. Soc. Perkin Trans, 1 1990, 767-770)，反應混合物於 100°C 下加熱 2.5 小時。冷卻後，濾出沈澱之溴化鈉，真空蒸發濾液，殘質分佈在水與二氯甲烷之間。分離有機相，脫水(Na_2SO_4)，過濾及蒸發，產生之粗產物經矽膠管柱使用二氯甲烷為溶離液純化。收率 9.6 克(76%)標題化合物之白色晶體：mp 125-126°C； $[\alpha]^{21}D+98^\circ$ (c 1.1，氯仿)；EIMS (70 eV) m/z (相對強度) 428 (13， M^+)。

製法 4

(R)-N-(7-N,N-二苄胺基-5,6,7,8-四氫-1-萘基)-2-羥基-2-甲基丙醯胺

添加氫化鈉(80%油中，1.4 克，47 毫莫耳)至含(R)-2-(7-N,N-二苄胺基-5,6,7,8-四氫-1-萘氧基)-2-甲基丙醯胺

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (36)

(9.1 克， 21 毫莫耳)之無水 1,3-二甲基-3,4,5,6-四氫-2(1H)-嘧啶酮(10 毫升)及無水 N,N-二甲基甲醯胺(100 毫升)溶液中，反應於 130 °C 下加熱 8 小時。溶液倒至冰與水之混合物中，以乙酸乙酯萃取 3 次。合併之有機相脫水(Na₂SO₄)，過濾及真空蒸發。經矽石層析(溶離液：經 NH₃ 飽和之氯仿/乙醇； 100 : 0.5)，產生 7.6 克(收率 84%)白色晶體：mp 134-135 °C；[α]²¹D+130° (c 1.1，氯仿)；EIMS (70 eV) m/z (相對強度) 428 (1，M⁺)。

製法 5

(R)-2-N,N-二苄胺基-8-胺基-1,2,3,4-四氫茶

取(R)-N-(7-N,N-二苄胺基-5,6,7,8-四氫-1-茶基)-2-羥基-2-甲基丙醯胺(7.4 克， 17 毫莫耳)溶於乙醇(200 毫升)與 20% HCl 水溶液(300 毫升)之混合物中，加熱至回流 8 小時。真空蒸發乙醇，其餘溶液以乙醚洗滌 2 次，於冰浴上冷卻。經 45% 氫氧化鈉水溶液鹼化後，以二氧甲烷萃取混合物。合併之有機相脫水(Na₂SO₄)，過濾及真空蒸發。經矽膠管柱使用氯仿為溶離液純化，產生 3.8 克(收率 76%)標題化合物之淺褐色油：[α]²¹D+124° (c 0.9，氯仿)；EIMS (70 eV) m/z (相對強度) 342 (92，M⁺)。

製法 6

(R)-1-(7-N,N-二苄胺基-5,6,7,8-四氫-1-茶基)-4-N-甲基六氫吡啶-2,6-二酮

添加 1,1'-羰基二咪唑(6.0 克， 37 毫莫耳)至含甲基亞胺基二乙酸(2.7 克， 18 毫莫耳)之無水四氫呋喃(250 毫升)攪

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (37)

拌懸浮液中。反應混合物回流加熱 1.5 小時。添加 (R)-2-N,N-二苄胺基-8-胺基-1,2,3,4-四氫茶 (5.7 克, 17 毫莫耳), 續回流攪拌 17 小時。再添加一份 1,1'-羰基二咪唑 (2.9 克, 18 毫莫耳), 續回流加熱 17 小時。真空蒸發溶劑, 粗產物經矽膠管柱使用經 NH₃ 飽和之氯仿/乙醇 (100 : 0.5) 為溶離液純化。收率 6.6 克 (87%) 標題化合物之油: $[\alpha]^{21}D+90^\circ$ (c 0.52, 氯仿); EIMS (70 eV) m/z (相對強度) 453 (8, M⁺)。

製法 7

(R)-2-N,N-二苄胺基-8-(4-甲基六氫吡啶-1-基)-1,2,3,4-四氫茶

添加 (R)-1-(7-N,N-二苄胺基-5,6,7,8-四氫-1-茶基)-4-甲基六氫吡啶-2,6-二酮 (1.4 克, 3.1 毫莫耳) 至含氫化鋰鋁 (0.57 克, 15 毫莫耳) 之無水乙醚 (70 毫升) 懸浮液中。反應混合物回流加熱 7 小時。依序加水 (0.60 毫升)、15% 氫氧化鈉水溶液 (0.6 毫升) 及水 (1.8 毫升) 中止反應。混合物過濾, 脫水 (Na₂SO₄) 及真空蒸發。經矽膠管柱使用經 NH₃ 飽和之氯仿/乙醇 (100 : 2) 為溶離液純化, 產生 1.0 克 (收率 79%) 標題化合物之粘稠油: $[\alpha]^{21}D+53^\circ$ (c 0.5, 氯仿); EIMS (70 eV) m/z (相對強度) 425 (2, M⁺)。

製法 8

(R)-5-溴-2-N,N-二苄胺基-8-(4-甲基六氫吡啶-1-基)-1,2,3,4-四氫茶

一次添加全量溴 (370 微升, 7.2 毫莫耳) 至含 (R)-2-N,N-二苄胺基-8-(4-甲基六氫吡啶-1-基)-1,2,3,4-四氫茶 (2.8 克

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (38)

， 6.5 毫莫耳)與乙酸鈉(6.8 克， 83 毫莫耳)之乙酸(100 毫升)溶液中，反應攪拌 5 分鐘。真空蒸發溶劑，其餘固體分佈在水與二氯甲烷之間，於冰浴上冷卻。水相以 2 M 氫氧化鈉水溶液鹼化，分相。有機相脫水(Na_2SO_4)，過濾及真空蒸發，產生之粗產物經矽膠管柱使用經 NH_3 飽和之氯仿/乙醇(100 : 2)為溶離液純化。收量：2 克(61%)粘稠褐色油：EIMS (70 eV) m/z (相對強度) 503與505(0.6, M^+)。

製法 9

(R)-2-N,N-二苄胺基-8-(六氫吡啶-1-基)-1,2,3,4-四氫萘

取(R)-2-N,N-二苄胺基-8-胺基-1,2,3,4-四氫萘(9.8 克，39 毫莫耳)及雙-(2-氯乙基)胺鹽酸鹽(5.5 克，32 毫莫耳)溶於正丁醇(80 毫升)中。反應混合物於 100 °C 下攪拌，65 小時後過濾混合物，真空蒸發溶劑。經矽膠管柱使用氯仿/甲醇/濃氫氧化銨(95 : 5 : 0.5)為溶離液純化，產生 6.0 克(收率 51%)標題化合物之粘稠油： $[\alpha]^{21}\text{D}+72^\circ$ (c 1.0，氯仿)；EIMS (70 eV) m/z (相對強度) 411 (2, M^+)。

製法 10

(R)-2-胺基-8-(六氫吡啶-1-基)-1,2,3,4-四氫萘

添加甲酸銨(20 克，0.32 莫耳)及鈹 10%/活性碳(1.9 克)至含(R)-2-N,N-二苄胺基-8-(六氫吡啶-1-基)-1,2,3,4-四氫萘(5.5 克，13 毫莫耳)之甲醇(400 毫升)溶液中。混合物回流 1 小時，濾除鈹。真空蒸發溶劑，殘質分佈在二氯甲烷及 2 M 氫氧化銨溶液之間。分離有機相，脫水(Na_2SO_4)，過濾及真空蒸發，產生之粗產物經矽膠管柱使用氯仿/乙醇

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (39)

/濃氫氧化銨(80 : 20 : 2.5)為溶離液純化。收量 : 2.4 克
(76%)標題化合物之油 : $[\alpha]^{21}D+9.9^\circ$ (c 1.0 , 氯仿) ; EIMS
(70 eV) m/z (相對強度) 231 (24 , M^+)。

製法 11

(R)-2-胺基-5-溴-8-(六氫吡啶-1-基)-1,2,3,4-四氫萘

依製法 8 之一般方法，由(R)-2-胺基-8-(六氫吡啶-1-基)-1,2,3,4-四氫萘製備標題化合物。經矽膠管柱使用二氯甲烷/乙醇/濃氫氧化銨(80 : 20 : 2)為溶離液純化，產生 0.8 克(收率 67%)淺黃褐色粘稠油 : $[\alpha]^{21}D-6.2^\circ$ (c=1 , 氯仿) ; EIMS (70 eV) m/z (相對強度) 309 與 311 (3.5 , M^+)。

製法 12

(R)-4-(7-胺基-4-溴-5,6,7,8-四氫-1-萘基)六氫吡啶-1-羧酸
第三丁酯

添加溶於二氯甲烷(10 升)中二碳酸二-第三丁酯(0.56 克，2.6 毫莫耳)至冰冷之含(R)-2-胺基-5-溴-8-(六氫吡啶-1-基)-1,2,3,4-四氫萘(0.8 克，2.6 毫莫耳)與三乙胺(0.53 毫升，3.9 毫莫耳)之二氯甲烷(50 毫升)溶液中。添加後，使反應於周溫下攪拌 1 小時。加水(100 毫升)，混合物於冰浴上冷卻，水相以 2 M 氫氧化鈉水溶液鹼化，分相。有機相脫水(Na_2SO_4)，過濾及真空蒸發，產生之粗產物經矽膠管柱使用氯仿/甲醇/濃氫氧化銨(95 : 5 : 0.5)為溶離液純化。收量 : 0.41 克(38%)粘稠之無色油 : $[\alpha]^{21}D+13^\circ$ (c=1 , 氯仿) ; EIMS (70 eV) m/z (相對強度) 409 與 411 (75 , M^+)。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (40)

製法 13

(R)-N-[5-溴-8-(4-第三丁氧羰基六氫吡啶-1-基)-1,2,3,4-四氫-2-萘基]-4-嗎啉苯醯胺

取 4-嗎啉苯甲酸(0.50 克, 2.4 毫莫耳, 說明於 J.狄格斯 (Degutis); L.拉斯特基恩 (Rasteikiene); A.狄古丁 (Degutiene), Zh, Org, Khim, 1978, 14 (10), 2060-2064)溶於亞硫醯氯(10 毫升)中。2 分鐘後, 真空蒸發亞硫醯氯, 殘質以甲苯處理, 再次真空蒸發溶劑。粗醯基氯(81 毫克, 0.36 毫莫耳)溶於二氯甲烷(10 毫升)中, 滴加至含(R)-4-(7-胺基-4-溴-5,6,7,8-四氫-1-萘基)六氫吡啶-1-羧酸第三丁酯(140 毫克, 0.34 毫莫耳)與三乙胺(71 微升, 0.51 毫莫耳)之二氯甲烷(10 毫升)溶液中。添加後, 於周溫下攪拌反應 15 分鐘, 然後以稀碳酸氫鈉水溶液洗滌, 並分相。有機相脫水(Na_2SO_4), 過濾及真空蒸發, 殘質經矽膠管柱使用經 NH_3 飽和之氯仿/乙醇(100 : 2)為溶離液純化。收量: 160 毫克(79%)粘稠無色油: $[\alpha]^{21}_{\text{D}} -11^\circ$ ($c=1$, 氯仿); TSPMS m/z (相對強度) 599 與 601 (35, M^++1)。

製法 14

(R)-2-胺基-8-(4-甲基六氫吡啶-1-基)-1,2,3,4-四氫萘

添加甲酸銨(14 克, 56 毫莫耳)及鈹(10%)/活性碳(1.4 克)至含(R)-2-N,N-二苄胺基-8-(4-甲基六氫吡啶-1-基)-1,2,3,4-四氫萘(4.0 克, 9.4 毫莫耳)之甲醇(250 毫升)溶液中。混合物回流 3 小時, 濾出鈹。溶劑真空蒸發, 殘質分佈在二氯甲烷與 2 M 氫氧化銨溶液之間。分離有機相, 脫

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (41)

水(Na_2SO_4)，過濾，及真空蒸發，產生之粗產物經矽膠管柱使用氯仿/甲醇/濃氫氧化銨(90 : 9 : 0.5)為溶離液純化。收量：1.9 克(83%)之油： $[\alpha]^{21}\text{D}-2.7^\circ$ (c 1.0，氯仿)；EIMS (70 eV) m/z (相對強度) 245 (5， M^+)。

製法 15

(R)-2-胺基-5-溴-8-(4-甲基六氫吡啶-1-基)-1,2,3,4-四氫萘

依製法 8 之一般方法，由(R)-2-胺基-8-(4-甲基六氫吡啶-1-基)-1,2,3,4-四氫萘製備標題化合物。於矽膠管柱上，使用氯仿/乙醇/濃氫氧化銨(80 : 20 : 2)為溶離液純化，產生 63.0 毫克(收率 89%)粘稠無色油：EIMS (70 eV) m/z (相對強度) 323 與 325 (20， M^+)。

製法 16

(R)-2-胺基-8-溴-5-甲氧基-1,2,3,4-四氫萘鹽酸鹽

於氮大氣下，取(R)-2-胺基-5-甲氧基-1,2,3,4-四氫萘鹽酸鹽(5.0 克，23 毫莫耳)溶於乙酸(300 毫升)中。添加乙酸鈉(5.5 克，70 毫莫耳)後，一次添加全量溴(3.5 克，23 毫莫耳)。混合物於室溫下攪拌 5 分鐘。真空排除溶劑，產生之殘質分佈在乙酸乙酯與 NaOH (2 M)之間。分層，以乙酸乙酯萃取水相 2 次。合併有機層，脫水(Na_2SO_4)。真空排除溶劑，產生褐色油狀殘質。添加 HCl 之乙醇溶液(3 M)，使 HCl 鹽自乙醚/二氯甲烷中沈澱析出：收量：7.7 克(94%)。自甲醇中再結晶，產生標題化合物之針狀晶體： mp 264-265 $^\circ\text{C}$ ； $[\alpha]^{21}\text{D}+54^\circ$ (c 1，MeOH)；EIMS (70 eV) m/z (相對強度) 257 (30， M^+ ， ^{81}Br)，255 (31， M^+ ， ^{79}Br)。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (42)

