

87.4.13 補充  
Amended, Pages 1, 2, 6, 7, 15, 23, 29 and 39 of the Chinese Specification - Enc. (民國 87 年 4 月 13 日修正並送呈)  
(Amended & Submitted on April 13, 1998)

修正第1、2、6、7、15、23、29及39頁 - 附件(-)  
(民國 87 年 4 月 13 日修正並送呈)

申請日期	87.10.02
案 號	84110247
類 別	C07D 47/10, 209/00, B61K 21/10, 21/473

公告本  
C4

(以上各欄由本局填註)

448175

## 發 明 專 利 說 明 書

### 新 型

一、發明 名稱	中 文	環烷並吲哚以及環烷並氮雜吲哚衍生物
	英 文	Cycloalkano-indole and-azaindole derivatives
二、發明 創作人	姓 名	1. 穆尤爾 (Ulrich Müller) 2. 寇理查 (Richard Connell) 3. 金希格 (Siegfried Goldmann) 4. 葛路迪 (Rudi Grutzmann) 5. 貝馬丁 (Martin Beuck) 6. 畢希馬 (Hilmar Bischoff) 7. 戴狄克 (Dirk Denzer) 8. 唐安克 (Anke Domdey-Bette) 9. 渥史帝 (Stefan Wohlfell)
	國 籍	1、3-9. 皆德國; 2. 美國
三、申請人	住、居所	1. 德國烏波區奈特伯街91號 Neuer Triebel 91, 42111 Wuppertal, Germany 2. 美國康乃狄格州特魯伯區洛伯克路68號 68 Lobsterback Road, Trumbull, CT 06611, U. S. A. 3. 德國烏波區安歐斯街91號 Am Osterholz 91, 42327 Wuppertal, Germany 4. 德國索林區漢辛奇街20號 Helsinkistr. 20, 42657 Solingen, Germany 5. 美國康乃狄格州尼福特區安康街511號 511 Acon Lane, Nilford, CT 06460, U.S.A. 6. 德國烏波區安洛街78號 Am Rohm 78, 42113 Wuppertal, Germany 德國烏波區克勞格街7號 Hilckesweg 7, 42115 Wuppertal, Germany
	代 表 人 姓 名	白 羅

請勿  
翻印  
或  
轉錄

裝 訂 線

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

448175

(由本局填寫)

承辦人代碼：
大類：
IPC分類：

A6  
B6

本案已向：

德國(地區) 申請專利，申請日期：西元1994年 案號：P 44 35 477.0 有 無主張優先權  
10月4日

有關微生物已寄存於： ，寄存日期： ，寄存號碼：

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

裝

訂

線

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

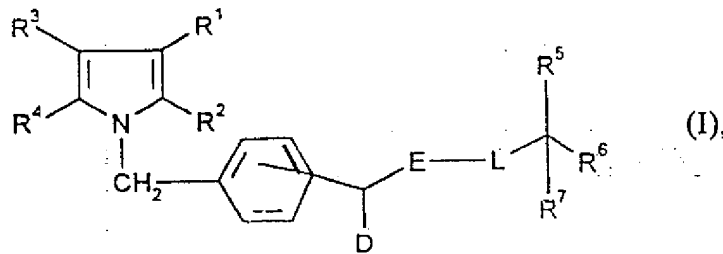
## 五、發明說明(1)

本發明涉及環烷並(Cycloalkano-)吡啶和環烷並氮雜吡啶衍生物、它們的製備方法和它們作為藥物特別是作為抗動脈粥樣硬化藥物的用途。

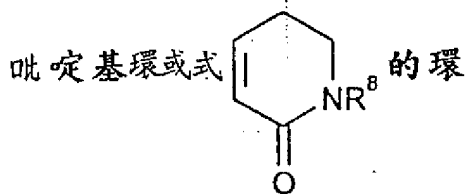
人們知道，血甘油三酸酯量的增加(高甘油三酸酯)和膽固醇的增加(高膽固醇)，會伴隨著發生動脈粥樣硬化的脈管壁變化及冠心病。

另外，如果這兩種危險因素一起產生時，冠心病發展的危險會明顯增加，其依次伴隨著過多的產生載脂蛋白B-100。因此，如前所述，就非常需要來製備適用而有效的藥物來治療動脈粥樣硬化和冠心病。

本發明涉及通式(I)的環烷並吡啶和環烷並氮雜吡啶衍生物和它們的鹽，



其中：R<sup>1</sup>和R<sup>2</sup>，包括連接它們的雙鍵，一起形成苯基或



其中，R<sup>8</sup>表示氫或具有至多4個碳原子的直鏈或支鏈烷基，

## 五、發明說明(2)

$R^3$  和  $R^4$ ，包括連接它們的雙鍵，一起形成苯基環或4-8元環烯基或氧代環烯基，

在  $R^1/R^2$  和  $R^3/R^4$  提到的所有環系可任意地被取代至多三次，可被相同或不同的鹵素、三氟甲基、羧基或羥基取代基取代，被每一個都具有至多6個碳原子的直鏈或支鏈烷氧基或烷氧羰基取代或被具有至多6個碳原子的直鏈或支鏈烷基取代，這些基團本身可以被羥基或被具有高達4個碳原子的直鏈或支鏈烷氧基取代，

