

發明專利說明書

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※ 申請案號：92132907

※ 申請日期：92-11-24 ※IPC 分類：C07C 41/48

壹、發明名稱：(中文/英文)

製備 1,3-取代茚的改良方法

IMPROVED PROCESS FOR THE PREPARATION OF 1,3-SUBSTITUTED INDENES

貳、申請人：(共 1 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

輝瑞產品公司/PFIZER PRODUCTS INC.

代表人：(中文/英文)

伍德 大衛 J./WOOD, DAVID JOHN

住居所或營業所地址：(中文/英文)

美國康乃狄格州格羅頓市東方角路/Eastern Point Road, Groton, CT 06340, USA

國籍：(中文/英文)

美國/USA

參、發明人：(共 4 人)

姓名：(中文/英文)

1. 漢費德 小羅伯特 E./HANDFIELD, JR ROBERT EUGENE

2. 強生 菲利普 J./JOHNSON, PHILLIP JAMES

3. 羅斯 彼得 R./ROSE, PETER ROBERT

4. 瓦特森 堤摩西 J. N./WATSON, TIMOTHY JAMES NORMAN

住居所地址：(中文/英文)

1.-4. 美國康乃狄格州格羅頓市東方角路・輝瑞全球研究及發展中心

Pfizer Global Research and Development, Eastern Point Road, Groton, CT 06340, USA

國籍：(中文/英文)

1.-4. 美國/USA

肆、聲明事項：

本案係符合專利法第二十條第一項 第一款但書或 第二款但書規定之期間，其日期為： 年 月 日。

◎本案申請前已向下列國家（地區）申請專利 主張國際優先權：
【格式請依：受理國家（地區）；申請日；申請案號數 順序註記】

1. 美 國；2002,11,25；60/429,029

2.

3.

4.

5.

主張國內優先權(專利法第二十五條之一)：

【格式請依：申請日；申請案號數 順序註記】

1.

2.

主張專利法第二十六條微生物：

國內微生物 【格式請依：寄存機構；日期；號碼 順序註記】

國外微生物 【格式請依：寄存國名；機構；日期；號碼 順序註記】

熟習該項技術者易於獲得，不須寄存。

玖、發明說明：

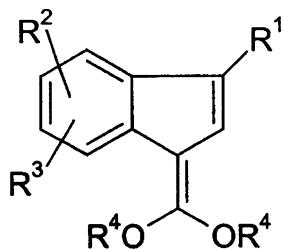
【發明所屬之技術領域】

本發明係有關於製備1,3-取代茚的改良方法。

【先前技術】

5 發明背景

本發明係關於一種製備具有化學式I之1,3-取代茚的改良方法



其中R¹、R²、R³及R⁴之定義如下。

10 具有化學式I之化合物可供用為製備某些芳基融合氮雜多環化合物之中間物，此等芳基融合氮雜多環化合物展現可供用為治療神經及心理異常藥劑之活性。

於2000年2月25日提申之美國專利案申請案序列編號：09/514002揭露甲酸3-胺基甲基-茚-1-羧酸酯之製備方法，以及此化合物供用為一種合成某些芳基融合氮雜多環化合物之中間物之用途。

於2002年4月04日提申之美國專利案申請案序列編號：10/124,135揭露自該具有化學式I之中間物來製備芳基融合氮雜多環化合物的方法。

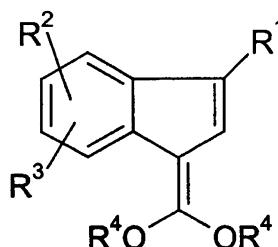
20 美國專利案申請案序列編號：6,410,550B1已揭露某些芳基融合氮雜多環化合物之合成方法、組成物、及使用方

