

# 公告本

附件：第 85102987 專利申請案中文說明書修正頁

民國 90 年 7 月 呈

修正  
補充

申請日期	85 年 3 月 12 日
案 號	85102987
類 別	C07D <sup>403/06</sup> , C03 <sup>1/14</sup> A61K <sup>31/495</sup>

A4  
C4

(以上各欄由本局填註)

464647

## 發明專利說明書

一、發明 名稱	中 文	經雜環取代之哌嗪酮衍生物
	英 文	Heterocyclic substituted piperazinone derivatives
二、發明 創作人	姓 名	(1) 提摩西·伯克霍德 Burkholder, Timothy P. (2) 伊莉莎白·庫雷茲 Kudlacz, Elizabeth M. (3) 黎筱萍 Le, Tieu-Binh
	國 籍	(1) 美國                      (2) 美國                      (3) 美國
	住、居所	(1) 美國俄亥俄州菲爾市葛雷格里路三二〇號 320 Gregorian Drive, Fairfield, OH 45014, USA (2) 美國俄亥俄州辛辛那提湯姆士湖一〇八五六號 10856 Lake Thames, Cincinnati, OH 45242, USA (3) 美國俄亥俄州辛辛那提第十八公寓東湖岸道十號 10 E. Lakeshore Drive, Apt. 18, Cincinnati OH 45237, USA
三、申請人	姓 名 (名稱)	(1) 艾文提斯製藥股份有限公司 Aventis Pharmaceuticals Inc.
	國 籍	(1) 美國
	住、居所 (事務所)	(1) 美國新澤西州碧吉瓦特六八〇〇號信箱之二〇 二至二〇六號公路 Route #202-206, P.O. Box 6800, Bridgewater NJ 08807-0800, U. S. A.
	代 表 人 姓 名	(1) 羅絲·歐勒 Oehler, Ross J.

裝

訂

線

經濟部智慧財產局員工消費合作社製

464647

(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

美國 1995年3月15日 08/404,788 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

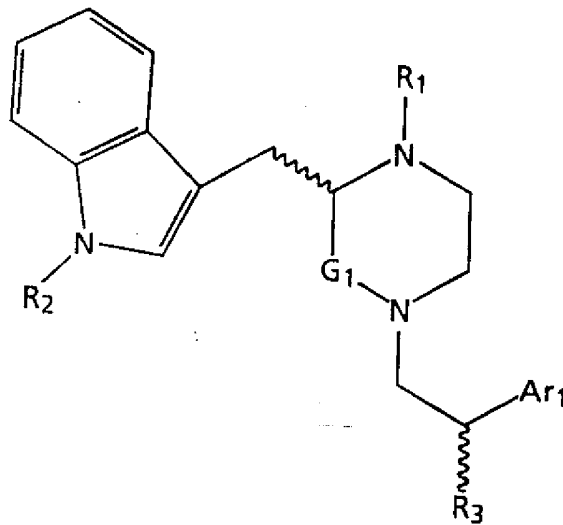
經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明<sup>(1)</sup>

本發明是有關經取代之哌嗪酮衍生物（在此稱之為式（1）化合物）或其立體異構物，或藥學上可接受的塩及其充作速動激肽（tachykinin）受體拮抗劑之用法。此種拮抗劑可用於治療速動激肽—調介之疾病及此中揭示之狀況，包括氣喘，咳嗽及支氣管炎。本發明也是有關式（2）化合物，可充作式（1）化合物製備之中間物。

## 發明要點

本發明是有關式（1）化合物：



式（1）

其中

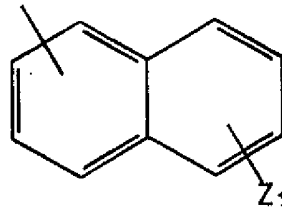
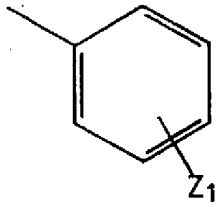
$G_1$  是  $-CH_2-$  或  $-C(O)-$ ；

$Ar_1$  是選自下列之基團：

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

訂

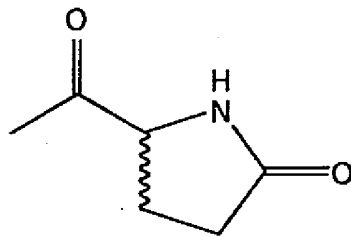
五、發明說明(2)



其中

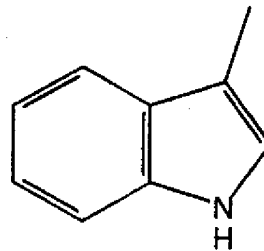
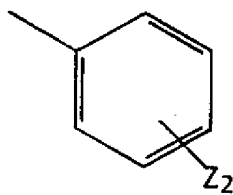
$Z_1$  是 1 至 3 個取代基，各自獨立地選自下列包括氫，鹵，苄氧基，羥基， $CF_3$ ， $C_1 - C_4$  烷基，及  $C_1 - C_4$  烷氧基；

$R_1$  是氫，下式基團，



或  $-(CH_2)_q Ar_2$ ，或  $-CHC(O)Ar_2$

其中  $q$  是整數由 1 至 4，且  $Ar_2$  是下式基團



其中

$Z_2$  是 1 至 3 個取代基各自獨立選自下列包括：氫，鹵，苄氧基，羥基， $CF_3$ ， $C_1 - C_4$  烷基及  $C_1 - C_4$  烷氧基；

$R_2$  是氫， $C_1 - C_4$  烷基，或  $-CHO$ ；

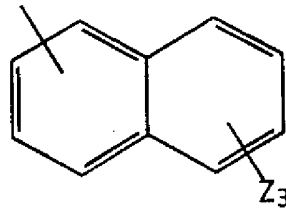
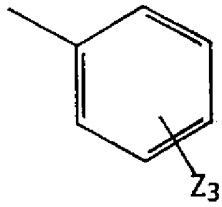
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

表

訂

五、發明說明<sup>(3)</sup>

$R_3$  是氫或選自下列的基團

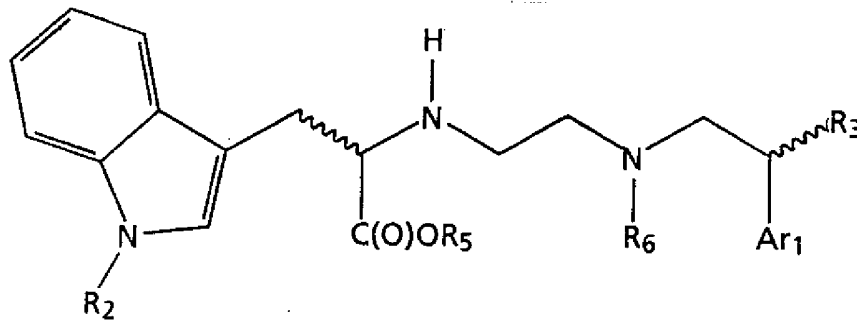


其中

$Z_3$  是由 1 至 3 個取代基，各自獨立選自下列包括氫，鹵，苯氧基，羥基， $CF_3$ ， $C_1 - C_4$  烷基，及  $C_1 - C_4$  烷氧基；

或其立體異構物，或藥學上可接受之塩。

於進一步具體實例中，本發明是有關化合物，其為式 (1) 化合物製備中 useful 之中間物，即式 (2) 化合物：

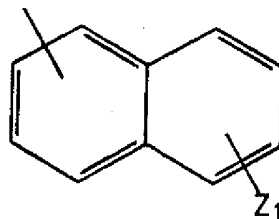
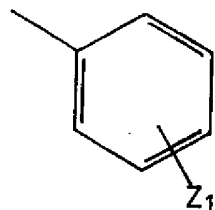


式 (2)

其中

$Ar_1$  是選自下列之基團：

## 五、發明說明(4)

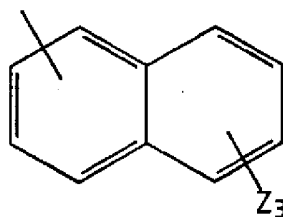
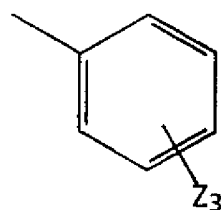


其中

$Z_1$  是 1 至 3 個取代基各自獨立選自下列包括氫，鹵，苄氧基，羥基， $CF_3$ ， $C_1 - C_4$  烷基，及  $C_1 - C_4$  烷氧基；

$R_2$  是氫， $C_1 - C_4$  烷基或  $-CHO$ ；

$R_3$  是氫或選自下列之基團



其中

$Z_3$  是 1 至 3 個取代基各自獨立選自下列包括氫，鹵，苄氧基，羥基， $CF_3$ ， $C_1 - C_4$  烷基，及  $C_1 - C_4$  烷氧基；

$R_5$  是氫，苄基，或  $C_1 - C_4$  烷基；

$R_6$  是氫，或  $-C(O)OR_7$ ，其中  $R_7$  是苄基或  $C_1 - C_4$  烷基；

或其立體異構物，或藥學上可接受之塩。

如精藝者已知的，式(1)及式(2)化合物呈立體異構物型式存在。式(1)及式(2)所代表化合物之立

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

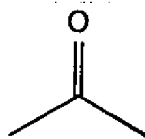
訂

五、發明說明<sup>(5)</sup>

體化學，在 (R) - 及 (S) - 之 Chan-Ingold-Prelog 設計上依所存在之取代基本質而定。在本案中，對於式 (1) 及式 (2) 化合物之一之任何參考係包括特異的立體異構物或異構物之混合。特異的立體異構物可由立體特異的合成所製備，或可由技藝中已知之技術分離及回收，如在對掌性固定相上層析，以對掌性酸形成醯胺再分離所生成之非對映立體異構之醯胺並水解成欲求之立體異構物，或將以試劑形成之加成鹽分級再結晶，如 "Enantiomers, Racemates, and Resolutions", J. Jacques, A. Collet, and S. H. Wilen, Wiley (1981) 所述。

如本案所用的：

- a) "鹵" 一詞指氟原子，氯原子，溴原子或碘原子；
- b) "C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> 烷基" 一詞指含有 1 至 4 個碳原子之分支或直鏈之烷基，如甲基，乙基，正丙基，異丙基，正丁基，異丁基，第三，丁基等；
- c) "C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> 烷氧基" 指含有 1 至 4 個碳原子之分支或直的烷氧基，如甲氧基，乙氧基，正丙氧基，異丙氧基，正丁氧基，異丁氧基，第三，丁氧基等；
- d) -C(O)- 或 C(O) 設計係指下式之羰基



- e) "~~~~" 設計指一鍵，其立體化學並未設計

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

本 告 本

補 充

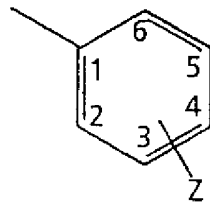
五、發明說明(6)

87.11.13

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

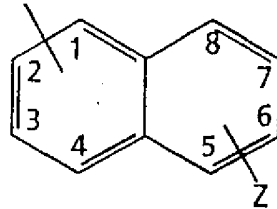
f) 如製法及實例中所用的；`g` 指克，`mg` 指毫克；`kg` 指公斤；`mmol` 指毫莫耳；`ml` 指毫升；`°C` 指攝氏度數，`R<sub>f</sub>` 指滯留因子；`mp` 指熔點；`dec` 指分解作用；`THF` 指四氫呋喃；`DMF` 指二甲基甲醯胺；`[α]<sub>D</sub><sup>20</sup>` 指鈉在 20 °C 下於 1 公寸小槽中所得之 D 線之比旋光度；`c` 指按克 / 毫升計之濃度；`DMSO` 指二甲亞砜；`M` 指莫耳濃度；`HPLC` 指高性能液相層析；`HRMS` 指高解析質譜儀；

g)



應了解此基團係粘附在 1 - 位置上，且由 Z 代表之取代基可在 2，3，4，5 或 6 位置任一者上粘附；

h)



應了解此基團可粘附在 1 - 位置或 2 - 位置上，進一步要了解此基團粘附在 1 - 位置或 2 - 位置上，進一步要了解當基團粘附在 1 - 位置上，則由 Z 代表之取代基可在 2，3，4，5，6，7 或 8 位置任一者上粘附，且若基



### 五、發明說明<sup>(7)</sup>

團粘附在 2 - 位置，則由 Z 代表之取代基可粘附在 1，3，4，5，6，7 或 8 位置任一者上；

i) “藥學上可接受的塩”指酸加成塩或鹼加成塩。

“藥學上可接受之酸加成塩”意欲指由式 (1) 或 (2) 代表之鹼性化合物任何的無毒有機或無機酸加成塩。可供示例之無機酸其可形成適合的塩類者包括氫氯酸，氫溴酸，硫酸，及磷酸及酸性金屬塩，如原磷酸單氫鈉及硫酸氫鉀。可供示例之有機酸，其可形成適合的塩者包括單，雙及三羧酸。可供示例的此種酸如：乙酸，乙醇酸，乳酸，丙酮酸，丙二酸，丁二酸，戊二酸，延胡索酸，蘋果酸，酒石酸，檸檬酸，抗壞血酸，馬來酸，羥基馬來酸，苯甲酸，羥基-苯甲酸，苯基乙酸，肉桂酸，水楊酸，2-苯氧基苯甲酸，對位-甲苯磺酸，及磺酸如甲烷磺酸及 2-羥基乙烷磺酸。此種塩類可呈水合物或實質上無水型式存在。一般而言，這些化合物之酸加成塩可溶於水及各種親水性有機溶劑中，且其可與其自由態鹼基比較，通常証明更高的熔點。

“藥學上可接受的鹼加成塩”用以表示式 (1) 或 (2) 所代表之任何無毒的有機或無機鹼加成塩。可形成適合塩類之供示例之鹼包括鹼金屬或鹼土金屬氫氧化物，如鈉，鉀，鈣，鎂或鋇氫氧化物；銨及脂族，無環或芳族之有機胺類，如甲基胺，二甲基胺，三甲基胺，及吡考啉。以這些化合物可形成單，或二鹼性塩類。

至於具有特殊一般性利用價值之結構相關化合物之任

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

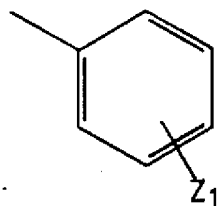
訂

五、發明說明<sup>(8)</sup>

一基團，針對式(1)及式(2)化合物之最終用途，某些基團及構型是較佳的。

較佳的式(1)具體實例示於下：

- 1) 化合物其中  $R_1$  是氫或  $-CH_2C(O)Ar_2$  為較佳；
- 2) 化合物，其中  $G_1$  是  $-C(O)-$  為較佳；
- 3) 化合物，其中  $R_2$  是氫為較佳；
- 4) 化合物，其中  $R_3$  是氫為較佳；
- 5) 化合物，其中  $Ar_1$  是下式基團



為較佳。

應了解，式(1)進一步較佳的具體實例可由式(1)較佳具體實例1至5中一者以上選擇，或參照此中所示之實例。

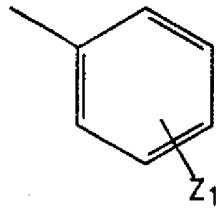
較佳之式(2)化合物可示於下：

- 1) 化合物，其中  $R_5$  是甲基為較佳；
- 2) 化合物，其中  $R_6$  是  $-C(O)OR_7$ ，其中  $R_7$  是第三，丁基為較佳；
- 3) 化合物，其中  $R_2$  是氫為較佳；
- 4) 化合物，其中  $R_3$  是氫為較佳；
- 5) 化合物，其中  $Ar_1$  是基團

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

發

訂

五、發明說明<sup>(9)</sup>

為較佳。

應了解，式(2)進一步較佳之具體實例可由式(1)較佳具體實例1至5中一者以上選擇，或參照此中所示之實例。

由本發明包括之化合物例子如下。此列僅供代表且不欲限制本發明任一方面範圍。

(R) - 3 - (1H-吡啶-3-基甲基) - 1 - (2-苯基-乙基) - 2-酮基-六氫吡啶；

(S) - 3 - (1H-吡啶-3-基甲基) - 1 - (2-苯基-乙基) - 2-酮基-六氫吡啶；

(R) - 3 - (1H-吡啶-3-基甲基) - 1 - (2-[4-(苄氧基)苯基]乙基) - 2-酮基-六氫吡啶；

(S) - 3 - (1H-吡啶-3-基甲基) - 1 - (2-[4-(苄氧基)苯基]乙基) - 2-酮基-六氫吡啶；

(R) - 3 - (1H-吡啶-3-基甲基) - 1 - (2,2-雙苯基-乙基) - 2-酮基-六氫吡啶；

(S) - 3 - (1H-吡啶-3-基甲基) - 1 - (2,2-雙苯基-乙基) - 2-酮基-六氫吡啶；

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明<sup>(10)</sup>

(R) - 3 - (1H - 吡啶 - 3 - 基甲基) - 1 - [ 2 - [ 4 - ( 羥基 ) 苯基 ] 乙基 ] - 2 - 酮基 - 六氫吡啶 ;

(S) - 3 - (1H - 吡啶 - 3 - 基甲基) - 1 - [ 2 - [ 4 - ( 羥基 ) 苯基 ] 乙基 ] - 2 - 酮基 - 六氫吡啶 ;

(R) - 3 - (1H - 吡啶 - 3 - 基甲基) - 4 - [ 2 - [ 2 - (1H - 吡啶 - 3 - 基) - 2 - 酮基 - 乙基 ] - 1 - (2 - 苯基乙基) - 2 - 酮基 - 六氫吡啶 ;

(S) - 3 - (1H - 吡啶 - 3 - 基甲基) - 4 - [ 2 - [ 2 - (1H - 吡啶 - 3 - 基) - 2 - 酮基 - 乙基 ] - 1 - (2 - 苯基乙基) - 2 - 酮基 - 六氫吡啶 ;

(R) - 3 - (1H - 吡啶 - 3 - 基甲基) - 4 - [ 2 - (1H - 吡啶 - 3 - 基) - 2 - 酮基 - 乙基 ] - 1 - (2, 2 - 雙苯基 - 乙基) - 2 - 酮基 - 六氫吡啶 ;

(S) - 3 - (1H - 吡啶 - 3 - 基甲基) - 4 - [ 2 - (1H - 吡啶 - 3 - 基) - 2 - 酮基 - 乙基 ] - 1 - (2, 2 - 雙苯基 - 乙基) - 2 - 酮基 - 六氫吡啶 ;

(R) - 3 - (1H - 吡啶 - 3 - 基甲基) - 4 - [ 2 - (1H - 吡啶 - 3 - 基) - 2 - 酮基 - 乙基 ] - 1 - [ 2 - [ 4 - ( 苄氧基 ) 苯基 ] 乙基 ] - 2 - 酮基 - 六氫吡啶 ;

(S) - 3 - (1H - 吡啶 - 3 - 基甲基) - 4 - [ 2 - (1H - 吡啶 - 3 - 基) - 2 - 酮基 - 乙基 ] - 1 -

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

表

訂

五、發明說明<sup>(11)</sup>

[ 2 - [ 4 - ( 苯氧基 ) 苯基 ] 乙基 ] - 2 - 酮基 - 六氫吡啞 ;

( R ) - 3 - ( 1 H - 吡啞 - 3 - 基甲基 ) - 4 - [ 2 - ( 1 H - 吡啞 - 3 - 基 ) - 2 - 酮基 - 乙基 ] - 1 - [ 2 - [ 4 - ( 羥基 ) 苯基 ] 乙基 ] - 2 - 酮基 - 六氫吡啞 ;

( S ) - 3 - ( 1 H - 吡啞 - 3 - 基甲基 ) - 4 - [ 2 - ( 1 H - 吡啞 - 3 - 基 ) - 2 - 酮基 - 乙基 ] - 1 - [ 2 - [ 4 - ( 羥基 ) 苯基 ] 乙基 ] - 2 - 酮基 - 六氫吡啞 ;

( R ) - 3 - ( 1 H - 吡啞 - 3 - 基甲基 ) - 4 - [ ( S ) - 焦穀胺醯基 ] - 1 - ( 2 - 苯基乙基 ) - 2 - 酮基 - 六氫吡啞 ;

( S ) - 3 - ( 1 H - 吡啞 - 3 - 基甲基 ) - 4 - [ ( S ) - 焦穀胺醯基 ] - 1 - ( 2 - 苯基 - 乙基 ) - 2 - 酮基 - 六氫吡啞 ;

( R ) - 3 - ( 1 H - 吡啞 - 3 - 基甲基 ) - 4 - [ ( R ) - 焦穀胺醯基 ] - 1 - ( 2 - 苯基 - 乙基 ) - 2 - 酮基 - 六氫吡啞 ;

( R ) - 3 - ( 1 H - 吡啞 - 3 - 基甲基 ) - 4 - [ ( R ) - 焦穀胺醯基 ] - 1 - ( 2 - 苯基 - 乙基 ) - 2 - 酮基 - 六氫吡啞 ;

( R ) - 3 - ( 1 H - 吡啞 - 3 - 基甲基 ) - 4 - [ 2 - 苯基 - 2 - 酮基 - 乙基 ] - 1 - ( 2 - 苯基 - 乙基 )

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

表

訂

五、發明說明<sup>(12)</sup>

— 2 — 酮基 — 六氫吡啶；

( S ) — 3 — ( 1 H — 吡啶 — 3 — 基甲基 ) — 4 — ( 2 — 苯基 — 2 — 酮基 — 乙基 ) — 1 — ( 2 — 苯基 — 乙基 ) — 2 — 酮基 — 六氫吡啶；

( R ) — 3 — ( 1 H — 吡啶 — 3 — 基甲基 ) — 4 — ( ( 苯基 ) 甲基 ) — 1 — ( 2 — 苯基乙基 ) — 2 — 酮基 — 六氫吡啶；

( S ) — 3 — ( 1 H — 吡啶 — 3 — 基甲基 ) — 4 — ( ( 苯基 ) 甲基 ) — 1 — ( 2 — 苯基 — 乙基 ) — 2 — 酮基 — 六氫吡啶；

( R ) — 3 — ( 1 H — 吡啶 — 3 — 基甲基 ) — 1 — ( 2 — 苯基乙基 ) 六氫吡啶；

( S ) — 3 — ( 1 H — 吡啶 — 3 — 基甲基 ) — 1 — ( 2 — 苯基乙基 ) 六氫吡啶；

( R ) — 3 — ( 1 H — 吡啶 — 3 — 基甲基 ) — 1 — ( 2 — 萘 — 2 — 基 — 乙基 ) — 2 — 酮基 — 六氫吡啶；

( S ) — 3 — ( 1 H — 吡啶 — 3 — 基甲基 ) — 1 — ( 2 — 萘 — 2 — 基 — 乙基 ) — 2 — 酮基 — 六氫吡啶；

( R ) — 3 — ( 1 H — 吡啶 — 3 — 基甲基 ) — 1 — ( 2 — 萘 — 1 — 基乙基 ) — 2 — 酮基 — 六氫吡啶；

( S ) — 3 — ( 1 H — 吡啶 — 3 — 基甲基 ) — 1 — ( 2 — 萘 — 1 — 基乙基 ) — 2 — 酮基 — 六氫吡啶；

( R ) — 3 — ( 1 H — 吡啶 — 3 — 基甲基 ) — 1 — ( 2 — [ 4 — ( 氯 ) 苯基 ] 乙基 ) — 2 — 酮基 — 六氫吡啶；

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明<sup>(13)</sup>

(S) - 3 - (1 H - 吡啶 - 3 - 基 甲 基) - 1 - [ 2 - [ 4 - ( 氯 ) 苯 基 ] 乙 基 ] - 2 - 酮 基 - 六 氫 吡 啶 ;

(R) - 3 - (1 H - 吡啶 - 3 - 基 甲 基) - 1 - [ 2 - [ 4 - ( 氟 ) 苯 基 ] 乙 基 ] - 2 - 酮 基 - 六 氫 吡 啶 ;

(S) - 3 - (1 H - 吡啶 - 3 - 基 甲 基) - 1 - [ 2 - [ 4 - ( 氯 ) 苯 基 ] 乙 基 ] - 2 - 酮 基 - 六 氫 吡 啶 ;

(R) - 3 - (1 H - 吡啶 - 3 - 基 甲 基) - 1 - [ 2 - [ 4 - ( 甲 基 ) 苯 基 ] 乙 基 ] - 2 - 酮 基 六 氫 吡 啶 ;

(S) - 3 - (1 H - 吡啶 - 3 - 基 甲 基) - 1 - [ 2 - [ 4 - ( 甲 基 ) 苯 基 ] 乙 基 ] - 2 - 酮 基 - 六 氫 吡 啶 ;

(R) - 3 - (1 H - 吡啶 - 3 - 基 甲 基) - 1 - [ 2 - [ 4 - ( 甲 氧 基 ) - 苯 基 ] 乙 基 ] - 2 - 酮 基 - 六 氫 吡 啶 ;

(S) - 3 - (1 H - 吡啶 - 3 - 基 甲 基) - 1 - [ 2 - [ 4 - ( 甲 氧 基 ) - 苯 基 ] 乙 基 ] - 2 - 酮 基 - 六 氫 吡 啶 ;

(R) - 3 - (1 H - 吡啶 - 3 - 基 甲 基) - 1 - [ 2 - [ 4 - ( 三 氟 甲 基 ) 苯 基 ] 乙 基 ] - 2 - 酮 基 - 六 氫 吡 啶 ;