製法 17

(R)-8-溴-2-N,N-二苄胺基-5-甲氧基-1,2,3,4-四氫萘

取 (R)-2-胺基-8-溴-5-甲氧基-1,2,3,4-四氫萘鹽酸鹽 (4.5 克, 17.5 毫莫耳)、苄基溴 (6.6 克, 38 毫莫耳)、碳酸鉀 (9.7 克, 70 毫莫耳) 及碘化鉀 (100 毫克, 觸媒量) 於氮大氣下, 與乙腈 (250 毫升) 混合, 並回流 18 小時。真空排除溶劑, 殘質分佈在乙酸乙酯及氫 (2 M) 之間, 分層, 有機層脫水 ($MgSO_4$)。真空排除溶劑, 產生之殘質經矽膠急驟層析法, 使用己烷/二氯甲烷 8 : 2 為溶離液純化。得到標題化合物之油。收量 7.5 克 (98%): $[\alpha]^{21}D+87^\circ$ (c 1, MeOH); EIMS (70 eV) m/z (相對強度) 437 (12, M^+ , ^{81}Br), 435 (13, M^+ , ^{79}Br)。

製法 18

(R)-2-N,N-二苄胺基-5-甲氧基-8-(4-甲基六氫吡啶-1-基)-1,2,3,4-四氫萘

於氮大氣下, 添加 N-甲基六氫吡啶 (5.9 毫升, 53 毫莫耳)、參(二亞苄基丙酮)二鈹 (0)(0.41, 0.44 毫莫耳)、(R)-BINAP (0.82 克, 1.3 毫莫耳) 與第三丁醇鈉 (0.40 毫克, 4.2 毫莫耳) 至含 (R)-8-溴-2-N,N-二苄胺基-5-甲氧基-1,2,3,4-四氫萘 (19 克, 44 毫莫耳) 之無水甲苯 (500 毫升) 溶液中。此深色溶液於 $85^\circ C$ 下攪拌 23 小時後, 冷卻, 過濾及真空蒸發。經矽膠管柱, 使用經 NH_3 飽和之氯仿/甲醇 (100 : 2) 為溶離液純化, 產生 19 克 (收率 97%) 之粘稠無色油: $[\alpha]^{21}D+72^\circ$ (c=1, 氯仿); EIMS (70 eV) m/z (相對強度) 455 (15, M^+)。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

表

訂

五、發明說明 (43)

製法 19

(R)-2-胺基-5-甲氧基-8-(4-甲基六氫吡啶-1-基)-1,2,3,4-四氫萘

依製法 10 之一般方法，由 (R)-2-N,N-二苄胺基-5-甲氧基-8-(4-甲基六氫吡啶-1-基)-1,2,3,4-四氫萘製備標題化合物。收量 5.3 克 (82%) 粘稠無色油： $[\alpha]^{21}_D + 20^\circ$ ($c=1.1$ ，氯仿)；EIMS (70 eV) m/z (相對強度) 275 (53, M^+)。

製法 20

5-甲氧基-8-硝基-1,2,3,4-四氫萘-2-羧酸甲酯

取 5-甲氧基-1,2,3,4-四氫萘-2-羧酸甲酯 (1.1 克，5 毫莫耳)，說明於 D.W. 強森 (Johnson)，L.N. 曼德 (Mander)，Aust. J. Chem. 1974, 8, 1277-1286) 溶於乙酸酐 (20 毫升) 中，於 0°C 下，以 70% 硝酸 (0.4 毫升) 處理 1 小時，混合物倒至冰水及乙醚中。分離有機相，真空蒸發，殘質與二異丙醚研磨，產生 0.27 克 (20%) 標題化合物之晶體： mp 100-104 $^\circ\text{C}$ ；EIMS (70 eV) m/z (相對強度) 265 (35, M^+)。

製法 21

5-甲氧基-8-硝基-1,2,3,4-四氫萘-2-羧酸

取含 5-甲氧基-8-硝基-1,2,3,4-四氫萘-2-羧酸甲酯 (1.9 克，7.1 毫莫耳) 及甲醇 (20 毫升) 與 2 M NaOH (10 毫升) 混合物回流 1.5 小時，真空蒸發溶劑。殘質溶於乙酸乙酯中，酸化。分離有機相，真空乾燥及蒸發，產生 1.7 克 (收率 95%) 晶體： mp (自二異丙醚/乙醇中再結晶後) 189-190 $^\circ\text{C}$ ；EIMS (70 eV) m/z (相對強度) 251 (30, M^+)。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (44)

製法 22

N-(4-嗎啉苯基)-5-甲氧基-8-硝基-1,2,3,4-四氫萘-2-羧醯胺

取含 5-甲氧基-8-硝基-1,2,3,4-四氫萘-2-羧酸(1.3 克, 5 毫莫耳)、甲苯(20 毫升)及亞硫醯氯(1.8 毫升, 25 毫莫耳)之混合物於 80 °C 下加熱 1 小時。真空排除溶劑, 殘質溶於二氯甲烷(10 毫升)中, 加至 0 °C 下, 含 4-嗎啉基苯胺(890 毫克, 5 毫莫耳)及三乙胺(1.0 克, 10 毫莫耳)二氯甲烷(20 毫升)溶液中。混合物於 20 °C 下攪拌 2 小時, 加水, 濾出沈澱, 產生 1.9 克(90%)標題化合物之晶體: mp 251-253 °C; EIMS (70 eV) m/z (相對強度) 411 (100, M⁺)。

製法 23

N-(4-嗎啉苯基)-8-胺基-5-甲氧基-1,2,3,4-四氫萘-2-羧醯胺

取含 N-(4-嗎啉苯基)-5-甲氧基-8-硝基-1,2,3,4-四氫萘-2-羧醯胺(2.05 克, 5 毫莫耳)與連二亞硫酸鈉(3.5 克, 20 毫莫耳)之 N,N-二甲基甲醯胺(20 毫升)及水(2 毫升)溶液於 90 °C 下加熱 7 小時。冷卻後, 反應混合物分佈在水及乙酸乙酯之間, 分相, 有機相以水洗滌 2 次, 真空蒸發。殘質與二異丙醚/乙酸乙酯研磨, 產生 1.4 克(收率 72%)。標題化合物之晶體: mp 219-222 °C; EIMS (70 eV) m/z (相對強度) 381 (70, M⁺)。

製法 24

N-(4-嗎啉羰苯基)-5-甲氧基-8-硝基-1,2,3,4-四氫萘-2-羧

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

表

訂

五、發明說明 (45)

醯胺

取含 5-甲氧基-8-硝基-1,2,3,4-四氫萘-2-羧酸(1.0 克, 4 毫莫耳)、甲苯(20 毫升)及 N,N-二甲基甲醯胺(10 滴)及亞硫酸醯氣(1.5 毫升, 22 毫莫耳)之混合物於 60 °C 下加熱 1 小時。真空排除溶劑, 殘質溶於二氯甲烷(20 毫升)中, 加至 5 °C 下, 含 4-胺基苯甲醯基嗎啉(820 毫克, 4 毫莫耳, 說明於 J.P.戴文林(Devlin), J. Chem. Soc, Perkin Trans I, 1975, 830-841)及三乙胺(800 毫克, 8 毫莫耳)之二氯甲烷(30 毫升)溶液中。於 20 °C 下攪拌 2 小時後, 加水, 分離有機相, 脫水及真空排除溶劑。油狀殘質自二異丙醚/乙酸乙酯中結晶, 產生 1.2 克(收率 73%)標題化合物之晶體: mp 186-189 °C; EIMS (70 eV) m/z (相對強度) 439 (20, M⁺)。

製法 25

N-(嗎啉羰苯基)-8-胺基-5-甲氧基-1,2,3,4-四氫萘-2-羧醯胺

取含 N-(4-嗎啉羰苯基)-5-甲氧基-8-硝基-1,2,3,4-四氫萘-2-羧醯胺(1.3 克, 2.8 毫莫耳)及連二亞硫酸鈉(2.0 克, 11 毫莫耳)之 N,N-二甲基甲醯胺(20 毫升)及水(2.5 毫升)之溶液於 85 °C 下加熱 3 小時。冷卻後, 反應混合物分佈在水及乙酸乙酯之間。分相, 有機相以水洗滌 2 次, 真空蒸發。有機相脫水及蒸。殘質以二異丙醚處理, 產生 310 毫克(收率 30%)標題化合物之晶體: EIMS (70 eV) m/z (相對強度) 409 (100, M⁺)。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (46)

製法 26

(R)-2-N,N-二苄胺基-5-(1-羥乙基)-8-(4-甲基六氫吡啶-1-基)-1,2,3,4-四氫萘

取(R)-5-溴-2-N,N-二苄胺基-8-(4-甲基六氫吡啶-1-基)-1,2,3,4-四氫萘(1.4克, 2.8毫莫耳)溶於新鮮蒸餾之四氫呋喃(100毫升)中, 及氫氣沖刷, 冷卻至-78℃。在溶液中添加第三丁基鋰(2.6毫升, 1.4 M 戊烷溶液, 3.7毫莫耳), 該紅色溶液於周溫下攪拌 10 分鐘。添加乙醛(320微升, 5.7毫莫耳), 反應混合物於-78℃下攪拌 10 分鐘, 於 0℃下 2 小時, 及於室溫下 10 分鐘。反應加水中止反應, 真空蒸發溶劑。殘質分佈於乙醚(100毫升)及 2 M NH₃(20 毫升)之間, 水相以乙醚(20 毫升)萃取。合併之有機層以鹽水(20 毫升)洗滌, 脫水(MgSO₄)。蒸發溶劑, 產生 2.0 克粗產物, 經矽膠管柱層析, 使用氯仿/甲醇/濃 NH₃ (95 : 5 : 0.5) 為溶離液純化, 產生 910 毫克(收率 68%)標題化合物之黃色泡沫物: ESI m/z (相對強度) 470 (100, M+1)。

製法 27

(R)-2-胺基-5-乙基-8-(4-甲基六氫吡啶-1-基)-1,2,3,4-四氫萘

取(R)-2-N,N-二苄胺基-5-(1-羥乙基)-1,2,3,4-四氫萘(1.6克, 3.4毫莫耳)溶於乙酸(80毫升)中, 於 100℃下攪拌 2 小時。真空蒸發溶劑, 殘質溶於甲醇(150毫升)中, 添加鈹(10%)/碳(600毫克), 以氫氣沖刷溶劑。在溶液中添加甲酸銨(1.7克, 28毫莫耳), 反應混合物於 65℃下攪拌 2 小

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (47)

時。濾除觸媒，真空蒸發溶劑，產生 1.3 克粗產物。殘質分佈在二氯甲烷(120 毫升)及 2 M NH₃(30 毫升)之間。有機相以鹽水(20 毫升)洗滌，脫水(MgSO₄)。真空蒸發溶劑，產生 740 毫克(收率 79%)標題化合物之白色半晶體：EIMS (70 eV) m/z (相對強度) 273 (24, M⁺)。

製法 28

(R)-N-[8-(4-甲基六氫吡啶-1-基)-1,2,3,4-四氫-2-萘基]-4-三氟甲基苯醯胺

滴加 4-(三氟甲基)苯甲醯氯(96 毫克，0.46 毫莫耳)之二氯甲烷(5 毫升)溶液至冰冷之含(R)-2-胺基-8-(4-甲基六氫吡啶-1-基)-1,2,3,4-四氫萘(110 毫克，0.44 毫莫耳)與三乙胺(91 微升，0.66 毫莫耳)之二氯甲烷(20 毫升)溶液中。添加後，於周溫下攪拌反應 15 分鐘，然後以稀碳酸氫鈉水溶液洗滌。分相，有機相脫水(Na₂SO₄)，過濾，真空蒸發，產生之粗產物經矽膠管柱使用經 NH₃ 飽和之氯仿/乙醇(100 : 2)為溶離液純化。收量：150 毫克(81%)標題化合物之白色晶體：mp 203-204 °C；[α]²¹_D-20° (c 1.0, 氯仿)；EIMS (70 eV) m/z (相對強度) 417 (10, M⁺)。

製法 29

(R)-2-N,N-二苄胺基-5-羥甲基 8-(4-甲基六氫吡啶-1-基)-1,2,3,4-四氫萘

取(R)-5-溴-2-N,N-二苄胺基-8-(4-甲基六氫吡啶-1-基)-1,2,3,4-四氫萘(800 毫克，1.6 毫莫耳)溶於新鮮蒸餾之四氫呋喃(80 毫升)中，及氫氣沖刷，冷卻至 -78 °C。在溶液中

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (48)