D 代表氫、具有4-12個碳原子的環烷基或具有高達12個碳原子的直鏈或支鏈烷基，

E 代表 -CO- 或 -CS- 基團，

L 代表氧或硫原子或式 -NR<sup>9</sup> 基團，

其中， $R^9$  代表氫或具有至多6個碳原子的直鏈或支鏈烷基，該烷基可任意地被羥基或苯基取代，

$R^5$  代表苯基或具有至多3個由S、N和/或O組成的雜原子的5-7元飽和或不飽和雜環，這些雜環可任意地被取代至多3次，可被相同或不同的硝基、羧基、鹵素或氰基取代基取代，或被每一個都具有至多6個碳原子的直鏈或支鏈烯基或烷氧羰基取代，或被具有至多6個碳原子的直鏈或支鏈烷基取代，這些基團可任意地被羥基、羧基取代或被每一個都具有至多6個碳原子的直鏈或支鏈烷氧基或烷氧羰基取代，和/或這些雜環任意地被式 -OR<sup>10</sup> 或 -NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup> 的基團取代，

其中， $R^{10}$  代表氫或每一個具有至多6個碳原子的直鏈

## 五、發明說明 ( 3 )

或支鏈烷基或烯基，

R<sup>11</sup> 和 R<sup>12</sup> 是相同或不同的，代表苯基、氫、具有至多 6 個碳原子的直鏈或支鏈烷基，或具有至多 8 個碳原子的直鏈或支鏈醯基，這些基團可任意地被式 -NR<sup>13</sup>R<sup>14</sup> 的基團取代，

其中 R<sup>13</sup> 和 R<sup>14</sup> 是相同或不同的，並代表氫或具有高達 8 個碳原子的直鏈或支鏈醯基，

R<sup>6</sup> 代表氫、羧基或具有至多 5 個碳原子的直鏈或支鏈烷氧羰基，或代表具有至多 6 個碳原子的直鏈或支鏈烷基，這些基團可任意地被經基或被式 -O-CO-R<sup>15</sup> 的基團取代，

其中，R<sup>15</sup> 代表苯基，該苯基可任意地被取代至多 3 次，可被相同或不同的鹵素或經基取代基取代，或被具有至多 5 個碳原子的直鏈或支鏈烷基取代，或被每一個具有至多 22 個碳原子的直鏈或支鏈烷基或烯基取代，每一個基團可任意地被式 -OR<sup>16</sup> 的基團取代，

其中，R<sup>16</sup> 是氫、苄基、三苯基甲基或具有至多 6 個碳原子的直鏈或支鏈醯基，

R<sup>7</sup> 代表氫或

R<sup>6</sup> 和 R<sup>7</sup> 一起代表式 =O 的基團，

如果適合的話，可以異構形式。

根據本發明的環烷並吡啶和環烷並氮雜吡啶衍生物也可以以它們的鹽的形式存在。一般的，與有機鹼或酸的鹽可以在此提及。

在本發明的範圍中，優選生理上可接受的鹽。根據本發

87年4月13日	修正 補充
----------	----------

## 五、發明說明(4)

明的化合物的生理上可接受的鹽可以是根據本發明的物質與無機酸、羧酸或磺酸的鹽。特別優選的鹽是，例如那些與鹽酸、氫溴酸、硫酸、磷酸、甲磺酸、乙磺酸、甲苯磺酸、苯磺酸、萘二磺酸、乙酸、丙酸、乳酸、酒石酸、檸檬酸、富馬酸、馬來酸或苯甲酸形成的鹽。

生理上可接受的鹽也可以是根據本發明的化合物的金屬鹽或銨鹽，這些化合物有游離的羧基。特別優選的鹽是，例如，鈉、鉀、鎂或鈣鹽，也可以是由氮或有機胺衍生的銨鹽，這些有機胺例如乙胺、二或三乙胺、二或三乙醇胺、二環己胺、二甲基氨基乙醇、精氨酸、賴氨酸、乙二胺或2-苯基乙胺。

在本發明的範圍中，包括母體結構的雙鍵，環烯基(R<sup>3</sup>/R<sup>4</sup>)一般代表4-8元烴基，優選5-8元烴基，例如環丁烯、環戊烯、環己烯、環庚烯或環辛烯基。優選地是環戊烯、環己烯、環辛烯或環庚烯基。

在本發明的範圍中，雜環(R<sup>5</sup>)一般代表飽和或不飽和的5-7元雜環，優選5-6元雜環，其可以含有至多3個由S、N和/或O組成的雜原子。可以提及的例子是吡啶基、噻吩基、呋喃基、吡咯基、噻唑基、噁唑基、咪唑基、嗎啉基或哌啶基。優選吡啶基和噻吩基。

根據本發明的化合物可以以立體異構的形式存在，這些異構形式或者表現為像和鏡像(對映體)，或者不表現為像或鏡像(非對映體)。本發明涉及對映體和非對映體和它們的各自的混合物。這些對映體和非對映體的混合物可以用

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

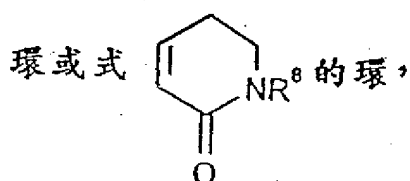
訂

## 五、發明說明(5)

公知的方法分離成立體異構地均一的成分。

優選的通式(I)的化合物是如下所表示的化合物或它們的鹽，其中

R<sup>1</sup>和R<sup>2</sup>，包括連接它們的雙鍵，一起形成苯基或吡啶



其中，R<sup>8</sup>表示氫或具有至多3個碳原子的直鏈或支鏈烷基，

R<sup>3</sup>和R<sup>4</sup>，包括連接它們的雙鍵，一起形成苯基環或環戊烯、環己烯、環庚烯、環辛烯、氧代環戊烯、氧代環己烯、氧代環庚烯或氧代環辛烯基，