(S) - 3 - (1 H - 吡啶 - 3 - 基 甲 基) - 1 - [ 2 - [ 4 - ( 三 氟 甲 基 ) 苯 基 ] 乙 基 ] - 2 - 酮 基 - 六 氫 吡 啶 ;

(R) - 3 - (1 H - 吡啶 - 3 - 基 甲 基) - 1 - [

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

表

訂

五、發明說明<sup>(14)</sup>

2 - [ 2 - ( 苄氧基 ) 苯基 ] 乙基 ] - 2 - 酮基 - 六氫吡  
 啉 ;

( S ) - 3 - ( 1 H - 吡啶 - 3 - 基 甲 基 ) - 1 - [  
 2 - [ 2 - ( 苄氧基 ) 苯基 ] 乙基 ] - 2 - 酮基 - 六氫吡  
 啉 ;

( R ) - 3 - ( 1 H - 吡啶 - 3 - 基 甲 基 ) - 1 - [  
 2 - [ 2 - ( 羥基 ) 苯基 ] 乙基 ] - 2 - 酮基 - 六氫吡  
 啉 ;

( S ) - 3 - ( 1 H - 吡啶 - 3 - 基 甲 基 ) - 1 - [  
 2 - [ 2 - ( 羥基 ) 苯基 ] 乙基 ] - 2 - 酮基 - 六氫吡  
 啉 ;

( R ) - 3 - ( 1 H - 吡啶 - 3 - 基 甲 基 ) - 1 - [  
 2 - [ 3 - ( 苄氧基 ) 苯基 ] 乙基 ] - 2 - 酮基 - 六氫吡  
 啉 ;

( S ) - 3 - ( 1 H - 吡啶 - 3 - 基 甲 基 ) - 1 - [  
 2 - [ 3 - ( 苄氧基 ) 苯基 ] 乙基 ] - 2 - 酮基 - 六氫吡  
 啉 ;

( R ) - 3 - ( 1 H - 吡啶 - 3 - 基 甲 基 ) - 1 - [  
 2 - [ 3 - ( 羥基 ) 苯基 ] 乙基 ] - 2 - 酮基 - 六氫吡  
 啉 ;

( S ) - 3 - ( 1 H - 吡啶 - 3 - 基 甲 基 ) - 1 - [  
 2 - [ 3 - ( 羥基 ) 苯基 ] 乙基 ] - 2 - 酮基 - 六氫吡  
 啉 ;

( R ) - 3 - ( 1 H - 吡啶 - 3 - 基 甲 基 ) - 1 - [

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

表

訂



五、發明說明<sup>(15)</sup>

2 - [ 2 - ( 氯 ) 苯基 ] 乙基 ) - 2 - 酮基 - 六氫吡啶 ;

( S ) - 3 - ( 1 H - 吡啶 - 3 - 基甲基 ) - 1 - [

2 - [ 2 - ( 氯 ) 苯基 ] 乙基 ) - 2 - 酮基 - 六氫吡啶 ;

( R ) - 3 - ( 1 H - 吡啶 - 3 - 基甲基 ) - 1 - [

2 - [ 2 - ( 氯 ) 苯基 ] 乙基 ) - 2 - 酮基 - 六氫吡啶 ;

( S ) - 3 - ( 1 H - 吡啶 - 3 - 基甲基 ) - 1 - [

2 - [ 2 - ( 氯 ) 苯基 ] 乙基 ) - 2 - 酮基 - 六氫吡啶 ;

( R ) - 3 - ( 1 H - 吡啶 - 3 - 基甲基 ) - 1 - [

2 - [ 2 - ( 甲基 ) 苯基 ] 乙基 ) - 2 - 酮基 - 六氫吡啶

;

( S ) - 3 - ( 1 H - 吡啶 - 3 - 基甲基 ) - 1 - [

2 - [ 2 - ( 甲基 ) 苯基 ] 乙基 ) - 2 - 酮基 - 六氫吡啶

;

( R ) - 3 - ( 1 H - 吡啶 - 3 - 基甲基 ) - 1 - [

2 - [ 2 - ( 甲氧基 ) 苯基 ] 乙基 ) - 2 - 酮基 - 六氫吡

啶 ;

( S ) - 3 - ( 1 H - 吡啶 - 3 - 基甲基 ) - 1 - [

2 - [ 2 - ( 甲氧基 ) 苯基 ] 乙基 ) - 2 - 酮基 - 六氫吡

啶 ;

( R ) - 3 - ( 1 H - 吡啶 - 3 - 基甲基 ) - 1 - [

2 - [ 2 - ( 三氟甲基 ) 苯基 ] 乙基 ) - 2 - 酮基 - 六氫

吡啶 ;

( S ) - 3 - ( 1 H - 吡啶 - 3 - 基甲基 ) - 1 - [

2 - [ 2 - ( 三氟甲基 ) 苯基 ] 乙基 ) - 2 - 酮基 - 六氫

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明<sup>(16)</sup>  
吡啶：

2 - [ ( R ) - 2 - ( 1 H - 吡啶 - 3 - 基 ) - 1 -  
羧甲基 - 乙胺基 ] - N - ( 第三, 丁氧羰基 ) - N - ( 2  
- 苯基乙基 - 乙胺 ;

2 - [ ( S ) - 2 - ( 1 H - 吡啶 - 3 - 基 ) - 1 -  
羧甲基 - 乙胺基 ] - N - ( 第三, 丁氧羰基 ) - N - ( 2  
- 苯基乙基 - 乙胺 ;

2 - [ ( R ) - 2 - ( 1 H - 吡啶 - 3 - 基 ) - 1 -  
羧甲基 - 乙胺基 ] - N - ( 第三, 丁氧羰基 ) - N - [ 2  
- [ ( 4 - 苄氧基 ) 苯基乙基 ] ] - 乙胺 ;

2 - [ ( S ) - 2 - ( 1 H - 吡啶 - 3 - 基 ) - 1 -  
羧甲基 - 乙胺基 ] - N - ( 第三, 丁氧羰基 ) - N - [ 2  
- [ ( 4 - 苄氧基 ) 苯基乙基 ] ] - 乙胺 ;

2 - [ ( R ) - 2 - ( 1 H - 吡啶 - 3 - 基 ) - 1 -  
羧甲基 - 乙胺基 ] - N - ( 第三, 丁氧羰基 ) - N - ( 2  
, 2 - 雙苯基 - 乙基 ) ] - 乙胺 ;

2 - [ ( S ) - 2 - ( 1 H - 吡啶 - 3 - 基 ) - 1 -  
羧甲基 - 乙胺基 ] - N - ( 第三, 丁氧羰基 ) - N - ( 2  
, 2 - 雙苯基 - 乙基 ) ] - 乙胺 ;

2 - [ ( R ) - 2 - ( 1 H - 吡啶 - 3 - 基 ) - 1 -  
羧甲基 - 乙胺基 ] - N - ( 第三, 丁氧羰基 ) - N - ( 2  
- 萘 - 2 - 基乙基 ) - 乙胺 ;

2 - [ ( S ) - 2 - ( 1 H - 吡啶 - 3 - 基 ) - 1 -  
羧甲基 - 乙胺基 ] - N - ( 第三, 丁氧羰基 ) - N - ( 2

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

表

訂

五、發明說明<sup>(17)</sup>

— 萘 — 2 — 基乙基 ) — 乙胺 ;

2 — [ ( R ) — 2 — ( 1 H — 吡啶 — 3 — 基 ) — 1 —  
羧甲基 — 乙胺基 ] — N — ( 第三, 丁氧羰基 ) — N — ( 2  
— 萘 — 1 — 基乙基 ) — 乙胺 ;

2 — [ ( S ) — 2 — ( 1 H — 吡啶 — 3 — 基 ) — 1 —  
羧甲基 — 乙胺基 ] — N — ( 第三, 丁氧羰基 ) — N — ( 2  
— 萘 — 1 — 基乙基 ) — 乙胺 ;

2 — [ ( R ) — 2 — ( 1 H — 吡啶 — 3 — 基 ) — 1 —  
羧甲基 — 乙胺基 ] — N — ( 第三, 丁氧羰基 ) — N — [ ( 2  
— [ 4 — ( 氟 ) 苯基 — 乙基 ] ) ] — 乙胺 ;

2 — [ ( S ) — 2 — ( 1 H — 吡啶 — 3 — 基 ) — 1 —  
羧甲基 — 乙胺基 ] — N — ( 第三, 丁氧羰基 ) — N — [ ( 2  
— [ 4 — ( 氟 ) 苯基 — 乙基 ] ) ] — 乙胺 ;

2 — [ ( S ) — 2 — ( 1 H — 吡啶 — 3 — 基 ) — 1 —  
羧甲基 — 乙胺基 ] — N — ( 第三, 丁氧羰基 ) — N — [ ( 2  
— [ 4 — ( 氟 ) 苯基 — 乙基 ] ) ] — 乙胺 ;

2 — [ ( R ) — 2 — ( 1 H — 吡啶 — 3 — 基 ) — 1 —  
羧甲基 — 乙胺基 ] — N — ( 第三, 丁氧羰基 ) — N — [ ( 2  
— [ 4 — ( 氟 ) 苯基 — 乙基 ] ) ] — 乙胺 ;

2 — [ ( S ) — 2 — ( 1 H — 吡啶 — 3 — 基 ) — 1 —  
羧甲基 — 乙胺基 ] — N — ( 第三, 丁氧羰基 ) — N — [ ( 2  
— [ 4 — ( 甲基 ) 苯基 — 乙基 ] ) ] — 乙胺 ;

2 — [ ( R ) — 2 — ( 1 H — 吡啶 — 3 — 基 ) — 1 —  
羧甲基 — 乙胺基 ] — N — ( 第三, 丁氧羰基 ) — N — [ ( 2

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

表

訂

五、發明說明<sup>(18)</sup>

2 - [ 4 - ( 甲 基 ) 苯 基 - 乙 基 ] ] - 乙 胺 ；

2 - [ ( S ) - 2 - ( 1 H - 吡 啶 - 3 - 基 ) - 1 - 羧 甲 基 - 乙 胺 基 ] - N - ( 第 三 , 丁 氧 羰 基 ) - N - [ ( 2 - [ 4 - ( 甲 氧 基 ) 苯 基 - 乙 基 ] ] - 乙 胺 ；

2 - [ ( R ) - 2 - ( 1 H - 吡 啶 - 3 - 基 ) - 1 - 羧 甲 基 - 乙 胺 基 ] - N - ( 第 三 , 丁 氧 羰 基 ) - N - [ ( 2 - [ 4 - ( 甲 氧 基 ) 苯 基 - 乙 基 ] ] - 乙 胺 ；

2 - [ ( S ) - 2 - ( 1 H - 吡 啶 - 3 - 基 ) - 1 - 羧 甲 基 - 乙 胺 基 ] - N - ( 第 三 , 丁 氧 羰 基 ) - N - [ ( 2 - [ 4 - ( 三 氟 甲 基 ) 苯 基 乙 基 ] ] - 乙 胺 ；

2 - [ ( R ) - 2 - ( 1 H - 吡 啶 - 3 - 基 ) - 1 - 羧 甲 基 - 乙 胺 基 ] - N - ( 第 三 , 丁 氧 羰 基 ) - N - [ ( 2 - [ 4 - ( 三 氟 甲 基 ) 苯 基 - 乙 基 ] ] - 乙 胺 ；

2 - [ ( S ) - 2 - ( 1 H - 吡 啶 - 3 - 基 ) - 1 - 羧 甲 基 - 乙 胺 基 ] - N - ( 第 三 , 丁 氧 羰 基 ) - N - [ ( 2 - [ 2 - ( 苄 氧 基 ) 苯 基 - 乙 基 ] ] - 乙 胺 ；

2 - [ ( R ) - 2 - ( 1 H - 吡 啶 - 3 - 基 ) - 1 - 羧 甲 基 - 乙 胺 基 ] - N - ( 第 三 , 丁 氧 羰 基 ) - N - [ ( 2 - [ 2 - ( 苄 氧 基 ) 苯 基 - 乙 基 ] ] - 乙 胺 ；

2 - [ ( S ) - 2 - ( 1 H - 吡 啶 - 3 - 基 ) - 1 - 羧 甲 基 - 乙 胺 基 ] - N - ( 第 三 , 丁 氧 羰 基 ) - N - [ ( 2 - [ 3 - ( 苄 氧 基 ) 苯 基 - 乙 基 ] ] - 乙 胺 ；

2 - [ ( R ) - 2 - ( 1 H - 吡 啶 - 3 - 基 ) - 1 - 羧 甲 基 - 乙 胺 基 ] - N - ( 第 三 , 丁 氧 羰 基 ) - N - [ (

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

## 五、發明說明(19)

2 - [ 3 - ( 苯氧基 ) 苯基 - 乙基 ] - 乙胺 ;

2 - [ ( R ) - 2 - ( 1 H - 吡啶 - 3 - 基 ) - 1 - 羧甲基 - 乙胺基 ] - N - ( 第三, 丁氧羰基 ) - N - [ ( 2 - [ 2 - ( 氯 ) 苯基 - 乙基 ] ) - 乙胺 ;

2 - [ ( S ) - 2 - ( 1 H - 吡啶 - 3 - 基 ) - 1 - 羧甲基 - 乙胺基 ] - N - ( 第三, 丁氧羰基 ) - N - [ ( 2 - [ 2 - ( 氯 ) 苯基 - 乙基 ] ) - 乙胺 ;

2 - [ ( S ) - 2 - ( 1 H - 吡啶 - 3 - 基 ) - 1 - 羧甲基 - 乙胺基 ] - N - ( 第三, 丁氧羰基 ) - N - [ ( 2 - [ 2 - ( 氟 ) 苯基 - 乙基 ] ) - 乙胺 ;

2 - [ ( R ) - 2 - ( 1 H - 吡啶 - 3 - 基 ) - 1 - 羧甲基 - 乙胺基 ] - N - ( 第三, 丁氧羰基 ) - N - [ ( 2 - [ 2 - ( 氟 ) 苯基 - 乙基 ] ) - 乙胺 ;

2 - [ ( S ) - 2 - ( 1 H - 吡啶 - 3 - 基 ) - 1 - 羧甲基 - 乙胺基 ] - N - ( 第三, 丁氧羰基 ) - N - [ ( 2 - [ 2 - ( 甲基 ) 苯基 - 乙基 ] ) - 乙胺 ;

2 - [ ( R ) - 2 - ( 1 H - 吡啶 - 3 - 基 ) - 1 - 羧甲基 - 乙胺基 ] - N - ( 第三, 丁氧羰基 ) - N - [ ( 2 - [ 2 - ( 甲基 ) 苯基 - 乙基 ] ) - 乙胺 ;

2 - [ ( S ) - 2 - ( 1 H - 吡啶 - 3 - 基 ) - 1 - 羧甲基 - 乙胺基 ] - N - ( 第三, 丁氧羰基 ) - N - [ ( 2 - [ 2 - ( 甲氧基 ) 苯基 - 乙基 ] ) - 乙胺 ;

2 - [ ( R ) - 2 - ( 1 H - 吡啶 - 3 - 基 ) - 1 - 羧甲基 - 乙胺基 ] - N - ( 第三, 丁氧羰基 ) - N - [ (

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明<sup>(20)</sup>

2 - [ 2 - ( 甲 氧 基 ) 苯 基 - 乙 基 ] ) - 乙 胺 ；

2 - [ ( S ) - 2 - ( 1 H - 吡 啶 - 3 - 基 ) - 1 - 羧 甲 基 - 乙 胺 基 ] - N - ( 第 三 , 丁 氧 羰 基 ) - N - [ ( 2 - [ 2 - ( 三 氟 甲 基 ) 苯 基 ] ) - 乙 胺 ；

2 - [ ( R ) - 2 - ( 1 H - 吡 啶 - 3 - 基 ) - 1 - 羧 甲 基 - 乙 胺 基 ] - N - ( 第 三 , 丁 氧 羰 基 ) - N - [ ( 2 - [ 2 - ( 三 氟 甲 基 ) 苯 基 乙 基 ] ) - 乙 胺 ；

2 - [ ( R ) - 2 - ( 1 H - 吡 啶 - 3 - 基 ) - 1 - 羧 甲 基 - 乙 胺 基 ] - N - ( 2 - 苯 基 - 乙 基 ) - 乙 胺 ；

2 - [ ( S ) - 2 - ( 1 H - 吡 啶 - 3 - 基 ) - 1 - 羧 甲 基 - 乙 胺 基 ] - N - ( 2 - 苯 基 - 乙 基 ) - 乙 胺 ；

2 - [ ( R ) - 2 - ( 1 H - 吡 啶 - 3 - 基 ) - 1 - 羧 甲 基 - 乙 胺 基 ] - N - [ 2 - [ ( 4 - 苄 氧 基 ) 苯 基 乙 基 ] ) - 乙 胺 ；

2 - [ ( S ) - 2 - ( 1 H - 吡 啶 - 3 - 基 ) - 1 - 羧 甲 基 - 乙 胺 基 ] - N - [ 2 - [ ( 4 - 苄 氧 基 ) 苯 基 - 乙 基 ] ) - 乙 胺 ；

2 - [ ( R ) - 2 - ( 1 H - 吡 啶 - 3 - 基 ) - 1 - 羧 甲 基 - 乙 胺 基 ] - N - ( 2 , 2 - 雙 苯 基 - 乙 基 ) ) - 乙 胺 ；

2 - [ ( S ) - 2 - ( 1 H - 吡 啶 - 3 - 基 ) - 1 - 羧 甲 基 - 乙 胺 基 ] - N - ( 2 , 2 - 雙 苯 基 - 乙 基 ) ) - 乙 胺 ；

2 - [ ( R ) - 2 - ( 1 H - 吡 啶 - 3 - 基 ) - 1 -

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明<sup>(21)</sup>

羧甲基-乙胺基 } - N - ( 2 - 萘 - 2 - 基 - 乙基 ) - 乙  
胺 ;

2 - [ ( S ) - 2 - ( 1 H - 吡啶 - 3 - 基 ) - 1 -  
羧甲基-乙胺基 ] - N - ( 2 - 萘 - 2 - 基 - 乙基 ) - 乙  
胺 ;

2 - [ ( R ) - 2 - ( 1 H - 吡啶 - 3 - 基 ) - 1 -  
羧甲基-乙胺基 ] - N - ( 2 - 萘 - 1 - 基 - 乙基 ) - 乙  
胺 ;

2 - [ ( S ) - 2 - ( 1 H - 吡啶 - 3 - 基 ) - 1 -  
羧甲基-乙胺基 ] - N - ( 2 - 萘 - 1 - 基 - 乙基 ) - 乙  
胺 ;

2 - [ ( R ) - 2 - ( 1 H - 吡啶 - 3 - 基 ) - 1 -  
羧甲基-乙胺基 ] - N - [ ( 2 - [ 4 - ( 氟 ) 苯基 - 乙  
基 ] ) ] - 乙胺 ;

2 - [ ( S ) - 2 - ( 1 H - 吡啶 - 3 - 基 ) - 1 -  
羧甲基-乙胺基 ] - N - [ ( 2 - [ 4 - ( 氟 ) 苯基 - 乙  
基 ] ) ] - 乙胺 ;

2 - [ ( S ) - 2 - ( 1 H - 吡啶 - 3 - 基 ) - 1 -  
羧甲基-乙胺基 ] - N - [ ( 2 - [ 4 - ( 氟 ) 苯基 - 乙  
基 ] ) ] - 乙胺 ;

2 - [ ( R ) - 2 - ( 1 H - 吡啶 - 3 - 基 ) - 1 -  
羧甲基-乙胺基 ] - N - [ ( 2 - [ 4 - ( 氟 ) 苯基 - 乙  
基 ] ) ] - 乙胺 ;

2 - [ ( S ) - 2 - ( 1 H - 吡啶 - 3 - 基 ) - 1 -

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

## 五、發明說明(22)

羧甲基-乙胺基] - N - [ ( 2 - [ 4 - ( 甲基 ) 苯基 - 乙基 ] ) ] - 乙胺 ;

2 - [ ( R ) - 2 - ( 1 H - 吡啶 - 3 - 基 ) - 1 - 羧甲基-乙胺基] - N - [ ( 2 - [ 4 - ( 甲基 ) 苯基 - 乙基 ] ) ] - 乙胺 ;

2 - [ ( S ) - 2 - ( 1 H - 吡啶 - 3 - 基 ) - 1 - 羧甲基-乙胺基] - N - [ ( 2 - [ 4 - ( 甲氧基 ) 苯基 - 乙基 ] ) ] - 乙胺 ;

2 - [ ( R ) - 2 - ( 1 H - 吡啶 - 3 - 基 ) - 1 - 羧甲基-乙胺基] - N - [ ( 2 - [ 4 - ( 甲氧基 ) 苯基 - 乙基 ] ) ] - 乙胺 ;

2 - [ ( S ) - 2 - ( 1 H - 吡啶 - 3 - 基 ) - 1 - 羧甲基-乙胺基] - N - [ ( 2 - [ 4 - ( 三氟甲基 ) 苯基 - 乙基 ] ) ] - 乙胺 ;

2 - [ ( R ) - 2 - ( 1 H - 吡啶 - 3 - 基 ) - 1 - 羧甲基-乙胺基] - N - [ ( 2 - [ 4 - ( 三氟甲基 ) 苯基 - 乙基 ] ) ] - 乙胺 ;

2 - [ ( S ) - 2 - ( 1 H - 吡啶 - 3 - 基 ) - 1 - 羧甲基-乙胺基] - N - [ ( 2 - [ 2 - ( 苄氧基 ) 苯基 - 乙基 ] ) ] - 乙胺 ;

2 - [ ( R ) - 2 - ( 1 H - 吡啶 - 3 - 基 ) - 1 - 羧甲基-乙胺基] - N - [ ( 2 - [ 2 - ( 苄氧基 ) 苯基 - 乙基 ] ) ] - 乙胺 ;

2 - [ ( S ) - 2 - ( 1 H - 吡啶 - 3 - 基 ) - 1 -

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂



五、發明說明<sup>(23)</sup>

羧甲基-乙胺基] - N - [ ( 2 - [ 3 - ( 苄氧基 ) 苯基 - 乙基 ] ) - 乙胺 ;

2 - [ ( R ) - 2 - ( 1 H - 吡啶 - 3 - 基 ) - 1 - 羧甲基-乙胺基] - N - [ ( 2 - [ 3 - ( 苄氧基 ) 苯基 - 乙基 ] ) - 乙胺 ;

2 - [ ( R ) - 2 - ( 1 H - 吡啶 - 3 - 基 ) - 1 - 羧甲基-乙胺基] - N - [ ( 2 - [ 2' - ( 氯 ) 苯基 - 乙基 ] ) - 乙胺 ;

2 - [ ( S ) - 2 - ( 1 H - 吡啶 - 3 - 基 ) - 1 - 羧甲基-乙胺基] - N - [ ( 2 - [ 2 - ( 氯 ) 苯基 - 乙基 ] ) - 乙胺 ;

2 - [ ( S ) - 2 - ( 1 H - 吡啶 - 3 - 基 ) - 1 - 羧甲基-乙胺基] - N - [ ( 2 - [ 2 - ( 氟 ) 苯基 - 乙基 ] ) - 乙胺 ;

2 - [ ( R ) - 2 - ( 1 H - 吡啶 - 3 - 基 ) - 1 - 羧甲基-乙胺基] - N - [ ( 2 - [ 2 - ( 氟 ) 苯基 - 乙基 ] ) - 乙胺 ;

2 - [ ( S ) - 2 - ( 1 H - 吡啶 - 3 - 基 ) - 1 - 羧甲基-乙胺基] - N - [ ( 2 - [ 2 - ( 甲基 ) 苯基 - 乙基 ] ) - 乙胺 ;

2 - [ ( R ) - 2 - ( 1 H - 吡啶 - 3 - 基 ) - 1 - 羧甲基-乙胺基] - N - [ ( 2 - [ 2 - ( 甲基 ) 苯基 - 乙基 ] ) - 乙胺 ;