添加第三丁基鋰(1.5 毫升, 1.4 M 戊烷溶液, 2.1 毫莫耳), 反應混合物於周溫下攪拌 10 分鐘。添加氯甲酸甲酯(250 微升, 3.2 毫莫耳), 反應混合物於 -78°C 下攪拌 50 分鐘, 於 0°C 下 1 小時。加水中止反應, 真空蒸發溶劑。殘質分佈於乙醚(90 毫升)及 2 M NH_3 (15 毫升)之間。有機層以鹽水(10 毫升)洗滌, 脫水(MgSO_4)。蒸發溶劑, 產生 770 毫克粗產物。經矽膠管柱層析, 使用氯仿/甲醇/濃 NH_3 (250 : 5 : 0.5) 為溶離液純化, 產生 610 毫克(R)-5-羧甲基-2-N,N-二苄胺基-8-(4-甲基六氫吡啶-1-基)-1,2,3,4-四氫茶(含 13% 相應之 5-氫類似物)之黃色油: EIMS (70 eV) m/z (相對強度) 483 (1, M+1)。該甲酯(610 毫克, 1.1 毫莫耳)溶於新鮮蒸餾之四氫呋喃(35 毫升)中, 添加氫化鋰鋁(120 毫克, 3.1 毫莫耳)。反應混合物於 45°C 下攪拌 2 小時後, 冷卻至室溫。反應加水(120 微升), 15% NaOH (120 微升)及水(240 微升)中止反應後, 於室溫下攪拌漿物 2.5 小時。濾除沈澱, 真空蒸發溶劑, 產生 730 毫克粗產物。經矽膠管柱, 使用氯仿/甲醇/濃 NH_3 (95 : 5 : 0.5) 為溶離液純化, 產生 360 毫克(收率 50%)標題化合物之白色泡沫狀物: EIMS (70 eV) m/z (相對強度) 455 (1, M^+); $[\alpha]^{21}\text{D}+44^{\circ}$ (c 0.12, 氯仿)。

製法 30

(R)-2-胺基-5-甲基-8-(4-甲基六氫吡啶-1-基)-1,2,3,4-四氫茶

取 (R)-2-N,N-二苄胺基-5-羧甲基-8-(4-甲基六氫吡啶-1-

(請先閱讀背面之注, 意事項, 再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明(49)

基)-1,2,3,4-四氫萘(360毫克, 0.78毫莫耳)溶於甲酸(35毫升)中, 添加鈾(10%)/碳(170毫克), 以氮氣沖刷溶液, 在溶液中添加甲酸銨(390毫克, 6.2毫莫耳), 反應混合物於65°C下攪拌13小時。濾除觸媒, 真空蒸發溶劑, 產生220毫克殘質。羥甲基粗化合物溶於乙酸(25毫升)中, 添加鈾(10%)/碳(60毫克), 以氮氣沖刷溶液。反應混合物於室溫及常壓下氫化4小時。濾除觸媒, 添加更多鈾(10%)/碳(160毫克), 然後於室溫及常壓下氫化24小時。濾除觸媒, 真空蒸發溶劑。殘質分佈在乙醚(70毫升)及濃NH₃之間, 有機相以鹽水(5毫升)洗滌。有機層脫水(MgSO₄), 真空蒸發溶劑, 產生120毫克(收率61%)標題化合物之白色半晶體: EIMS m/z (相對強度) 259 (20, M⁺); [α]²¹D-1° (c 0.09, 氯仿)。

製法 31

(S)-3-N,N-二苄胺基-5-甲氧基-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃鹽酸鹽

取(S)-3-胺基-5-甲氧基-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃(45克, 0.25莫耳, 說明於WO 93/07135), K₂CO₃(120克, 0.87莫耳)及苄基溴(65毫升, 0.55莫耳)於乙腈(1000毫升)中, 氮氣下混合。反應混合物回流45小時。混合物過濾, 真空排除溶劑, 殘質分佈在乙醚及飽和NaCl(水溶液)之間。分層, 有機相脫水(MgSO₄), 過濾後, 於室溫下, 使鹽酸鹽沈澱析出。收量: 99克(99%)。取分析樣本轉化成鹼: [α]²¹D+116° (c 1.0, 氯仿); EIMS (70 eV) m/z (相對強度)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (50)

359 (28, M⁺)。

製法 32

(S)-3-N,N-二苄胺基-5-羥基-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃

取(S)-3-N,N-二苄胺基-5-甲氧基-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃鹽酸鹽(67克, 0.17莫耳)於氮氣下, 溶於二氯甲烷(500毫升)中, 溶液冷卻至-75°C。以5分鐘時間滴加三溴化硼(32毫升, 0.34莫耳)。使溫度緩緩回升至+5°C, 反應攪拌一夜。在反應混合物中小心攪拌添加2M NH₃水溶液中止反應。分層, 以二氯甲烷萃取水相2次。合併有機層, 以鹽水洗滌, 脫水(MgSO₄), 過濾及真空排除溶劑, 產生褐色油狀殘質, 經殘膠急驟層析法, 使用二氯甲烷為溶離液純化。收量: 50克(86%)標題化合物: $[\alpha]^{21}D+109^\circ$ (c 1.0, 氯仿); EIMS (70 eV) m/z (相對強度) 345 (5, M⁺)。

製法 33

(S)-2-(3-N,N-二苄胺基-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃-5-基氧)-2-甲基丙醯胺

取(S)-3-N,N-二苄胺基-5-羥基-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃(50克, 0.14莫耳)溶於氮氣下, 無水1,4-二氧陸園(450毫升)中。分批添加氫化鈉勻散液(60-65%油中, 6.1克, 0.15莫耳)。混合於室下攪拌1小時。添加2-溴-2-甲基丙醯胺(24克, 0.14莫耳), I.G.C.高茲(Coutts); M.R.蕭特(Southcott) J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1 1990, 767-771)至深綠色溶液中, 攪拌加熱回流3小時。再分批添加氫化鈉(60-65%油中, 2.8克, 70毫莫耳)及2-溴-2-甲基丙醯胺

(請先閱讀背面之注意事項, 再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (51)

(4.6 克， 28 毫莫耳)，續於 60 °C 下加熱 17 小時。冷卻後，添加少量甲醇(10 毫升)，溶液過濾，真空排除溶劑。殘質分佈在乙酸乙酯(500 毫升)及飽和 NaHCO₃ 溶液(50 毫升)之間。有機層脫水(MgSO₄)，真空排除溶劑，產生之褐色殘質自乙酸乙酯/己烷中結晶。收量： 45 克(71%)標題化合物之白色固體： mp 133-134 °C； $[\alpha]^{21}_D + 99^\circ$ (c 1.0， 氯仿)； EIMS (70 eV) m/z (相對強度) 430 (9， M⁺)。

製法 34

(S)-5-胺基-3-N,N-二苄胺基-3,4-二氫-2H-苯并吡喃

於氮氣下，分批添加氫化鈉(60-65%油中， 8.5 克， 0.21 莫耳)至含(S)-2-(3-N,N-二苄胺基-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃-5-基氧)-2-甲基丙醯胺(46 克， 0.11 莫耳)之無水 N,N-二甲基甲醯胺(450 毫升)與 1,3-二甲基-3,4,5,6-四氫-2(1H)-嘓啶酮(45 毫升)溶液中。反應混合物於 110 °C 下攪拌加熱 13 小時。然後使混合物冷卻，溶液分佈在乙酸乙酯(400 毫升)及 2 M NH₃ 溶液(200 毫升)之間。分層，水層以乙酸乙酯(150 毫升)萃取。合併之有機層脫水(MgSO₄)。真空濃縮，產生褐色油。EIMS (70 eV) m/z (相對強度) 430 (3， M⁺)。所得物質(0.11 莫耳)溶於乙醇(350 毫升)中。添加 6 M HCl 溶液(250 毫升)，反應混合物回流加熱 16 小時。攪拌後，使混合物冷卻至 35 °C，真空排除乙醇溶劑，添加乙酸乙酯至殘留之水溶液中。混合物於冰上冷卻，緩緩攪拌添加濃 NH₃。分層，以另一份乙酸乙酯萃取水層。合併之有機層脫水(MgSO₄)，真空排除溶劑，產生之褐色油經短矽膠管柱純

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (52)

化(溶離液：己烷/乙酸乙酯；8：2)，產生25克(收率68%)所需化合物之淺黃色油。產物於冰箱中靜置時會緩緩結晶。取分析樣本自乙醚/石油醚中再結晶：mp 101-103 °C； $[\alpha]^{21}_D+123^\circ$ (c 1.0，氯仿)；EIMS (70 eV) m/z (相對強度) 344 (17，M⁺)。

製法 35

(S)-1-(3-N,N-二苄胺基-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃-5-基)-4-甲基六氫吡啶-2,6-二酮

添加1,1'-羰基二咪唑(15.2克，93.9毫莫耳)至含N-甲基亞胺二乙酸(6.90克，46.9毫莫耳)之無水四氫呋喃(575毫升)勻散液中，混合物於氮氣下回流加熱2小時。以0.5小時，攪拌添加含(S)-5-胺基-3-N,N-二苄胺基-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃(15.0克，42.7毫莫耳)之四氫呋喃(120毫升)溶液。反應混合物回流加熱28小時，然後使之冷卻，真空排除溶劑。殘質經短矽膠管柱純化(溶離液：二氯甲烷及乙酸乙酯)，產生14.1克(收率71%)標題化合物之淺黃色固體：mp 熔結>60 °C； $[\alpha]^{21}_D+89^\circ$ (c 1.0，氯仿)；EIMS (70 eV) m/z (相對強度) 455 (8，M⁺)。

製法 36

(S)-3-N,N-二苄胺基-5-(4-甲基六氫吡啶-1-基)-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃-

分批添加氫化鋰鋁(9.30克，246毫莫耳)至含(S)-1-(3-N,N-二苄胺基-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃-5-基)-4-甲基六氫吡啶-2,6-二酮(25.4克，55.8毫莫耳)之無水乙醚(800毫升

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (53)

)攪拌溶液中。反應混合物於氮氣下加熱至回流 6.5 小時，於室溫下攪拌一夜。混合物冷卻(冰浴)，依序加水(10 毫升)，15% NaOH 水溶液(10 毫升)及另一份水(30 毫升)。濾出沈澱，以數份溫四呋喃洗滌。合併有機層，真空排除溶劑。殘質經矽石管柱層析(溶離液：氯仿/乙醇；95：5 +5% 濃 NH₃)純化，產生 13.6 克(收率 57%)標題化合物之淺黃色油： $[\alpha]^{21}D+63^\circ$ (c 1.0，甲醇)；EIMS (70 eV) m/z (相對強度) 427 (5，M⁺)。

製法 37

(S)-3-胺基-5-(4-甲基六氫吡啶-1-基)-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃

於氮氣下，添加鈹(10%)/活性碳(0.97 克)及甲酸銨(3.1 克，49 毫莫耳)至含(S)-3-N,N-二苄胺基-5-(4-甲基六氫吡啶-1-基)-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃(2.6 克，6.2 毫莫耳)之無水甲醇(100 毫升)溶液中。反應混合於 50 °C 下攪拌加熱一夜。溶液經實式鹽(Celite[®])過濾，真空排除溶劑。殘質分佈在 2 M NH₃ 溶液(20 毫升)及乙酸乙酯(100 毫升)之間。分層，以乙酸乙酯(3 × 50 毫升)萃取水層。合併有機相脫水(Na₂SO₄)，真空排除溶劑，產生 1.4 克(收率 89%)標題化合物之淺黃色油： $[\alpha]^{21}D-15^\circ$ (c 1.0，氯仿)；EIMS (70 eV) m/z (相對強度) 247 (74，M⁺)。

製法 38

4-(4-六氫吡啶酮-1-基)苯甲酸

取含 2 M NaOH (10 毫升)，4-(8-氮雜-1,4-二氧雜螺[4,5]

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (54)

癸-8-基)苄腈(820 毫克, 3.36 毫莫耳; 明於 E.C. 泰勒 (Taylor); J.S. 史考尼克 (Skotnicki) Synthesis 1981, 8, 606-608)及乙醇(7.5 毫升)之溶液回流加熱 3 小時。停止外部加熱, 反應混合於周溫下攪拌一夜。真空排除乙醇溶劑, 殘留溶液經 2 M HCl 溶液酸化至 pH 4 後, 以乙酸乙酯(50 毫升)萃取。分層, 以 2 M NaOH 調至 pH 6 後, 再以乙酸乙酯(50 毫升)萃取。合併之有機層真空濃縮。固體殘質溶於 6 M HCl 溶液(10 毫升)中。反應混合物於 75 °C 下加熱 2.5 小時, 然後於 55 °C 下一夜。溫度提高至 75 °C 下 2 小時, 然後冷卻反應混合物。調至 pH 4, 乙酸乙酯(50 毫升)萃取溶液。分層, 再調至 pH 5 後萃取。合併之有機層脫水(MgSO₄), 真空排除溶劑。粗產物自乙酸乙酯中再結晶, 產生 300 毫克(收率 41%)標題化合物之黃色晶體: mp 熔結 >215 °C; EIMS (70 eV) m/z (相對強度) 219 (100, M⁺)。

製法 39

(S)-3-N,N-二苄胺基-8-碘-5-(4-甲基六氫吡啶-1-基)-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃

取(S)-3-N,N-二苄胺基-5-(4-甲基六氫吡啶-1-基)-3,4-二氫-2H-1-苯并-1-吡喃(6.9 克, 16 毫莫耳)及乙酸鈉(1.5 克, 18 毫莫耳)溶於乙酸(430 毫升)中。在溶液中添加單氯化碘(18 毫升, 1 M, 18 毫莫耳), 反應混合物於室溫及遮光下攪拌 24 小時, 再加一份單氯化碘(2.5 毫升, 1 M, 2.5 毫莫耳), 並攪拌 3 小時。真空蒸發溶劑, 殘質分佈在二氯甲烷(800 毫升)及 2 M NaOH (120 毫升)之間。水相以二氯

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (55)

甲烷(100 毫升)萃取，合併之有機層以鹽水(2 × 100 毫升)洗滌，脫水(MaSO₄)。蒸發溶劑，產生 8.6 克粗產物。經矽膠管柱法，使用乙酸乙酯/乙醇(經 NH₃ 飽和)(25 : 1)為溶離液純化，產生 4.1 克(收率 43%)標題化合物(含約 7%)起始物之黃色固體：EIMS (70 eV) m/z (相對強度) 553 (15, M⁺)。產物未再純化即用於下一個步驟。