在R<sup>1</sup>/R<sup>2</sup>和R<sup>3</sup>/R<sup>4</sup>所提到的所有環系可任意地被取代至多2次，可被相同或不同的氟、氯、溴、三氟甲基、羧基或羥基取代基取代，被每一個都具有至多4個碳原子的直鏈或支鏈烷氧基或烷氧羰基取代，或被具有至多4個碳原子的直鏈或支鏈烷基取代，這些基團本身可以被羥基或被具有至多3個碳原子的直鏈或支鏈烷氧基取代，

D代表氫、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、環辛基或具有至多10個碳原子的直鏈或支鏈烷基，

E代表-CO-或-CS-基團，

L代表氧或硫原子或代表式-NR<sup>9</sup>的基團，

其中，R<sup>9</sup>代表氫或具有至多5個碳原子的直鏈或支鏈

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

## 五、發明說明(6)

烷基，這些基團可任意被羥基或苯基取代，

$R^5$  代表苯基、吡啶基、呋喃基、噻吩基或咪唑基，每個基團可任意地被取代至多2次，可被相同或不同的硝基、羧基、氟、氯、溴或氰基取代基取代，被每一個都有至多4個碳原子的直鏈或支鏈烯基或烷氧羰基取代，或被具有至多5個碳原子的直鏈或支鏈烷基取代，這些基團可任意地被羥基、羧基取代或被每一個都具有至多5個碳原子的直鏈或支鏈烷氧基或烷氧羰基取代，和/或這些環任意地被式  $-OR^{10}$  或  $-NR^{11}R^{12}$  的基團取代，

其中， $R^{10}$  代表氫或每一個都有至多4個碳原子的直鏈或支鏈烷基或烯基，

$R^{11}$  和  $R^{12}$  是相同或不同的，代表苯基、氫或具有至多5個碳原子的直鏈或支鏈烷基，或代表具有至多6個碳原子的直鏈或支鏈醯基，這些基團可任意地被式  $-NR^{13}R^{14}$  的基團取代，

其中  $R^{13}$  和  $R^{14}$  相同或不同，代表氫或具有至多6個碳原子的直鏈或支鏈醯基，

$R^6$  代表氫、羧基或具有至多4個碳原子的直鏈或支鏈烷氧羰基，

或代表具有至多5個碳原子的直鏈或支鏈烷基，這些基團可任意地被羥基或式  $-O-CO-R^{15}$  的基團取代，

其中  $R^{15}$  代表苯基，該苯基可任意地被取代至多3次，可被相同或不同的氟、氯、溴或羥基取代基取代，或被具有至多4個碳原子的直鏈或支鏈烷基取代，或被每一個都



## 五、發明說明 ( 7 )

具有至多20個碳原子的直鏈或支鏈烷基或烯基取代，每一個基團可任意地被式 $-OR^{16}$ 的基團取代，

其中 $R^{16}$ 是氫、苄基、三苯基甲基或具有至多5個碳原子的直鏈或支鏈醯基，

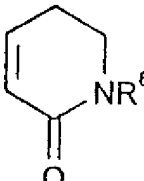
$R^7$ 代表氫或

$R^6$ 和 $R^7$ 一起代表式 $=O$ 的基團，

如果合適的話以異構的形式。

特別優選的通式(I)的化合物是如下的化合物或它們的鹽，

其中， $R^1$ 和 $R^2$ ，包括連接它們的雙鍵，一起形成苯基

或吡啶環或式  的環，

其中， $R^8$ 代表氫或甲基，

$R^3$ 和 $R^4$ ，包括連接它們的雙鍵，一起形成苯基環或環戊烯、環己烯、環庚烯、環辛烯、氧代環戊烯、氧代環己烯、氧代環庚烯或氧代環辛烯基，

在 $R^1/R^2$ 和 $R^3/R^4$ 所提到的所有環系可任意地被取代至多2次，可被相同或不同的氟、氯、溴、三氟甲基、羧基或羥基取代基取代，被每一個都具有至多3個碳原子的直鏈或支鏈烷氧基或烷氧羰基取代，或被具有至多3個碳原子的直鏈或支鏈烷基取代，這些基團本身可以任意地被羥基、甲氧基或乙氧基取代，

## 五、發明說明 ( 8 )

D 代表氫、環戊基、環己基、環庚基、環辛基或具有至多 6 個碳原子的直鏈或支鏈烷基，

E 代表 -CO- 或 -CS- 基團，

L 代表氧或硫原子或代表式 -NR<sup>9</sup> 的基團，

其中，R<sup>9</sup> 代表氫或具有至多 4 個碳原子的直鏈或支鏈烷基，這些基團可任意地被羥基或苯基取代，

R<sup>5</sup> 代表苯基、吡啶基或噻吩基，每一個基團可任意地被取代至多 2 次，可被相同或不同的硝基、羧基、氟、氯、溴或氰基取代基取代，被每一個都具有至多 3 個碳原子的直鏈或支鏈烯基或烷氧羰基取代，或被具有至多 4 個碳原子的直鏈或支鏈烷基取代，這些基團可任意地被羥基或羧基取代或被每一個都具有至多 4 個碳原子的直鏈或支鏈烷氧基或烷氧羰基取代，