2 - [ ( S ) - 2 - ( 1 H - 吡啶 - 3 - 基 ) - 1 -

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明<sup>(24)</sup>

羧甲基-乙胺基〕-N-〔(2-〔2-(甲氧基)苯基-乙基〕)-乙胺；

2-〔(R)-2-(1H-吡啶-3-基)-1-羧甲基-乙胺基〕-N-〔(2-〔2-(甲氧基)苯基-乙基〕)-乙胺；

2-〔(S)-2-(1H-吡啶-3-基)-1-羧甲基-乙胺基〕-N-〔(2-〔2-(三氟甲基)苯基-乙基〕)-乙胺；

2-〔(R)-2-(1H-吡啶-3-基)-1-羧甲基-乙胺基〕-N-〔(2-〔2-(三氟甲基)苯基-乙基〕)-乙胺。

一般的合成步驟示於流程A，以製造這些式(1)化合物。試劑及起始物為一般精藝者易得的。於流程A中，所有物質除非另有所示，均如上文般定義。

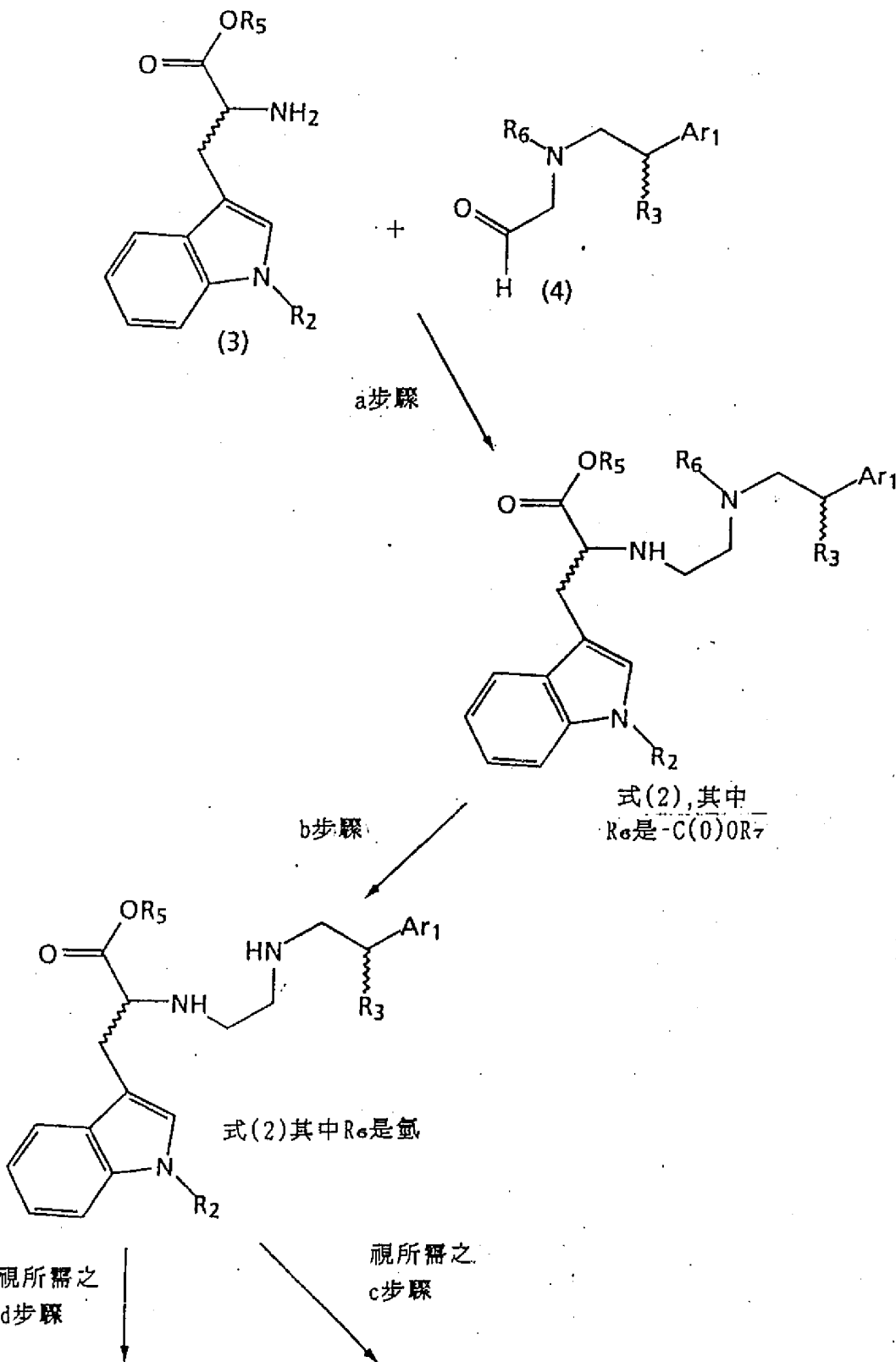
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明(25)

流程 A



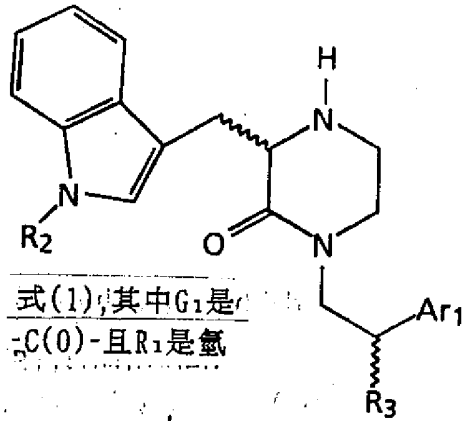
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 ( )  
26

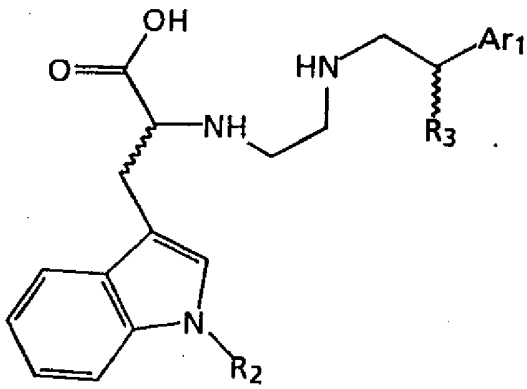
流程 A 續

視所需  
c 步驟

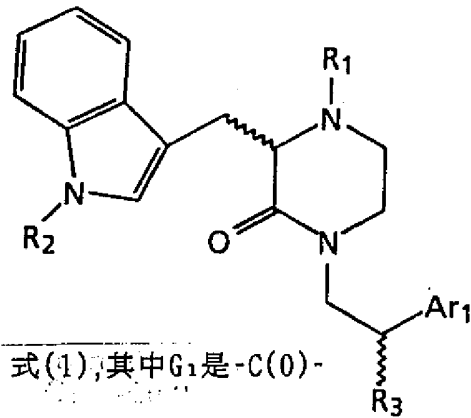


視所需的  
d 步驟

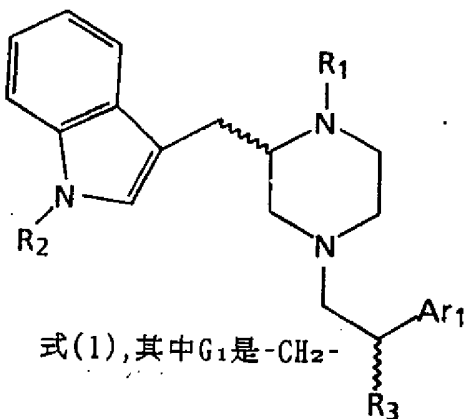
視所需  
e 步驟



視所需  
f 步驟



視所需g 步驟



(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

## 五、發明說明(27)

於流程 A 中，a 步驟，結構 (3) 之適合的胺或其塩及結構 (4) 之適合的醛，在還原性胺化作用中接觸生成式 (2) 化合物，其中  $R_6$  是  $-(O)OR_7$ 。

結構 (3) 適合的胺，其  $R_2$  及  $R_5$  如式 (2) 般定義且立體化學依式 (1) 終產物中所欲求的。於製備式 (1) 化合物時，結構 (3) 之胺以其中  $R_5$  是甲基為較佳。結構 (4) 適合的醛，其  $Ar_1$  及  $R_3$  依式 (1) 產物中所欲求的，或於去保護作用後可生成如式 (1) 終產物中所欲求之基團，且  $R_6$  是  $-C(O)OR_7$  如式 (2) 中所定義。於製備式 (1) 化合物時，結構 (4) 之醛其乃以第三，丁基為較佳。

例如，結構 (4) 適合的醛與結構 (3) 適合的胺或其塩，於還原性胺化作用中接觸。反應中利用適合的還原劑莫耳濃度過量來進行，如氫硼化鈉或氰基氫硼化鈉，其中以氰基氫硼化鈉為較佳。反應在適合的溶劑中進行，如甲醇，二甲基甲醯胺，二氯甲烷，甲醇/二甲基甲醯胺混合物及甲醇/二氯甲烷混合物。反應進行的溫度為由  $0^\circ\text{C}$  至  $50^\circ\text{C}$ 。反應通常需 24 至 72 小時。產物可以精藝者熟知之技術分離及純化，如萃取，蒸發，層析及再結晶作用。

於流程 A，b 步驟，式 (2) 化合物之  $R_6$  是  $-C(O)OR_7$ ，於去保護作用後可生成式 (2) 化合物或其塩，其中  $R_6$  是氫。

例如，式 (2) 化合物，其中  $R_6$  是  $-C(O)$

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

## 五、發明說明(28)

$OR_7$ ， $R_7$  是第三，丁基，與質子酸反應如氫氯酸或三氟乙酸。反應在溶劑中進行，如水，乙酸乙酯，二噁烷，甲醇或乙醇。反應通常需 1 至 48 小時，並在由  $-20^\circ\text{C}$  至  $50^\circ\text{C}$  溫度下進行。產物以精藝者熟知之技術分離及純化，如萃取，蒸發，層析及再結晶作用。保護基之移去，其非  $-C(O)OR_7$  且  $R_7$  是第三，丁基，為熟知且技藝中可了解的。

於流程 A，視所需步驟 c，式 (2) 化合物其中  $R_6$  是氫或其塩，進行環化反應生成式 (1) 化合物，其中  $G_1$  是  $-C(O)-$  且  $R_1$  是氫。

例如，式 (2) 化合物，其中  $R_6$  是氫或其塩，予以環化。反應在適合溶劑，如甲苯或二甲苯，之迴流溫度下進行。當式 (2) 化合物之塩，其中  $R_6$  是氫，被使用時，反應則在約有 1 等莫耳濃度量之適合的鹼存在在下進行，如三乙胺，二異丙基乙胺，或吡啶。反應通常需 12 至 72 小時。產物可以精藝者熟知之技術分離及純化，如萃取，蒸發，層析及再結晶。

另外，式 (1) 化合物可製備自流程 A，視所需之 d 及 e 步驟之式 (2) 化合物，如下文所示。

於流程 A，視所需之 d 步驟，式 (2) 化合物其中  $R_5$  是  $C_1 - C_4$  烷基，氫化以生成式 (2) 化合物其中  $R_5$  是氫。酯之水解作用，如 *Protecting Groups in Organic Synthesis*, T. Greene 所述為熟知且技藝中了解的。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

## 五、發明說明(29)

例如，式(2)化合物，其中 $R_5$ 是 $C_1 - C_4$ 烷基，與適合的水解劑反應，如氫氧化鈉，氫氧化鉀，氫氧化鋰或碳酸鈉。反應在適合的溶劑中進行，如水或水/甲醇混合物，水/乙醇混合物，水/四氫呋喃混合物。反應進行的溫度由 $0^\circ C$ 至溶劑之迴流溫度，且通常需30分鐘至48小時。產物以技藝中熟知之技術分離及純化，如酸化作用，萃取，蒸發，層析及再結晶作用。

於流程A，視所需步驟e，式(2)化合物，其中 $R_6$ 及 $R_5$ 是氫，或其塩，進行環化作用反應以生成式(1)化合物，其中 $G_1$ 是 $-C(O)-$ 且 $R_1$ 是氫。此環化作用反應可經由活化的中間物而進行，如混合酐或(O)-羥基苯並三唑，其可製備但未必在環化作用前需分離。

如，式(2)化合物，其中 $R_6$ 及 $R_5$ 是氫或其塩，與約一等莫耳濃度是之1-羥基苯並三唑水合物接觸，並有略微莫耳濃度過量之適合的偶合劑之存在，如二環己基碳化二亞胺或1-(3-二甲胺基丙基)-3-乙基碳化二亞胺。反應進行中存在有適合的鹼，如二異丙基乙胺。反應在適合的溶劑中進行，如二氯甲烷，氯仿，乙酸乙酯，及二甲基甲醯胺；及溫度由 $-50^\circ C$ 至溶劑之迴流溫度。反應通常需1至48小時。產物可以技藝中熟知之技術分離及純化，如萃取，蒸發，層析及再結晶作用。

如精藝者已知的，於流程A其中視所需之d及b步驟進行之次序依式(2)化合物之使用及所欲求之式(1)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

## 五、發明說明(30)

化合物而定。對某於式(2)化合物，較有益是進行酯水解作用之視所需d步驟，再移去b步驟中之R<sub>6</sub>基，即—C(O)OR<sub>7</sub>。

於流程A，視所需之f步驟，式(1)化合物可予以去保護或修飾之，以生成式(1)化合物。

去保護作用反應包括酯之水解作用，移去羥基保護基，移去吡啶保護基，或移去胺基保護基。保護基之選擇及移去，如Protecting Groups in Organic Synthesis, T. Greene所述，為技藝中熟知且了解的。

修飾作用包括形成醯胺，胺之烷化作用，至吡啶氮上之加成反應，形成醯胺化物。式(1)化合物，其中R<sub>1</sub>是氫，以適合的烷化劑烷化生成式(1)化合物，其中R<sub>1</sub>是C<sub>1</sub>—C<sub>4</sub>烷基，—(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>Ar<sub>2</sub>，或—CH<sub>2</sub>C(O)Ar<sub>2</sub>。適合的烷化劑為可轉移C<sub>1</sub>—C<sub>4</sub>烷基，—(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>Ar<sub>2</sub>，或—CH<sub>2</sub>C(O)Ar<sub>2</sub>者，如碘甲烷，溴甲烷，碘乙烷，溴乙烷，溴丙烷，溴丁烷，苄基溴，苄基氯，苄乙基溴，苄乙基氯，3-氯-1-苄基丙烷，4-氯-1-苄基丁烷，α-氯苯乙酮，α-溴苯乙酮，3-[(氯)乙醯基]-吡啶等。

如，保護作用可涉及式(1)化合物，其中Ar<sub>1</sub>為苄氧基取代，經去保護作用用可生成式(1)化合物，其中Ar<sub>1</sub>為羥基取代。式(1)化合物，其中Ar<sub>1</sub>有苄氧基取代基，與三氟乙酸接觸。反應利用硫茴香醚為溶劑。反應溫度介於0℃及60℃之間。反應需1至24小時。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂





中華民國  
年 月 日  
補充

### 五、發明說明 ( 31 )

。產物可以技藝中熟知之技術分離及純化，如蒸發，層析，及再結晶作用。

例如，修飾作用涉及其中  $R_1$  是氫之式 ( 1 ) 化合物，將之與略微莫耳濃度過量之適合的烷化劑接觸。反應之進行中存在有略微莫耳濃度過量之適合的鹼，如碳酸氫鈉，碳酸氫鉀，二異丙基乙胺或三乙胺。反應在適合的溶劑中進行，如乙腈，二甲基甲醯胺，乙醇，二甲苯，甲苯，四氫呋喃，四氫呋喃 / 水混合物，或二甲亞碸。反應之進行中存在有適合的催化劑，如碘化鉀，碘化鈉，碘化四丁銻，碘化三甲基苄銻，碘化四乙銻，溴化四丁銻，溴化三甲基苄銻，溴化四乙銻，硫酸氫四丁銻，硫酸氫三甲基苄銻，硫酸氫四乙銻等。反應進行的溫度為由  $20^\circ\text{C}$  至溶劑之迴流溫度。反應通常需 1 至 48 小時。產物依技藝中熟知之技術分離及純化，如萃取，蒸發，層析及再結晶作用。

於流程 A，視所需步驟 g 中，式 ( 1 ) 化合物其中  $G_1$  是  $-\text{C}(\text{O})-$  還原生成式 ( 1 ) 化合物，其中  $G_1$  是  $-\text{CH}_2-$ 。

如，式 ( 1 ) 化合物其中  $G_1$  是  $-\text{C}(\text{O})-$ ，與適合的還原劑接觸，如二異丁基氫化鋁，甲硼烷，甲硼烷二甲硫複合物，或氫化鋰鋁，以二異丁基氫化鋁及甲硼烷二甲硫複合物為較佳。反應在適合的溶劑中進行，如四氫呋喃或甲苯。反應溫度為由  $-20^\circ\text{C}$  至溶劑之迴流溫度。於適合的操作後，如技藝中已知的，所使用的逐步完成依所

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

始

### 五、發明說明 (32)

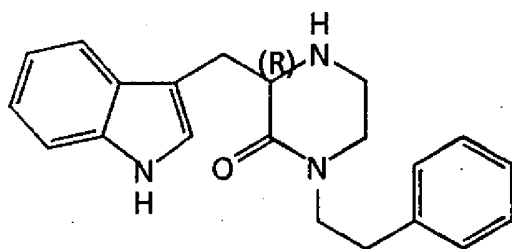
產生之產物及所使用之還原劑而定，產物可以技藝中熟知之技術分離及純化，如萃取，蒸發，層析及再結晶作用。

如技藝中熟知及了解的，流程 A 視所需之 f 步驟可在視所需之 c，e 或 f 步驟後進行，以製成式 (1) 化合物，且進一步的流程 A 視所需之 f 及 g 步驟可以任何次序進行，令基團有適當的納入，依式 (1) 終產物中之所欲求而成。

以下實例及製法代表流程 A 所述之典型合成。這些實例應了解僅供說明，不欲限制本發明於任一方式。

#### 實例 1

合成 (R) - 3 - (1H-吡啶-3-基甲基) - 1 - (2-苯基-乙基) - 2-酮基-六氫吡啶



2 - [ (R) - 2 - (1H-吡啶-3-基) - 1 - 羧甲基-乙胺基 ] - N - (第三, 丁氧羰基 - N - (2-苯基乙基) - 乙胺

流程 A, a 步驟:

混合 N - 第三, 丁氧羰基 - N - (2-酮基乙基) - 2-苯基-乙胺 (5.03 克, 19.0 毫莫耳) 及 (R

五、發明說明<sup>(33)</sup>

) - 2 - ( 1 H - 吡啶 - 3 - 基 ) - 1 - 羧甲基乙胺鹽酸  
 塩 ( ( R ) - 色胺酸甲酯塩酸塩 ) 4 . 9 克 , 1 9 . 4 2  
 毫莫耳 ) 於甲醇 ( 5 0 毫升 ) , 並攪拌 3 0 分鐘。將氰基  
 氫硼化鈉加於溶液中 ( 1 5 . 0 毫升 , 1 M 於 T H F ,  
 1 5 . 0 毫莫耳 ) , 並在惰性大氣下攪拌 1 6 . 5 小時。  
 真空下濃縮可得殘留物。以乙酸乙酯稀釋殘留物再以水萃  
 取。分層, 有機層在 M g S O <sub>4</sub> 上乾燥, 過濾, 並真空蒸  
 發。在矽膠上層析, 以 5 0 % 乙酸乙酯 / 己烷溶離以生成  
 標題化合物。

2 - [ ( R ) - 2 - ( 1 H - 吡啶 - 3 - 基 ) - 1 -  
 羧甲基 - 乙胺基 ] - N - ( 2 - 苯基乙基 ) - 乙胺塩酸二  
 塩

流程 A , b 步驟 :

混合 2 - [ ( R ) - 2 - ( 1 H - 吡啶 - 3 - 基 ) -  
 1 - 羧甲基乙胺基 ] - N - ( 第三, 丁氧羰基 ) - N - ( 2 - 苯基乙基 ) 乙胺 ( 1 . 6 4 克 , 3 . 5 3 毫莫耳 ) 及  
 二氯甲烷 ( 3 0 毫升 ) 。將氯化氫氣體緩緩通過溶液歷  
 2 0 分鐘。攪拌 1 小時。加入二乙醚 ( 1 5 0 毫升 ) 以形  
 成固體。過濾並真空乾燥生成標題化合物。元素分析估計  
 C <sub>22</sub> H <sub>27</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> · 0 . 7 5 H <sub>2</sub> O : C , 5 8 . 7 0 ; H  
 , 6 . 9 8 ; N , 9 . 1 4 。實測值 : C , 5 8 . 7 1 ;  
 H , 6 . 9 8 ; N , 9 . 1 4 。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

表

訂

## 五、發明說明(34)

87.11.18 修正  
年 月 日 補正(R) - 3 - (1H - 吡啶 - 3 - 基甲基) - 1 -2 - 苯基乙基) - 2 - 酮基六氫吡啶

流程 A，視所需 c 步驟：

2 - [ (R) - 2 - (1H - 吡啶 - 3 - 基) - 1 - 羧甲基乙胺基 ] - N - (2 - 苯基乙基) - 乙胺鹽酸二塩 (3.80 克，8.67 毫莫耳) 溶於甲苯中 (40 毫升)。加入吡啶 (20 毫升) 並加熱至迴流歷 23 小時。冷卻至環境溫度。以乙酸乙酯稀釋反應，並以水萃取。分層，在 MgSO<sub>4</sub> 上乾燥有機層，過濾並真空蒸發。在矽膠上層析，依序以 50% 乙酸乙酯 / 己烷及 6% 甲醇 / 二氯甲烷溶離生成標題化合物。

(R) - 3 - (1H - 吡啶 - 3 - 基甲基) - 1 - (2 - 苯基 - 乙基) - 2 - 酮基 - 六氫吡啶鹽酸鹽

(R) - 3 - (1H - 吡啶 - 3 - 基甲基) - 1 - (2 - 苯基 - 乙基) - 2 - 酮基 - 六氫吡啶 (0.687 克，1.50 毫莫耳) 溶於二氯甲烷 (20 毫升)。冷卻至 0°C。塩酸氣體通過溶液歷 15 分鐘。真空下蒸發可生成殘留物。殘留物溶於熱乙醇 (5 毫升) 中，並加二乙醚。冷卻及過濾可得標題化合物。元素分析 C<sub>21</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>O · HCℓ : C, 68.19; H, 6.54; N, 11.36。實測值：C, 67.79; H, 6.73; N, 11.20。比旋光度 [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = +113° (c = 1.00, DMSO)。

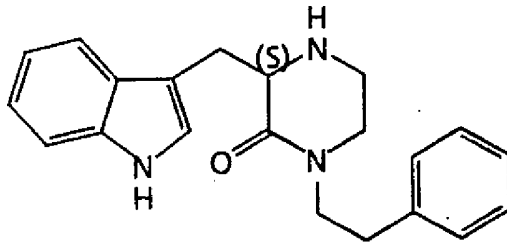
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

## 五、發明說明(35)

## 實例 2

合成 (S) - 3 - (1H - 吡啶 - 3 - 基甲基) - 1 -  
- (2 - 苯基 - 乙基) - 2 - 酮基 - 六氫吡啶



2 - [ (S) - 2 - (1H - 吡啶 - 3 - 基) - 1 -  
羧甲基 - 乙胺基 ] - N - (第三, 丁氧羰基 - N - (2 -  
苯基乙基) - 乙胺

## 流程 A, a 步驟:

混合 N - 第三, 丁氧羰基 - N - (2 - 酮基乙基) - 2 - 苯基 - 乙胺 (5.10 克, 19.16 毫莫耳) 及 (S) - 2 - (1H - 吡啶 - 3 - 基) - 1 - 羧甲基乙胺鹽酸鹽 ((S) - 色胺酸甲酯鹽酸鹽) (4.9 克, 19.23 毫莫耳) 於甲醇 (50 毫升), 並攪拌 10 分鐘。氰基氫硼化鈉加入溶液中 (19.0 毫升, 1 M 於 THF, 19.0 毫莫耳), 並在惰性大氣下攪拌 18 小時。真空下濃縮可得殘留物。殘留物以乙酸乙酯稀釋並以水萃取。分層, 有機層在 MgSO<sub>4</sub> 上乾燥, 過濾並真空蒸發。在矽膠上層析, 以 50% 乙酸乙酯 / 己烷溶離可生成標題化合物。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

## 五、發明說明(36)

2 - [ ( S ) - 2 - ( 1 H - 吡啶 - 3 - 基 ) - 1 - 羧甲基 - 乙胺基 ] - N - ( 2 - 苯基乙基 ) - 乙胺 鹽酸二鹽

流程 A, b 步驟:

2 - [ ( S ) - 2 - ( 1 H - 吡啶 - 3 - 基 ) - 1 - 羧甲基 - 乙胺基 ] - N - ( 第三, 丁氧羰基 ) - N - ( 2 - 苯基乙基 ) - 乙胺 ( 4 . 7 7 克, 1 0 毫莫耳 ) 及二乙醚 ( 5 0 毫升 ) 。冷卻於冰浴中至 0 °C 。氯化氫氣體緩緩通過歷 3 0 分鐘。在 0 °C 下攪拌 4 小時。加溫至環境溫度並攪拌 1 小時。真空蒸發可得殘留物。殘留物溶於甲醇中, 再以二乙醚研磨異構物以形成固體。過濾及真空乾燥可生成標題化合物。元素分析估計  $C_{22}H_{27}N_3O_2$  .