製法 40

(S)-8-羧甲基-3-N,N-二苄胺基-5-(4-甲基六氫吡啶-1-基)-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃

取(S)-3-N,N-二苄胺基-8-碘-5-(4-甲基六氫吡啶-1-基)-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃(2.6 克, 4.8 毫莫耳)溶於 N,N-二甲基甲醯胺(100 毫升)中，以一氧化碳沖刷。在溶液中添加乙酸鈣(110 毫克, 0.48 毫莫耳), 1,3-雙(二苄膦基)丙烷(200 毫克, 0.48 毫莫耳), 甲醇(25 毫升)及三乙胺(3.3 毫升, 24 毫莫耳)。混合物與一氧化碳於 °C 及常壓下反應 8 小時。溶液過濾，蒸發溶劑。殘質與二甲苯(2 × 50 毫升)共沸，分佈在二氯甲烷(300 毫升)與 2 M NH₃(50 毫升)之間。水相以二氯甲烷(50 毫升)萃取，合併之有機層以鹽水(2 × 50 毫升)洗滌，脫水(MaSO₄)。蒸發溶劑，產生 4.0 克粗產物。經矽膠管柱層析法使用二氯甲烷/乙醇(經氨飽和)(50 : 1)為溶離液純化，產生 1.7 克(收率 68%)標題化合物(含約 5%相應 8-H 類似物)之黃色固體：EIMS (70 eV) m/z (相對強度) 485 (8, M⁺)。產物未再純化即用於下一個反應。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (56)

製法 41

(S)-3-N,N-二苄胺基-8-羥甲基-5-(4-甲基六氫吡啶-1-基)-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃

取(S)-8-羧甲基-3-N,N-二苄胺基-5-(4-甲基六氫吡啶-1-基)-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃(490 毫克, 1.0 毫莫耳)溶於無水四氫呋喃(40 毫升)中,並分批添加氫化鋰鋁(76 毫克, 2.0 毫莫耳)。反應混合物於 45 °C 下攪拌 4 小時,冷卻至室溫。添加水(76 微升), 15% NaOH (76 微升)及水(225 微升)中止反應,攪拌 18 小時。濾除白色沈澱,溶液脫水(MaSO₄)。真空蒸發溶劑,產生 520 毫克粗產物。經矽膠管柱使用氯仿/乙醇(經氫飽和)(15 : 1)為溶離液純化,產生 390 毫克(收率 85%)標題化合物(含約 8%相應 8-甲基類似物)之黃色油: EIMS (70 eV) m/z (相對強度) 457 (15, M⁺)。

製法 42

(S)-3-胺基-8-甲基-5-(4-甲基六氫吡啶-1-基)-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃

取(S)-3-N,N-二苄胺基-8-羥甲基-5-(4-甲基六氫吡啶-1-基)-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃(420 毫克, 0.90 毫莫耳)溶於甲醇(60 毫升)中,添加甲酸銨(460 毫克, 7.3 毫莫耳)。以氫氣沖刷溶液,添加鈾/碳(120 毫克, 10%)。反應混合物於 50 °C 攪拌 16 小時。濾除觸媒,真空蒸發溶劑,產生 260 毫克粗產物。殘質溶於乙酸(50 毫升)中,添加鈾/碳(120 毫克, 10%)。反應混合物於室溫及常壓下氫化 46 小時。濾除除媒,真空蒸發溶劑,殘質分佈在乙酸乙酯(120 毫升)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (57)

與 2 M NaOH (10 毫升)之間，水相以乙酸乙酯(10 毫升)萃取。合併之有機相以鹽水(5 毫升)洗滌，脫水(MaSO₄)，及真空蒸發溶劑，產生 200 毫克粗產物。經矽石製備性 TLC 使用氯仿/乙醇(經 NH₃ 飽和)(10 : 1)為溶離液純化，產生 150 毫克(收率 64%)之標題化合物之油：EIMS (70 eV) m/z (相對強度) 261 (100, M⁺)。

製法 43

8-甲氧基-5-硝基-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃-3-羧酸乙酯

滴加 65% HNO₃ (2.0 毫升)至 0 °C 下，含 8-甲氧基-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃-3-羧酸乙酯(5.5 克，23 毫莫耳；說明於 S-O，妥柏格(Thorberg)等人，Acta Pharm. Suec, 1987, 24 (4), 169-182)之二氯甲烷(50 毫升)攪拌溶液中。溶液於室溫下攪拌 2 小時，以水洗滌。有機相脫水，真空蒸發溶劑。以三異丙醚(30 毫升)及乙酸乙酯(5 毫升)處理殘質，產生 1.5 克(5.3 毫莫耳)6-硝基異構物晶體。母液經管柱層析法使用二異丙醚溶離液純化，產生 1.3 克(收率 20%)標題化合物：mp 66-68 °C；EIMS (70 eV) m/z (相對強度) 281 (100, M⁺)。

製法 44

8-甲氧基-5-硝基-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃-3-羧酸

取含 8-甲氧基-5-硝基-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃-3-羧酸乙酯(5.8 克，21 毫莫耳)之乙醇(150 毫升)與 2 M NaOH (15 毫升)混合物加熱至回流 30 分鐘。真空蒸發溶劑，殘質溶於水中。酸化至 pH 2，以乙酸乙酯萃取後，真空蒸發排除

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (58)

溶劑，產生 4.9 克(收率 94%)標題化合物：mp 181-183 °C；EIMS (70 eV) m/z (相對強度) 253 (55, M⁺)。

製法 45

N-[4-(4-嗎啉基)苯基]-8-甲氧基-5-硝基-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃-3-羧醯胺

添加亞硫酸醯氣(3.6 毫升，50 毫莫耳)至含 8-甲氧基-5-硝基-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃-3-羧酸(2.5 克，10 毫莫耳)之甲苯(40 毫升)與 N,N-二甲基甲醯胺(1 毫升)溶液中。反應混合物回流 2 小時，真空排除溶劑。殘留之醯基氣加至含 4-(1-嗎啉基)苯胺(1.78 克，10 毫莫耳，說明於 J.P.戴文林(Devlin)等人，J. Chem. Soc. Perkin Trans, 1. 1975 830-841)及三乙胺(2.0 克，20 毫莫耳)之二氯甲烷(30 毫升)溶液中，於 0 °C 下攪拌 10 分鐘，於室溫下 1 小時。真空排除溶劑，溶於乙酸乙酯中，以 2 M NaOH 洗滌。真空蒸發溶劑，產生 1.5 克(收率 36%)標題化合物之白色晶體：mp 238-240 °C；EIMS (70 eV) m/z (相對強度) 413 (5, M⁺)。

製法 46

N-[4-(4-嗎啉基)苯基]-5-胺基-8-甲氧基-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃-3-羧醯胺

添加連二亞硫酸鈉(2.1 克，12 毫莫耳)之水(5 毫升)溶液至含 N-[4-(4-嗎啉基)苯基]-8-甲氧基-5-硝基-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃-3-羧醯胺(1.2 克，2.9 毫莫耳)之 N,N-二甲基甲醯胺(10 毫升)溶液中。混合於 55 °C 下攪拌 3 小時，真空排除溶劑。殘質經矽膠管柱層析法，使用乙酸乙酯為溶離液

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (59)

純化，產生 273 毫克標題化合物(收率 55%)：EIMS (70 eV) m/z (相對強度) 383(100, M⁺)。

本文說明之 5-HT_{1B} 拮抗劑之製法實例 1

(R)-N-[8-(六氫吡啶-1-基)-1,2,3,4-四氫-2-萘基]-4-嗎啉苯醯胺

添加三氟乙酸(3 毫升)至冰冷之含(R)-N-[8-(4-第三丁氧羰基六氫吡啶-1-基)-1,2,3,4-四氫-2-萘基]-4-嗎啉苯基羧醯胺(1.0 克, 2 毫莫耳)之二氯甲烷(100 毫升)溶液中。反應於周溫下攪拌 7 小時。真空蒸發溶劑，殘質溶於水(20 毫升)中，以 2 M 氫氧化鈉水溶液鹼化，以二氯甲烷萃取 2 次。分相，合併之有機相脫水(Na₂SO₄)，過濾及真空蒸發。經矽膠管柱使用氯仿/甲醇/濃氫氧化銨(95 : 5 : 0.5)為溶離液純化，產生 580 毫克(收率 70%)標題化合物之白色晶體：mp 202-203 °C ; [α]²¹_D-56° (c 1.0, 氯仿)；EIMS (70 eV) m/z (相對強度) 420 (5, M⁺)。

實例 2

(R)-N-[8-(4-乙基六氫吡啶-1-基)-1,2,3,4-四氫-2-萘基]-4-嗎啉苯醯胺

添加碳酸鉀(44 毫升, 0.32 毫莫耳)及碘乙烷(26 微升, 0.32 毫莫耳)至含(R)-N-[8-(六氫吡啶-1-基)-1,2,3,4-四氫-2-萘基]-4-嗎啉苯醯胺(90 毫克, 0.21 毫莫耳)之丙酮(20 毫升)溶液中，反應於周溫下攪拌 48 小時。反應混合物過濾，真空蒸發溶劑。殘質分佈在二氯甲烷與水之間，分相，

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (60)

有機相脫水(Na_2SO_4)，過濾，及真空蒸發。經矽膠管柱使用氯仿/乙醇(經 NH_3 飽和)(100 : 3)為溶離液純化，產生 63 毫克(收率 66%)標題化合物之白色晶體：mp 204-206 °C； $[\alpha]^{21}_D-67^\circ$ (c 1.0, 氯仿)；EIMS (70 eV) m/z (相對強度) 448 (21, M^+)。

實例 3

(R)-N-[5-甲氧基-8-(4-甲基六氫吡啶-1-基)-1,2,3,4-四氫-2-萘基]-4-嗎啉苯醯胺

添加 1,1'-羰基二咪唑(0.76 克，4.8 毫莫耳)至含 4-嗎啉苯甲酸(0.92 克，4.5 毫莫耳；說明於 J.狄格斯(Degutis)；L.拉斯特基恩(Rasteikiene)；A.狄古丁(Degutiene)，Zh. Org. Khim. 1978, 14 (10), 2060-2064)之無水 N,N-二甲基甲醯胺(75 毫升)溶液中；反應於 75 °C 下加熱。當二氧化碳停止釋出時(45 分鐘後)，反應冷卻至室溫，添加含(R)-2-胺基-5-甲氧基-8-(4-甲基六氫吡啶-1-基)-1,2,3,4-四氫萘(1.2 克，4.2 毫莫耳)之無水 N,N-二甲基甲醯胺(20 毫升)溶液。反應於周溫下攪拌 48 小時，真空蒸發溶劑。經矽膠管柱使用氯仿/甲醇/濃氫氧化銨(180 : 5 : 0.5)為溶離液純化後，自乙酸乙酯及數滴甲醇中再結晶，產生 1.0 克(收率 53%)白色晶體：mp 237-238 °C； $[\alpha]^{21}_D-40^\circ$ (c=1, 氯仿)；EIMS (70 eV) m/z (相對強度) 464 (5, M^+)。

實例 4

(R)-N-[5-乙基-8-(4-甲基六氫吡啶-1-基)-1,2,3,4-四氫-2-萘基]-4-嗎啉苯醯胺

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明(61)

取 4-嗎啉苯甲酸(64 毫克, 0.31 毫莫耳)溶於無水 N,N-二甲基甲醯胺(1 毫升)中, 添加 1,1'-羰基二咪唑(52 毫克, 0.32 毫莫耳)。反應混合物於 75 °C 下攪拌 1 小時, 冷卻至室溫。添加含 (R)-2-胺基-5-乙基-8-(4-甲基六氫吡啶-1-基)-1,2,3,4-四氫茶(80 毫克, 0.29 毫莫耳)之無水 N,N-二甲基甲醯胺(3 毫升)溶液, 反應混合物於室溫下攪拌 14 小時。蒸發溶劑, 殘質真空乾燥。粗產物經矽膠製備性 TLC, 使用氯仿/甲醇/濃 NH₃ (95 : 5 : 0.5) 為溶離液純化, 產生 85 毫克(收率 59%)標題化合物之白色固體: mp 234 °C (分解); EIMS (70 eV) m/z (相對強度) 462 (27, M⁺); [α]²¹D-48° (c 0.09, 氯仿)。

實例 5

(R)-N-[5-乙基-8-(4-甲基六氫吡啶-1-基)-1,2,3,4-四氫-2-茶基]-(4-嗎啉羰基)苯醯胺

取 4-嗎啉羰基苯甲酸(180 毫克, 0.77 毫莫耳; 說明於 J. Med. Chem. 1994, 37 (26), 4538-4554)及 1,1'-羰基二咪唑(130 毫克, 0.80 毫莫耳)溶於無水 N,N-二甲基甲醯胺(3 毫升)中, 於 75 °C 下攪拌 2 小時, 冷卻至室溫後, 添加含 (R)-2-胺基-5-乙基-8-(4-甲基六氫吡啶-1-基)-1,2,3,4-四氫茶(200 毫克, 0.73 毫莫耳)之無水 N,N-二甲基甲醯胺溶液, 反應混合物攪拌 60 小時。真空蒸發溶劑, 殘質分佈在二氯甲烷(60 毫升)及 2 M NH₃ (5 毫升)之間。有機相以鹽水(10 毫升)洗滌, 脫水(Na₂SO₄)。真空蒸發溶劑, 產生 360 毫克粗產物。經矽膠管柱層析法, 使用氯仿/甲醇/濃 NH₃ (95 : 5 :

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (62)