和 / 或這些環任意地被式 -OR<sup>10</sup> 或 -NR<sup>11</sup> R<sup>12</sup> 的基團取代，其中，

R<sup>10</sup> 代表氫或每一個都有至多 3 個碳原子的直鏈或支鏈烷基或烯基，

R<sup>11</sup> 和 R<sup>12</sup> 是相同或不同的，代表苯基、氫或具有至多 4 個碳原子的直鏈或支鏈烷基，或代表具有至多 5 個碳原子的直鏈或支鏈醯基，這些基團可任意地被式 -NR<sup>13</sup> R<sup>14</sup> 的基團取代，

其中，R<sup>13</sup> 和 R<sup>14</sup> 是相同或不同的，代表氫或具有至多 5 個碳原子的直鏈或支鏈醯基，

R<sup>6</sup> 代表氫、羧基或具有至多 3 個碳原子的直鏈或支鏈

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

## 五、發明說明 ( 9 )

烷氧羰基，或代表具有至多4個碳原子的直鏈或支鏈烷基，這些基團可任意地被羥基或式 $-O-CO-R^{15}$ 的基團取代，

其中 $R^{15}$ 代表苯基，該苯基可任意地被取代至多3次，可被相同或不同的具有至多3個碳原子的直鏈或支鏈烷基取代，

或者 $R^{15}$ 代表每一個都具有至多19個碳原子的直鏈或支鏈烷基或烯基，每一個基團可任意地被式 $-OR^{16}$ 的基團取代，

其中， $R^{16}$ 代表氫、苄基、三苯基甲基或具有至多4個碳原子的直鏈或支鏈醯基，

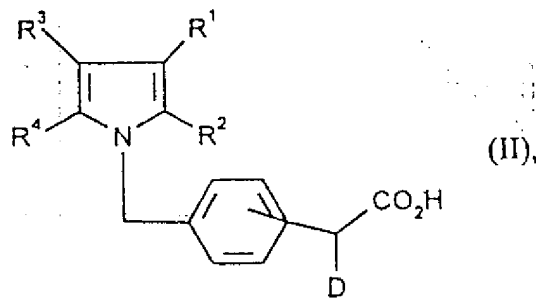
$R^7$ 代表氫或

$R^6$ 和 $R^7$ 一起代表式 $=O$ 的基團，

如果合適，可以以異構的形式。

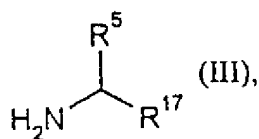
已經另外找到了製備根據本發明的通式(I)的化合物的方法，其特徵在於，

在惰性溶劑中，在鹼和/或助劑存在下，通式(II)的羧酸用通式(III)的化合物醯胺化，



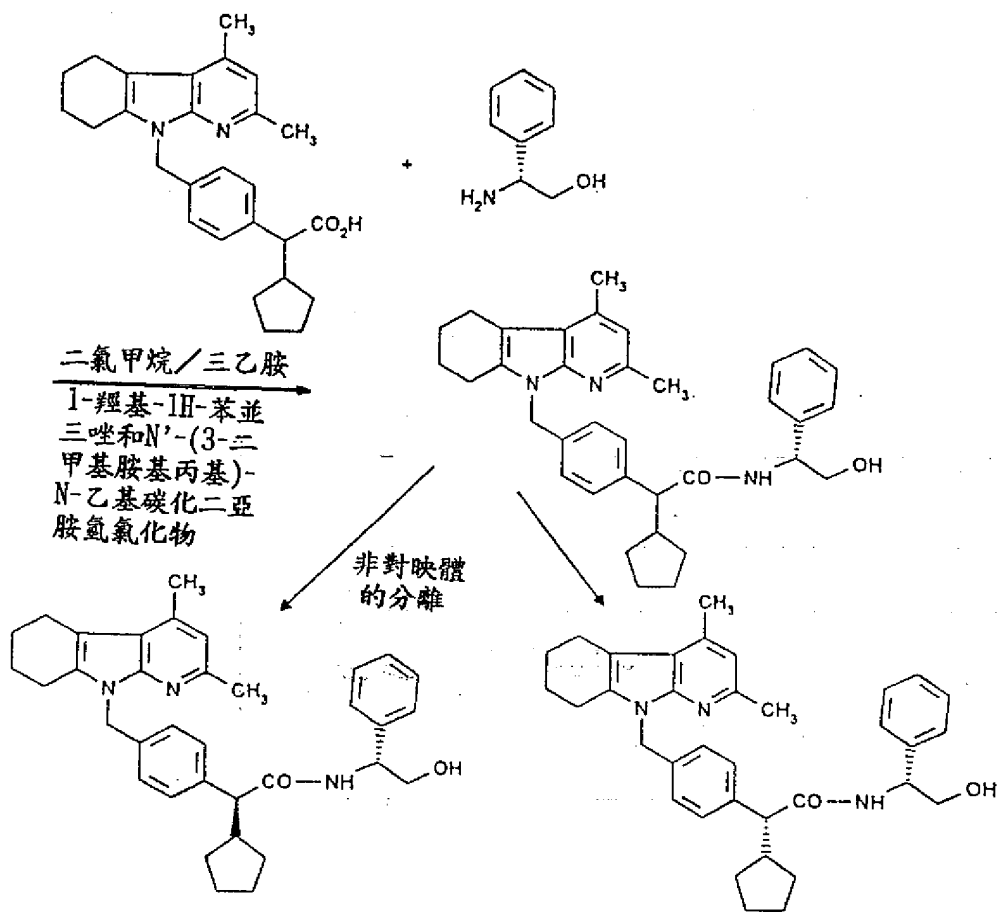
其中， $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 和D有上述指出的定義，