0 . 5

$H_2O$  : C, 5 9 . 0 6 ; H, 6 . 7 6 ; N, 9 . 3 9

。實測值 : C, 5 8 . 9 0 ; H, 7 . 0 1 ; N,

9 . 1 8 。

( S ) - 3 - ( 1 H - 吡啶 - 3 - 基甲基 ) - 1 - ( 2 - 苯基 - 乙基 ) - 2 - 酮基六氫吡啶

流程 A, 視所需 c 步驟:

2 - [ ( S ) - 2 - ( 1 H - 吡啶 - 3 - 基 ) - 1 - 羧甲基乙胺基 ] - N - ( 2 - 苯基乙基 ) - 乙胺 鹽酸二鹽 ( 3 . 1 2 克, 7 . 1 3 毫莫耳 ) 溶於甲苯中 ( 4 0 毫升

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

## 五、發明說明（37）

）。加入吡啶（20毫升）再迴流加熱15小時。冷卻至環境溫度。以乙酸乙酯稀釋反應，並以水萃取。分層，有機層在MgSO<sub>4</sub>上乾燥，過濾並真空蒸發。在矽膠上層析，相繼以50%乙酸乙酯/己烷及6%甲醇/二氯甲烷溶離生成標題化合物。

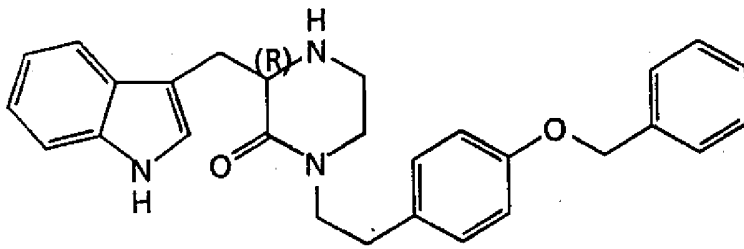
(S) - 3 - (1H - 吡啶 - 3 - 基甲基) - 1 - (2 - 苯基乙基) - 2 - 酮基 - 六氫吡啶鹽

(S) - 3 - (1H - 吡啶 - 3 - 基甲基) - 1 - (2 - 苯基乙基) - 2 - 酮基 - 六氫吡啶 (0.545克, 1.64毫莫耳) 溶於二氯甲烷 (20毫升)。冷卻至0℃。塩酸氣體通過溶液歷15分鐘。真空蒸發後可得殘留物。以二乙醚研磨生成固體。過濾及真空蒸發生成標題化合物。元素分析估計 C<sub>21</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>O · HCℓ : C, 65.74; H, 6.70; N, 10.95。實測值: C, 66.14; H, 6.96; N, 10.57。比旋光度 [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = -104° (c = 1.00, DMSO)

實例 3

合成 (R) - 3 - (1H - 吡啶 - 3 - 基甲基) - 1 - (2 - (4 - (苯氧基) 苯基) 乙基) - 2 - 酮基 - 六氫吡啶

## 五、發明說明(38)



2 - [ ( R ) - 2 - ( 1 H - 吡啶 - 3 - 基 ) - 1 - 羧甲基 - 乙胺基 ] - N - ( 第三, 丁氧羰基 ) - N - [ 2 - [ ( 4 - 苄氧基 ) 苯基 - 乙基 ] ] - 乙胺

流程 A, a 步驟:

混合 N - 第三, 丁氧羰基 - N - ( 2 - 酮基 - 乙基 ) - 2 - [ ( 4 - 苄氧基 ) 苯基 ] - 乙胺 ( 8 . 3 1 克, 2 2 . 4 9 毫莫耳 ) 及 ( R ) - 2 - ( 1 H - 吡啶 - 3 - 基 ) - 1 - 羧甲基 - 乙胺鹽酸鹽 ( ( R ) - 色胺酸鹽酸鹽 ) ( 5 . 4 6 克, 2 1 . 4 4 毫莫耳 ) 於甲醇 ( 1 0 0 毫升 ) 並攪拌 3 0 分鐘。加氰基氫硼化鈉於溶液中 ( 1 9 . 0 毫升, 1 M 於 T H F, 1 9 . 0 毫莫耳 ) 並在惰性大氣下攪拌 2 4 小時。真空濃縮可得殘留物。殘留物以乙酸乙酯稀釋, 並以水萃取。分層, 有機層於 M g S O<sub>4</sub> 上乾燥, 過濾, 並真空蒸發。在矽膠上層析, 相繼以 3 0 % 乙酸乙酯 / 己烷溶離及 5 0 % 乙酸乙酯 / 己烷溶離, 可生成標題化合物: R<sub>f</sub> = 0 . 5 5 ( 矽膠, 7 0 % 乙酸乙酯 / 己烷 )。H R M S 估計 C<sub>28</sub>H<sub>29</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> 5 7 2 . 3 1 2 4。實測值 5 7 2 . 3 1 0 9。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂



## 五、發明說明 (39)

2 - [ ( R ) - 2 - ( 1 H - 吡啶 - 3 - 基 ) - 1 - 羧甲基乙胺基 ] - N - [ 2 - [ ( 4 - 苄氧基 ) 苯基 - 乙基 ] ] - 乙胺鹽酸二塩

## 流程 A , b 步驟 :

混合 2 - [ ( R ) - 2 - ( 1 H - 吡啶 - 3 - 基 ) - 1 - 羧甲基乙胺基 ] - N - ( 第三 , 丁氧羰基 ) - N - [ 2 - [ ( 4 - 苄氧基 ) 苯基乙基 ] ] - 乙胺 ( 6 . 0 0 克 , 1 0 . 5 毫莫耳 ) 及 4 M 鹽酸於二噁烷中 ( 4 0 毫升 ) 。 令攪拌 1 小時 。 真空蒸發生成標題化合物。

( R ) - 3 - ( 1 H - 吡啶 - 3 - 基甲基 ) - 1 - [ 2 - [ 4 - ( 苄氧基 ) 苯基 ] 乙基 ] - 2 - 酮基六氣吡啶

## 流程 A , 視所需 c 步驟 :

2 - [ ( R ) - 2 - ( 1 H - 吡啶 - 3 - 基 ) - 1 - 羧甲基乙胺基 ] - N - [ 2 - [ ( 4 - 苄氧基 ) 苯基 - 乙基 ] ] - 乙胺鹽酸二塩溶於 ( 5 . 4 9 克 , 1 0 . 0 8 毫莫耳 ) 甲苯 ( 6 0 毫升 ) 。 加入吡啶 ( 3 0 毫升 ) 並加熱至迴流歷 1 6 小時 。 冷卻至環境溫度 。 以乙酸乙酯稀釋反應 , 再以水萃取 。 分層 , 有機層在  $MgSO_4$  上乾燥 , 過濾 , 並真空蒸發 。 在矽膠上層析 , 相繼以 5 0 % 乙酸乙酯 / 己烷及 6 % 甲醇 / 二氯甲烷溶離 , 可生成標題化合物 :  
T L C  $R_f = 0 . 4 4$  ( 矽膠 , 1 0 % 甲醇 / 二氯甲烷 ) 。 元素分析  $C_{28}H_{29}N_3O_2 \cdot 0 . 2 5 H_2O$  : C , 7 5 . 7 4 ; H , 6 . 7 0 ; N , 9 . 4 6 。 實測值 : C

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

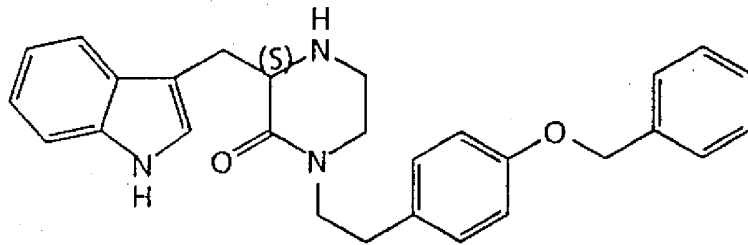
訂

## 五、發明說明（40）

， 7 5 . 5 4 ; H , 6 . 5 5 ; N , 9 . 3 2 。

## 實例 4

合成 (S) - 3 - (1H - 吡啶 - 3 - 基甲基) - 1 -  
- [ 2 - [ 4 - ( 苄氧基 ) 苯基 ] 乙基 ] - 2 - 酮基 - 六  
氫吡啶



2 - [ ( S ) - 2 - ( 1 H - 吡啶 - 3 - 基 ) - 1 -  
羧甲基 - 乙胺基 ] - N - ( 第三 , 丁氧羰基 ) - N - [ 2  
- [ ( 4 - 苄氧基 ) 苯基 乙基 ] ] - 乙胺

## 流程 A , a 步驟 :

混合 N - 第三 , 丁氧羰基 - N - ( 2 - 酮基 - 乙基 )  
- 2 - [ 4 - ( 苄氧基 ) 苯基 ] - 乙胺 ( 0 . 3 7 克 ,  
1 . 0 毫莫耳 ) 及 ( S ) - 2 - ( 1 H - 吡啶 - 3 - 基 )  
- 1 - 羧甲基 - 乙胺 鹽酸 鹽 ( ( S ) - 色胺酸 鹽酸 鹽 ) ( 0 . 2 5 克 , 1 . 0 毫莫耳 ) 於 甲 醇 ( 1 0 毫 升 ) 並 攪 拌  
5 分 鐘 。 加 入 氰 基 氫 硼 化 鈉 於 溶 液 中 1 0 . 8 毫 升 , 1 M  
於 T H F , 0 . 8 毫 莫 耳 ) , 並 在 惰 性 大 氣 下 攪 拌 2 4 小  
時 。 真 空 濃 縮 可 得 殘 留 物 。 殘 留 物 以 乙 酸 乙 酯 稀 釋 , 再 以  
水 萃 取 。 分 層 , 有 機 層 於 M g S O <sub>4</sub> 上 乾 燥 , 過 濾 並 真 空

五、發明說明<sup>(41)</sup>

蒸發。在矽膠上層析，以 5 % 甲醇 / 二氯甲烷溶離可生成標題化合物：T L C  $R_f = 0.62$  (矽膠，10 % 甲醇 / 二氯甲烷)。

2 - [ ( S ) - 2 - ( 1 H - 吡啶 - 3 - 基 ) - 1 - 羧甲基 - 乙胺基 ] - N - [ 2 - [ ( 4 - 苄氧基 ) 苯基乙基 ] ] - 乙胺鹽酸二塩

流程 A, b 步驟：

混合 2 - [ ( S ) - 2 - ( 1 H - 吡啶 - 3 - 基 ) - 1 - 羧甲基 - 乙胺基 ] - N - ( 第三, 丁氧羰基 ) - N - [ 2 - [ ( 4 - 苄氧基 ) 苯基乙基 ] ] - 乙胺 ( 2.1 克, 3.67 毫莫耳 ) 及 4 M 塩酸於二噁烷中 ( 20 毫升 )。令攪拌 1 小時。真空蒸發可得標題化合物為固體：

T L C  $R_f = 0.54$  (矽膠, 85 % 氯仿, 10 % 甲醇, 5 % 乙酸)。

( S ) - 3 - ( 1 H - 吡啶 - 3 - 基甲基 ) - 1 - [ 2 - [ 4 - ( 苄氧基 ) 苯基 ] 乙基 ] - 2 - 酮基 - 六氫吡啶

流程 A, 視所需 c 步驟：

2 - [ ( S ) - 2 - ( 1 H - 吡啶 - 3 - 基 ) - 1 - 羧甲基乙胺基 ] - N - [ 2 - [ ( 4 - 苄氧基 ) 苯基乙基 ] ] - 乙胺鹽酸二塩 ( 1.94 克, 3.56 毫莫耳 ) 溶於甲苯 ( 33 毫升 )。加入吡啶 ( 11 毫升 ) 並加熱迴流

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

## 五、發明說明(42)

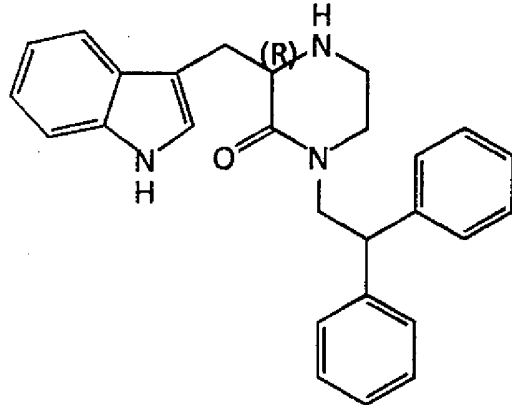
16小時。冷卻至環境溫度。反應以乙酸乙酯稀釋並以水萃取。分層，有機層於MgSO<sub>4</sub>上乾燥，過濾並真空蒸發。在矽膠上層析，依序以50%乙酸乙酯/己烷及5%甲醇/二氯甲烷溶離，可生成標題化合物呈白色固體：

TLC R<sub>f</sub> = 0.42 (矽膠，10%甲醇/二氯甲烷)。元素分析估計C<sub>28</sub>H<sub>29</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>·0.25H<sub>2</sub>O：C，75.74；H，6.70；N，9.46。實測值：C，75.82；H，6.66；N，9.49。

## 實例 5

合成 (R) - 3 - (1H - 吲哚 - 3 - 基甲基) - 1

- (2, 2 - 雙苯基乙基) - 2 - 酮基 - 六氫吡啶



2 - [ (R) - 2 - (1H - 吲哚 - 3 - 基) - 1 -

羧甲基 - 乙胺基 ] - N - (第三, 丁氧羰基) - N - (2

, 2 - 雙苯基 - 乙基) - 乙胺

## 流程 A, a 步驟:

混合 N - 第三, 丁氧羰基 - N - (2 - 酮基 - 乙基) - 2, 2 - 雙苯基 - 乙胺 (0.22克, 0.69毫莫耳) 及 (R) - 2 - (1H - 吲哚 - 3 - 基) - 1 - 羧甲

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

表

訂

### 五、發明說明<sup>(43)</sup>

基 - 乙胺鹽酸鹽 ( ( R ) - 色胺酸甲酯鹽酸鹽 ) (

0 . 2 0 克 , 0 . 7 9 毫莫耳 ) 於甲醇 , 並攪拌 1 0 分鐘。  
 加氰基氫硼化鈉於溶液 ( 0 . 5 5 毫升 , 1 M 於 T H F  
 , 0 . 5 5 毫莫耳 ) 並在惰性大氣下攪拌 2 4 小時。真空  
 濃縮可得殘留物。殘留物以乙酸乙酯稀釋 , 並以水萃取。  
 分層 , 有機層於在 M g S O<sub>4</sub> 上乾燥 , 過濾 , 並真空蒸發  
 。在矽膠上層析 , 並以 5 0 % 乙酸乙酯 / 己烷溶離 , 可生  
 成標題化合物。

2 - [ ( R ) - 2 - ( 1 H - 吲哚 - 3 - 基 ) - 1 -  
羧甲基 - 乙胺基 ] - N - ( 2 , 2 - 雙苯基 - 乙基 ) ] -  
乙胺

流程 A , b 步驟 :

混合 2 - [ ( R ) - 2 - ( 1 H - 吲哚 - 3 - 基 ) -  
 1 - 羧甲基 - 乙胺基 ] - N - ( 第三 , 丁氧羰基 ) - N -  
 ( 2 , 2 - 雙苯基 - 乙基 ) ] - 乙胺 ( 0 . 2 2 克 ,  
 0 . 4 1 毫莫耳 ) 及二氯甲烷 ( 5 毫升 ) 。氯化氫氣體緩  
 緩通入溶液中歷 3 0 分鐘。攪拌 1 小時。真空蒸發以生成  
 殘留物。殘留物以二乙醚研磨 , 並真空蒸發可生成殘留物  
 。真空下乾燥生成標題化合物。

( R ) - 3 - ( 1 H - 吲哚 - 3 - 基甲基 ) - 1 - (  
2 , 2 - 雙苯基 - 乙基 ) - 2 - 酮基 - 六氫吡啶

流程 A , 視所需 c 步驟 :

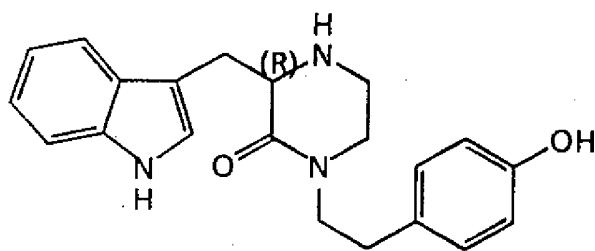
五、發明說明<sup>(44)</sup>

混合 2 - [ ( R ) - 2 - ( 1 H - 吡啶 - 3 - 基 ) - 1 - 羧甲基 - 乙胺基 ] - N - ( 2 , 2 - 雙苯基 - 乙基 ) ] - 乙胺 ( 0 . 1 6 克 , 0 . 3 1 毫莫耳 ) 及 甲 苯 ( 5 毫升 ) 。 加 吡 啶 ( 2 . 5 毫 升 ) 及 加 熱 迴 流 1 6 小 時 。 冷 卻 至 環 境 溫 度 。 濃 縮 反 應 混 合 物 可 得 殘 留 物 。 殘 留 物 以 乙 酸 乙 酯 稀 釋 , 並 以 水 萃 取 。 分 層 , 有 機 層 於 M g S O <sub>4</sub> 上 乾 燥 , 過 濾 並 真 空 蒸 發 。 在 矽 膠 上 層 析 , 以 6 % 甲 醇 / 二 氯 甲 烷 溶 離 , 可 生 成 標 題 化 合 物 : T L C R<sub>f</sub> = 0 . 3 7 ( 矽 膠 , 6 % 甲 醇 / 二 氯 甲 烷 ) 。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

## 實例 6

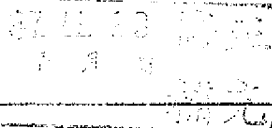
合成 ( R ) - 3 - ( 1 H - 吡啶 - 3 - 基 甲 基 ) - 1 - [ 2 - [ 4 - ( 羥 基 ) 苯 基 ] 乙 基 ] - 2 - 酮 基 - 六 氫 吡 咩



( R ) - 3 - ( 1 H - 吡 啶 - 3 - 基 甲 基 ) - 1 - [ 2 - [ 4 - ( 羥 基 ) 苯 基 ] 乙 基 ] - 2 - 酮 基 - 六 氫 吡 咩

流程 A , 視 所 需 的 f 步 驟 :

混 合 ( R ) - 3 - ( 1 H - 吡 啶 - 3 - 基 甲 基 ) - 1



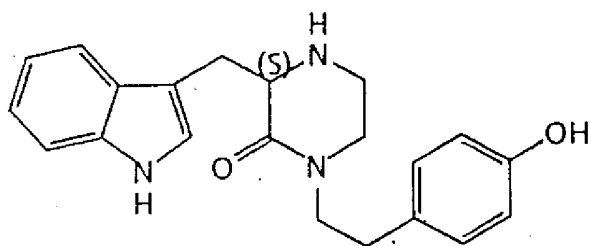
## 五、發明說明 (45)

— [ 2 - [ 4 - ( 苯氧基 ) 苯基 ] 乙基 ] - 2 - 酮基 - 六  
 氫吡啶 ( 0 . 6 克 , 1 . 3 6 毫莫耳 ) 硫茴香醚 ( 8 毫升  
 ) , 及三氟醋酸 ( 2 7 毫升 ) 。 在環境溫度下攪拌 1 小時  
 。 真空濃縮 。 在矽膠上層析 , 以 5 % 甲醇 / 二氯甲烷溶離  
 , 可生成標題化合物 : T L C  $R_f = 0 . 3 9$  ( 矽膠 ,  
 1 0 % 甲醇 / 二氯甲烷 ) 。 元素分析估計

$C_{21}H_{23}N_3O_2 \cdot 0 . 7 5 H_2O$  : C , 6 8 . 5 0 ; H  
 , 6 . 8 0 ; N , 1 1 . 5 8 。 實測值 : C , 6 9 . 6 4  
 ; H , 6 . 8 1 ; N , 1 1 . 5 2 。

## 實例 7

合成 ( S ) - 3 - ( 1 H - 吡啶 - 3 - 基甲基 ) - 1  
- [ 2 - [ 4 - ( 羥基 ) 苯基 ] 乙基 ] - 2 - 酮基 - 六氫  
吡啶



( S ) - 3 - ( 1 H - 吡啶 - 3 - 基甲基 ) - 1 - [  
2 - [ 4 - ( 羥基 ) 苯基 ] 乙基 ] - 2 - 酮基 - 六氫吡啶

流程 A , 視所需去保護作用之 f 步驟 :

混合 ( S ) - 3 - ( 1 H - 吡啶 - 3 - 基甲基 ) - 1  
 - [ 2 - [ 4 - ( 苯氧基 ) 苯基 ] 乙基 ] - 2 - 酮基 - 六

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

## 五、發明說明(46)

氫吡啶(0.13克, 0.3毫莫耳), 硫茴香醚(1.76毫升)及三氟醋酸(6毫升)。在環境溫度下攪拌1小時。真空濃縮。在矽膠上層析, 並依序以3%甲醇/二氯甲烷及5%甲醇/二氯甲烷相繼洗滌, 可生成標題化合物。TLC  $R_f = 0.49$  (矽膠, 10%甲醇/二氯甲烷)。HRMS估計  $C_{21}H_{23}N_3O_2$  349.179。實測值 349.1790。

製備 1合成 3 - [ ( 氯 ) 乙 醯 基 ] - 吡 啶

依據 J. Bergman et al. Tet. 29, 971-976 (1973) 之方法, 混合吡啶(11.7克, 100毫莫耳), 吡啶(8.1毫升, 100毫莫耳)及甲苯(250毫升)。加熱至55°C。逐滴加入氯乙醯氯(8毫升, 100毫莫耳)於甲苯(10毫升)之溶液。2小時後, 冷卻至環境溫度, 反應混合物以乙酸乙酯稀釋, 並以水萃取。有機層在  $MgSO_4$  上乾燥, 過濾並真空蒸發生成殘留物。殘留物自乙醇中再結晶可生成標題化合物。

實例 8

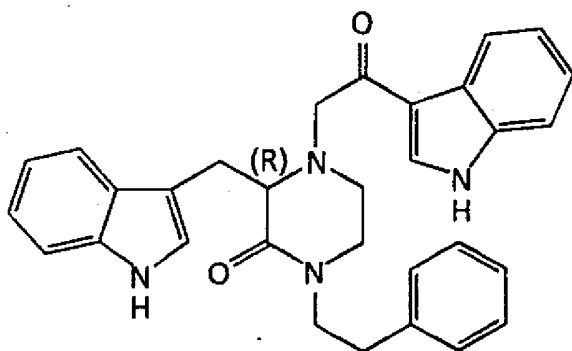
合成 ( R ) - 3 - ( 1 H - 吡 啶 - 3 - 基 甲 基 ) - 4 - [ 2 - ( 1 H - 吡 啶 - 3 - 基 ) - 2 - 酮 基 - 乙 基 ] -

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂



## 五、發明說明(47)

1 - ( 2 - 苯基乙基 ) - 2 - 酮基 - 六氫吡啶

( R ) - 3 - ( 1 H - 吲哚 - 3 - 基 甲 基 ) - 4 - [  
2 - - ( 1 H - 吲哚 - 3 - 基 ) - 2 - 酮 基 - 乙 基 ] - 1  
- ( 2 - 苯 基 - 乙 基 ) - 2 - 酮 基 - 六 氫 吡 啶

流程 A , 視 所 需 修 飾 作 用 之 f 步 驟 :

( R ) - 3 - ( 1 H - 吲 哚 - 3 - 基 甲 基 ) - 1 - ( 2 - 苯 基 - 乙 基 ) - 2 - 酮 基 - 六 氫 吡 啶 ( 0 . 5 0 克 , 1 . 5 0 毫 莫 耳 ) 溶 於 乙 腈 中 ( 1 5 毫 升 ) 。 加 3 - [ ( 氯 ) 乙 醯 基 ] - 吲 哚 ( 0 . 3 3 克 , 1 . 7 0 毫 莫 耳 ) , 碳 酸 氫 鉀 ( 0 . 6 0 克 , 6 . 0 毫 莫 耳 ) 及 碘 化 四 丁 銨 ( 0 . 0 6 0 克 , 0 . 1 6 毫 莫 耳 ) 。 加 熱 至 迴 流 歷 2 小 時 。 真 空 中 蒸 發 可 得 殘 留 物 。 殘 留 物 溶 於 乙 酸 乙 酯 中 並 以 水 萃 取 。 有 機 層 在 M g S O <sub>4</sub> 上 乾 燥 , 過 濾 , 並 真 空 蒸 發 以 生 成 殘 留 物 。 在 矽 膠 上 層 析 , 依 序 以 5 0 % 乙 酸 乙 酯 / 己 烷 及 6 % 甲 醇 / 二 氯 甲 烷 溶 離 。 自 氯 仿 中 再 結 晶 可 生 成 標 題 化 合 物 , 為 固 體 : T L C R<sub>f</sub> = 0 . 5 5 ( 矽 膠 , 1 0 % 甲 醇 / 二 氯 甲 烷 ) 。 元 素 分 析 估 計 C<sub>31</sub>H<sub>30</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> : C , 7 5 . 8 9 ; H , 6 . 1 6 ; N , 1 1 . 4 2 。 實

( 請 先 閱 讀 背 面 之 注 意 事 項 再 填 寫 本 頁 )

訂

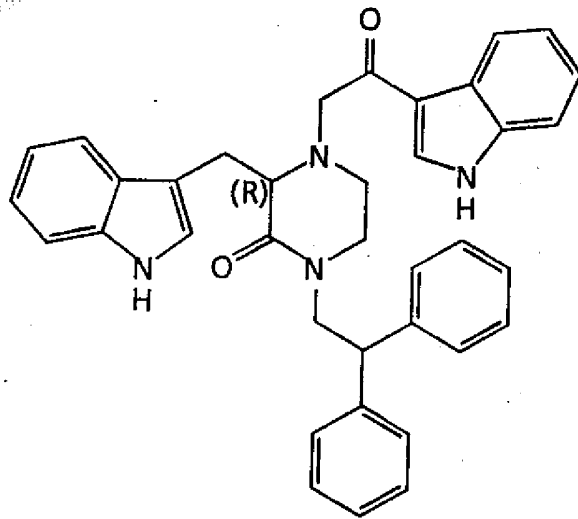
五、發明說明<sup>(48)</sup>

測值：C，75.37；H，6.27；N，11.12

。HRMS估計(M+H)491.2447。實測值  
491.2447。

## 實例 9

合成 (R) - 3 - (1H-吡啶 - 3 - 基甲基) - 4 -  
- [ 2 - (1H-吡啶 - 3 - 基) - 2 - 酮基 - 乙基 ] -  
1 - (2, 2 - 雙苯基乙基) - 2 - 酮基 - 六氫吡啶