0.5) 為溶離液純化，產生 240 毫克 (收率 65%) 標題化合物之白色固體：mp 213-214 °C；EIMS (70 eV) m/z (相對強度) 490 (27, M⁺)； $[\alpha]^{21}D-28^\circ$ (c 0.15, 氯仿)。

實例 6

(R)-N-[5-甲氧基-8-(4-甲基六氫吡啶-1-基)-1,2,3,4-四氫-2-萘基]-4-嗎啉羰基苯醯胺

依製法 16 之一般方法，由 (R)-2-胺基-5-甲氧基-8-(4-甲基六氫吡啶-1-基)-1,2,3,4-四氫萘製備標題化合物。經矽膠管柱使用氯仿/甲醇/濃氫氧化鈉 (96 : 4 : 0.3) 為溶離液純化，自乙酸乙酯/乙醚中再結晶後，產生 93 毫克 (收率 52%) 白色晶體：mp 209-210 °C； $[\alpha]^{21}D-18^\circ$ (c=1, 氯仿)；EIMS (70 eV) m/z (相對強度) 492 (36, M⁺)。

實例 7

(R)-N-[5-溴-8-(六氫吡啶-1-基)-1,2,3,4-四氫-2-萘基]-4-嗎啉羰基苯醯胺

添加三氟乙酸 (0.7 毫升) 至冰冷之含 (R)-N-[5-溴-8-(4-第三丁基氧羰基六氫吡啶-1-基)-1,2,3,4-四氫-2-萘基]-4-嗎啉羰基苯醯胺 (150 毫克, 0.26 毫莫耳) 之二氯甲烷 (20 毫升) 溶液中。反應於周溫下攪拌 20 小時。真空蒸發溶劑，殘質溶於水 (20 毫升) 中，以 2 M 氫氧化鈉水溶液鹼化，以二氯甲烷萃取。分相，有機相脫水 (Na₂SO₄)，過濾及真空蒸發，殘質經矽膠管柱使用氯仿/甲醇/濃氫氧化銨 (90 : 10 : 1) 為溶離液純化。收量：94 毫克 (72%) 白色晶體：mp 228-229 °C； $[\alpha]^{21}D-6^\circ$ (c=1, 氯仿)；EIMS (70 eV) m/z (相對強度

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (63)

) 498 與 500 (1.5, M^+)。

實例 8：

(R)-N-[5-溴-8-(4-甲基六氫吡啶-1-基)-1,2,3,4-四氫-2-萘基]-4-嗎啉苯醯胺

依製法 16 之一般方法，由(R)-2-胺基-5-溴-8-(4-甲基六氫吡啶-1-基)-1,2,3,4-四氫萘製備標題化合物。經矽膠管柱使用氯仿/甲醇/濃氫氧化銨(95 : 5 : 1)為溶離液純化，產生 100 毫克(收率 62%)白色晶體：mp 245-246 °C； $[\alpha]^{21}_D - 23^\circ$ (c=1, 氯仿)；EIMS (70 eV) m/z (相對強度) 512 與 514 (1, M^+)。

實例 9

(R)-N-[5-溴-8-(4-甲基六氫吡啶-1-基)-1,2,3,4-四氫-2-萘基]-4-三氟甲基苯醯胺

取(R)-N-[8-(4-甲基六氫吡啶-1-基)-1,2,3,4-四氫-2-萘基]-4-三氟甲基苯醯胺(80 毫克, 0.19 毫莫耳)與乙酸鈉(200 毫克)溶於乙酸(3 毫升)中，混合物於室溫下攪拌。滴加溴(34 毫克, 0.21 毫莫耳)至反應混合物中，混合物於周溫下攪拌 2 小時，添加 2 M 氫氧化鈉溶液(100 毫升)，以乙醚(2 × 50 毫升)萃取混合物。合併之有機相以無水硫酸鈉脫水，過濾及真空濃縮。經矽膠管柱使用二氯甲烷/乙醇(經 NH_3 飽和)(94 : 6)為溶離液純化，產生 80 毫克(收率 85%)標題化合物之白色固體：mp 229-230 °C； $[\alpha]^{21}_D - 5.4^\circ$ (c=1, 氯仿)；EIMS (70 eV) m/z (相對強度) 495 與 497 (3, M^+)。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (64)

實例 10

(R)-N-[5-甲基-8-(4-甲基六氫吡啶-1-基)-1,2,3,4-四氫-2-萘基]-4-嗎啉苯醯胺

取 4-嗎啉苯甲酸(92 毫克, 0.44 毫莫耳)溶於無水 N,N-二甲基甲醯胺(2 毫升)中,以氮氣沖刷。在溶液中添加 1,1'-羰基二咪唑(76 毫克, 0.47 毫莫耳),反應混合物於 75 °C 下攪拌 1.5 小時。溶液冷卻至室溫,添加溶於無水 N,N-二甲基甲醯胺(2 毫升)中之(R)-2-胺基-5-甲基-8-(4-甲基六氫吡啶-4-基)-1,2,3,4-四氫萘(110 毫克, 0.42 毫莫耳)。溶液於室溫下攪拌 30 小時。真空蒸發溶劑,產生 290 毫克粗產物。經矽膠製備性 TLC,使用氯仿/甲醇/濃 NH₃ (95 : 5 : 0.5)為溶離液純化,產生 145 毫克(收率 73%)標題化合物之白色固體: mp >231 °C (分解); EIMS (70 eV) m/z (相對強度) 448 (3, M⁺); [α]²¹D-60° (c 0.15, 氯仿)。

實例 11

N-(4-嗎啉苯基)-8-(4-甲基六氫吡啶)-5-甲氧基-1,2,3,4-四氫萘-2-羧醯胺

取含 N-(4-嗎啉苯基)-8-胺基-5-甲氧基-1,2,3,4-四氫萘-2-羧醯胺(1.4 克, 3.5 毫莫耳),雙(2-氯乙基)-甲胺鹽酸鹽(960 毫克, 5 毫莫耳)及碳酸氫鈉(420 毫克, 5 毫莫耳)之正丁醇(30 毫升)溶液於 90 °C 下加熱 5 小時。冷卻後,添加 2 M 氫氧化銨(30 毫升),混合物於 50 °C 下加熱 1 小時。分相,真空蒸發,經矽膠驟層析法,使用氯仿/乙醇/濃氫氧化銨 90/10/0.3 為溶離液純化。收量: 320 毫克(20%)標題

(請先閱讀背面之注意事項,再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (65)

化合物：mp 230-232 °C；EIMS (70 eV) m/z (相對強度) 464 (75, M⁺)。

N-(4-嗎啉羰基)-8-(4-甲基六氫吡啶基)-5-甲氧基-1,2,3,4-四氫萘-2-羧醯胺之對映異構物之層析製法

取 N-(4-嗎啉羰基)-8-(4-甲基六氫吡啶)-5-甲氧基-1,2,3,4-四氫萘-2-羧醯胺 (5 毫克) 溶於 4 毫升由乙腈與 pH 3.0 磷酸鹽緩衝液 $\mu=0.1$ (62.5 : 37.5, v/v) 組成之溶離液中。此溶液於 Nucleosil 7 C₁₈ 管柱 (25 × 250 毫米) 上，以上述移動相純化，去除最後溶出之雜質。收集主成份溶離份，於 35-39 °C 下減壓濃縮。殘質溶於 30 毫升由 10 mM 乙酸銨，二乙胺及乙酸 (4000+2+2, v/v/v, pH 5.26) 組成之溶離液中，由 N-(4-嗎啉羰基)-8-(4-甲基六氫吡啶基)-5-甲氧基-1,2,3,4-四氫萘-2-羧醯胺之對映異構物於 Chiral AGP 半製備性管柱 (10 × 150 毫米) 上，使用相同固定相之防護管柱，進行對掌性半一製備法。採用之流速為 2.0 毫升/分鐘，於 260 nm 下檢測。分別收集二種對映異構物之溶離份，於 35-39 °C 下減壓濃縮壓體積約 5 毫升。濃縮之溶離份經 5 M NaOH 調至 pH 10-11，以氯仿萃取，二份有機相以水洗滌，以無水硫酸鎂脫水。經玻璃棉過濾後，有機濾液真空蒸發，產生二種對映異構物，為淺黃色固體。

實例 12

N-(嗎啉羰基)-8-(4-甲基六氫吡啶-1-基)-5-甲氧基-1,2,3,4-四氫萘-2-羧醯胺

取含 N-(嗎啉羰基)-8-胺基-5-甲氧基-1,2,3,4-四氫萘-

(請先閱讀背面之注意事項,再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (66)

2-羧醯胺(280 毫克, 0.69 毫莫耳), 雙(2-氯乙基)-甲胺鹽酸鹽(190 毫克, 1.0 毫莫耳)及碳酸氫鈉(84 毫克, 1.0 毫莫耳)之正丁醇(20 毫升)溶液於 90 °C 下加熱 5 小時。冷卻後, 添加 2 M 氫氧化銨(10 毫升), 混合物於 50 °C 下加熱 1 小時。有機相真空蒸發, 殘質經矽膠驟層析法, 使用氯仿/乙醇/濃氫氧化銨 90:10:0.5 為溶離液純化。收量: 60 毫克(18%)
標題化合物: EIMS (70 eV) m/z (相對強度) 492 (50, M⁺)。

實例 13

(S)-N-[5-(4-甲基六氫吡啶-1-基)-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃-3-基]-4-嗎啉苯醯胺

取含 4-嗎啉苯甲酸(380 毫克, 1.83 毫莫耳; 說明於 J. 狄格斯(Degutis); L.拉斯特基恩(Rasteikiene); A.狄古丁(Degutiene), Zh. Org. Khim. 1978, 14 (10), 2060-2064)及 1,1'-羰基二咪唑(310 毫克, 1.92 毫莫耳)之無水二甲基甲醯胺(12 毫升)溶液於 75 °C 下攪拌 30 分鐘。混合物冷卻至室溫後, 添加含(S)-3-胺基-5-(4-甲基六氫吡啶-1-基)-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃(430 毫克, 1.74 毫莫耳)之 N,N-二甲基甲醯胺(8 毫升)溶液。反應混合物於室溫下攪拌 3 天。再加一份 1,1'-羰基二咪唑(57 毫克, 0.35 毫莫耳), 混合物再攪拌 3.5 小時。真空排除溶劑, 殘質經矽膠管柱層析法純化(溶離液: 氯仿/乙醇 93 : 7 + 0.5% NH₃), 產生 513 毫克(收率 68%)標題化合物之白色固體: mp 210-212 °C; [α]²¹_D-145° (c 1.0, 氯仿); EIMS (70 eV) m/z (相對強度) 436 (65, M⁺)。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (67)

實例 14

(S)-N-[5-(4-甲基六氫吡啶-1-基)-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃-3-基]-4-(4-六氫吡啶酮-1-基)苯醯胺

取含 1,1'-羰基二咪唑(116 毫克, 0.716 毫莫耳)與 4-(4-六氫吡啶酮-1-基)苯甲酸(150 毫克, 0.683 毫莫耳)之無水 N,N-二甲基甲醯胺(5 毫升)溶液於 75 °C 下攪拌 50 分鐘。混合物冷卻, 添加含 (S)-3-胺基-5-(4-甲基六氫吡啶-1-基)-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃(161 毫克, 0.651 毫莫耳)之 N,N-二甲基甲醯胺(4 毫升)溶液。反應混合物於室溫下攪拌 8 天。真空排除溶劑, 殘質經矽膠管柱層析法純化(溶離液: 氯仿/乙醇 90 : 10 + 0.5% 濃 NH₃), 產生 54 毫克(收率 19%)標題化合物之白色固體: mp 222-225 °C (分解); [α]^{22D}-136° (c 0.30, 氯仿); TSPMS (70 eV) m/z (相對強度) 449 (M + 1)。

實例 15

(S)-N-[8-甲基-5-(4-甲基-六氫吡啶-1-基)-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃-3-基]-4-(二甲胺羰基)苯醯胺

取 4-(二甲胺羰基)苯甲酸(A.T.傑威茲(Jurewicz); 美國專利案 3,607,918, 1971)(38 毫克, 0.20 毫莫耳)及 1,1'-羰基二咪唑(34 毫克, 0.21 毫莫耳)溶於無水 N,N-二甲基甲醯胺(4 毫升)中, 於 75 °C 下攪拌 1.5 小時。反應混合物冷卻至室溫, 添加含 (S)-3-胺基-8-甲基-5-(4-甲基六氫吡啶-1-基)-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃(49 毫克, 0.19 毫莫耳)之無水 N,N-二甲基甲醯胺(5 毫升)溶液。反應混合物於 50 °C 下攪拌 14 小

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (68)

時，真空排除溶劑，產生 120 毫克粗產物。經製備性 TLC，使用氯仿/甲醇/濃 NH_3 (95 : 5 : 0.5) 為溶離液純化，產生 40 毫克(收率 48%)標題化合物之白色泡沫狀物：EIMS (70 eV) m/z (相對強度) 436 (26, M^+)； $[\alpha]^{21}_{\text{D}} -9^\circ$ (c 0.20, 氯仿)。

實例 16

N-[4-(4-嗎啉基)苯基]-8-甲氧基-5-(4-甲基-六氫吡啶-1-基)-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃-3-羧醯胺

取含 N-[4-(4-嗎啉基)苯基]-5-胺基-8-甲氧基-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃-3-羧醯胺(270 毫克, 0.7 毫莫耳), 雙(2-氯乙基)甲胺鹽酸鹽(288 毫克, 1.5 毫莫耳)及碳酸氫鈉(126 毫克, 1.5 毫莫耳)之正丁醇(10 毫升)溶液於 90°C 下攪拌 2.5 小時。於 50°C 下添加 2 M 氫(10 毫升), 混合物冷卻, 分相。有機相真空蒸發, 殘質經矽膠管柱層析法, 使用乙酸乙酯/三乙胺(100 : 8)為溶離純化, 產生 170 毫克(收率 50%)標題化合物之白色晶體: mp $202-204^\circ\text{C}$; EIMS (70 eV) m/z (相對強度) 466 (100, M^+)。