法，此等芳基融合氮雜多環化合物展現可供用為治療神經及心理異常藥劑之活性。上述專利申請案及專利案皆在此以其全部內容併入本案作為參考資料。

【發明內容】

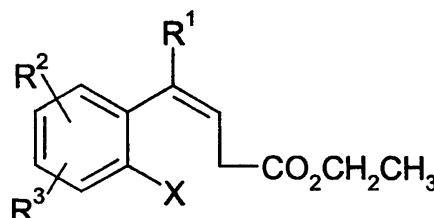
5 發明概要

本發明係提供一種製備具有化學式I之改良方法



I

該方法是在硫酸存在之下，令一種具有化學式II之化合物



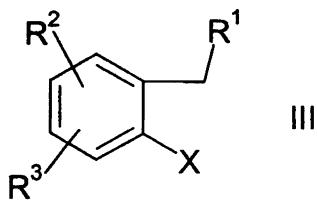
II

10 與一種醇進行一種無溶劑反應。該醇是一種具有化學式R⁴OH之一元醇或一種選自於包含：乙二醇、1,3-丙二醇、以及1,2-丙二醇群組之二元醇。

於一較佳具體例中，該醇是二元醇。該二元醇較佳是乙二醇。

15 當被使於本案時，術語“無溶劑”係意指完全不存有一種惰性有機溶劑。

具有化學式II之化合物之製備是令一種具有化學式III



之化合物與3-乙氧基丙烯酸乙酯反應於一種惰性之水可溶
混有機溶劑之中。該反應是以一種鉩II乙酸鹽、三環己膦、
及一種鹼來進行催化。於完成該反應時，徹底移除該惰性
5 之水可溶混有機溶劑。於一較佳具體例中，該溶劑是以蒸
發移除。

參照上述具有化學式I、II及III之化合物來看，R¹是一
個選自於包含氰基、烷氧基羰基、烷基羰基、芳基羰基、
芳基、硝基、三氟甲基、及礦醯基群組之拉電子基團。R²
10 與R³是個別選自於：氫、C₁-C₅烷基、C₁-C₅烷氧基、三氟甲
基、鹵素、礦醯基烷基、烷基氨基、醯胺、酯、芳基-烷基、
雜烷基及芳基-烷氧基。同時，R²與R³會與該等與其連接之
碳原子形成一個單環或雙環。R⁴是C₁-C₆烷基，或者兩個R⁴
共同形成一個C₂-C₃烯橋。

15 於具有化學式II之化合物之製備中，較佳之催化劑是包
含一種由鉻II乙酸鹽及三環己膦所構成之混合物。適合之鹼
是第I族金屬之烷氧化物。較佳之鹼是t-丁氧化鈉。適合之
惰性之水可溶混有機溶劑是四氫呋喃、2-甲基四氫呋喃、
及1,2-二甲氧基乙烷。

20 較佳之溶劑是四氫呋喃。

於完全移除有機溶劑之後，將該包含化學式II之化合物
之反應混合物添加入醇。令人驚訝且非預期發現的是：前

述自反應混合物移除有機溶劑會顯著改善具有化學式I之化合物的產率。於一典型實例中，此產率會改善大約55%-大約96%。

以一種適合的鹼及水來處理該具有化學式I之反應產物，俾以中和殘留之硫酸。較佳之鹼是氫氧化銨。

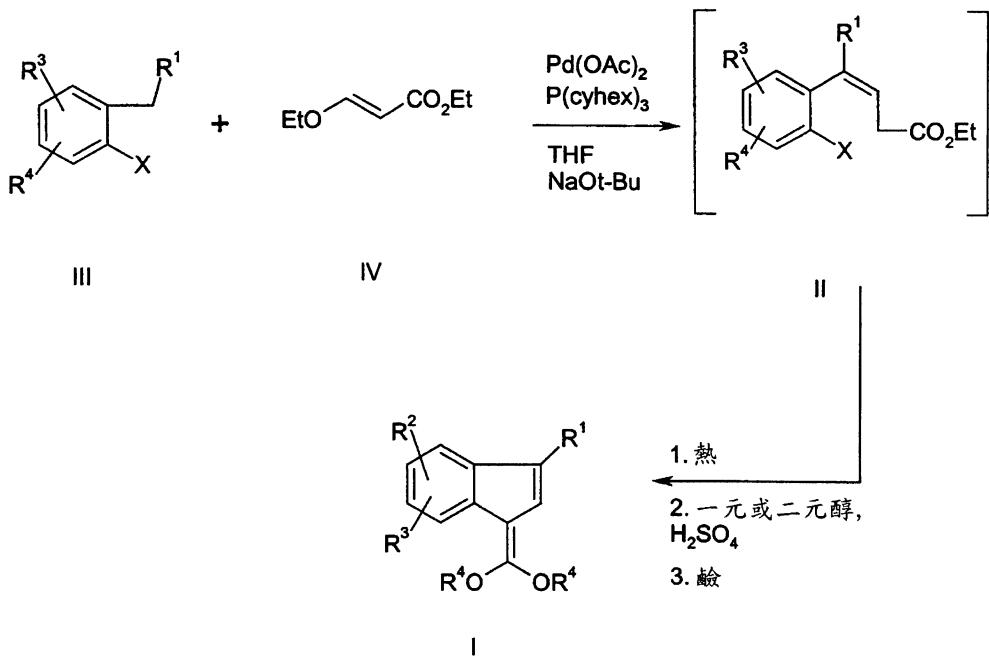
於一個較佳具體例中，該具有化學式I之化合物是3-[1,3]二(四氫呋喃)-2-烯-3H-1-(碳)腈。