(R) - 3 - (1H-吡啶 - 3 - 基甲基) - 4 - [  
2 - (1H-吡啶 - 3 - 基) - 2 - 酮基 - 乙基 ] - 1  
- (2, 2 - 雙苯基乙基) - 2 - 酮基 - 六氫吡啶

流程 A，視所需修飾作用 f 步驟：

(R) - 3 - (1H-吡啶 - 3 - 基甲基) - 1 - (2, 2 - 雙苯基 - 乙基) - 2 - 酮基 - 六氫吡啶 (0.50 克，1.22 毫莫耳) 溶於乙腈中 (15 毫升)。  
加入 3 - [(氯)乙醯基] - 吡啶 (0.26 克，

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

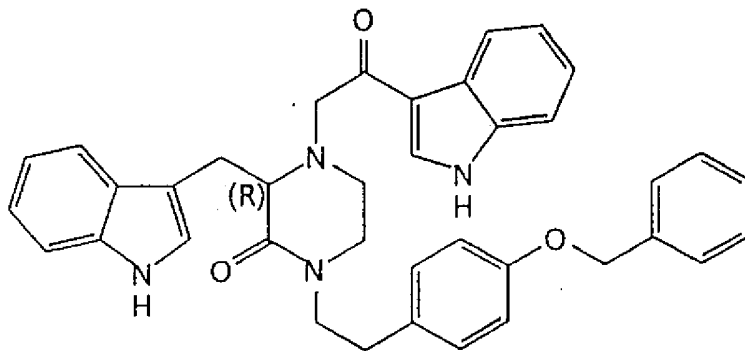
訂

## 五、發明說明(49)

1.34 毫莫耳)，碳酸氫鉀(0.50 克，5.0 毫莫耳)及碘化四丁銨(0.055 克，0.15 毫莫耳)。加熱至迴流歷 2 小時。真空下蒸發可得殘留物。殘留物溶於乙酸乙酯中，並以水萃取。有機層在  $MgSO_4$  上乾燥，過濾，並真空蒸發以生成殘留物。在矽膠上層析，以 50% 乙酸乙酯/己烷溶離。自氯仿中再結晶可生成標題化合物，呈固體：HRMS 估計  $C_{36}H_{34}N_4O_2$  567.2760。實測值 567.2733。

## 實例 10

合成 (R) - 3 - (1H - 吡啶 - 3 - 基甲基) - 4 - [2 - (1H - 吡啶 - 3 - 基) - 2 - 酮基 - 乙基] - 1 - [2 - [4 - (苄氧基) 苯基] 乙基] - 2 - 酮基 - 六氫吡啶



(R) - 3 - (1H - 吡啶 - 3 - 基甲基) - 4 - [2 - (1H - 吡啶 - 3 - 基) - 2 - 酮基 - 乙基] - 1 - [2 - [4 - (苄氧基) 苯基] 乙基] - 2 - 酮基 - 六氫吡啶

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

## 五、發明說明(50)

流程 A，視所需修飾作用 f 步驟：

混合 (R) - 3 - (1H - 吡啶 - 3 - 基甲基) - 4 - [ 2 - (1H - 吡啶 - 3 - 基) - 2 - 酮基 - 乙基 ] - 1 - [ 2 - [ 4 - ( 呋 喃 基 ) 苯 基 ] 乙 基 ] - 2 - 酮 基 六 氫 吡 啶 ( 0 . 6 7 克 , 1 . 5 3 毫 莫 耳 ) , 3 - [ ( 氯 ) 乙 基 ] - 吡 啶 ( 0 . 3 1 克 , 1 . 6 3 毫 莫 耳 ) 及 二 異 丙 基 乙 胺 ( 0 . 3 1 毫 升 , 1 . 8 4 毫 莫 耳 ) 於 乙 腈 ( 3 0 毫 升 ) 。 加 熱 至 迴 流 歷 1 6 小 時 。 真 空 下 蒸 發 。 在 矽 膠 上 層 析 , 依 序 以 5 0 % 乙 酸 乙 酯 / 己 烷 及 3 % 甲 醇 / 二 氯 甲 烷 溶 離 。 自 氯 仿 中 再 結 晶 可 生 成 標 題 化 合 物 , 為 白 色 固 體 : T L C  $R_f = 0.67$  ( 矽 膠 , 1 0 % 甲 醇 / 二 氯 甲 烷 ) ; m p : 1 7 5 - 1 7 6 ° C 。 元 素 分 析 估 計  $C_{31}H_{30}N_4O_2 \cdot 0.25H_2O$  : C , 7 5 . 2 0 ; H , 6 . 2 1 ; N , 1 1 . 3 2 。 實 測 值 : C , 7 5 . 2 0 ; H , 6 . 1 6 ; N , 1 1 . 3 3 。

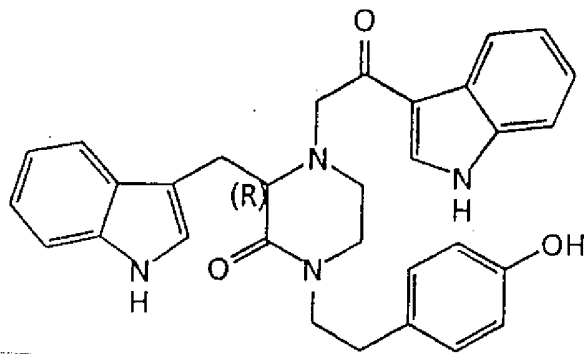
## 實例 1 1

合 成 ( R ) - 3 - ( 1 H - 吡 啶 - 3 - 基 甲 基 ) - 4 - [ 2 - ( 1 H - 吡 啶 - 3 - 基 ) - 2 - 酮 基 - 乙 基 ] - 1 - [ 2 - [ 4 - ( 羥 基 ) 苯 基 ] 乙 基 ] - 2 - 酮 基 - 六 氫 吡 啶

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

## 五、發明說明(51)



(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

(R) - 3 - ( 1 H - 吲哚 - 3 - 基甲基 ) - 4 - [  
2 - ( 1 H - 吲哚 - 3 - 基 ) - 2 - 酮基 - 乙基 ] - 1 -  
[ 2 - [ 4 - ( 羥基 ) 苯基 ] 乙基 ] - 2 - 酮基 - 六氫吡  
吡

流程 A，視所需去保護作用 f 步驟：

混合 ( R ) - 3，5 - 雙 - ( 1 H - 吲哚 - 3 - 基甲  
 基 ) - 4 - [ 2 - ( 1 H - 吲哚 - 3 - 基 ) - 2 - 酮基 -  
 乙基 ] - 1 - [ 2 - [ 4 - ( 羥基 ) 苯基 ] 乙基 ] - 2  
 - 酮基 - 六氫吡吡 ( 0 . 1 9 克，0 . 3 2 毫莫耳 )，硫  
 茴香醚 ( 1 . 9 0 毫升 ) 及三氟乙酸 ( 6 毫升 )。在環  
 境溫度下攪拌 1 小時。真空濃縮。在矽膠上層析，以 5 % 甲  
 醇 / 二氯甲烷溶離，生成標題化合物：T L C  $R_f =$   
 0 . 5 7 ( 矽膠，1 0 % 甲醇 / 二氯甲烷 )。H R M S 估  
 計  $C_{30}H_{30}N_4O_3$  5 0 7 . 2 3 9 6。實測值，  
 5 0 7 . 2 3 9 2。

## 實例 1 2

合成 ( R ) - 3 - ( 1 H - 吲哚 - 3 - 基甲基 ) - 4

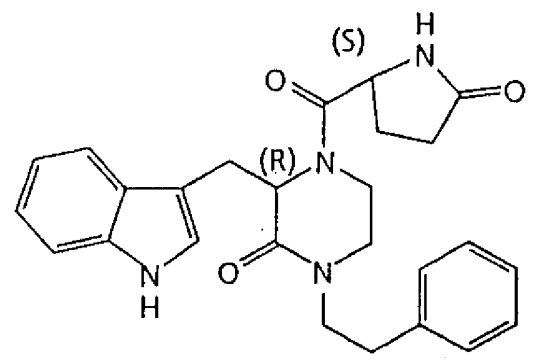
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 ( 52 )

— [ ( S ) - 焦穀胺醯基 ] - 1 - ( 2 - 苯基乙基 ) - 2  
- 酮基 - 六氫吡吡



( R ) - 3 - ( 1 H - 吡啶 - 3 - 基甲基 ) - 4 - [  
( S ) - 焦穀胺醯基 ] - 2 - 酮 - 乙基 ] - 1 - ( 2 - 苯  
基乙基 ) - 2 - 酮基 - 六氫吡吡

流程 A，視所需修飾作用 f 步驟：

( R ) - 3 - ( 1 H - 吡啶 - 3 - 基甲基 ) - 1 - ( 2 - 苯基 - 乙基 ) - 2 - 酮基 - 六氫吡吡 ( 0 . 5 0 克， 1 . 5 0 毫莫耳 ) 溶於二甲基甲醯胺 ( 1 5 毫升 ) 中。加入 ( S ) - 焦穀胺醯 ( 0 . 2 2 克， 1 . 6 7 毫莫耳 )， 1 - ( 3 - 二甲胺基丙基 ) - 3 - 乙基碳化二亞胺鹽酸 ( 0 . 3 2 克， 1 . 6 7 毫莫耳 ) 及 1 - 羥基苯並三唑水合物 ( 0 . 3 2 克， 1 . 6 7 毫莫耳 ) 及 1 - 羥基苯並三唑水合物 ( 0 . 2 3 克， 1 . 6 7 毫莫耳 )。 2 4 小時後，反應混合物倒入乙酸乙酯中。以水及飽和的氯化鈉水溶液萃取。有機層在 Mg S O<sub>4</sub> 上乾燥，過濾，並真空蒸發生成殘留物。殘留物在矽膠上層析，以 6 % 甲醇 / 二氯甲烷溶離可生成殘留物。殘留物於層析後自乙醇中再結晶可生

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

## 五、發明說明(53)

成標題化合物。元素分析估計  $C_{26}H_{28}N_4O_3$ 。

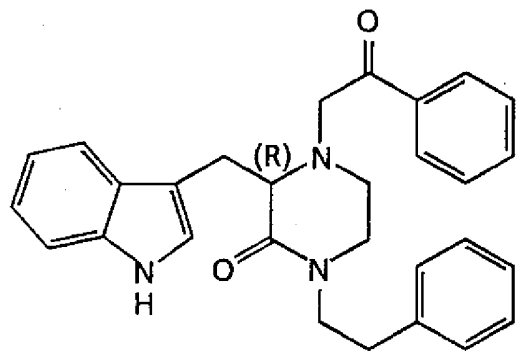
0.25  $H_2O$  : C, 69.55 ; H, 6.40 ; N,

12.48。實測值 : C, 69.46 ; H, 6.48 ;

N, 12.75。

## 實例 13

合成 (R) - 3 - (1H - 吡啶 - 3 - 基甲基) - 4  
- [ 2 - 苯基 - 2 - 酮基乙基 ] - 1 - ( 2 - 苯基乙基 )  
- 2 - 酮基 - 六氫吡啶



( R ) - 3 - ( 1 H - 吡啶 - 3 - 基甲基 ) - 4 - [  
2 - 苯基 - 2 - 酮基 - 乙基 ] - 1 - ( 2 - 苯基 - 乙基 )  
- 2 - 酮基 - 六氫吡啶

流程 A，視所需修飾作用 f 步驟：

以類似實例 8 之方法製備，利用 (R) - 3 - (1H - 吡啶 - 3 - 基甲基) - 1 - (2 - 苯基乙基) - 2 - 酮基 - 六氫吡啶及  $\alpha$  - 氯苯乙酮，可生成標題化合物。

## 實例 14

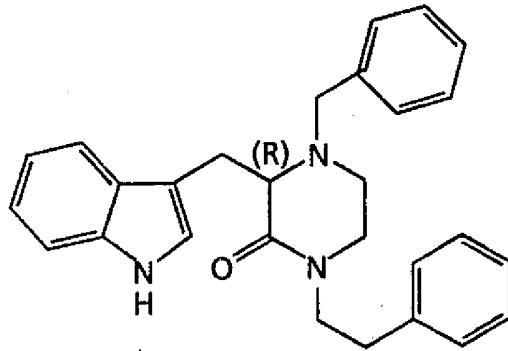
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

表

訂

## 五、發明說明(54)

合成 (R) - 3 - (1H - 吡啶 - 3 - 基甲基) - 4 -  
- [ ( 苯基 ) 甲基 ] - 1 - ( 2 - 苯基乙基 ) - 2 - 酮基  
- 六 氫 吡 咩



( R ) - 3 - ( 1 H - 吡 啶 - 3 - 基 甲 基 ) - 4 - [  
( 苯 基 ) 甲 基 ] - 1 - ( 2 - 苯 基 乙 基 ) - 2 - 酮 基 - 六  
氫 吡 咩

流程 A ， 視 所 需 修 飾 作 用 f 步 驟 ：

( R ) - 3 - ( 1 H - 吡 啶 - 3 - 基 甲 基 ) - 1 - ( 2 - 苯 基 乙 基 ) - 2 - 酮 基 - 六 氫 吡 咩 ( 0 . 5 0 克 , 1 . 5 0 毫 莫 耳 ) 溶 於 四 氫 呋 喃 中 ( 1 5 毫 升 ) 。 加 入 苄 基 溴 ( 1 . 7 0 毫 莫 耳 ) 及 碳 酸 鉀 ( 6 . 0 毫 莫 耳 ) 。 加 熱 至 迴 流 2 4 小 時 。 真 空 下 蒸 發 可 得 殘 留 物 。 殘 留 物 溶 於 乙 酸 乙 酯 中 並 以 水 萃 取 。 有 機 層 在 M g S O <sub>4</sub> 上 乾 燥 ， 過 濾 ， 並 真 空 蒸 發 以 生 成 殘 留 物 。 在 矽 膠 上 層 析 以 生 成 標 題 化 合 物 。

實 例 1 5

合 成 ( S ) - 3 - ( 1 H - 吡 啶 - 3 - 基 甲 基 ) - 1

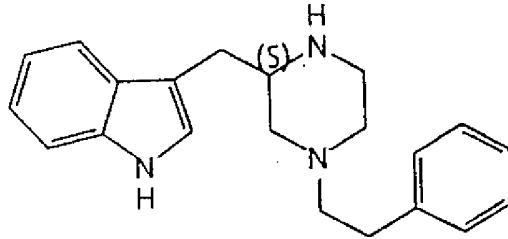
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂



## 五、發明說明 ( 55 )

— ( 2 - 苯基 - 乙基 ) - 六氫吡啶( S ) - 3 - ( 1 H - 吲哚 - 3 - 基甲基 ) - 1 - ( 2 - 苯基 - 乙基 ) - 六氫吡啶流程 A , a 步驟 :

混合氫化鋰鋁 ( 1 0 0 毫升 ) 及四氫呋喃 ( 7 5 毫升 ) 。加入 ( S ) - 3 - ( 1 H - 吲哚 - 3 - 基甲基 ) - 1 - ( 2 - 苯基乙基 ) - 2 - 酮基 - 六氫吡啶 ( 2 5 毫莫耳 ) , 分批混合。加熱至迴流。2 4 小時後, 冷卻至環境溫度。小心地加入水 ( 3 . 8 毫升 ) , 1 5 % 氫氧化鈉水溶液 ( 3 . 8 毫升 ) 及水 ( 1 0 . 5 毫升 ) 。劇烈攪拌 1 小時。過濾以四氫呋喃重覆潤洗濾塊。真空下濃縮濾液可得殘留物。殘留物層析可生成標題化合物。

一般之式 ( 4 ) 醛製法示於流程 B 中。溶劑及起始物為精藝者易得的。於流程 B , 所有取代基, 除非另有所示, 均如先前般定義。

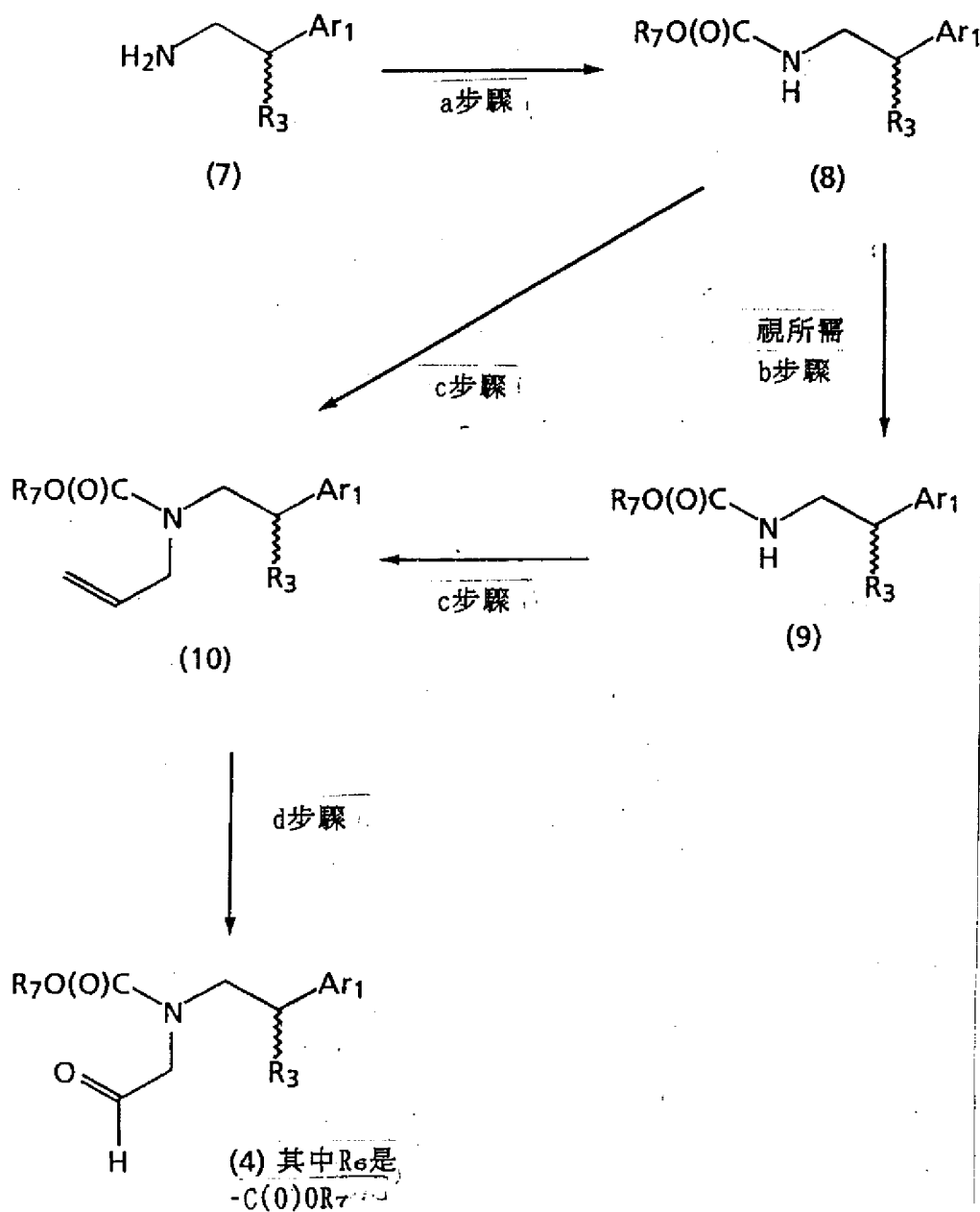
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (56)

流程 B



(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

於流程 B，a 步驟，結構 (7) 適合的芳基乙胺或其鹽以適合的醯胺化物形成劑保護，生成結構 (8) 以醯胺化物保護之芳基乙胺。

## 五、發明說明（57）

結構（7）適合的芳基乙胺，為其中  $Ar_1$  及  $R_3$  如式（1）終化合物中所欲求者，或可予以去保護以生成  $Ar_1$  及  $R_3$  如式（1）終化合物中所欲求者。

如，結構（7）適合的芳基乙胺或其塩，與適合的醯胺化物形成試劑接觸，如氯甲酸甲酯，氯甲酸乙酯，氯甲酸苄酯，二碳酸二第三，丁酯。當結構（7）適合的芳基乙胺用於反應中，則反應在適合鹼約等莫耳濃度量下進行，如三乙胺，N-甲基嗎福啉，或二異丙基乙胺。反應在適合的溶劑中進行，如四氫呋喃，二甲基甲醯胺。乙酸乙酯或二甲基甲醯胺／乙酸乙酯混合物。反應通常在環境溫度下進行。產物可以技藝中熟知之技術分離及純化，如萃取，蒸發，層析及再結晶。

於流程B，視所需之b步驟，結構（8）之醯胺化物保護之芳基乙胺  $R_3$  或  $Ar_1$  上之取代基可轉化成如式（1）終產物中所欲求之基團，以生成結構（9）之醯胺化物芳基乙胺。

如，結構（8）之醯胺化物經保護之芳基乙胺，其中  $Ar_1$  具一個羥基取代基，與適合的烷化試劑接觸，如碘甲烷，溴乙烷，溴丙烷，氯丙烷，溴丁烷，氯丁烷，苄基溴，苄基氯，4-甲氧基苄基氯等。反應在適合的溶劑中進行，如四氫呋喃，二甲基甲醯胺，或二氯甲烷。反應在適合的鹼存在下進行，如三乙胺，碳酸鈉，或二異丙基乙胺。反應通常在環境溫度下進行，且需約1至48小時。產物可以精藝者熟知之技術分離及純化，如萃取，蒸發，

## 五、發明說明(58)

層析及再結晶作用。

另外，此反應通常在相轉移催化作用下進行，利用適合的催化劑，如溴化四丁銨，氯化四乙銨，或硫酸氫四丁銨，溴化四乙銨，溴化三甲基苄銨等。反應在適合的溶劑系統中進行，如二氯甲烷／水，甲苯／水，或乙酸乙酯／水。二相反應在適合的鹼存在下進行，如氫氧化鈉或氫氧化鉀。反應在環境溫度下進行。反應通常需1至48小時。產物可以精藝者熟知之技術分離及純化，如萃取，蒸發，層析及再結晶作用。

於流程B，c步驟，結構(8)之醯胺化物經保護之芳基乙胺予以烯丙基化以生成結構(10)之醯胺化物經保護之烯丙基胺。

如，結構(9)之醯胺化物經保護之芳基乙胺，與過量的烯丙基溴或烯丙基氯接觸。反應在適合的鹼存在下進行，如氫化鈉，正丁基鋰，或二異丙基醯胺鋰。反應在適合的溶劑中進行，如四氫呋喃，二甲基甲醯胺，或四氫呋喃／二甲基甲醯胺醯胺混合物。反應進行的溫度為由0℃至溶劑之迴流溫度。反應於1至24小時後需額外的烯丙基溴或烯丙基氯以增加烯丙基化產物之產率。反應通常需12至72小時。產物可以精藝者熟知之技術分離及純化，如萃取，蒸發，層析及再結晶作用。

於流程B，d步驟，結構(10)之醯胺化物經保護之烯丙基胺轉化成結構(4)之醛。結構(10)之醯胺化物經保護之烯丙基胺，可以利用甲醇存在下行臭氧分解

### 五、發明說明<sup>(59)</sup>

作用再行還原性逐漸完成，或利用中間物二醇之四氧化鐵調介之形成，再以四醋酸鉛行還原性解離而轉化成結構（4）之醛。

例如，結構（10）之醯胺化物經保護之烯丙基胺，在甲醇存在下與臭氧接觸。反應在適合的溶劑中進行如二氯甲烷。反應進行的溫度為由約 $-100^{\circ}\text{C}$ 至約 $-60^{\circ}\text{C}$ ，以 $-70^{\circ}\text{C}$ 為較佳。反應加入適合的還原劑以還原性逐漸完成，如三丁磷或二甲硫。產物可蒸發分離，並可使用勿需再純化。產物可以技藝中熟知之技術純化，如層析及再結晶。

另外，如，結構（10）之醯胺化物經保護之烯丙基胺與四氧化鐵接觸以生成中間物二醇。反應可利用0.01至0.05莫耳濃度當量之四氧化鐵及略莫耳濃度過量之氧化劑進行，如N-甲基嗎福啉-N-化氧或偏高碘酸鈉。反應在溶劑中進行，如丙酮/水混合物。反應在環境溫度下進行，且通常需12至48小時。反應混合物加至亞硫酸氫鈉或硫代硫酸鈉飽和溶液中，且中間物二醇以萃取及蒸發法分離，並可使用勿需再純化。中間物二醇與略莫耳濃度過量之四醋酸鉛接觸。四醋酸鉛反應在溶劑中進行，如氯仿。反應通常在環境溫度下進行，且通常需30分鐘至8小時。產物可以萃取，蒸發分離，且可使用勿需再純化。產物以技藝中熟知之技術純化，如層析及再結晶作用。