五、發明說明 ( 10 )



其中，R<sup>5</sup> 的定義同上，  
和R<sup>17</sup> 具有R<sup>6</sup> 的定義，但是不代表羧基，  
並且，如果合適，可以通過水解、酯化或還原來改變功能基團。

本發明的方法可以通過下面的反應圖解來說明：



用於醯胺化的合適的溶劑是在這種情況下惰性的有機溶

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

## 五、發明說明(11)

劑，這些溶劑在反應條件下不發生變化。這些溶劑包括醚，例如二乙醚或四氫呋喃，鹵代烴例如二氯甲烷、三氯甲烷、四氯甲烷、三氯乙烯、四氯乙烯、1, 2-二氯乙烷或三氯乙烯，烴例如苯、二甲苯、甲苯、己烷、環己烷或石油餾分、硝基甲烷、二甲基甲醯胺、丙酮、乙腈或六甲基磷醯胺。使用這些溶劑的混合物也是可能的。特別優選的是二氯甲烷、四氫呋喃、丙酮和二甲基甲醯胺。

可用於本發明的方法的鹼一般是無機或有機鹼。其優選地包括鹼金屬氫氧化物例如氫氧化鈉或氫氧化鉀，鹼土金屬氫氧化物例如氫氧化鋇，鹼金屬碳酸鹽例如碳酸鈉或碳酸鉀，鹼土金屬碳酸鹽例如碳酸鈣，或鹼金屬醇鹽例如甲醇鈉或鉀、乙醇鈉或鉀或第三丁醇鉀，或有機胺(三烷基(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)胺)例如三乙胺，或雜環化合物例如1, 4-二氮雜雙環[2.2.2]辛烷(DABCO)、1, 8-二氮雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯(DBU)、吡啶、二胺基吡啶、甲基哌啶或嗎啉。也可使用鹼金屬如鈉和它們的氫化物例如作為鹼的氫化鈉。優選的碳酸鈉和硫酸鉀和三乙胺。

相對1mol通式(II)的化合物，鹼的用量為1mol-5mol，優選1mol-3mol。

反應一般在0°C-150°C的溫度範圍，優選在+20°C-+110°C的溫度範圍內進行。

反應可以在常壓、增壓或減壓(例如0.5-5巴)下進行。一般的，反應在常壓下進行。

醯胺化可以任意地通過醯基鹵的活化步驟進行，醯基鹵

## 五、發明說明 ( 12 )

可以由相應的酸通過與亞硫醯氣、三氯化磷、五氯化磷、三溴化磷或草醯氣反應來製備。

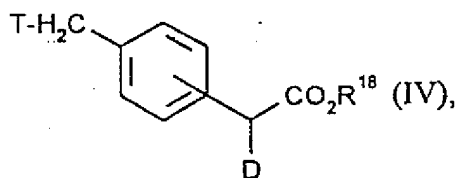
上述的鹼也可以任意地用於醯胺化作為酸助劑。

合適的助劑也是脫水劑。它們包括例如：碳化二亞胺例如二異丙基碳化二亞胺、二環己基碳化二亞胺和N-(3-二甲基胺基丙基)-N'-乙基碳化二亞胺氫氧化物或羰基化合物例如羰基二咪唑或1,2-噁唑脲化合物例如2-乙基-5-苯基-1,2-噁唑脲-3-磺酸鹽或丙烷膦酸酐或氣甲酸異丁酯或苯並三唑氧基-三-(二甲基胺基)磷脲六氟磷酸鹽或胺基磷酸二苯酯或甲磺醯氣)如果合適，是在鹼例如三乙胺或N-乙基嗎啉或N-甲基哌啶或二環己基碳化二亞胺和N-羥基琥珀醯亞胺的存在下。

相對於1mol的相應的羧酸，酸結合劑和脫水劑的使用量一般為0.5-3mol，優選1-1.5mol。

用例如水解、酯化和還原可以改變功能基團，用慣用的方法也可以分離異構體和形成鹽。

通式(II)的羧酸是新的，可以通過如下方法來製備，即在惰性溶劑中，如果合適可在鹼存在下，通式(IV)的化合物與通式(V)的化合物反應，



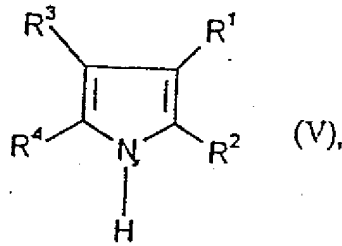
其中，D 有如上定義，

87.4.13 修正  
補充

五、發明說明(13)

T 代表典型的離去基團，例如氯、溴、碘、甲苯磺酸鹽或甲磺酸鹽，優選溴，和

R<sup>18</sup> 代表(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷基，



其中，R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup> 和 R<sup>4</sup> 有上面所指明的定義。