【實施方式】

較佳實施例之詳細說明

10 本發明是一種依照設計1所闡釋之反應順序來供用以製備具有化學式I之化合物的改良方法。

設計1



化合物II是在配製於一種惰性之水可溶混有機溶劑(較佳是四氫呋喃(THF))之三環己膦、鉑II乙酸鹽及一種鹼存在下，藉由添加具有化學式III之化合物至不飽和3-乙氧基丙

烯酸乙酯(IV)之反應來予以製備。此反應進行於一個居於大約58°C至大約62°C之溫度下，較佳是60°C。進行此反應會歷時一個大約3至大約4小時之時間，較佳是大約3.5小時。

具有化學式II之化合物可藉由與一種醇及硫酸反應，來
5 予以環化及轉化為縮醛(I)。大致上，一具有化學式II之化合物不會於被轉化為化合物I之前被分離。於一較佳具體例中，化合物II會於未預先分離之下，被添加至醇，繼之添加硫酸。此反應是進行於大約35°C至大約45°C，較佳是大約
10 40°C，歷時一個居於大約6小時至大約8小時之時間，較佳是大約7小時。

本案揭露之改良方法係關於該形成具有化學式II之化合物之反應中所使用之惰性之水可溶混有機溶劑，且更特別地是關於完成此反應時移除溶劑。

當於惰性之水可溶混有機溶劑存在之下，進行具有化
15 學式II之化合物與一種一元或二元醇之反應時，該反應混合物之物理狀態會非常難以操作，而損失導致一實質數量之產物。特別地，由於可能是在一種界面活性劑之原處形成，因此會產生大量的泡沫。再者，由於產物是呈一種凝膠狀態，因此無法施行過濾分離。

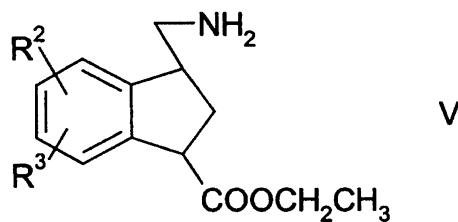
20 於化學式II之化合物與醇反應之前，移除該惰性之水可溶混有機溶劑，可免除這些問題。移除溶劑是獲得至少90%之具有化學式I之化合物的一個關鍵步驟。