以下實例及製法代表如流程B所述之典型合成。這些

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

五、發明說明<sup>(60)</sup>

製法應了解僅供說明，且不欲限制本發明於任一方式。

製備 2

合成 N - 第三，丁氧羰基 - N - ( 2 - 酮基乙基 ) -

2 - 苯基乙胺

N - 第三，丁氧羰基 - 2 - 苯基 - 乙胺

流程 B，a 步驟：

混合苯乙胺鹽酸鹽 ( 15.8 克，100 毫莫耳 ) 及 N - 甲基嗎福啉 ( 11 毫升，100 毫莫耳 ) 於二氯甲烷 ( 100 毫升 )。冷卻至 0 °C。加入二甲胺基吡啶 ( 1.0 克，8.2 毫莫耳 ) 及二碳酸二第三，丁酯 ( 22.0 克，100 毫莫耳 ) 並在 0 °C 下攪拌 1 小時。加溫至環境溫度並攪拌 18 小時。真空蒸發生成殘留物。殘留物以乙酸乙酯稀釋，並以水萃取。有機層在 MgSO<sub>4</sub> 上乾燥，過濾並真空蒸發生成標題化合物。

N - 第三，丁氧羰基 - N - 烯丙基 - 2 - 苯基 - 乙胺

流程 B，c 步驟：

混合 N - 第三，丁氧羰基 - 2 - 苯基 - 乙胺 ( 22.1 克，100 毫莫耳 ) 及 THF ( 100 毫升 )，並在惰性大氣下。於冰浴中冷卻至 0 °C。分批加入氫化鈉 ( 0.206 克，110 毫莫耳 )，並攪拌直到氫氣逸出停止為止。加入烯丙基溴 ( 9.50 毫升，110 毫莫耳 ) 並加溫至環境溫度。再次於冰浴中冷卻至 0 °C。加入氫

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明<sup>(61)</sup>

化鈉 ( 0 . 9 2 克 , 4 . 0 毫莫耳 ) 並攪拌直到氫之逸出停止爲止。加烯丙基溴 ( 3 . 0 毫升 , 3 5 . 0 毫莫耳 ) 並迴流加熱 1 8 小時。冷卻至環境溫度。加入氯化銨飽和的水溶液 ( 2 0 0 毫升 ) 並以乙酸乙酯萃取。有機層在  $MgSO_4$  上乾燥, 過濾並真空乾燥。相繼以己烷及 1 0 % 乙酸乙酯 / 己烷層析溶離可生成標題化合物。

N - 第三, 丁氧羰基 - N - ( 2 - 酮基乙基 ) - 2 -

苯基乙胺

流程 B, d 步驟:

N - 第三, 丁氧羰基 - N - 烯丙基 - 2 - 苯基乙胺 ( 7 . 8 8 克 , 2 1 . 4 4 毫莫耳 ) 溶於二氯甲烷 ( 2 0 0 毫升 ) 及甲醇 ( 5 毫升 ) 中。冷卻至  $-7.8^{\circ}C$ 。通入臭氧化之氧至溶液中, 直到得到持續的淺藍色爲止。氮通過溶液, 直到藍色消失爲止。加入二甲硫 ( 2 0 毫升 )。令反應混合物加溫至環境溫度, 並攪拌 5 小時。真空下濃縮以得殘留物。殘留物以乙酸乙酯稀釋, 並以水萃取。分層, 有機層在  $MgSO_4$  上乾燥, 過濾, 並真空蒸發以生成標題化合物。

製備 3

合成 N - 第三, 丁氧羰基 - N - ( 2 - 酮基乙基 ) -

2 - [ ( 4 - 苄氧基 ) - 苯基 ] - 乙胺

N - 第三, 丁氧羰基 - 2 - [ ( 4 - 羥基苯基 ) ] -

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

### 五、發明說明<sup>(62)</sup> 乙胺

混合 2 - [ ( 4 - 羥基 ) 苯基 ] - 乙胺 鹽酸 鹽 ( 3 . 4 7 克 , 2 0 . 0 毫莫耳 ) , 二異丙基乙胺 ( 3 . 4 8 毫升 , 2 0 . 0 毫莫耳 ) 及 二碳酸二第三 , 丁酯 ( 4 . 3 6 克 , 2 0 . 0 毫莫耳 ) 於 1 / 1 D M F / 乙酸乙酯 ( 4 0 毫升 ) 中。在環境溫度下攪拌 2 小時。以乙酸乙酯稀釋, 並以水萃取。有機層在 M g S O<sub>4</sub> 上乾燥, 過濾並真空蒸發以生成標題化合物: T L C R<sub>f</sub> = 0 . 3 2 ( 矽膠, 3 0 % 乙酸乙酯 / 己烷 ) 。

N - 第三, 丁氧羰基 - 2 - [ ( 4 - 羥基 ) - 苯基 ] - 乙胺

流程 B, 視所需 b 步驟:

混合 N - 第三, 丁氧羰基 - 2 - [ ( 4 - 羥基苯基 ) ] - 乙胺 ( 2 . 9 3 克 , 1 2 . 3 4 毫莫耳 ) , 氫氧化鈉 ( 0 . 9 9 克 , 2 4 . 7 毫莫耳 ) 溴化四丁銨 ( 0 . 3 9 7 克 , 1 . 2 3 毫莫耳 ) 及 苄基溴 ( 1 . 4 8 克 , 1 2 . 3 毫莫耳 ) 於水 ( 6 0 毫升 ) 及 二氯甲烷 ( 6 0 毫升 ) 中。攪拌 2 0 小時。加入氫氧化鈉 ( 0 . 9 9 克 , 2 4 . 7 毫莫耳 ) 及水 ( 4 0 毫升 ) 及 苄基溴 ( 0 . 7 1 克 , 6 . 2 毫莫耳 ) , 並攪拌 5 小時。加入 苄基溴 ( 0 . 7 1 克 , 6 . 2 毫莫耳 ) 並攪拌 2 0 小時以上。以水萃取反應混合物。有機層在 M g S O<sub>4</sub> 上乾燥, 過濾並真空下蒸發。利用己烷及 1 0 % 乙酸乙酯 / 己烷相繼層析溶

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂



五、發明說明<sup>(63)</sup>  
離，以生成標題化合物，呈油狀。

N - 第三，丁氧羰基 - 2 - 烯丙基 - 2 - [ ( 4 - 苄  
氧基 ) - 苯基 ] - 乙胺

流程 B，c 步驟：

混合物 N - 第三，丁氧羰基 - 2 - ( 4 - 苄氧基 - 苯基 ) - 乙胺 ( 1 . 2 7 克，3 . 9 0 毫莫耳 ) 及 DMF ( 8 毫升 ) 及 THF ( 7 0 毫升 ) 在惰性大氣下。在冰浴中冷卻至 0 °C。加入氫化鈉 ( 0 . 2 0 6 克，8 . 5 8 毫莫耳 ) 並令其攪拌直到氫之逸出停止為止。加入烯丙基溴 ( 2 . 0 2 毫升，2 3 . 4 毫莫耳 ) 並加熱至迴流。再次於冰浴中冷卻至 0 °C。加入氫化鈉 ( 0 . 1 0 克，4 . 4 毫莫耳 ) 並令其攪拌直到氫之逸出停止為止。加入烯丙基溴 ( 1 . 0 毫升，1 2 . 7 毫莫耳 ) 並加熱至迴流。加入飽和的氯化銨溶液 ( 2 0 0 毫升 ) 並以二氯甲烷萃取。有機層在 Mg SO<sub>4</sub> 上乾燥，過濾並真空蒸發。相繼以己烷及 1 0 % 乙酸乙酯 / 己烷層析溶離生成標題化合物。R<sub>f</sub> = 0 . 7 2 ( 矽膠，3 0 % 乙酸乙酯 / 己烷 )。

N - 第三，丁氧羰基 - N - ( 2 - 酮基 - 乙基 ) - 2  
- [ ( 4 - 苄氧基 ) 苯基 ] - 乙胺

流程 B，d 步驟

N - 第三，丁氧羰基 - N - 烯丙基 - 2 - [ ( 4 - 苄  
氧基 ) - 苯基 ] - 乙胺 ( 7 . 8 8 克，2 1 . 4 4 毫莫耳

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

## 五、發明說明(64)

溶於二氯甲烷(180毫升)及含有吡啶(0.08毫升)之甲醇中(20毫升)。冷卻至 $-78^{\circ}\text{C}$ 。臭氧化的氧通過溶液，直到得到持續的淺藍色為止。氮氣通過溶液直到藍色消失為止。加入二甲硫(34毫升)。令反應混合物加溫至環境溫度並攪拌16小時。真空濃縮後可得殘留物。殘留物以乙酸乙酯稀釋，並加水萃取。分層，有機層在 $\text{MgSO}_4$ 上乾燥，過濾並真空蒸發以生成標題化合物；TLC  $R_f = 0.32$  (矽膠，30%乙酸乙酯/己烷)。

製備 4

合成 N - 第三，丁氧羰基 - N - (2 - 酮基乙基) -

2, 2 - 雙苯基 - 乙胺

N - 第三，丁氧羰基 - 2, 2 - 雙苯基 - 乙胺

流程 B, a 步驟:

混合 2, 2 - 雙苯基 - 乙胺 (20.0 克, 100.0 毫莫耳) 及二氯甲烷 (200 毫升)，並在冰浴中冷卻至  $0^{\circ}\text{C}$ 。加入二甲胺基吡啶 (1.0 克, 8.2 毫莫耳) 及二碳酸二第三，丁酯 (1.0 克, 8.2 毫莫耳)。加完全後，加溫至環境溫度歷 5 小時。真空蒸發可生成殘留物。殘留物溶於乙酸乙酯，再以 0.1 M 鹽酸溶液，水及飽和的氯化鈉溶液萃取。分出有機層並在  $\text{MgSO}_4$  上乾燥，過濾並真空蒸發生成殘留物。殘留物在矽膠上層析，以 10% 乙酸乙酯/己烷溶離可得標題化

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

表

訂

五、發明說明<sup>(65)</sup>  
 合物。

N - 第三，丁氧羰基 - N - 烯丙基 - 2，2 - 雙苯基

乙胺

流程 B，c 步驟

混合 N - 第三，丁氧羰基 - 2，2 - 雙苯基 - 乙胺 (2.0 克，7.73 毫莫耳) 及四氫呋喃 (20 毫升)，並令其在乾冰 / 丙酮浴中冷卻至 - 78 °C。緩緩地加入正丁基鋰 (4.4 毫升，1.6 M 於己烷，7.04 毫莫耳) 並令其靜置 30 分鐘。加入烯丙基溴 (0.7 毫升，8.09 毫莫耳) 溫度維持在 - 78 °C 下。加溫至環境溫度，並令其靜置 1.5 小時再加熱至迴流歷 5 小時。冷卻至環境溫度，並令其靜置 18 小時。以飽和的氯化銨溶液萃取反應混合物再分層。水層以二乙醚萃取，並與有機層混合。混合的有機層以水及飽和的氯化鈉溶液萃取。分出有機層並在 MgSO<sub>4</sub> 上乾燥，過濾並真空蒸發可得殘留物。殘留物在矽膠上層析，以 5% 乙酸乙酯 / 己烷溶離，可得化合物。

N - 第三，丁氧羰基 - N - (2 - 酮基乙基) - 2，

2 - 雙苯基乙胺

流程 B，d 步驟：

混合 N - 第三，丁氧羰基 - N - 烯丙基 - 2，2 - 雙苯基 - 乙胺 (0.23 克，0.68 毫莫耳) 及二氯甲烷

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明<sup>(66)</sup>

(10 毫升) 及甲醇 (0.5 毫升)。冷卻至  $-78^{\circ}\text{C}$ 。將臭氧化之氧經過溶液，直到得到持續之淺藍色為止。氮通過溶液直到藍色消失為止。加入二甲硫 (2.0 毫升)。令反應混合物加溫至環境溫度，並攪拌 5.5 小時。真空濃縮以得殘留物。殘留物以乙酸乙酯稀釋，再以水萃取。分層，有機層於  $\text{MgSO}_4$  上乾燥，並真空蒸發生成標題化合物。

速動激肽為一種神經肽類，其共有 C-末端序列  $\text{Phe-Xaa-Gly-Leu-Met-NH}_2$ 。速動激肽廣泛分佈於周邊及中樞神經系統，在此與至少三種受體型式結合。NK<sub>1</sub>，NK<sub>2</sub> 及 NK<sub>3</sub> 受體，分別由 P 物質，神經激肽 A (NK A) 及神經激肽 B (NK B) 之較佳結合親和力而界定。

使用速動激肽拮抗劑可視為對各種由速動激肽-調介疾病及狀況之治療，此中包括：膀胱炎；支氣管擴張；過敏反應；疼痛之治療；周邊神經變性病；疱疹後神經痛；有害的免疫反應；呼吸疾病；如氣喘，支氣管炎，咳嗽，鼻炎，及變應性等；眼科疾病，如結膜炎及春季結合膜炎；角質疾病，如接觸性皮膚炎，異位性皮膚炎，及蕁麻疹；發炎疾病，如類風濕性關節炎及骨關節炎，等；胃腸道狀況，如克隆氏病，嘔吐，及結腸潰瘍；由於血管擴張所致之狀況，如心絞痛及偏頭痛；及中樞神經系統疾病及狀況，如焦慮，抑鬱，精神病，精神分裂症，痴呆症。

應了解，由速動激肽調介之疾病及狀況，為其中速動

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

發

訂

### 五、發明說明<sup>(67)</sup>

激肽涉及其內者，可完全或部份涉及在臨床表徵上。再者，速動激肽之涉及未必是特殊速動激肽—調介疾病及狀況之主因。速動激肽拮抗劑可用於控制及提供療法以舒解由速動激肽調介之疾病及狀況。

本發明提出新穎且有用的式(1)速動激肽拮抗劑，或其立體異構物或藥學上可接受之塩。特別是本發明提出式(1)化合物，其為NK<sub>2</sub>受體拮抗劑。

於進一步具體實例中，本發明提出於有所需之患者中提供治療速動激肽—調介之疾病及狀況之方法，此方法包括對該病人投予治療有效劑量之式(1)化合物。此處所述可予以治療之各種疾病及狀況，為精藝者熟知且了解的。也可確認，精藝者可以治療有效劑量之式(1)化合物治療目前罹患疾病及狀況之患者而影響相關的疾病及狀況，或可預防性治療患者。

如此中所述之“患者”指溫血動物，如哺乳動物，其罹患特定的速動激肽—調介之疾病及狀況。應了解，天竺鼠，狗，貓，大鼠，老鼠，馬，牛，羊及人類均為此術語定義範圍內之動物實例。

如此中所用的式(1)化合物“治療有效劑量”係指可有效控制速動激肽—調介之疾病及狀況之劑量。所謂“控制”係指將此中所述之疾病及狀況之發展減緩，中斷，遏止或停止之所有過程，但未必表示所有的疾病及狀況症狀全部消除，且此中包括速動激肽—調介疾病及狀況之預防性治療。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

家

訂

### 五、發明說明<sup>(68)</sup>

治療有效劑量可由照料的診斷醫師容易地決定，就如同精藝者一般，使用傳統技術及在類似狀況下觀察所得結果而成。在決定治療有效劑量時，有許多考慮許多因素包括：哺乳動物種屬；其體型大小，年齡及一般健康狀況；所涉及之特殊疾病；疾病涉及或嚴重程度；個別病人之反應；所投予之特殊化合物；投藥模式；所投予製劑之生物利用率特性；所選用之劑量療程；共同投予之藥物；及其他相關狀況。

式(1)化合物之治療有效劑量預期由約0.1毫克/公斤體重/天變化至約100毫克/公斤/天。較佳之劑量可由精藝者來決定。

在達成對上述速動激肽-調介之疾病及狀況患者之治療上，式(1)化合物可以任何型式或模式投予，使化合物以有效劑量被生物利用，此中包括口服及腸外路途。例如，式(1)化合物可口服，以氣霧劑或乾粉型式吸入，皮下，肌內，靜脈內，穿皮，鼻內，經直腸，局部等方式投予。以口服或吸入投藥通常對呼吸道疾病及狀況是較佳的，如氣喘。精於製備調和物者可容易地選擇適當的投藥型式及模式，依所選用化合物之特定特性，欲治療之疾病及狀況，疾病及狀況之階段，及其他相關狀況。(Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Edition, Mack Publishing Co. (1990))。

本發明化合物可單獨投予或呈組合有藥學上可接受之載劑或賦形劑之藥學組成物型式投予，其比例及本質由所

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

家

訂

### 五、發明說明<sup>(69)</sup>

選用化合物之溶解度及化學特性，所選用的投藥路徑，及標準藥學實務來決定。本發明化合物，雖然本身有效，可以其藥學上可接受之塩型式調和及投予，如酸加成塩或鹼加成塩，基於穩定性，晶體之方便性，增加溶解度等目的而言。

於另一具體實例中，本發明提出藥學組成物，其含有治療有效劑量之式(1)化合物，並摻合或加上一種以上藥學上可接受之載劑或賦形劑。

藥學組成物以藥學技藝中熟知之方式製備。載劑或賦形劑可為固體，半固體，或液體材質，其可充作活性組份之溶媒或介質。適合的載劑或賦形劑為技藝中熟知的。藥學組成物可使適於口服，吸入，腸外，或局部使用，且可呈錠劑，膠囊劑，氣霧劑，吸入劑，栓劑，溶液劑，懸液劑等型式投予至患者。

本發明化合物可口服，如加上惰性稀釋劑或加上食用載劑。其可關閉在明膠膠囊內或壓製成錠。基於口服治療性投予目的，化合物中可納有賦形劑且呈錠劑，含錠，膠囊劑，醃劑，懸液劑，糖漿劑，薄片劑，咀嚼等型式使用。這些製劑應含有至少4%本發明化合物，即活性組份，但依特殊型式而定，且可合宜地介在單位重量之4%至約70%之間。組成物中化合物之含量應是可得到適合的劑量的。依據本發明較佳的組成物及製劑可由精藝者來決定。

錠劑，丸劑，膠囊劑，含錠等也可含有一種以上以下

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

### 五、發明說明<sup>(70)</sup>

之佐劑：粘合劑如微晶體纖維素，西黃耆膠或明膠；賦形劑如澱粉或乳糖，崩散劑如藻酸，Primogel，玉米澱粉等；潤滑劑如硬脂酸鎂或Sterotex；助流劑如膠態二氧化矽；及甜味劑如蔗糖或糖精也可加入，或芳香劑如薄荷，水楊酸甲酯或橘子香料。當劑量單位型式為膠囊劑，其中除了上述型式之材料外，可含有液體載劑如聚乙烯甘醇或脂質油。其他劑量單位型式可含有其他各種可修飾劑量單位物理型式之材料，如衣劑。因此，錠劑或丸劑可塗覆以糖，虫膠，或其他腸衣劑。糖漿劑中除了本發明化合物之外，可含有蔗糖為甜化劑及某些保藏劑，染料及色素及香料。用於製備這些各種組成物之材料應是藥學上純的且在所使用之劑量下為無毒的。

於腸外治療性投予目的下，本發明化合物可納入溶液劑或懸液劑中。這些製劑應含有至少0.1%本發明化合物，但可在其重量之0.1及約50%間變化。此組成物中式(1)化合物之含量應是可得到適合的劑量的。較佳的組成物及製劑可由精藝者來決定。

本發明化合物也可以吸入方式投予，如經氣霧劑或呈乾粉型式。遞送可經由液化或壓縮之氣體，或經由適合的泵系統其可將本發明化合物或其調和物分藥下去。

由吸入式(1)化合物來投藥之調和物，可呈單相，二相或三相學遞送。有各樣的系統可為式(1)化合物氣霧劑投予時應用。乾粉調和物之製備可將式(1)化合物壓丸或輾磨而成，或摻合式(1)經製丸或輾磨之化合物

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂



### 五、發明說明<sup>(71)</sup>

與適合的載劑，如乳糖等。以吸入遞送包括必要之容器，活化劑，活門，亞容器等。經吸入投藥之較佳的氣霧劑或乾粉調和物可由精藝者來決定。

本發明化合物也可局部投予，且當如此時載劑可適當地包括溶液劑，油膏或凝膠基劑。基劑可含有下列一種以上：石油醚，羊毛脂，聚乙二醇類，蜂蠟，礦油，稀釋劑如水及醇，及乳化劑及穩定劑，局部用調和物可含有由約 0.1 至約 10% w/v (重量/單位體積) 之式 (1) 或其藥學塩類濃度。

溶液劑或懸液劑也可含有下列一種以上之佐劑：無菌稀釋劑如注射用水，食塩水溶液，固定油類，聚乙二醇，甘油，丙二醇，或其他合成的溶劑；抗菌劑如苯醇或對羥胺基苯甲酸甲酯；抗氧化劑如抗壞血酸或亞硫酸氫鈉；嵌合劑如乙烯基二胺基四乙酸；緩衝溶液如醋酸塩，檸檬酸塩或磷酸塩及調整滲透度之作用物，如氯化鈉或右旋糖。腸外製劑可關閉於安瓿劑，可丟棄之注射器或多劑量小瓶中，材質為玻璃或塑質的。

精藝者可如下決定出試管內之  $NK_1$  受體及  $NK_2$  受體親和力。 $NK_1$  受體之速動激肽拮抗劑親和力於天竺鼠肺內評估 (Keystone Biologicals, Cleveland, OH)，且  $NK_2$  受體之親和力於 HSKR-1 細胞中評估 (其為可表現人類空腸  $NK_2$  受體之老鼠 3T3 纖維母細胞)。組織或細胞以 Polytron 在 1.5 倍體積之 50 mM Tris-HCl 緩衝溶液 (pH 7.4, 4°C) 中均漿

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明<sup>(72)</sup>

化並離化。團塊再懸浮於 Tris - HCl 緩衝溶液中，並離心；團塊以再懸浮洗二次。最終的團塊以 40 毫克 / 毫升濃度（組織）及 20 毫克 / 毫升（細胞）再懸浮於培育緩衝溶液中，並留在室溫下歷至少 15 分鐘再使用。受體之結合開始先加入 250 微升膜製劑（重覆操作）至 0.1 nM 的下列放射配體中：<sup>125</sup>I-Bolton Hunter Lys-3 經標記之物質 P 及 <sup>125</sup>碘組胺鹽基 - 1 - 神經激肽 A；於 500 微升終體積之緩衝溶液，內含有 50 mM Tris - HCl (pH 7.4, 室溫下)，0.1% 牛血清白蛋白，2 mM MnCl<sub>2</sub>，40 微克 / 毫升杆菌肽，4 微克 / 毫升毫肽素及抑糜蛋白酶素，10 mM t-hiorphan 及各種劑量的推想的速動激肽拮抗劑。培育較佳是在室溫下進行，歷 90 分鐘 (NK<sub>1</sub> 受體分析) 或 2 小時 (NK<sub>2</sub> 受體分析)；結合之終止則是加入 50 mM Tris - HCl 緩衝溶液 (pH 7.4, 4°C) 並在真空下經 GF / B 濾器過濾，此濾膜預先浸入 0.1% 聚乙亞胺中 (NK<sub>1</sub> 受體分析) 或於 0.5% 牛血清白蛋白中 (NK<sub>2</sub> 受體分析)。再於  $\gamma$  計數器內定量與濾膜結合之放射活性。非特性結合定義為於 1  $\mu$  M 物質 P 或神經激肽 A 存在下之結合。減去全部結合中之非特異性結合可估計出特異的結合。受試化合物或標準品對碘化之 SP 或 NK A 結合之競爭現象可以此最大結合之百分率表示。利用疊代法曲線配合程式 (GraphPAD Inplot, San Diego, CA) 由非線性回歸產生各受試化合物之 IC<sub>50</sub> 值 (抑制受

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明(73)  
體結合50%所需之濃度)。

精藝者也可如下決定試管內之NK<sub>1</sub>受體及NK<sub>2</sub>受體親和力。於UC11或SKLKB82#3細胞中偵測速動激肽-調介之磷脂醯基肌醇(PI, 肌醇磷酸)累積作用, 且分別在NK<sub>1</sub>或NK<sub>2</sub>受體拮抗劑存在及不存在下進行。組織培育在37°C有95%O<sub>2</sub>-5%CO<sub>2</sub>充氣之Krebs-Henseleit緩衝溶液中。組織再與含有100微居里肌-[2-<sup>3</sup>H(N)]肌醇之新鮮緩衝溶液於37°C, 緩和通氣下培育60分鐘。在以5毫升室溫下含有10mM LiCl之緩衝溶液洗二次後, 組織與緩衝溶液在室溫下培育30分鐘, 並於15分鐘時更換。移出緩衝溶液, 加入含有受試化合物之Krebs-Henseleit之緩衝溶液(含有40微克/毫升杆菌肽各4微克/毫升的亮肽素及抑糜蛋白酶素, 0.1%牛血清白蛋白及10μM thiorphan及10mM LiCl)。15分鐘後, 加SP至UC11細胞或NKA至SKLKB82#3細胞, 以各種濃度開始反應。在室溫下培育60分鐘後, 反應終止係在各管中加入930微升氯仿二甲醇(1:2按體積計), 再加310微升氯仿及310微升二次蒸餾水。樣品渦旋, 離心, 並移出0.9毫升水(上層)相, 加至2毫升二次蒸餾水中。混合物渦旋並填加至50%Bio-Rad AG 1-X8(甲酸塩型式, 100-200孔篩)交換管柱上(Bio-Rad Laboratories, Hercules, CA)。管柱洗滌次序如下: 1) 10毫升二次蒸