實例 17

(R)-N-[8-(4-甲基六氫吡啶-1-基)-1,2,3,4-四氫-2-萘基]-4-嗎啉苯醯胺

添加 1,1'-羰基二咪唑(0.73 克, 4.3 毫莫耳)至含 4-嗎啉苯甲酸(0.89 克, 4.3 毫莫耳; 說明於 J.狄格斯(Degutis); L.拉斯特基恩(Rasteikiene); A.狄古丁(Degutiene), Zh. Org. Khim. 1978, 14 (10), 2060-2064)之無水 N,N-二甲基甲

(請先閱讀背面之注意事項,再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (69)

醯胺(30毫升)溶液中；反應於75°C下加熱。當二氧化碳停止釋出時(30分鐘後)，反應冷卻至室溫，添加含(R)-2-胺基-8-(4-甲基六氫吡啶-1-基)-1,2,3,4-四氫萘(1.0克，4.1毫莫耳)之無水N,N-二甲基甲醯胺(5毫升)溶液。反應於室溫下攪拌24小時，真空蒸發溶劑。經矽膠管柱使用氯仿/甲醇/濃氫氧化銨(95:5:0.5)為溶離液純化，產生1.5克(收率85%)標題化合物之白色晶體：mp 230-231°C； $[\alpha]^{21}_D -49^\circ$ (c 1.0, 氯仿)；EIMS (70 eV) m/z (相對強度) 434 (10, M⁺)。

藥理學

試驗方法

(i) 功能性 h5-HT_{1B} 受體分析法

為了評估對5-HT_{1B}受體之拮抗性質，採用天竺鼠之枕骨皮質釋出之 [³H]-5-HT 之電刺激作用之標準分析法。

材料與方法

緩衝液組成 (mM) NaHCO₃ (25)，NaH₂PO₄ · H₂O (1.2)，NaCl (117)，KCl (6)，MgSO₄ × 7H₂O (1.2)，CaCl₂ (1.3)，EDTA Na₂ (0.03)。緩衝液於使用前先通氣至少30分鐘。緩衝液於室溫下之pH約7.2，但於37°C時上升至約7.4。

枕骨皮質切片之製法

天竺鼠(200-250克)經過斷頭術殺死，取出全腦。切割枕骨皮質，使用McIlwain切片機切成0.4 × 4毫米之薄片。切前，以鑷子小心去除組織之白色部份。切片於含5 mM 甲基丙苳胺化氯之5毫升衝液液中培養。再與0.1 mM

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (70)

[³H]-5HT 培養 30 分鐘後，切片移至試管中，以等體積之緩衝液洗滌 3 次。切片移至附裝塑膠滴管之超灌流室中，以含吸收抑制劑賽塔洛(citalopram)(2.5 μM)之緩衝液，依 0.5 毫升/分鐘之流速，流滌 40 分鐘。

5-HT 釋出之電刺激

每 2 毫升收集超灌流緩衝液，於第 4 個及第 13 個溶離份，以一系列脈衝頻率 3 Hz，時間 2 分鐘及 30 mA 電流 3 分鐘之電流刺激。試驗藥物則自第 8 個溶離份至實驗結束時均添加。

結果

第一次電流(或 K⁺)刺激結果產生標準量之 [³H]5-HT 釋出 (S₁)。在第一次與第二次電流刺激之間添加 h5-HT_{1B} 拮抗劑至介質中時，造成第二次刺激作用期間釋放量(S₂)隨劑量增加而提高。S₂/S₁ 比例為第二次刺激作用釋置之 [³H]5-HT 除以第一次刺激作用釋置之 [³H]5-HT (S₁) 之百分比，用來結算藥物對進質釋置之影響。見圖 1。

(ii)5-HT 於活體內之代謝率-h5-HT_{1B} 拮抗劑與 5-HT_{1A} 拮抗劑之組合

方法

化合物 A 為一種強效選擇性 h5-HT_{1B} 受體拮抗劑，且化合物 B 為一種強效選擇性 5-HT_{1A} 受體拮抗劑

本實驗探討不同劑量之化合物 A(2.8 及 40 微莫耳/公斤 s.c.)與固定劑量之化合物 B(1 微莫耳/公斤 s.c.)之組合對四種不同腦區域(視下丘、海馬、紋狀體及前腦皮質)中之 5-

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (71)

羥基吲哚乙酸(5-HIAA)/5-HT 濃度比例之影響。5-羥基吲哚乙酸(5-HIAA)對 5-HT 之比例變化即表示 5-HT 代謝之變化。

每組 5 隻天竺鼠(HARLAND(德國溫克曼公司(Winkelmann)), 體重各 350-400 克, 分別經皮下投與化合物 A(2 小時)及化合物 B(1 小時)後, 殺死動物。迅速解剖分割待檢視之腦部, 於乾冰上冷凍, 保存在 -70°C 下直到分析為止。以 10 倍體積(w/v)含 5.0 mM 亞硫酸氫鈉 1.0 mM EDTA、及 2 μM 作為內標準之異丙腎上腺素之 0.1 M 過氯酸萃取定重量腦組織中之 5-HT 及其代謝物 5-HIAA。離心後(14,000 $\times g$ 10 分鐘, 4°C), 上澄液(50 微升)直接注入 Supelcosil LC-18-DB (3 毫米)管柱上管柱連接檢測器(ESA CoulochemII), 設定 0.05/0.35 V。流動相為 0.1 M 磷酸鹽緩衝液(pH 2.5): 甲醇-10 : 90 v/v, 其中含 1 mM 硫酸辛酯。

結果

圖 2 為化合物 A 與化合物 B 之組合相較於單獨投與化合物 A 之結果比較, 其顯示前者對 5-HT 代謝有增效之提高作用。

化合物 A: (R)-N-[5-甲基-8-(4-甲基六氫吡啶-1-基)-1,2,3,4-四氫-2-萘基]-4-嗎啉苯醯胺

化合物 B: (R)-3-N,N-二環丁胺基-8-氟-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃-5-羧醯胺-(2R,3R)-酒石酸鹽單水合物

(請先閱讀背面之注意事項, 再填寫本頁)

裝

訂

本 告 公

(R)-N-[5-甲基-8-(4-甲基六氫吡啶-1-基)-1,2,3,4-四氫茶]-4-嗎啡苯醯胺

圖 1

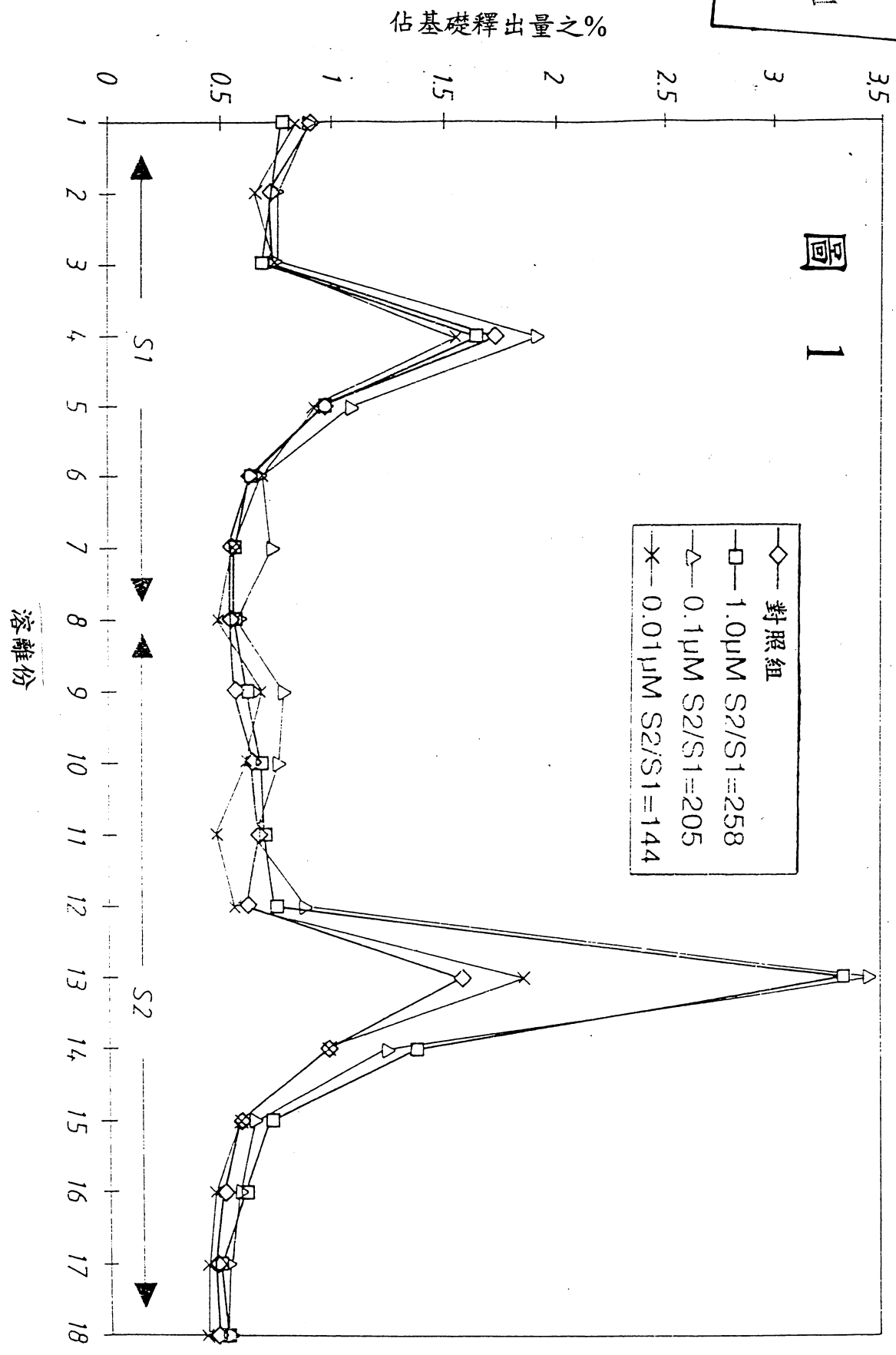
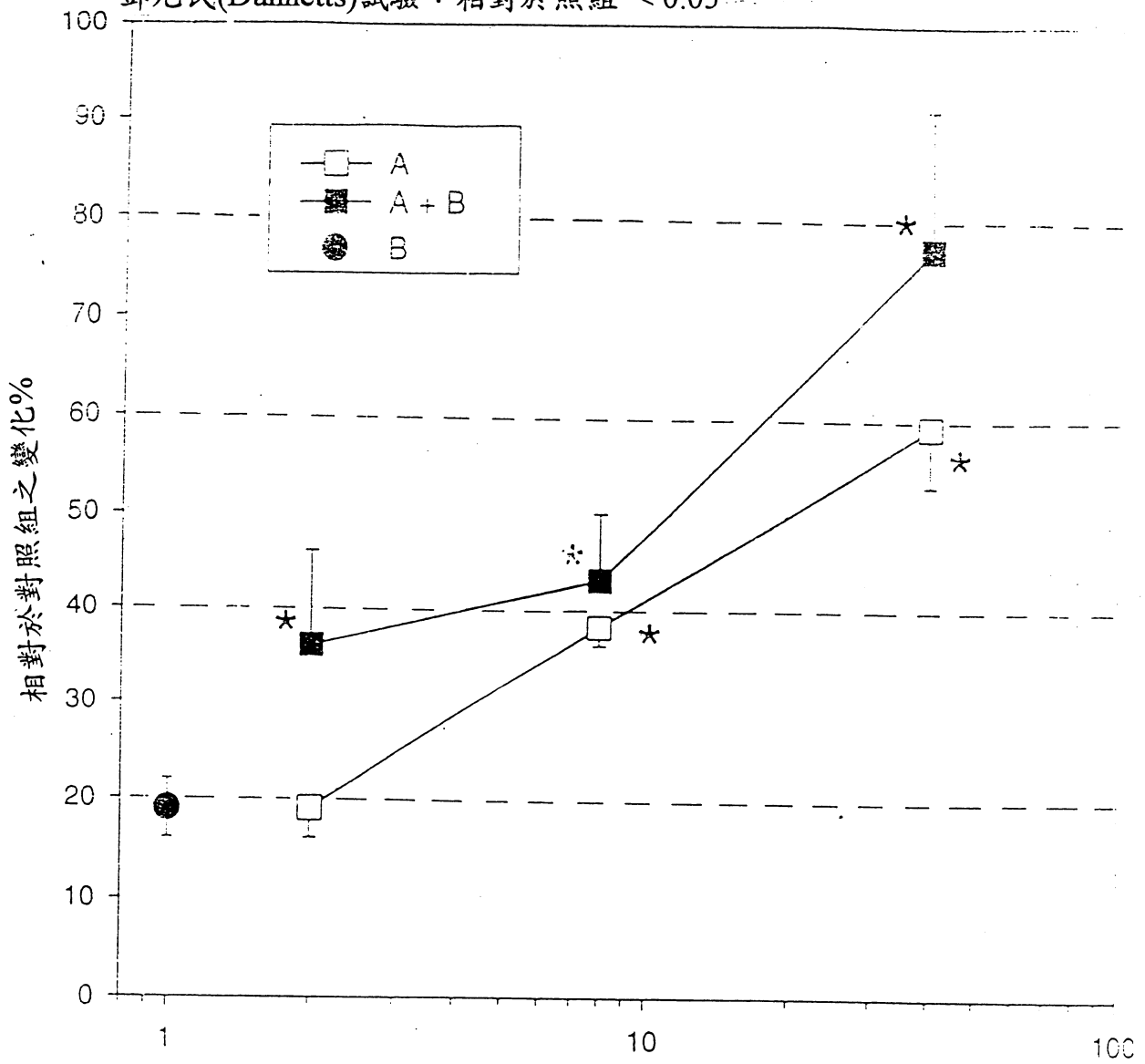