於一較佳具體例中，於化合物II添加至醇之前，先以蒸發移除四氫呋喃(THF)溶劑。於一較佳具體例中，該醇是一

種二元醇，且更佳地，該二元醇是乙二醇。

於一本發明較佳具體例中， R^1 是一個腈基團。

具有化學式I之化合物(其中 R^1 是一個腈基團)可供用以製備具有化學式V之化合物



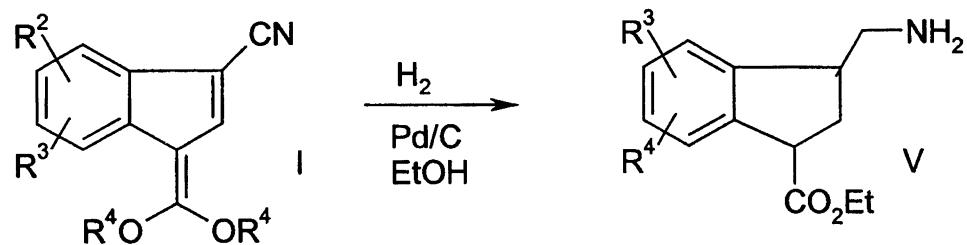
5

如於2000年2月25日提申之美國專利案申請案序列編號：09/514,002所揭露，諸等具有化學式V之化合物可供用以合成某些芳基融合氮雜多環化合物之中間物，此等芳基融合氮雜多環化合物展現可供用為治療神經及心理異常藥劑之活性。

10 活性。

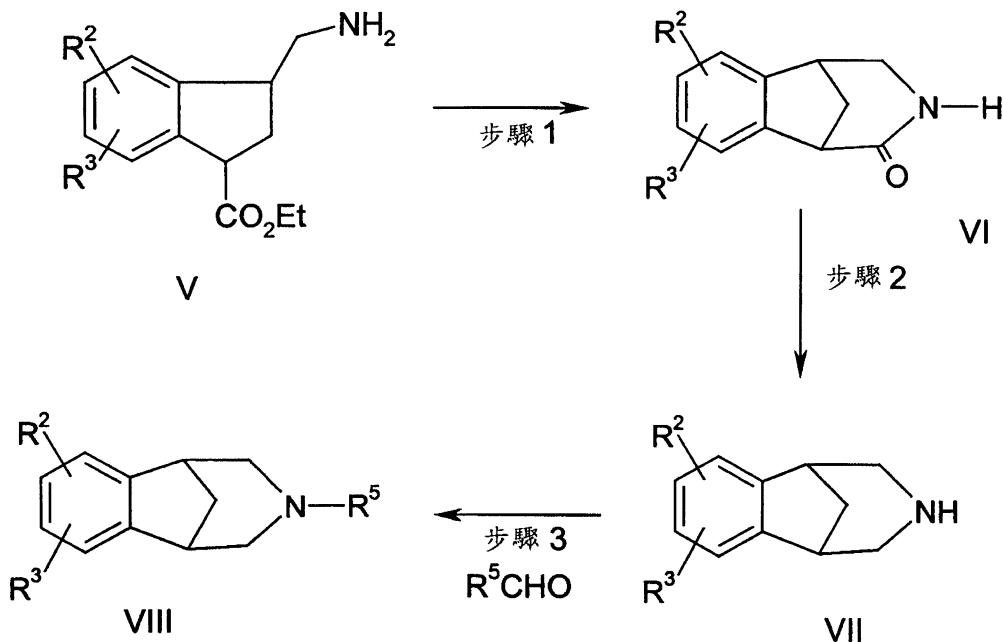
設計2係闡釋將具有化學式I之特定腈化合物轉化為具有化學式V之化合物。

設計2



15 設計3係闡釋將具有化學式V之化合物轉化為具有化學式VII之芳基融合氮雜多環化合物。

設計 3



R^5 是氫氣、 $\text{C}_1\text{-}\text{C}_6$ 烷基、非共軛 $\text{C}_3\text{-}\text{C}_6$ 烯基、芳基或烷氧

基 $\text{C}_1\text{-}\text{C}_6$ 。

於步驟 1，以配製於乙醇中之 t -丁氧化鈉，將具有化學式 V 之胺-酯化合物予以環化為具有化學式 VI 之氮環化合物。以硼氫化物-硼三氟化物還原羧基官能基，藉此產生具有化學式 VII 之芳基融合氮雜多環化合物。