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明<sup>(74)</sup>

餾水，2) 5 毫升 5 m M 四硼酸二鈉 / 6 0 m M 甲酸鈉，及 3) 5 毫升的 1 M 甲酸銨 / 0 . 1 M 甲酸。第三次溶離後收集，且取 1 毫升於 7 毫升液體閃爍計數液中計數。移出一份 5 0 微升之有機相（下層），於液體閃爍計數小瓶內乾燥，再於 7 毫升液體閃爍計數液中計數。

估計各樣品中，水相內 D P M（總肌醇磷酸）對 5 0 微升有機相中 D P M 之比例（納入之總〔<sup>3</sup>H〕肌醇）。以整個基礎水平下〔<sup>3</sup>H〕肌醇磷酸之激動劑，誘生之累積作用百分率來表示。比較受試化合物及 / 或標準品存在下，相對於對照組樣品之比例（即無刺激之激動劑）。構築劑量 - 反應曲線，及由電腦之助求出受試化合物抑制速動激肽 - 誘生之磷鹽肌醇轉換之能力。數據以歷基礎水平下線肌醇磷酸累積作用之刺激百分率表示，並常規化至由 S P 產生之最大反應。進行 Schild 分析，使用劑量反應曲線以得一值，其可顯示出競爭性拮抗劑之強度，且以 p A<sub>2</sub> 表示，此為拮抗劑莫耳濃度之負對數值，其係可將激動劑量之作用減到在激動劑劑量下預期的一半程度。

精藝者可決定本發明化合物為活體內之 N K<sub>1</sub> 受體拮抗劑，係評估天竺鼠氣管中化合物抑制 S P - 誘生之血漿蛋白質溢出之能力。偵測天竺鼠氣管中伊凡藍染料累積作用可評估 S P - 誘生之蛋白質經由毛細管後微靜脈之滲漏。動物再以戊山比妥麻醉，再注入伊凡藍染料（2 0 毫克 / 公斤，i . v .，製在 0 . 9 % N a C l 溶液中）。染料投入後 1 分鐘，投予拮抗劑（i . v .）再來是 S P（

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

家

訂

### 五、發明說明<sup>(75)</sup>

0.3 毫微莫耳 / 公斤, i. v. ) , 且 5 分鐘後過量的染料以 50 毫升 0.9% NaCl 溶液之穿心灌注自循環中移出。移出氣管及主要支氣管, 瀆乾並稱重。染料的定量係在甲醯胺中萃取組織 24 小時 (50 °C) 再以分光光度法進行。數值中減去背景值 (僅染料, 無激動劑)。自線性回歸分析中估計出 ED<sub>50</sub> (可抑制 SP - 誘導之血漿蛋白質外滲達 50% 之化合物劑量)。

精藝者可決定出本發明化合物為 NK<sub>2</sub> 受體拮抗劑, 於活體內係評估化合物抑制由 NK<sub>1</sub> 及 NK<sub>1</sub> 拮抗作用一誘生之呼吸道作用。此外, 在投予辣椒辣素後可評估 NK<sub>1</sub> 及 NK<sub>2</sub> 拮抗作用, 此物已知可自呼吸道感受神經釋出 SP 及 NKA。如下進行 NKA 及辣椒辣素在意識清楚之天竺鼠中誘生呼吸作用之拮抗作用。利用公的 Duncan Hartley 天竺鼠 (250 - 350 克) 進行活體內實驗。於四隻動物身上同時追蹤意識清楚之呼吸型式變化, 其中採用由 4 個小的塑膠玻璃盒組成之經修飾的全身體積描記器, 其各自連上參考盒, 並經由 Validyne DP 45-16 分壓轉導器。盒中裝配有空氣供應線 (也用於遞送氣霧劑) 及消耗空氣線。供應及消耗之空氣線均等長及窄孔, 並始自共同的供應室再通至共同的消耗室。此系統用來確保供應空氣之變動及大氣壓保持在狀態下, 並由分壓轉導器自淨訊號中消去。類似的壓力訊號經 Data Translation DT2821 A 數據化至 D 板上。以 100 樣品 / 秒 / 動物之速率收集數據。利用以下變數分析各壓力變化循環: 決定最

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明<sup>(76)</sup>

小及最大壓力間之上升及下降斜率，在下降斜率上之上升比例，及最初槽壓及高峰循環壓力間之變化幅度。利用這些數值（及對動物之觀察）可將壓力循環特性化成為正常呼吸，壓道呼氣（由腹部高起目視），重要的呼吸狀況（S R E；通常有咳嗽，較少是打噴嚏或喘氣，此為暫時性之極大壓力增加，可由鼻加以區別）及移動／噪音，利用 P C A T 2 8 6 操作 System V UNIX 操作系統。呼吸困難可定義為體積描記壓力上顯著且持續之增加，其與動物可觀察之轉移至費力呼吸有關。

在呼吸道反應各種受檢之支氣管收縮劑之典型實驗過程中，利用 DeVilbiss Ultraneb 99 超音波噴霧器可遞送 1 9 分鐘之氣霧劑（0 . 3 3 毫升／分）並於此時間中追蹤動物。在噴霧之前，收集 1 分鐘休止呼吸以確立基礎壓力。於臨床實驗中，評估各種濃度之支氣管收縮劑，且選用可使動物呈溴呼吸困難數最大但反應嚴重度最小之濃度。因此，神經激肽 A 以 0 . 0 5 % 終濃度遞送，辣椒辣素採用 0 . 0 0 1 %。所有支氣管收縮劑噴霧時之溶媒均為磷酸塩緩衝之食塩水（p H 7 . 4），本身不誘生呼吸作用。於氣霧劑開始施用前 2 0 分鐘投予（i . v .）推想的速動激肽拮抗劑。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

訂

## 四、中文發明摘要(發明之名稱:

經雜環取代之哌嗪酮衍生物)

本發明是有關經取代之哌嗪酮衍生物(式(1)化合物)或其立體異構物,或藥學上可接受的塩類,及其充作速動激肽受體拮抗劑上之用法。此種拮抗劑可用於治療速動激肽調介之疾病及此中揭示之狀況,包括:氣喘,咳嗽及支氣管炎。本發明也是有關用於式(1)化合物製備之中間物。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

裝

英文發明摘要(發明之名稱: Heterocyclic substituted piperazinone derivatives)

ABSTRACT OF THE DISCLOSURE

The present invention relates to substituted piperazinone derivatives (compounds of formula (1)) or stereoisomers, or pharmaceutically acceptable salts thereof and their use as tachykinin receptor antagonists. Such antagonists are useful in the treatment of tachykinin-mediated diseases and conditions disclosed herein including: asthma, cough, and bronchitis. The present invention also relates to intermediates useful in the preparation of compounds of formula (1).

訂

線

公告本

六、申請專利範圍

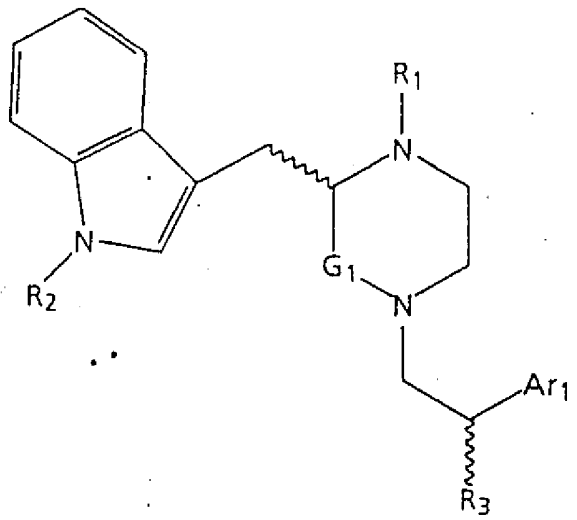
附件一：

第 85102987 號 專利 申請 案

中文 申請 專利 範圍 修正 本

民國 90 年 6 月 修正

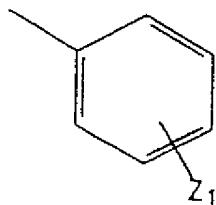
1. 一種 下式 化合物



其中

$G_1$  是  $-C(O)-$ ；

$Ar_1$  是 下示 基團



其中

$Z_1$  是 1 個 選自 苯氧基 及 羥基 的 取代基；

$R_1$  是 氫 或  $-CH_2C(O)Ar_2$

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

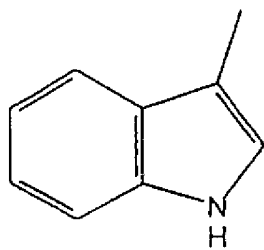
訂

線



## 六、申請專利範圍

其中  $Ar_2$  是下式基團

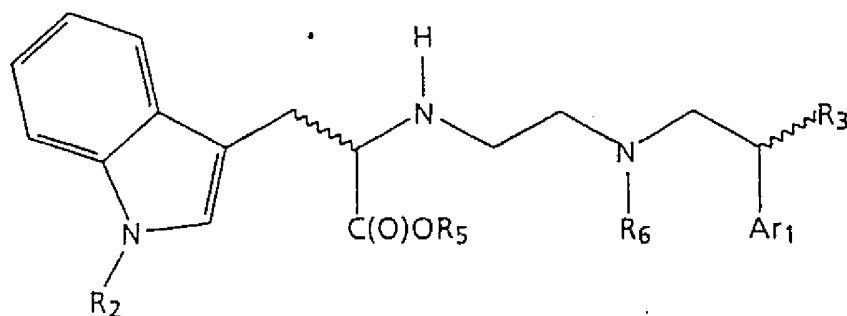


$R_2$  是氫；且

$R_3$  是氫或苯基；

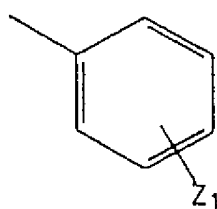
或其立體異構物或藥學上可接受的鹽。

2. 一種下式化合物



其中

$Ar_1$  是下示基團



其中

$Z_1$  是 1 個選自苯氧基及羥基的取代基；

$R_2$  是氫；

$R_3$  是氫或苯基；

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

不

訂

線

## 六、申請專利範圍

$R_5$  是氫，苄基，或  $C_1 - C_4$  烷基；

$R_6$  是氫， $-C(O)OR_7$ ，其中  $R_7$  是苄基或  $C_1 - C_4$  烷基；

或其立體異構物或藥學上可接受之塩。

3. 如申請專利範圍第1項之化合物，其中  $R_1$  是氫。

4. 如申請專利範圍第1項之化合物，其中化合物是  
(R) - 3 - (1H-吡啶-3-基甲基) - 1 - (2-苄基-乙基) - 2-酮基-六氫吡啶。

5. 如申請專利範圍第1項之化合物，其中化合物是  
(S) - 3 - (1H-吡啶-3-基甲基) - 1 - (2-苄基-乙基) - 2-酮基-六氫吡啶。

6. 如申請專利範圍第1項之化合物，其中化合物是  
(R) - 3 - (1H-吡啶-3-基甲基) - 1 - [2-[4-(苄氧基)苄基]乙基] - 2-酮基-六氫吡啶。

7. 如申請專利範圍第1項之化合物，其中化合物是  
(S) - 3 - (1H-吡啶-3-基甲基) - 1 - [2-[4-(苄氧基)苄基]乙基] - 2-酮基六氫吡啶。

8. 如申請專利範圍第1項之化合物，其中化合物是  
(R) - 3 - (1H-吡啶-3-基甲基) - 1 - [2-[4-(羥基)苄基]乙基]] - 2-酮基-六氫吡啶。

9. 如申請專利範圍第1項之化合物，其中化合物是  
(S) - 3 - (1H-吡啶-3-基甲基) - 1 - [2-[4-(羥基)苄基]乙基]] - 2-酮基-六氫吡啶。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

衣

訂

線

## 六、申請專利範圍

10. 如申請專利範圍第1項之化合物，其中化合物是 (R) - 3 - (1H - 吡啶 - 3 - 基甲基) - 4 - [ 2 - (1H - 吡啶 - 3 - 基) - 2 - 酮基 - 乙基 ] - 1 - ( 2 - 苯基 - 乙基 ) - 2 - 酮基 - 六氫吡啶。

11. 如申請專利範圍第1項之化合物，其中化合物是 (R) - 3 - (1H - 吡啶 - 3 - 基甲基) - 4 - [ 2 - (1H - 吡啶 - 3 - 基) - 2 - 酮基 - 乙基 ] - 1 - ( 2, 2 - 雙苯基 - 乙基 ) - 2 - 酮基 - 六氫吡啶。

12. 如申請專利範圍第1項之化合物，其中化合物是 (R) - 3 - (1H - 吡啶 - 3 - 基甲基) - 4 - [ 2 - (1H - 吡啶 - 3 - 基) - 2 - 酮基 - 乙基 ] - 1 - [ 2 - [ 4 - ( 苄氧基 ) 苯基 ] 乙基 ] - 2 - 酮基 - 六氫吡啶。

13. 如申請專利範圍第2項之化合物，其中 R<sub>6</sub> 是 - C ( O ) O R<sub>7</sub>。

14. 如申請專利範圍第2項之化合物，其中 R<sub>6</sub> 是氫。

15. 如申請專利範圍第2項之化合物，其中 R<sub>5</sub> 是甲基。

16. 如申請專利範圍第2項之化合物，其中的化合物是 2 - [ ( R ) - 2 - ( 1H - 吡啶 - 3 - 基 ) - 1 - 羧甲基 - 乙胺基 ] - N - ( 第三, 丁氧羰基 ) - N - ( 2 - 苯基乙基 ) 乙胺。

17. 如申請專利範圍第2項之化合物，其中化合物

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂 線

## 六、申請專利範圍

是 2 - [ ( R ) - 2 - ( 1 H - 吡啶 - 3 - 基 ) - 1 - 羧  
甲基 - 乙胺基 ] - N - ( 2 - 苯基乙基 ) 乙胺。

18 . 如申請專利範圍第 2 項之化合物，其中化合物  
是 2 - [ ( S ) - 2 - ( 1 H - 吡啶 - 3 - 基甲基 ) - 1  
- 羧甲基 - 乙胺基 ] - N - ( 第三，丁氧羰基 ) - N - ( 2 - 苯基乙基 ) 乙胺。

19 . 如申請專利範圍第 2 項之化合物，其中化合物  
是 2 - [ ( S ) - 2 - ( 1 H - 吡啶 - 3 - 基 ) - 1 - 羧  
甲基 - 乙胺基 ] - N - ( 2 - 苯基 - 乙基 ) 乙胺。

20 . 如申請專利範圍第 2 項之化合物，其中化合物  
是 2 - [ ( R ) - 2 - ( 1 H - 吡啶 - 3 - 基甲基 ) - 1  
- 羧甲基 - 乙胺基 ] - N - ( 第三，丁氧羰基 ) - N - [ 2 - [ ( 4 - 苄氧基 ) 苯基 - 乙基 ] ] - 乙胺。

21 . 如申請專利範圍第 2 項之化合物，其中化合物  
是 2 - [ ( R ) - 2 - ( 1 H - 吡啶 - 3 - 基甲基 ) - 1  
- 羧甲基 - 乙胺基 ] - N - [ 2 - [ ( 4 - 苄氧基 ) 苯基  
- 乙基 ] ] - 乙胺。

22 . 如申請專利範圍第 2 項之化合物，其中化合物  
是 2 - [ ( S ) - 2 - ( 1 H - 吡啶 - 3 - 基 ) - 1 - 羧  
甲基 - 乙胺基 ] - N - ( 第三，丁氧羰基 ) - N - [ 2 -  
[ ( 4 - 苄氧基 ) 苯基 - 乙基 ] ] - 乙胺。

23 . 如申請專利範圍第 2 項之化合物，其中化合物  
是 2 - [ ( S ) - 2 - ( 1 H - 吡啶 - 3 - 基甲基 ) - 1  
- 羧甲基 - 乙胺基 ] - N - [ 2 - [ ( 4 - 苄氧基 ) 苯基

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

衣

訂

線

## 六、申請專利範圍

- 乙基 ] ] - 乙胺。

24 . 一種用於治療速動激肽所促成之疾病和病況之藥學組成物，其含有如申請專利範圍第1項之化合物。

25 . 如申請專利範圍第24項之藥學組成物，其更含有藥學上可接受之載劑。

26 . 如申請專利範圍第1項之化合物，其可充作藥學活性化合物使用。

27 . 如申請專利範圍第26項之化合物，其係用於治療速動激肽 - 促成之疾病及病況。

28 . 如申請專利範圍第26項之化合物，其係用於治療氣喘。

29 . 如申請專利範圍第26項之化合物，其係用於治療咳嗽。

30 . 如申請專利範圍第26項之化合物，其係用於治療支氣管炎。

31 . 如申請專利範圍第24項之藥學組成物，其係用於治療氣喘。

32 . 如申請專利範圍第24項之藥學組成物，其係用於治療咳嗽。

33 . 如申請專利範圍第24項之藥學組成物，其係用於治療支氣管炎。

34 . 一種製備下式化合物之方法

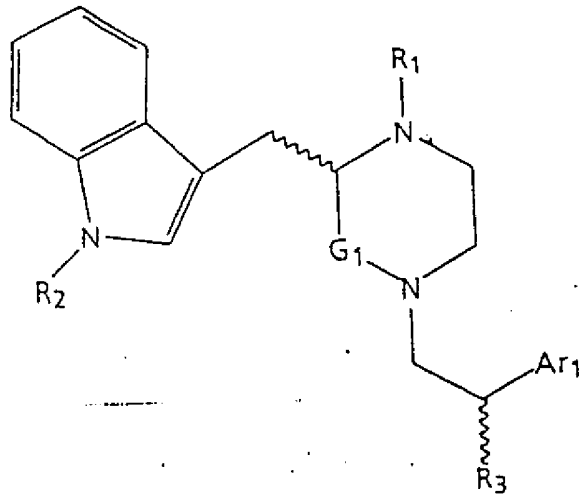
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

衣

訂

線

六、申請專利範圍

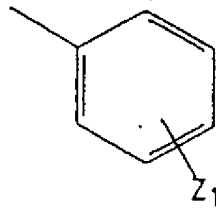


式 ( 1 )

其中

G<sub>1</sub> 是 - C ( O ) - ;

A r<sub>1</sub> 是下示基團



其中

Z<sub>1</sub> 是 1 個選自苯氧基及羥基的取代基 ;

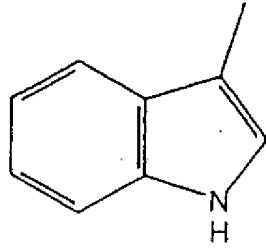
R<sub>1</sub> 是氫或 - C H<sub>2</sub> C ( O ) A r<sub>2</sub>

其中 A r<sub>2</sub> 是下式基團

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂 線

## 六、申請專利範圍



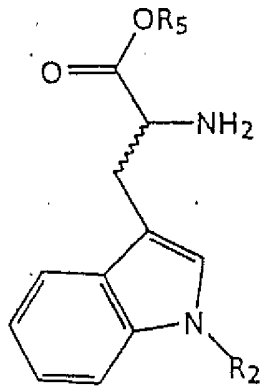
$R_2$  是氫；且

$R_3$  是氫或苯基；

或其立體異構物，或藥學上可接受的鹽，

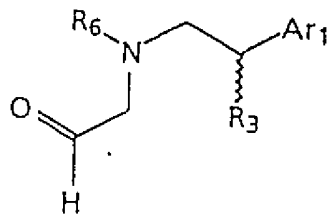
此方法包括

(a) 反應下式之胺



其中  $R_2$  如上文般定義，且  $R_5$  是氫，苯基，或  $C_1$

-  $C_4$  烷基；與下式之醛



其中  $R_3$  及  $Ar_1$  如上文般定義，且  $R_6$  是

-  $C(O)OR_7$ ，

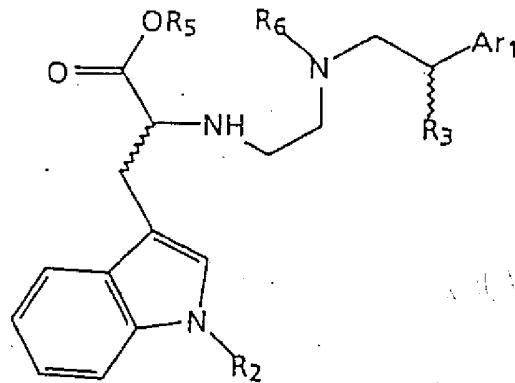
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂 線

## 六、申請專利範圍

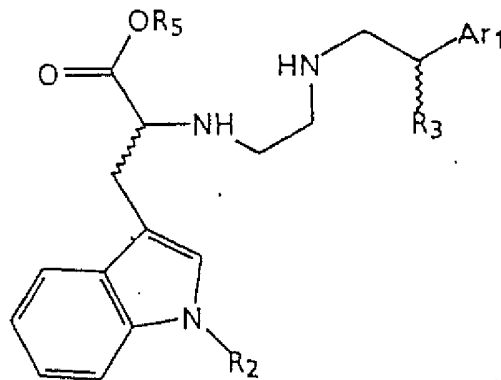
其中  $R_7$  是苄基或  $C_1 - C_4$  烷基，

於還原性胺化作用中，利用選自下列之還原劑進行：  
氫硼化鈉及氰基氫硼化鈉，生成下式之經保護的化合物



其中  $R_5$ ， $R_2$ ， $R_6$ ， $R_3$  及  $Ar_1$  如上文般定義

b) 將經保護之化合物去保護，以生成下式之去保護的化合物



其中  $R_5$ ， $R_2$ ， $R_3$  及  $Ar_1$  如上文般定義，且  
 $R_6$  是氫；且視所需地

(c) 環化去保護之化合物以生成式 (1) 化合物，  
其中  $R_1$  是氫；或

(d) 水解去保護之化合物以生成下式之羧酸

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

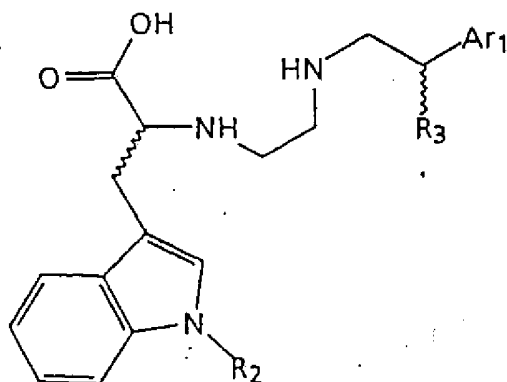
表

訂

線



## 六、申請專利範圍



其中  $R_2$  ,  $R_3$  及  $Ar_1$  如上文般定義，且  $R_3$  是氫；及

( e ) 環化羧酸以生成式 ( 1 ) 化合物，其中  $R_1$  是氫；及視所需地 ( f ) 經由形成醯胺而修飾之，此為胺之烷化作用乃至吲哚氮之加成反應，及形成醯胺化物及 / 或去保護作用；及視所需地

( g ) 進一步與可接受之酸或可接受之鹼反應以製成藥學上可接受之塩。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂  
線

# 公告本

附件：第 85102987 專利申請案中文說明書修正頁

民國 90 年 7 月 呈

修正  
補充

申請日期	85 年 3 月 12 日
案 號	85102987
類 別	C07D <sup>403/06</sup> , C03/14 A61K <sup>31/495</sup>

A4  
C4

(以上各欄由本局填註)

464647

## 發明專利說明書

一、發明 名稱	中 文	經雜環取代之哌嗪酮衍生物
	英 文	Heterocyclic substituted piperazinone derivatives
二、發明 創作人	姓 名	(1) 提摩西·伯克霍德 Burkholder, Timothy P. (2) 伊莉莎白·庫雷茲 Kudlacz, Elizabeth M. (3) 黎筱萍 Le, Tieu-Binh
	國 籍	(1) 美國                      (2) 美國                      (3) 美國
	住、居所	(1) 美國俄亥俄州菲爾市葛雷格里路三二〇號 320 Gregorian Drive, Fairfield, OH 45014, USA (2) 美國俄亥俄州辛辛那提湯姆士湖一〇八五六號 10856 Lake Thames, Cincinnati, OH 45242, USA (3) 美國俄亥俄州辛辛那提第十八公寓東湖岸道十號 10 E. Lakeshore Drive, Apt. 18, Cincinnati OH 45237, USA
三、申請人	姓 名 (名稱)	(1) 艾文提斯製藥股份有限公司 Aventis Pharmaceuticals Inc.
	國 籍	(1) 美國
	住、居所 (事務所)	(1) 美國新澤西州碧吉瓦特六八〇〇號信箱之二〇 二至二〇六號公路 Route #202-206, P.O. Box 6800, Bridgewater NJ 08807-0800, U. S. A.
	代 表 人 姓 名	(1) 羅絲·歐勒 Oehler, Ross J.