圖 2

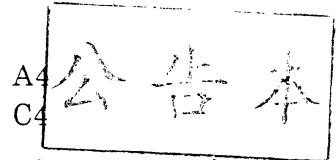
5-HT 之活體外代謝-h5-HT_{1B}拮抗劑(A)與
5-HT_{1A}拮抗劑(B)之組合

腦部區：天竺鼠之下視丘

鄧尼氏(Dunnetts)試驗：相對於照組* < 0.05



申請日期	87.8.29.
案 號	087114345
類 別	AB/K 3/495, 3/435, 3/35



中文說明書修正頁(91年8月)

568786

(以上各欄由本局填註)

發 明 專 利 說 明 書

新 型

一、發明 名稱	中 文	用於治療情感性病症之組合、醫藥調配物及套組
	英 文	A COMBINATION, PHARMACEUTICAL FORMULATION, AND KIT FOR USE IN THE TREATMENT OF AFFECTIVE DISORDERS
二、發明人 創作	姓 名	1. 史帝芬 伯格 2. 史范堤 羅斯 3. 賽歐福 梭伯格
	國 籍	均瑞典
	住、居所	1. 瑞典賽得特來S-15185亞斯托亞克斯區 2. 瑞典賽得特來S-15185亞斯托亞克斯區 3. 瑞典賽得特來S-15185亞斯托亞克斯區
三、申請人	姓 名 (名稱)	瑞典商亞斯托股份有限公司
	國 籍	瑞典
	住、居所 (事務所)	瑞典賽得特來S-15185克瓦伯蓋格街16號
	代 表 人 名 代 姓	克萊斯·威赫姆森

五、發明說明 (2)

圖式簡要說明

圖 1 代表於 0.01、0.1、及 1 μ m 濃度下施用化合物 A 後，於連續兩次神經刺激後，所得 5-羥色胺之活體外釋出量 S_1 及 S_2 。此圖顯示在第二次刺激所產生之 5-羥色胺釋出量係隨劑量之增加而增加。

圖 2 代表 5-羥色胺之釋出，其係以於不同濃度下施用化合物 A 及於固定濃度 (1 μ mol/kg) 下施用化合物 B 後，於連續兩神經刺激所得 5-羥色胺釋出量之比值 (S_2/S_1 %) 表示，此圖顯示化合物 A 當與化合物 B 共同投藥時，相較於其單獨投藥，可獲致增進之反應。

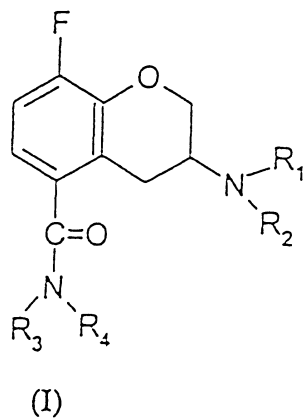
發明概要

本發明部份係有關 5HT_{1A} 拮抗劑與選擇性 h5-HT_{1B} 拮抗劑或部份激動劑之組合。該組合之治療對高 5-HT 傳送上，有利地造成增效效果。腦內之 5-HT 傳送作用受體樹突 5-HT_{1A} 受體(細胞激發速率)及末端 h5-HT_{1B} 受體(5-HT 之釋出)負向調節。此等受體之拮抗劑防止此回饋調作用，以致加強 5-HT 釋出。這二種受體拮抗劑之組合治療會造成增效效果，此點可由天竺鼠體內 5-HT 代謝提高來測得。此表示選擇性阻斷體樹突 5-HT_{1A} 受體與選擇性 h5-HT_{1B} 受體拮抗劑之組合物可提供快速開始醫療作用之新選擇。

組合

因此，組合第一種成份(a)，其係如式 I 選擇性 5-HT_{1A} 拮抗劑

五、發明說明 (2a)



其中 R_1 為正丙基或環丁基， R_2 為異丙基、第三丁基、環丁基、環戊基、或環己基， R_3 為氫且 R_4 為氫或甲基，且係呈(R)-對映異構型，及第二種成份(b)，其係如式 II 之選

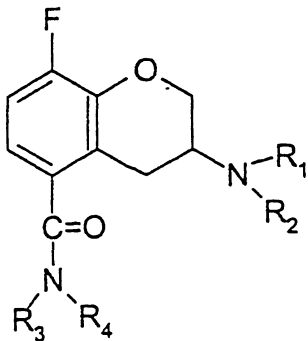
四、中文發明摘要(發明之名稱：用於治療情感性病徵之組合、醫藥調配物及套組)

本發明係有關一種組合物，其第一種成份(a)為如式 I 之選擇性 5-HT_{1A} 受體拮抗劑，其中 R₁ 為正丙基或環丁基，R₂ 為異丙基、第三丁基、環丁基、環戊基或環己基，R₃ 為氫且 R₄ 為氫或甲基，且呈(R)-對映異構型，及第二種成份(b)為如式 II 之選擇性 h5-HT_{1B} 拮抗劑或部份激動劑

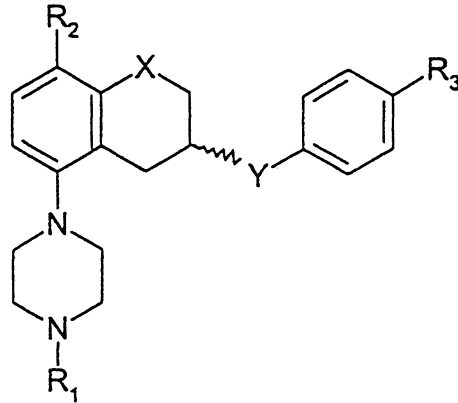
英文發明摘要(發明之名稱：A COMBINATION, PHARMACEUTICAL FORMULATION, AND KIT FOR USE IN THE TREATMENT OF AFFECTIVE DISORDERS)

The invention relates to a combination of a first component (a) which is a selective 5-HT_{1A} receptor antagonist having the formula I wherein R₁ is n-propyl or cyclobutyl, R₂ is isopropyl, tertiary butyl, cyclobutyl, cyclopentyl or cyclohexyl, R₃ is hydrogen and R₄ is hydrogen or methyl and being in the (R)-enantiomer form, with a second component (b) which is a selective h5-HT_{1B} antagonist or partial agonist having the formula II

四、中文發明摘要 (發明之名稱：用於治療情感性病徵之組合、醫藥調配物及套組)



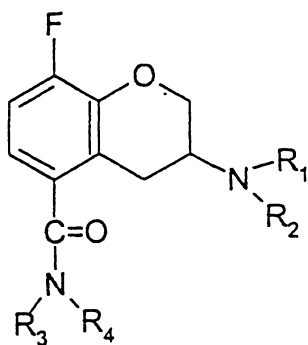
(I)



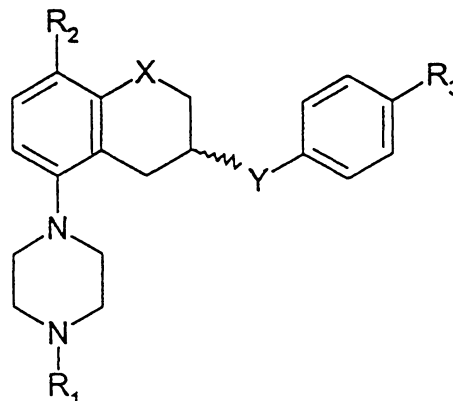
(II)

其中 X 為 CH₂, O, Y 為 CONH, NHCO, R₁ 為 H, C₁-C₆ 烷基, C₃-C₆ 環烷基, R₂ 為 H, C₁-C₆ 烷基, C₁-C₆ 烷氧

英文發明摘要 (發明之名稱：A COMBINATION, PHARMACEUTICAL FORMULATION, AND KIT FOR USE IN THE TREATMENT OF AFFECTIVE DISORDERS)



(I)



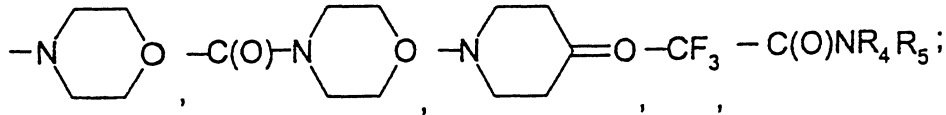
(II)

wherein X is CH₂, O, Y is CONH, NHCO, R₁ is H, C₁-C₆ alkyl, C₃-C₆ cycloalkyl, R₂ is H, C₁-C₆ alkyl, C₁-C₆ alkoxy, halogen, R₃ is

四、中文發明摘要(發明之名稱：用於治療情感性病徵之組合、醫藥調配物及套組)

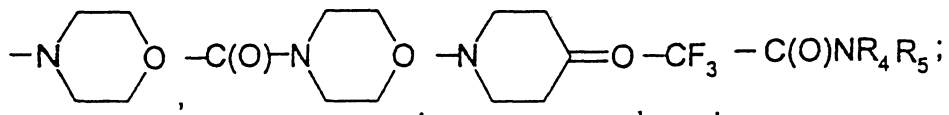
基，鹵素，

R₃ 為



R₄ 與 R₅ 分別為 H 或 C₁-C₄ 烷基，其係呈消旋物，R-對映異構物或 S-對映異構物，且該成份(a)與(b)係呈游離鹼，溶劑化物或其醫藥上可接受之鹽型，並有關其製法，含該組合之醫藥調配物，該組合於治療情感性病徵如：抑鬱症、焦慮症及 OCD 上之用途及方法，及含該組合之套組。

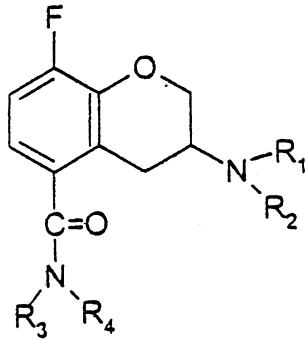
英文發明摘要(發明之名稱：A COMBINATION, PHARMACEUTICAL FORMULATION, AND KIT FOR USE IN THE TREATMENT OF AFFECTIVE DISORDERS)



R₄ and R₅ independently are H or C₁-C₄ alkyl as racemate, R-enantiomer or S-enantiomer, and said components (a) and (b) being in the form of free bases, solvates or pharmaceutically acceptable salts thereof, the preparation thereof, pharmaceutical formulations containing said combination, use of and method of treatment of affective disorders such as depression, anxiety and OCD with said combination as well as a kit containing said combination.

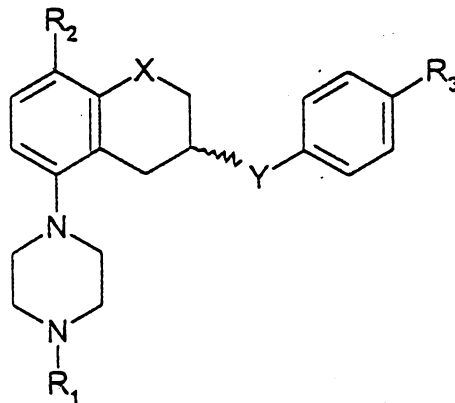
六、申請專利範圍

1. 一種用於治療情感性病徵之組合，其第一種成份(a)係如式 I 之選擇性 5-HT_{1A} 拮抗劑：



(I)

其中 R₁ 為正丙基或環丁基，R₂ 為異丙基、第三丁基、環丁基、環戊基、或環己基，R₃ 為氫且 R₄ 為氫或甲基，且係呈 (R)-對映異構型，其第二種成份 (b) 係如式 II 之選擇性 h5-HT_{1B} 拮抗劑或部份激動劑



(II)

其中 X 為 CH₂，O；

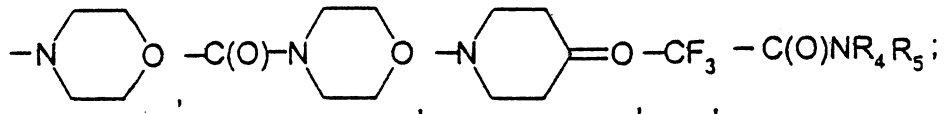
六、申請專利範圍

Y 為 CONH, NHCO;

R₁ 為 H, C₁-C₆ 烷基, C₃-C₆ 環烷基;

R₂ 為 H, C₁-C₆ 烷基, C₁-C₆ 烷氧基, 鹵素;

R₃ 為



R₄ 與 R₅ 分別為 H 或 C₁-C₄ 烷基,

其係呈消旋物, R-對映異構物或 S-對映異構物, 且該成份(a)與(b)係呈游離鹼或其醫藥上可接受之鹽型, 其中成份(a)對成份(b)之皮下投藥比例範圍為 1 至 50:1 微莫耳/公斤。

2. 根據申請專利範圍第 1 項之組合, 其中第一種成份(a)為選自下列之化合物:

(R)-3-(N-環戊基-N-正丙胺基)-8-氟-5-甲基胺甲醯基-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃,

(R)-8-氟-3-(N-異丙基-N-正丙胺基)-5-胺甲醯基-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃,

(R)-5-胺甲醯基-3-(N-第三丁基-N-正丙胺基)-8-氟-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃,

(R)-5-胺甲醯基-3-(N-環丁基-N-丙胺基)-8-氟-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃,

(R)-5-胺甲醯基-3-(N-環丁基-N-異丙胺基)-8-氟-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃,

六、申請專利範圍

(R)-5-胺甲醯基-3-(N-環戊基-N-正丙胺基)-8-氟-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃，