具有化學式 VII 之化合物的特定實例是下列化合物：

4-乙炔基-5-氯-10-氮雜-三環[6.3.0^{2,7}]十二烷-2(7),3,5-三烯；

3-三氟甲基-10-氮雜-三環[6.3.0^{2,7}]十二烷-2(7),3,5-三烯；

4,5-二(三氟甲基)-10-氮雜-三環[6.3.1.0^{2,7}]十二烷-2(7),3,5-三烯；

4-氯-5-三氟甲基-10-氮雜-三環[6.3.1.0^{2,7}]十二烷

-2(7),3,5-三烯；

4-胺基-10-氮雜-三環[6.3.1.0^{2,7}]十二烷-2(7),3,5-三烯；

4-硝基-10-氮雜-三環[6.3.0^{2,7}]十二烷-2(7),3,5-三烯；

4-甲基-10-氮雜-三環[6.3.0^{2,7}]十二烷-2(7),3,5-三烯；

5 4-氟-10-氮雜-三環[6.3.0^{2,7}]十二烷-2(7),3,5-三烯；

4-三氟甲基-10-氮雜-三環[6.3.0^{2,7}]十二烷-2(7),3,5-三

烯；

4,5-二氟-10-氮雜-三環[6.3.0^{2,7}]十二烷-2(7),3,5-三烯。

具有化學式VIII之化合物會結合神經元之特定菸鹼乙

10 鹽膽鹼受體位置，而可供用以調節膽鹼之功能。此種化

物可供用以治療發炎性腸道疾病(包含但但不限制於：潰瘍性結腸炎、壞疽性膿皮病以及克隆氏病(Crohn's disease))、

腸激躁症候群、痙攣性張力不全、慢性疼痛、急性疼痛、

乳糜瀉、迴腸囊袋炎、血管緊縮、焦慮、恐慌症、憂鬱、

15 躁鬱症、自閉症、睡眠障礙、時差、肌萎縮性側索硬化症(ALS)、認知障礙、高血壓、暴食症、神經性厭食症、肥胖、

心律不整、胃酸分泌過多、進行性核上眼神經麻痺症、化

學物質倚賴及成癮(例如：倚賴及成癮於尼古丁(及/或菸草製品)、酒精、苯并二雜氮呑、巴比土酸鹽、鴉片、或古柯

20 鹼)、頭痛、偏頭痛、中風、創傷性腦損傷(TBI)、強迫症(OCD)、精神病、亨丁頓舞蹈症、持發性不自主運動障礙、

不自主運動失常、失讀症、精神分裂症、多發梗塞性癡呆症、老年認知衰退、癲癇、包含小發作癲癇性失神、阿茲

海默症型態之老年癡呆症(AD)、帕金森氏症(PD)、過動症

(ADHD)及妥瑞氏症(Tourette's syndrome)。

具有化學式VII之化合物、及其具有化學式VIII之氮取代衍生物、及其藥學上可接受之鹽(以下稱為“活性化合物”)皆可經由口服、穿皮(意即使用一貼片)、鼻內、舌下、肛門、
5 非經腸道或局部路徑來進行投藥。較佳是穿皮及口服投藥。雖然視接受治療個體之體重及病狀以及選擇之特定投藥路徑必然會產生各種不同的變化，這些化合物(最為所欲)之投藥劑量範圍是呈單一或區分劑量來居於每日大約0.01毫克至每日大約1500毫克，較佳是居於每日大約0.1毫克至
10 每日大約300毫克。然而，最佳是使用一個居於每公斤體重每日大約0.001毫克至每公斤體重每日大約10毫克範圍內之劑量位准。可視接受治療個體之體重及病狀以及對該治療之個別反應、以及選擇之藥學配方型態、以及進行此種投藥所經歷之期間及間隔來做各種不同的變化。於某些個
15 例中，低於上述範圍底限之劑量位准是非常足夠，而於其他個例中，可以在不引發任何一種傷害性副作用之下，使用更高的劑量，但有條件是此種更高的劑量必須首先於該日內，以區分為數個小劑量來投藥。

活性化合物可單獨或組合藥學上可接受載劑或稀釋劑
20 來經由上述路徑進行投藥。更特別地，活性化合物可以多種不同劑型來進行投藥，例如：活性化合物可組合多種藥學上可接受載劑來呈藥錠、膠囊、穿皮貼片、錠劑、喉片、硬糖、粉末、噴劑、乳霜、油膏、塞劑、膠凍、凝膠、糊、乳液、軟膏、水性懸浮液、可注射溶液、酏劑、糖漿及類