適用於該方法的溶劑是那些在反應條件下不發生變化的通常的溶劑。它們中優選地包括醚，如二乙醚、二噁烷、四氫呋喃、乙二醇二甲醚，或烴，如苯、甲苯、二甲苯、己烷、環己烷、或石油餾分、或鹵代烴，如二氯甲烷、三氯甲烷、四氯甲烷、二氯乙烯、三氯乙烯或氯代苯、或乙酸乙酯、三乙胺、吡啶、二甲亞胂、二甲基甲醯胺、六甲基磷醯胺、乙腈、丙酮或硝基甲烷。也可以使用所述溶劑的混合物。優選的是二甲基甲醯胺和四氫呋喃。

用於本發明的方法的鹼可以是一般的無機或有機鹼。它們當中優選的包括鹼金屬氫氧化物，例如氫氧化鈉或氫氧化鉀；鹼土金屬氫氧化物，例如氫氧化鋇；鹼金屬碳酸鹽，例如碳酸鈉或碳酸鉀；鹼土金屬碳酸鹽，例如碳酸鈣；或鹼金屬醇鹽，例如甲醇鈉或甲醇鉀，乙醇鈉或乙醇鉀，或第三丁醇鉀；或有機胺（三烷基(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)胺），例如三乙胺；或雜環化合物，例如1,4-二氮雜二環[2.2.2]辛

## 五、發明說明(14)

烷(DABCO)、1, 8-二氮雜二環[5.4.0]十一碳-7-烯(DBU)、吡啶、二胺基吡啶、甲基吡啶或嗎啉。也可以用鹼金屬如鈉或它們的氫化物，例如作為鹼的氫化鈉。優選的是氫化鈉、碳酸鉀、三乙胺、吡啶和第三丁醇鉀、DBU或DABCO。

一般的，相對於1mol式(IV)的化合物，所用的鹼的量為0.05mol-10mol，優選1-2mol。

本發明的方法一般在 $-30^{\circ}\text{C} \sim +100^{\circ}\text{C}$ ，優選 $-10^{\circ}\text{C} \sim +60^{\circ}\text{C}$ 的溫度範圍內進行。

本發明的方法一般在常壓下進行。但是也可以在提高的壓力或在減壓下(例如0.5-5巴)進行。

通式(III)的化合物是自身已知的。

通式(IV)的化合物是已知的，或者可以用類似於已知的方法來製備。

通式(V)的化合物是已知的，或者可以用類似於已知的方法來製備。

本發明的通式(I)的化合物具有意想不到的藥理作用譜圖。

本發明的化合物可以用作藥物中的活性化合物，用來降低脈管壁的變化，並用來治療冠心病、心臟閉鎖不全、智能紊亂、局部貧血腦紊亂、中風、循環紊亂、微循環紊亂和血栓形成。

另外，平滑肌肉細胞的增生在脈管的阻塞中起著一種決定的作用。本發明的化合物適用於抑制這種增生，因此防



## 五、發明說明(15)

止了動脈粥樣硬化過程。

本發明的化合物顯示出能降低ApoB-100結合的脂蛋白(VLDL和它的降解產物例如LDL)、ApoB-100、甘油三酸酯和膽固醇。因此，與現有技術比較，本發明的化合物具有有效的和優良的藥理性能。

令人驚奇的是，本發明的化合物的作用首先在於能降低或完全抑制肝細胞的ApoB-100結合的脂蛋白的形成和放出，其導致降低了VLDL血漿的量。這種VLDL的降低必然伴隨著降低ApoB-100、LDL、甘油三酸酯和膽固醇的血漿量；因此牽涉到脈管壁變化的許多上述危險因素就同時減少了。

因此，本發明的化合物可以用於防止和治療動脈粥樣硬化、肥胖、胰腺炎和便秘。

## 1. ApoB-100結合的脂蛋白的釋放的抑制

使用培養的肝細胞，優選使用人體肝HepG2的細胞，在體外進行試驗，來檢測肝細胞中ApoB-100結合脂蛋白的釋放的抑制情況。這些細胞在標準的條件下，在培養真核細胞的培養基中，優選在10%胎腓腸血清的RPMI1640中進行培養。HepG2細胞接合並隱匿到培養上清液ApoB-100結合的脂蛋白微粒中，該微粒原則上是以類似於在血漿中發現的VLDL和LDL的方法產生的。

這些微粒可以用人體LDL的免疫檢測法檢測。該免疫檢測法是在標準條件下使用在兔體中引起抗人體LDL的抗體進行的。使用人體LDL，用親合色譜法，在免疫吸附劑上

## 五、發明說明 ( 16 )

提純該抗LDL抗體 ( 兔抗LDLAb ) 。這些純化的兔抗-LDL Ab被吸附在塑料表面上。較合適的是在帶有96個孔微量滴定板，優選的是MaxiSorp板的塑料表面上進行該吸附。如果ApoB-100結合微粒存在於HepG2細胞的上清液中，它們可能結合到不溶解的兔抗-LDL Ab上，並且產生結合到塑料表面上的免疫復合物。未結合的蛋白質通過洗滌被除去。使用引起抗人體LDL的單克隆抗體來檢測在塑料表面上的該免疫復合物，並按照標準條件提純。把這些抗體與酶過氧化物酶配合。在 $H_2O_2$ 的存在下。過氧化物酶把該無色的酶作用物TMB轉化成有色產物。用 $H_2SO_4$ 酸化該反應混合物後，測定在450nm的特徵光吸收，該特徵光吸收是通過HepG2細胞隱匿到培養上清液中的ApoB-100結合微粒的量的度量。