(R)-5-胺甲醯基-3-(N-環己基-N-正丙胺基)-8-氟-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃，

(R)-5-胺甲醯基-3-(N-環戊基-N-環丁胺基)-8-氟-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃，

其中該化合物係呈游離鹼或其醫藥上可接受之鹽型。

3. 根據申請專利範圍第1項之組合，其中第一種成份(a)為化合物(R)-5-胺甲醯基-3-(N,N-二環丁胺基)-8-氟-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃，其係呈游離鹼或其醫藥上可接受之鹽型。
4. 根據申請專利範圍第1項之組合，其中該第二種成份(b)為式II化合物，其中X為CH₂。
5. 根據申請專利範圍第4項之組合，其中該第二種成份(b)為式II化合物，其中Y為NHCO。
6. 根據申請專利範圍第5項之組合，其中該第二種成份(b)為式II化合物，其中R₃為嗎啉基。
7. 根據申請專利範圍第1項之組合，其中該第二種成份(b)為式II化合物，其中R₁為氫、甲基或乙基且R₂為氫、甲基、乙基、甲氧基或溴。
8. 根據申請專利範圍第1項之組合，其中該第二種成份(b)為選自下列之化合物：

(R)-N-[8-(六氫吡啶-1-基)-1,2,3,4-四氫-2-萘基]-4-嗎啉苯醯胺；

(R)-N-[8-(4-乙基六氫吡啶-1-基)-1,2,3,4-四氫-2-萘基

六、申請專利範圍

] -4-嗎啉苯醯胺；

(R)-N-[8-(4-甲基六氫吡啶-1-基)-1,2,3,4-四氫-2-萘基

] -4-嗎啉苯醯胺；

(R)-N-[5-甲氧基-8-(4-甲基六氫吡啶-1-基)-1,2,3,4-四氫-2-萘基]-4-嗎啉苯醯胺；

(R)-N-[5-乙基-8-(4-甲基六氫吡啶-1-基)-1,2,3,4-四氫-2-萘基]-4-嗎啉苯醯胺；

(R)-N-[5-乙基-8-(4-甲基六氫吡啶-1-基)-1,2,3,4-四氫-2-萘基]-(4-嗎啉羰基)苯醯胺；

(R)-N-[5-甲氧基-8-(4-甲基六氫吡啶-1-基)-1,2,3,4-四氫-2-萘基]-4-嗎啉羰基苯醯胺；

(R)-N-[5-溴-8-(六氫吡啶-1-基)-1,2,3,4-四氫-2-萘基]-4-嗎啉苯醯胺；

N-[5-溴-8-(4-甲基六氫吡啶-1-基)-1,2,3,4-四氫-2-萘基]-4-嗎啉苯醯胺；

(R)-N-[5-溴-8-(4-甲基六氫吡啶-1-基)-1,2,3,4-四氫-2-萘基]-4-三氟甲基苯醯胺；

(R)-N-[5-甲基-8-(4-甲基六氫吡啶-1-基)-1,2,3,4-四氫-2-萘基]-4-嗎啉苯醯胺；

-N-(4-嗎啉萘基)-8-(4-甲基六氫吡啶基)-5-甲氧基-1,2,3,4-四氫萘-2-羧醯胺；

(R)-N-(4-嗎啉萘基)-8-(4-甲基六氫吡啶基)-5-甲氧基-1,2,3,4-四氫萘-2-羧醯胺；

(S)-N-(4-嗎啉萘基)-8-(4-甲基六氫吡啶基)-5-甲氧基

六、申請專利範圍

-1,2,3,4-四氫茶-2-羧醯胺；

(R)-N-(嗎啉羰苯基)-8-(4-甲基六氫吡啶-1-基)-5-甲氧基-1,2,3,4-四氫茶-2-羧醯胺；

(S)-N-[5-(4-甲基六氫吡啶-1-基)-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃-3-基]-4-嗎啉羧醯胺；

(S)-N-[5-(4-甲基六氫吡啶-1-基)-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃-3-基]-4-(4-六氫吡啶酮-1-基)羧醯胺；

(S)-N-[8-甲基-5-(4-甲基六氫吡啶-1-基)-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃-3-基]-4-(二甲胺羰基)羧醯胺；

N-[4-(4-嗎啉基)羰基]-8-甲氧基-5-(4-甲基-六氫吡啶-1-基)-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃-3-羧醯胺；

其中該化合物係呈游離鹼或其醫藥上可接受之鹽型。

9. 根據申請專利範圍第 8 項之組合，其中該第二種成份(b)為選自下列之化合物：

(R)-N-[8-(4-甲基六氫吡啶-1-基)-1,2,3,4-四氫-2-茶基]-4-嗎啉羧醯胺；

(R)-N-[5-甲氧基-8-(4-甲基六氫吡啶-1-基)-1,2,3,4-四氫-2-茶基]-4-嗎啉羧醯胺；

及(R)-N-[5-甲基-8-(4-甲基六氫吡啶-1-基)-1,2,3,4-四氫-2-茶基]-4-嗎啉羧醯胺。

10. 根據申請專利範圍第 1 項之組合，其中成份(a)為化合物(R)-5-胺甲醯基-3-(N,N-二環丁胺基)-8-氟-3,4-二氫-2H-1-苯并吡喃，且成份(b)為化合物(R)-N-[5-甲基-8-(4-甲基六氫吡啶-1-基)-1,2,3,4-四氫-2-茶基]-4-嗎啉羧醯

六、申請專利範圍

胺，且該化合物(a)與(b)係呈游離鹼或其醫藥上可接受之鹽型。

11. 根據申請專利範圍第 1 至 10 項中任一項之組合，其係用於治療抑鬱症。
12. 一種用於治療情感性病症之醫藥組合物，其中活性成份為根據申請專利範圍第 1 至 10 項中任一項所定義之組合，可視需要與輔劑、稀釋劑、賦形劑及/或惰性載體組合。
13. 根據申請專利範圍第 12 項之醫藥組合物，其係用於治療抑鬱症。
14. 根據申請專利範圍第 1 至 10 項中任一項之組合，其係呈套組形式。

90.8.23

第87114345號專利申請案

中文補充說明書(90年8月)

表 1：在口服 (PO) 及 皮下 (SC) 投藥後，化合物 (a) 對拮抗 5-HT_{1A} 受器之結合親和力 (K_i) 及最低有效劑量。

化合物 (a)	K _i (nM)	前突觸 5-HT _{1A} 受體 之拮抗性 SC/PO (毫克/公斤)	後突觸 5-HT _{1A} 受體 之拮抗性 SC/PO (毫克/公斤)
(R)-5-胺甲醯基-3-(<i>N,N</i> -二環丁胺基)-8-氟-3,4-二氫-2 <i>H</i> -1-苯并吡喃 (化合物(B))	<0.3	3/-	1/10
(R)-3-(<i>N</i> -環戊基- <i>N</i> -正丙基胺基)-8-氟-5-甲基胺甲醯基-3,4-二氫-2 <i>H</i> -1-苯并吡喃	1.76	3/-	1/10
(R)-8-氟-3-(<i>N</i> -異丙基- <i>N</i> -正丙基胺基)-5-胺甲醯基-3,4-二氫-2 <i>H</i> -1-苯并吡喃	5.45	1/3	0.01/1
(R)-5-胺甲醯基-3-(<i>N</i> -第三丁基- <i>N</i> -正丙基胺基)-8-氟-3,4-二氫-2 <i>H</i> -1-苯并吡喃	1.07	1/10	0.03/1
(R)-5-胺甲醯基-3-(<i>N</i> -環丁基- <i>N</i> -丙基胺基)-8-氟-3,4-二氫-2 <i>H</i> -1-苯并吡喃	1.17	1/10	-
(R)-5-胺甲醯基-3-(<i>N</i> -環丁基- <i>N</i> -異丙基胺基)-8-氟-3,4-二氫-2 <i>H</i> -1-苯并吡喃	1.75	1/10	0.03/3
(R)-5-胺甲醯基-3-(<i>N</i> -環戊基- <i>N</i> -正丙基胺基)-8-氟-3,4-二氫-2 <i>H</i> -1-苯并吡喃	1.5	3/-	0.1/1
(R)-5-胺甲醯基-3-(<i>N</i> -環己基- <i>N</i> -正丙基胺基)-8-氟-3,4-二氫-2 <i>H</i> -1-苯并吡喃	2.53	-	-
(R)-5-胺甲醯基-3-(<i>N</i> -環戊基- <i>N</i> -環丁胺基)-8-氟-3,4-二氫-2 <i>H</i> -1-苯并吡喃	1.52	1/10	-

表 1 結果顯示本案所例示化合物對 5-HT_{1A} 受體具有高結合親和力，此等結果進一步說明，所有化合物無論係口服或皮下投藥後，在前-突觸及後-

突觸受體上，均為有效的拮抗劑。用於進行此項結合試驗之方法係如以下所述者。

表 2：5-羥色胺之活體外釋出，其表示方式係以於施用濃度為 0.01、0.1、及 1 μM 之化合物 (b) 後，於兩個連續神經刺激所生 5-羥色胺之釋出比例 (S_2/S_1 %) 表示。

化合物 (b)	活體外釋出 (%)		
	0.01 (μM)	0.1 (μM)	1.0 (μM)
(R)-N-[5-甲基-8-(4-甲基六氫吡啶-1-基)-1,2,3,4-四氫-2-萘基]-4-嗎啉茶醯胺 (化合物(A))	144	205	258
(R)-N-[5-甲氧基-8-(4-甲基六氫吡啶-1-基)-1,2,3,4-四氫-2-萘基]-4-嗎啉茶醯胺	106	164	280
(R)-N-[5-乙基-8-(4-甲基六氫吡啶-1-基)-1,2,3,4-四氫-2-萘基]-4-嗎啉茶醯胺	97	172	220
(R)-N-[5-甲氧基-8-(4-甲基六氫吡啶-1-基)-1,2,3,4-四氫-2-萘基]-4-嗎啉羰基茶醯胺	108	197	322
(R)-N-[5-溴-8-(六氫吡啶-1-基)-1,2,3,4-四氫-2-萘基]-4-嗎啉茶醯胺	116	141	213
(R)-N-[5-溴-8-(4-甲基六氫吡啶-1-基)-1,2,3,4-四氫-2-萘基]-4-三氟甲基茶醯胺	114	144	177
N-(4-嗎啉苯基)-8-(4-甲基六氫吡啶基)-5-甲氧基-1,2,3,4-四氫萘-2-羧醯胺	167	265	311

表 2 結果顯示本案所例示化合物具有與化合物 (A) 相當之拮抗性質。

用於進行 5-HT_{1A} 受體結合試驗之方法

為評估對 5-HT_{1A}-受體之親和力，茲使用以下所述使用小鼠腦之試驗及如表 1 所示之經測得之 K_i -數值。

組織之製備：自 Sprague-Dawley 鼠解剖出大腦皮質與海馬，並於含有 4.0 mM CaCl_2 與 5.7 mM 抗壞血酸 ("緩衝液 A") 之 15 毫升冰冷的 50 mM Tris-HCl 緩衝液中，以 Ultra-Turrax (Janke & Kunkel, Staufen, FRG) 均化 10 秒鐘。於 17,000 rpm ($39,800\times g$ ，於配備一冰冷 JA-17 迴轉子之 Beckman 離

心機(Beckman, Palo Alto, CA, USA)中)下離心 12.5 分鐘後，將丸狀物再懸浮於緩衝液 A 中，然後重覆均化及離心作用。各個丸狀物懸浮於 5 毫升冰冷的 0.32 M 蔗糖中，然後均化 5 秒鐘。均化後之樣品維持 -70°C 之冷凍狀態。於使用時，將樣品以緩衝液 A 稀釋至 8 毫克組織/毫升，然後均化 10 秒鐘。組織均化液於 37°C 下培養 10 分鐘，然後於其中供給 $10\ \mu\text{M}$ 巴吉林(pargyline)，然後再培養 10 分鐘。

依循 Peroutka, J. Neurochem. 47, 529-540, (1986) 所述方式進行結合性試驗，基本上此試驗係用於測量一給定之競爭者分子在抑制 ^3H -8-OH-DPAT 結合至 5-HT_{1A} 受體上之能力。將含有 ^3H -8-OH-DPAT (0.25 至 8 nM)、所欲得濃度之測試(競爭者)化合物、及 5 毫克/毫升組織均化液之培養混合物(2 毫升)，置入含有 4.0 mM CaCl_2 與 5.7 mM 抗壞血酸、pH 7.5 之 50 mM Tris-HCl 緩衝液中。分析六種不同濃度的 ^3H -8-OH-DPAT，藉由添加組織均化液然後再於 37°C 下培養 10 分鐘，以啟動結合性實驗。培養混合物經由含有 Brandel Cell Harvester 之 Whatman GF/B 玻璃濾器(Gaithersburg, MD, USA)過濾，濾器以 5 毫升、pH 7.5 之冰冷的 Tris-HCl 緩衝液清洗兩次，再於 Beckman LS 3801 閃爍計數器中，以 Ultima GoldTM(Packard)計數。藉由添加 $10\ \mu\text{M}$ 5-HT 至反應混合物中，以測量非特异性結合，結合數據以非線性最小平方電腦分析(Munson and Rodbard, Anal. Biochem. 107, 220-239, (1980))處理。

數據以 K_i 數值 (nM) 表示，其係經由校正配位子之濃度及其親和性常數 K_D 而自 IC_{50} 數值計算而得。 IC_{50} 數值係指足以結合及有效阻斷一半受體分子之競爭者/抑制劑分子之濃度。每一給定測試化合物之各個 K_i 值，係藉由於 10 種不同濃度下進行兩次結合性試驗所獲得。