似物。此種載劑包含固體稀釋劑或填充劑、無菌水性媒質及各種不同之無毒有機溶劑。此外，口服藥學上可接受組成物可適宜地賦予甜味及/或調味。大致上，存在於此等劑型之活性化合物濃度位准範圍是居於以重量計為大約5.0%
5 至大約70%。

對於口服投藥而言，藥錠可包含多種載劑、崩解劑、潤滑劑及填充劑。

供用以口服之水性懸浮液可以攪合調味劑、著色劑及稀釋劑。

10 對於非經腸道投藥而言，一具有活性化合物之溶液可適宜地予以緩衝或者以一種植物油或丙二醇來予以稀釋。下列實施例是供用以更進一步闡釋之目的，不意欲限制本發明範疇。

實施例

15 3-[1,3]二(四氫呋喃)-2-烯-3H-1-(碳)腈

將3-乙氧基丙烯酸乙酯(36.9公斤，255.0莫耳)、2-溴苯基乙腈(50公斤，255.1莫耳)、及四氫呋喃(57公升)攪合於反應槽1，然後於25°C攪拌所產生之溶液，歷時4小時。將鉩II乙酸鹽(1.3公斤，5.7莫耳)、三環己膦(1.9公斤，6.7莫耳)、及四氫呋喃(148公升)攪合於反應槽2，然後於25°C攪拌所產生之混合物，歷時30分鐘。其後令該混合物冷卻至5°C，然後將t-丁氧化鈉(61.3公斤，637.7莫耳)添加入5°C之反應槽2。所產生之混合物被回溫至15°C，然後予以攪拌15分鐘，其後冷卻回到5°C。其後於歷時2小時內，將居於反應槽1之

內容物予以緩慢載入10°C之反應槽2，其後該等居於反應槽2之內容物被攪拌於10°C之下，歷時15分鐘。其後以一個每小時8-12°C之速率，於歷時5小時內緩慢地將反應槽2加熱至60°C，其後令其維持於60°C歷時4小時。其後將該反應冷卻至5°C，於5°C添加乙二醇。其後蒸發該等居於反應中之四氫呋喃。再度將該反應冷卻至10°C，然後於10°C歷時1.5小時內，添加硫酸(88.4公斤)。以一個每小時8-12°C之速率，於歷時3小時內加熱至40°C，其後令其維持於40°C歷時8小時。將該反應冷卻至10°C，然後添加氫氧化銨(44.8公斤)及水(201公升)。該漿液被升溫至20°C，然後予以顆粒化，歷時2小時。該固體被過濾然後以水(61公升)清洗。將此粗製之固體載入反應槽，然後添加水(220公升)。該漿液被顆粒化於20°C之下，歷時4.5小時。以水(61公升)清洗該過濾餅，然後以55°C乾燥該產物。

15 產物熔點為227-229°C。

【圖式簡單說明】

(無)

【圖式之主要元件代表符號表】

(無)

伍、中文發明摘要：

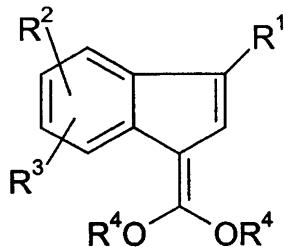
一種製備1,3-取代印的改良方法，1,3-取代印可供用為合成芳基融合氮雜多環化合物之中間物，此等芳基融合氮雜多環化合物可供用為治療神經及心理異常之藥劑。

陸、英文發明摘要：

An improved process for the preparation of 1,3 substituted indenes which are useful intermediates in the synthesis of aryl fused azapolycyclic compounds as agents for the treatment of neurological and psychological disorders.