令人驚奇的是，根據本發明的化合物抑制ApoB-100結合微粒的釋放。與對照組 ( 溶劑對照，無本發明的化合物 ) 比較，該 $IC_{50}$ 值表明，在該值物質濃度對光吸收抑制50%。

實施例號	$IC_{50}$ [10 <sup>-9</sup> mol/l]
1	28
5	1.1
31	170
50	29

## 2. 測定倉鼠體內的VLDL分泌

## 五、發明說明 ( 17 )

測定倉鼠體內試驗物質對VLDL分泌的影響。為此，在用阿托品(83mg/kg s.c.)把金黃色倉鼠術前給藥後，用Ketaset (83mg/kg s.c.)和Nembutal (50mg/kg i.p)麻醉。當這些動物變得無反射時，暴露其靜脈並插導管。然後，把在生理鹽水溶液中的0.25ml/kg的20%濃度的Triton WR-1339的溶液給藥。這種洗滌劑(detergent)抑制脂蛋白脂肪酶，因此，由於缺少分泌的VLDL微粒的分解代謝，導致甘油三酸酯的量增加。這種甘油三酸酯的增加可以用作VLDL分泌速度的度量。

在通過睏後靜脈網狀組織的穿刺給藥洗滌劑之前及之後1和2小時，從動物取血。在室溫下培養該血2小時，然後在4°C下過夜，以便完全結束凝塊。然後在10,000g離心分離5分鐘。用改進的市場上可以買到的酶試驗儀(Merckotest® 甘油三酯編號14354)測定這樣得到的血清中的甘油三酸酯濃度。用100  $\mu$  l試驗試劑在96孔的板上處理100  $\mu$  l血清，並在室溫下培養10分鐘。然後用自動讀板儀(SLT Spectra)測定在492nm波長處的光密度。用生理鹽水稀釋具有過高甘油三酸酯濃度的血清樣品。用測定標準曲線的儀器平行測定樣品中所含的甘油三酸酯濃度。在這種方法中，試驗物質或者是在洗滌劑給藥之前立即靜脈內給藥或是在開始失去知覺之前口服或皮下給藥。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

## 五、發明說明 ( 18 )

實施例號	ED <sub>50</sub> [mg/kg] p.o.
2	10-15
5	3-6
7	10-20

## 3. 在體內(鼠)腸的甘油三酸酯吸收的抑制

把要研究它們的在體內甘油三酸酯吸收抑制作用的物質給體重在170-230g的雄性Wistav鼠口服給藥。爲此，在試驗物質給藥前18小時，把動物分組，每組6個，然後排出它們的食物。任何動物都可喝到飲用水。對照組動物得到黃耆膠水懸浮液或含橄欖油的黃耆膠懸浮液。該黃耆膠-橄欖油懸浮液是用Ultra-Turrax製得的。在物質給藥之前，把要研究的這些物質直接懸浮在合適的同樣用Ultra-Turrax製得的黃耆膠-橄欖油懸浮液中。

爲了測定基本的血清甘油三酸酯含量，在胃管使用前，通過眶後靜脈網狀組織的穿刺從每一個鼠取血。然後用胃管把黃耆膠懸浮液、沒有物質的黃耆膠-橄欖油懸浮液(對照動物)或懸浮在合適的黃耆膠-橄欖油懸浮液中的物質給藥到禁食的動物。一般的在胃管使用後1, 2和3小時另外取血，來測定飯後血清甘油三酸酯升高的情況。

把血樣離心分離，回收血清後使用EPOS分析儀5060 (Eppendorf Geratebau, Netheler & Hinz GmbH, Hamburg) 光度測定甘油三酸酯。用標準的商業UV試驗全酶進行甘

## 五、發明說明 ( 19 )

油三酸酯的測定。

通過從每一動物的相應的飯後的甘油三酸酯濃度 ( 給藥後 1, 2 和 3 小時 ) 減去每一動物的甘油三酸酯的起始值來測定飯後的血清甘油三酸酯的升高情況。

把各組按時 ( 1, 2 和 3 小時 ) 在每一點的差額 ( 以 mmol/l 計 ) 平均, 並把該物質處理的動物的血清甘油三酸酯升高 (  $\Delta TG$  ) 的平均值與僅使用黃耆膠-油懸浮液的動物進行比較。

也計算僅使用黃耆膠的對照動物的血清甘油三酸酯的變化情況。按如下所述測定按時 ( 1, 2 和 3 小時 ) 在每一點的該物質的效果並以用油對照的  $\Delta\%$  表示。

$$\Delta\% \text{甘油三酸酯升高} = \frac{\Delta TG_{\text{物質}} - \Delta TG_{\text{黃耆膠對照}}}{\Delta TG_{\text{用油}} - \Delta TG_{\text{黃耆膠對照}}} \times 100$$

在禁食鼠的血清中加入甘油三酸酯後 2 小時每 kg 體重口服 10mg 試驗物質對甘油三酸酯提高 (  $\Delta\%$  ) 的影響。相對於黃耆膠對照動物的血清甘油三酸酯的量, 加入脂肪的對照動物的血清甘油三酸酯升高相應於 100%, n=每組 6 只動物。