裝

訂

線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

本 告 本

補 充

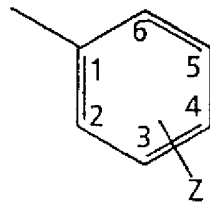
五、發明說明(6)

87.11.13

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

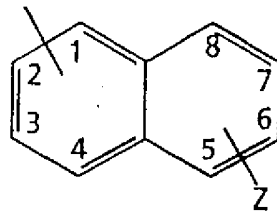
f) 如製法及實例中所用的；`g` 指克，`mg` 指毫克；`kg` 指公斤；`mmol` 指毫莫耳；`ml` 指毫升；`°C` 指攝氏度數，`R<sub>f</sub>` 指滯留因子；`mp` 指熔點；`dec` 指分解作用；`THF` 指四氫呋喃；`DMF` 指二甲基甲醯胺；`[α]<sub>D</sub><sup>20</sup>` 指鈉在 20°C 下於 1 公寸小槽中所得之 D 線之比旋光度；`c` 指按克/毫升計之濃度；`DMSO` 指二甲亞砜；`M` 指莫耳濃度；`HPLC` 指高性能液相層析；`HRMS` 指高解析質譜儀；

g)



應了解此基團係粘附在 1 - 位置上，且由 Z 代表之取代基可在 2，3，4，5 或 6 位置任一者上粘附；

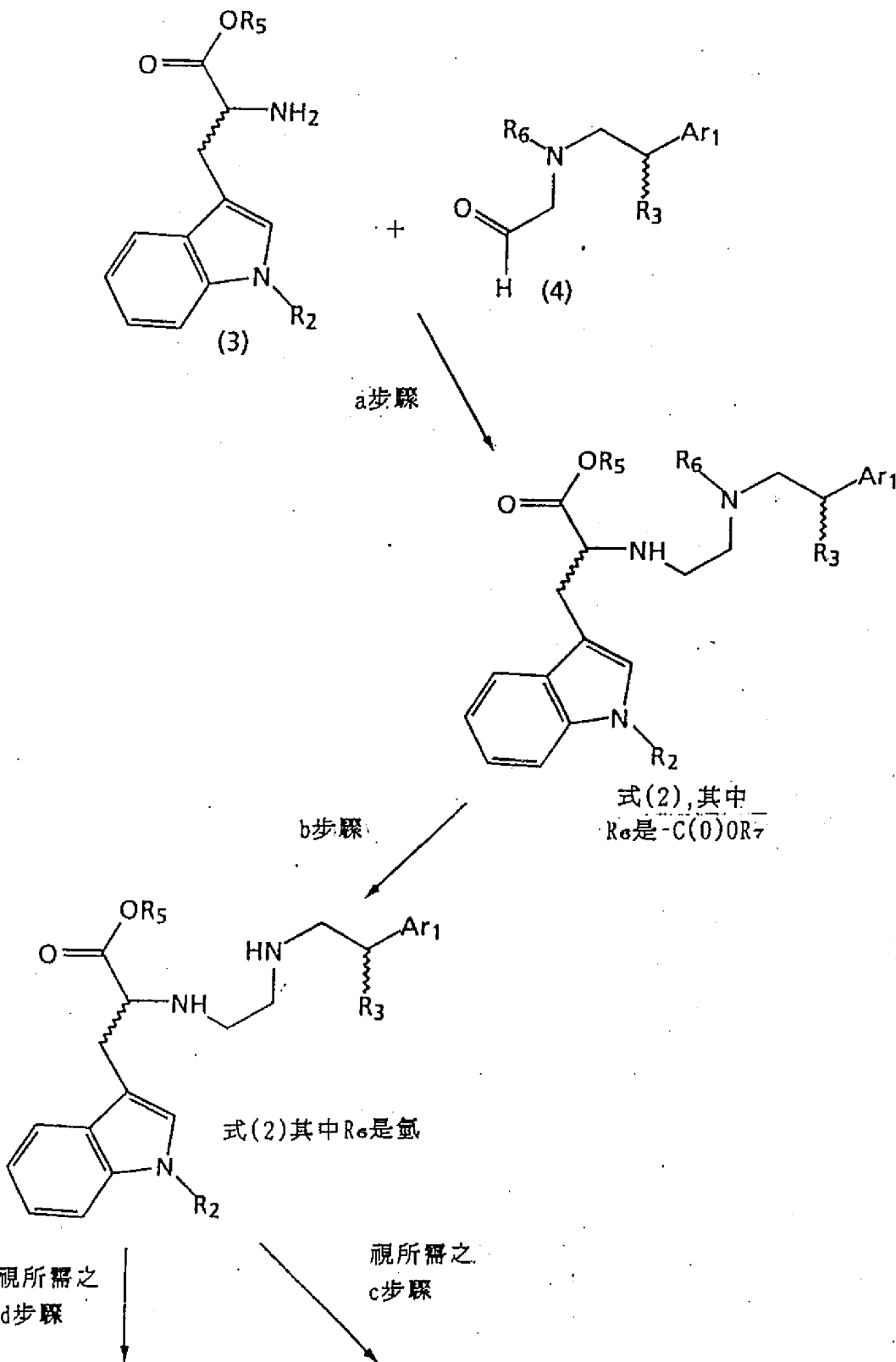
h)



應了解此基團可粘附在 1 - 位置或 2 - 位置上，進一步要了解此基團粘附在 1 - 位置或 2 - 位置上，進一步要了解當基團粘附在 1 - 位置上，則由 Z 代表之取代基可在 2，3，4，5，6，7 或 8 位置任一者上粘附，且若基

五、發明說明(25)

流程 A



(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

## 五、發明說明(29)

例如，式(2)化合物，其中 $R_5$ 是 $C_1 - C_4$ 烷基，與適合的水解劑反應，如氫氧化鈉，氫氧化鉀，氫氧化鋰或碳酸鈉。反應在適合的溶劑中進行，如水或水/甲醇混合物，水/乙醇混合物，水/四氫呋喃混合物。反應進行的溫度由 $0^\circ C$ 至溶劑之迴流溫度，且通常需30分鐘至48小時。產物以技藝中熟知之技術分離及純化，如酸化作用，萃取，蒸發，層析及再結晶作用。

於流程A，視所需步驟e，式(2)化合物，其中 $R_6$ 及 $R_5$ 是氫，或其塩，進行環化作用反應以生成式(1)化合物，其中 $G_1$ 是 $-C(O)-$ 且 $R_1$ 是氫。此環化作用反應可經由活化的中間物而進行，如混合酐或(O)-羥基苯並三唑，其可製備但未必在環化作用前需分離。

如，式(2)化合物，其中 $R_6$ 及 $R_5$ 是氫或其塩，與約一等莫耳濃度是之1-羥基苯並三唑水合物接觸，並有略微莫耳濃度過量之適合的偶合劑之存在，如二環己基碳化二亞胺或1-(3-二甲胺基丙基)-3-乙基碳化二亞胺。反應進行中存在有適合的鹼，如二異丙基乙胺。反應在適合的溶劑中進行，如二氯甲烷，氯仿，乙酸乙酯，及二甲基甲醯胺；及溫度由 $-50^\circ C$ 至溶劑之迴流溫度。反應通常需1至48小時。產物可以技藝中熟知之技術分離及純化，如萃取，蒸發，層析及再結晶作用。

如精藝者已知的，於流程A其中視所需之d及b步驟進行之次序依式(2)化合物之使用及所欲求之式(1)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

## 五、發明說明(34)

87.11.18 修正  
年 月 日 補正(R) - 3 - (1H - 吡啶 - 3 - 基甲基) - 1 -2 - 苯基乙基) - 2 - 酮基六氫吡啶

流程 A，視所需 c 步驟：

2 - [ (R) - 2 - (1H - 吡啶 - 3 - 基) - 1 - 羧甲基乙胺基 ] - N - (2 - 苯基乙基) - 乙胺鹽酸二塩 (3.80 克，8.67 毫莫耳) 溶於甲苯中 (40 毫升)。加入吡啶 (20 毫升) 並加熱至迴流歷 23 小時。冷卻至環境溫度。以乙酸乙酯稀釋反應，並以水萃取。分層，在 MgSO<sub>4</sub> 上乾燥有機層，過濾並真空蒸發。在矽膠上層析，依序以 50% 乙酸乙酯 / 己烷及 6% 甲醇 / 二氯甲烷溶離生成標題化合物。

(R) - 3 - (1H - 吡啶 - 3 - 基甲基) - 1 - (2 - 苯基 - 乙基) - 2 - 酮基 - 六氫吡啶鹽酸鹽

(R) - 3 - (1H - 吡啶 - 3 - 基甲基) - 1 - (2 - 苯基 - 乙基) - 2 - 酮基 - 六氫吡啶 (0.687 克，1.50 毫莫耳) 溶於二氯甲烷 (20 毫升)。冷卻至 0°C。塩酸氣體通過溶液歷 15 分鐘。真空下蒸發可生成殘留物。殘留物溶於熱乙醇 (5 毫升) 中，並加二乙醚。冷卻及過濾可得標題化合物。元素分析 C<sub>21</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>O · HCℓ : C, 68.19; H, 6.54; N, 11.36。實測值：C, 67.79; H, 6.73; N, 11.20。比旋光度 [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = +113° (c = 1.00, DMSO)。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

## 五、發明說明 (39)

2 - [ ( R ) - 2 - ( 1 H - 吡啶 - 3 - 基 ) - 1 - 羧甲基乙胺基 ] - N - [ 2 - [ ( 4 - 苄氧基 ) 苯基 - 乙基 ] ] - 乙胺鹽酸二塩

## 流程 A, b 步驟:

混合 2 - [ ( R ) - 2 - ( 1 H - 吡啶 - 3 - 基 ) - 1 - 羧甲基乙胺基 ] - N - ( 第三, 丁氧羰基 ) - N - [ 2 - [ ( 4 - 苄氧基 ) 苯基乙基 ] ] - 乙胺 ( 6 . 0 0 克, 1 0 . 5 毫莫耳 ) 及 4 M 鹽酸於二噁烷中 ( 4 0 毫升 ) 。令攪拌 1 小時。真空蒸發生成標題化合物。

( R ) - 3 - ( 1 H - 吡啶 - 3 - 基甲基 ) - 1 - [ 2 - [ 4 - ( 苄氧基 ) 苯基 ] 乙基 ] - 2 - 酮基六氣吡啶

## 流程 A, 視所需 c 步驟:

2 - [ ( R ) - 2 - ( 1 H - 吡啶 - 3 - 基 ) - 1 - 羧甲基乙胺基 ] - N - [ 2 - [ ( 4 - 苄氧基 ) 苯基 - 乙基 ] ] - 乙胺鹽酸二塩溶於 ( 5 . 4 9 克, 1 0 . 0 8 毫莫耳 ) 甲苯 ( 6 0 毫升 ) 。加入吡啶 ( 3 0 毫升 ) 並加熱至迴流歷 1 6 小時。冷卻至環境溫度。以乙酸乙酯稀釋反應, 再以水萃取。分層, 有機層在  $MgSO_4$  上乾燥, 過濾, 並真空蒸發。在矽膠上層析, 相繼以 5 0 % 乙酸乙酯 / 己烷及 6 % 甲醇 / 二氯甲烷溶離, 可生成標題化合物: TLC  $R_f = 0.44$  ( 矽膠, 1 0 % 甲醇 / 二氯甲烷 ) 。元素分析  $C_{28}H_{29}N_3O_2 \cdot 0.25H_2O$ : C, 7 5 . 7 . 4 ; H, 6 . 7 0 ; N, 9 . 4 6 。實測值: C

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

## 五、發明說明(46)

氫吡啶(0.13克, 0.3毫莫耳), 硫茴香醚(1.76毫升)及三氟醋酸(6毫升)。在環境溫度下攪拌1小時。真空濃縮。在矽膠上層析, 並依序以3%甲醇/二氯甲烷及5%甲醇/二氯甲烷相繼洗滌, 可生成標題化合物。TLC  $R_f = 0.49$  (矽膠, 10%甲醇/二氯甲烷)。HRMS估計  $C_{21}H_{23}N_3O_2$  349.179。實測值 349.1790。

製備 1合成 3 - [ ( 氯 ) 乙 醯 基 ] - 吡 啶

依據 J. Bergman et al. Tet. 29, 971-976 (1973) 之方法, 混合吡啶(11.7克, 100毫莫耳), 吡啶(8.1毫升, 100毫莫耳)及甲苯(250毫升)。加熱至55°C。逐滴加入氯乙醯氯(8毫升, 100毫莫耳)於甲苯(10毫升)之溶液。2小時後, 冷卻至環境溫度, 反應混合物以乙酸乙酯稀釋, 並以水萃取。有機層在  $MgSO_4$  上乾燥, 過濾並真空蒸發生成殘留物。殘留物自乙醇中再結晶可生成標題化合物。

實例 8

合成 ( R ) - 3 - ( 1 H - 吡 啶 - 3 - 基 甲 基 ) - 4 - [ 2 - ( 1 H - 吡 啶 - 3 - 基 ) - 2 - 酮 基 - 乙 基 ] -

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂



## 五、發明說明(50)

流程 A，視所需修飾作用 f 步驟：

混合 (R) - 3 - (1H - 吡啶 - 3 - 基甲基) - 4 - [ 2 - (1H - 吡啶 - 3 - 基) - 2 - 酮基 - 乙基 ] - 1 - [ 2 - [ 4 - ( 呋 喃 基 ) 苯 基 ] 乙 基 ] - 2 - 酮 基 六 氫 吡 啶 ( 0 . 6 7 克 , 1 . 5 3 毫 莫 耳 ) , 3 - [ ( 氯 ) 乙 基 ] - 吡 啶 ( 0 . 3 1 克 , 1 . 6 3 毫 莫 耳 ) 及 二 異 丙 基 乙 胺 ( 0 . 3 1 毫 升 , 1 . 8 4 毫 莫 耳 ) 於 乙 腈 ( 3 0 毫 升 ) 。 加 熱 至 迴 流 歷 1 6 小 時 。 真 空 下 蒸 發 。 在 矽 膠 上 層 析 , 依 序 以 5 0 % 乙 酸 乙 酯 / 己 烷 及 3 % 甲 醇 / 二 氯 甲 烷 溶 離 。 自 氯 仿 中 再 結 晶 可 生 成 標 題 化 合 物 , 為 白 色 固 體 : T L C  $R_f = 0.67$  ( 矽 膠 , 1 0 % 甲 醇 / 二 氯 甲 烷 ) ; m p : 1 7 5 - 1 7 6 ° C 。 元 素 分 析 估 計  $C_{31}H_{30}N_4O_2 \cdot 0.25H_2O$  : C , 7 5 . 2 0 ; H , 6 . 2 1 ; N , 1 1 . 3 2 。 實 測 值 : C , 7 5 . 2 0 ; H , 6 . 1 6 ; N , 1 1 . 3 3 。

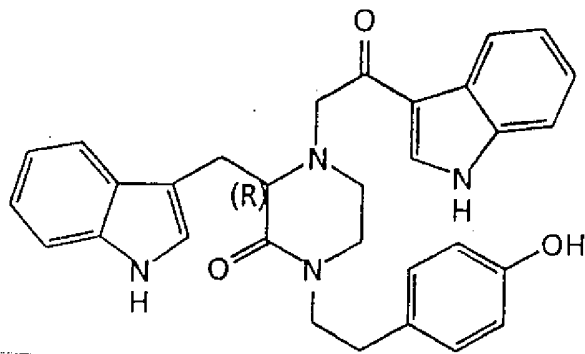
## 實例 1 1

合 成 ( R ) - 3 - ( 1 H - 吡 啶 - 3 - 基 甲 基 ) - 4 - [ 2 - ( 1 H - 吡 啶 - 3 - 基 ) - 2 - 酮 基 - 乙 基 ] - 1 - [ 2 - [ 4 - ( 羥 基 ) 苯 基 ] 乙 基 ] - 2 - 酮 基 - 六 氫 吡 啶

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

## 五、發明說明(51)



(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

(R) - 3 - (1 H - 吲哚 - 3 - 基甲基) - 4 - [  
2 - (1 H - 吲哚 - 3 - 基) - 2 - 酮基 - 乙基] - 1 -  
[ 2 - [ 4 - ( 羥基 ) 苯基 ] 乙基 ] - 2 - 酮基 - 六氫吡  
吡

流程 A，視所需去保護作用 f 步驟：

混合 (R) - 3，5 - 雙 - (1 H - 吲哚 - 3 - 基甲  
 基) - 4 - [ 2 - (1 H - 吲哚 - 3 - 基) - 2 - 酮基 -  
 乙基 ] - 1 - [ 2 - [ 4 - ( 羥基 ) 苯基 ] 乙基 ] - 2  
 - 酮基 - 六氫吡吡 ( 0 . 1 9 克， 0 . 3 2 毫莫耳 )，硫  
 茴香醚 ( 1 . 9 0 毫升 ) 及三氟乙酸 ( 6 毫升 )。在環  
 境溫度下攪拌 1 小時。真空濃縮。在矽膠上層析，以 5 % 甲  
 醇 / 二氯甲烷溶離，生成標題化合物：T L C  $R_f =$   
 0 . 5 7 ( 矽膠， 1 0 % 甲醇 / 二氯甲烷 )。H R M S 估  
 計  $C_{30}H_{30}N_4O_3$  5 0 7 . 2 3 9 6。實測值，  
 5 0 7 . 2 3 9 2。

## 實例 1 2

合成 (R) - 3 - (1 H - 吲哚 - 3 - 基甲基) - 4

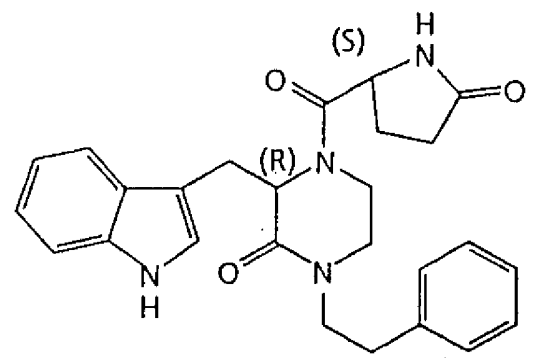
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 ( 52 )

— [ ( S ) - 焦穀胺醯基 ] - 1 - ( 2 - 苯基乙基 ) - 2  
- 酮基 - 六氫吡吡



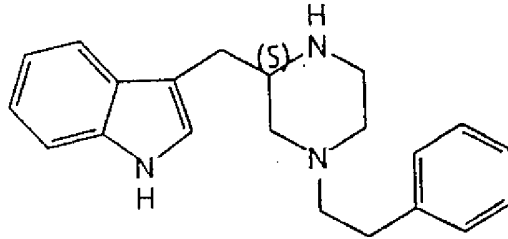
( R ) - 3 - ( 1 H - 吡啶 - 3 - 基甲基 ) - 4 - [  
( S ) - 焦穀胺醯基 ] - 2 - 酮 - 乙基 ] - 1 - ( 2 - 苯  
基乙基 ) - 2 - 酮基 - 六氫吡吡

流程 A，視所需修飾作用 f 步驟：

( R ) - 3 - ( 1 H - 吡啶 - 3 - 基甲基 ) - 1 - ( 2 - 苯基 - 乙基 ) - 2 - 酮基 - 六氫吡吡 ( 0 . 5 0 克， 1 . 5 0 毫莫耳 ) 溶於二甲基甲醯胺 ( 1 5 毫升 ) 中。加入 ( S ) - 焦穀胺醯 ( 0 . 2 2 克， 1 . 6 7 毫莫耳 )， 1 - ( 3 - 二甲胺基丙基 ) - 3 - 乙基碳化二亞胺鹽酸 ( 0 . 3 2 克， 1 . 6 7 毫莫耳 ) 及 1 - 羥基苯並三唑水合物 ( 0 . 3 2 克， 1 . 6 7 毫莫耳 ) 及 1 - 羥基苯並三唑水合物 ( 0 . 2 3 克， 1 . 6 7 毫莫耳 )。 2 4 小時後，反應混合物倒入乙酸乙酯中。以水及飽和的氯化鈉水溶液萃取。有機層在 Mg S O<sub>4</sub> 上乾燥，過濾，並真空蒸發生成殘留物。殘留物在矽膠上層析，以 6 % 甲醇 / 二氯甲烷溶離可生成殘留物。殘留物於層析後自乙醇中再結晶可生

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

## 五、發明說明 ( 55 )

— ( 2 - 苯基 - 乙基 ) - 六氫吡啞( S ) - 3 - ( 1 H - 吲哚 - 3 - 基 甲 基 ) - 1 - ( 2 - 苯 基 - 乙 基 ) - 六 氫 吡 吞流程 A , a 步驟 :

混合氫化鋰鋁 ( 1 0 0 毫升 ) 及四氫呋喃 ( 7 5 毫升 ) 。 加入 ( S ) - 3 - ( 1 H - 吲哚 - 3 - 基 甲 基 ) - 1 - ( 2 - 苯 基 乙 基 ) - 2 - 酮 基 - 六 氫 吡 吞 ( 2 5 毫 莫 耳 ) , 分 批 混 合 。 加 熱 至 迴 流 。 2 4 小 時 後 , 冷 卻 至 環 境 溫 度 。 小 心 地 加 入 水 ( 3 . 8 毫 升 ) , 1 5 % 氫 氧 化 鈉 水 溶 液 ( 3 . 8 毫 升 ) 及 水 ( 1 0 . 5 毫 升 ) 。 劇 烈 攪 拌 1 小 時 。 過 濾 以 四 氫 呋 喃 重 覆 潤 洗 濾 塊 。 真 空 下 濃 縮 濾 液 可 得 殘 留 物 。 殘 留 物 層 析 可 生 成 標 題 化 合 物 。

一 般 之 式 ( 4 ) 醛 製 法 示 於 流 程 B 中 。 溶 劑 及 起 始 物 為 精 藝 者 易 得 的 。 於 流 程 B , 所 有 取 代 基 , 除 非 另 有 所 示 , 均 如 先 前 般 定 義 。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

## 五、發明說明 (57)

結構 (7) 適合的芳基乙胺，為其中  $Ar_1$  及  $R_3$  如式 (1) 終化合物中所欲求者，或可予以去保護以生成  $Ar_1$  及  $R_3$  如式 (1) 終化合物中所欲求者。

如，結構 (7) 適合的芳基乙胺或其塩，與適合的醯胺化物形成試劑接觸，如氯甲酸甲酯，氯甲酸乙酯，氯甲酸苄酯，二碳酸二第三，丁酯。當結構 (7) 適合的芳基乙胺用於反應中，則反應在適合鹼約等莫耳濃度量下進行，如三乙胺，N-甲基嗎福啉，或二異丙基乙胺。反應在適合的溶劑中進行，如四氫呋喃，二甲基甲醯胺。乙酸乙酯或二甲基甲醯胺/乙酸乙酯混合物。反應通常在環境溫度下進行。產物可以技藝中熟知之技術分離及純化，如萃取，蒸發，層析及再結晶。

於流程 B，視所需之 b 步驟，結構 (8) 之醯胺化物保護之芳基乙胺  $R_3$  或  $Ar_1$  上之取代基可轉化成如式 (1) 終產物中所欲求之基團，以生成結構 (9) 之醯胺化物芳基乙胺。

如，結構 (8) 之醯胺化物經保護之芳基乙胺，其中  $Ar_1$  具一個羥基取代基，與適合的烷化試劑接觸，如碘甲烷，溴乙烷，溴丙烷，氯丙烷，溴丁烷，氯丁烷，苄基溴，苄基氯，4-甲氧基苄基氯等。反應在適合的溶劑中進行，如四氫呋喃，二甲基甲醯胺，或二氯甲烷。反應在適合的鹼存在下進行，如三乙胺，碳酸鈉，或二異丙基乙胺。反應通常在環境溫度下進行，且需約 1 至 48 小時。產物可以精藝者熟知之技術分離及純化，如萃取，蒸發，

## 五、發明說明(58)

層析及再結晶作用。

另外，此反應通常在相轉移催化作用下進行，利用適合的催化劑，如溴化四丁銨，氯化四乙銨，或硫酸氫四丁銨，溴化四乙銨，溴化三甲基苄銨等。反應在適合的溶劑系統中進行，如二氯甲烷／水，甲苯／水，或乙酸乙酯／水。二相反應在適合的鹼存在下進行，如氫氧化鈉或氫氧化鉀。反應在環境溫度下進行。反應通常需1至48小時。產物可以精藝者熟知之技術分離及純化，如萃取，蒸發，層析及再結晶作用。

於流程B，c步驟，結構(8)之醯胺化物經保護之芳基乙胺予以烯丙基化以生成結構(10)之醯胺化物經保護之烯丙基胺。

如，結構(9)之醯胺化物經保護之芳基乙胺，與過量的烯丙基溴或烯丙基氯接觸。反應在適合的鹼存在下進行，如氫化鈉，正丁基鋰，或二異丙基醯胺鋰。反應在適合的溶劑中進行，如四氫呋喃，二甲基甲醯胺，或四氫呋喃／二甲基甲醯胺醯胺混合物。反應進行的溫度為由0℃至溶劑之迴流溫度。反應於1至24小時後需額外的烯丙基溴或烯丙基氯以增加烯丙基化產物之產率。反應通常需12至72小時。產物可以精藝者熟知之技術分離及純化，如萃取，蒸發，層析及再結晶作用。

於流程B，d步驟，結構(10)之醯胺化物經保護之烯丙基胺轉化成結構(4)之醛。結構(10)之醯胺化物經保護之烯丙基胺，可以利用甲醇存在下行臭氧分解

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