拾、申請專利範圍：

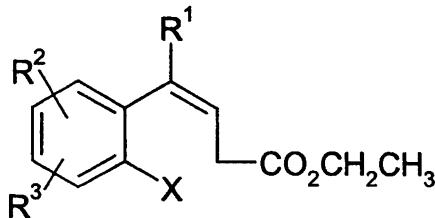
1. 一種製備具有化學式I之化合物的改良方法，



I

該方法包含：

5 (a)在硫酸存在之下，令一種具有化學式II之化合物



II

與一種一元或二元醇進行一種無溶劑反應、以及

(b)以一種鹼及水來處理該反應產物，俾以中和殘留

之硫酸；

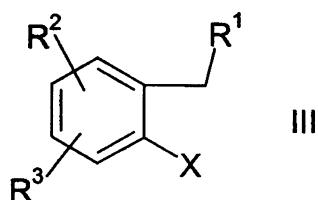
10 其中R¹是一個選自於包含氯基、烷氧基羧基、烷基
羧基、芳基、硝基、三氟甲基、及磺醯基群組之拉電子
基團；R²與R³是個別選自於：氫、C₁-C₅烷基、C₁-C₅烷
15 氧基、三氟甲基、鹵素、磺醯基烷基、烷基氨基、醯胺、
酯、芳基-烷基、雜烷基及芳基-烷氧基；或者R²與R³共
同地與該等與其連接之碳原子形成一個單環或雙環；且
每一個R⁴是個別之C₁-C₆烷基，或者兩個R⁴共同形成一
個C₂-C₃烯橋；且X是選自於該包含氯、溴、及碘之族群。

15

2. 如申請專利範圍第1項之製備具有化學式I之化合物的

改良方法，其中該醇是一種具有化學式 R^4OH 之一元醇或者一種二元醇，其中 R^4 是C₁-C₆烷基，且該二元醇是選自於該包含：乙二醇、1,3-丙二醇、以及1,2-丙二醇之群組。

- 5 3. 如申請專利範圍第1項之製備具有化學式I之化合物的改良方法，其中該具有化學式II之化合物之製備是(a)於一種催化劑及一種惰性之水可溶混有機溶劑存在下，令一種具有化學式III之化合物



10 與3-乙氧基丙烯酸乙酯反應、以及(b)於完成該反應時，徹底移除該惰性之水可溶混有機溶劑，其中

R^1 是一個選自於該包含氰基、烷氧基羰基、烷基羰基、芳基、硝基、三氟甲基、及磺醯基群組之拉電子基團；且X是選自於該包含氯、溴、及碘之族群；且

15 R^2 與 R^3 是個別選自於：氫、C₁-C₅烷基、C₁-C₅烷氧基、三氟甲基、鹵素、磺醯基烷基、烷基氨基、醯胺、酯、芳基-烷基、雜烷基及芳基-烷氧基；或者 R^2 與 R^3 共同地與該等與其連接之碳原子形成一個單環或雙環。

20 4. 如申請專利範圍第3項之製備具有化學式I之化合物的改良方法，其中該催化劑是一種由鉑II乙酸鹽、三環己膦、及一種鹼所構成之混合物。

5. 如申請專利範圍第3項之製備具有化學式I之化合物的

改良方法，其中該溶劑是以蒸發移除。

6. 如申請專利範圍第2項之製備具有化學式I之化合物的
改良方法，其中該醇是一種二元醇。
7. 如申請專利範圍第6項之製備具有化學式I之化合物的
改良方法，其中該二元醇是乙二醇。
8. 如申請專利範圍第3項之製備具有化學式I之化合物的
改良方法，其中該惰性之水可溶混有機溶劑是選自於該
包含：四氫呋喃、2-甲基四氫呋喃、以及1,2-二甲氧基
乙烷之群組。
- 10 9. 如申請專利範圍第8項之製備具有化學式I之化合物的
改良方法，其中該惰性之水可溶混有機溶劑是四氫呋
喃。
10. 如申請專利範圍第1項之製備具有化學式I之化合物的
改良方法，其中該鹼是氫氧化銨。
- 15 11. 如申請專利範圍第1項之製備具有化學式I之化合物的
改良方法，其中該具有化學式I之化合物是3-[1,3]二(四
氫呋喃)-2-烯-3H-1-(碳)腈。
12. 如申請專利範圍第4項之製備具有化學式I之化合物的
改良方法，其中該鹼是第I族金屬之烷氧化物。
- 20 13. 如申請專利範圍第12項之製備具有化學式I之化合物的
改良方法，其中該鹼是t-丁氧化鈉。

柒、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：第（ ）圖。

(二)本代表圖之元件代表符號簡單說明：

捌、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