## 五、發明說明 ( 20 )

	血清甘油三酸酯增加% (飯後2小時)
使用甘油三酸酯	100
黃耆膠對照	0
每kg體重口服10mg物質	
實施例10	34
實施例66	67
實施例54	54
實施例71	18
實施例5	-16
實施例20	35

在初始檢查均勻性的變化之後用Student試驗進行統計評價。

與未處理的對照組比較，按時在一點統計地明顯地( $P < 0.05$ )減少飯後血清甘油三酸酯升高至少30%的物質被議為是藥理活性物質。

## 4. 在體內(鼠)VLDL分泌的抑制

在鼠中同樣測定試驗物質對VLDL分泌的作用。為此，把溶於生理鹽水溶液中的500mg/kg體重(2.5mg/kg)的Triton WR-1339靜脈給藥到鼠的尾靜脈中。Triton WR-1339抑制脂蛋白脂肪酶，因此，通過抑制VLDL分解代謝導致甘油三酸酯和膽固醇量的增加。這樣的增加可被用作VLDL分泌速

A7  
87年4月13日 修正  
補充

## 五、發明說明(21)

度的度量。

在洗滌劑給藥之前和之後1和2小時，通過睪後靜脈網狀組織的穿刺從實驗動物取血。在室溫下培養該血1小時以便凝塊，通過在10,000g離心分離20秒得到血清。然後用標準商業偶合酶試驗(Sigma Diagnostics®，339號)在540nm波長處光度測定甘油三酸酯。用與偶合酶試驗相同的儀器(Boehring Mannheim®，1442350號)在546nm波長處測量。把甘油三酸酯或膽固醇濃度超過這些方法的測量範圍的樣品用生理鹽水溶液稀釋。用標準系列測定儀器平行測定各個血清濃度。在Triton注射之後立即口服、靜脈內或皮下給藥試驗物質。

本發明還涉及把通式(I)的環烷並吡啶和環烷並氮雜吡啶衍生物與葡糖苷酶和/或澱粉酶抑制劑混合來治療家族性脂類過高、肥胖症和糖尿病。在本發明的範圍內，葡糖苷酶和/或澱粉酶抑制劑是，例如阿卡波糖、脂解素、Voglibase、米格列醇、乙格列酯、MDL 25637、Camigliabase (MDL 73945)、澱粉酶抑肽、AI-3688、Trestatin、pradimilin-Q和salbostatin。

優選的是把阿卡波糖、米格列醇、乙格列酯或Voglibase與根據本發明的通式(I)的上述化合物中的一種混合。

可以用公知的方法用惰性、無毒、藥物適用的賦形劑或溶劑把這些新的活性化合物轉化成常用的製劑，例如片劑、包衣片劑、丸劑、顆粒劑、氣霧劑、糖漿劑、乳液、懸浮劑和溶液。在這種情況下，這些治療的活性化合物在每種

## 五、發明說明 ( 22 )

情況下應該存在的濃度約為總混合物重的0.5-90%，即足以達到指定的劑量範圍的量。

例如通過用溶劑和／或賦形劑，如果合適的話用乳化劑和／或分散劑來分散活性化合物來製備這些製劑，也可以例如用水作稀釋劑，用有機溶劑作輔助溶劑。

用慣用的方法給藥，優選的是口服或腸胃外給藥，特別是經舌或靜脈內給藥。

在腸胃外給藥的情況下，通過使用合適的液體媒介物，可以用該活性化合物的溶液。

一般的，已經證明有利的是，在靜脈給藥的情況下給藥量約為0.001-1mg/g體重，優選約0.01-0.5mg/kg體重，以達到有效結果，在口服給藥的情況下，劑量約為0.01-20mg/kg體重，優選0.1-10mg/kg體重。

儘管如此，可按要求任意地改變上述的量，即其取決於體重或給藥途徑的類型，每個人對藥物的情況，其製劑的方式和給藥的時間和間隔。因此，在某些情況下，可以適當的使用低於上述的最小量，而在其他情況下，必須超過所述的上限量。在大量給藥的情況下，可以適當的把這些劑量在一天內分成幾次單個的劑量。

異構體類型的定義：

4 dia =在分子中兩個對稱中心情況下4種可能的非對映體的混合物，

dia A =有較大的 $R_f$ 值的非對映體，

dia B =有較小的 $R_f$ 值的非對映體，



## 五、發明說明 ( 23 )

ent =對映體，

2 ent dia=兩種對映體的純的非對映體的混合物，

ent dia A=有較大 $R_f$ 值的對映體的純的非對映體，

ent dia B=有較大 $R_f$ 值的對映體的純的非對映體，

R =R 對映體，

rac =外消旋物，

rac dia A=有較大 $R_f$ 值的外消旋非對映體，

rac dia B=有較小 $R_f$ 值的外消旋非對映體，

S =S 對映體，

所用的縮寫：

Ac =乙酰基，

Bn =苄基，

Bz =苯甲酰基，

iB =異丁基，

nBu =正丁基，

sBu =第二丁基，

tBu =第三丁基，

DDQ =2, 3-二氧-5, 6-二氧基-1, 4-苯醌

cDeC =環癸基

DMF =N, N-二甲基甲酰胺

DMSO =二甲基亞砜

cDodec =環十二烷基

Et =乙基

cHept =環庚基

## 五、發明說明 ( 24 )

cHex	=環己基
HOBT	=1-羥基-1H-苯並三唑
Me	=甲基
MeS	=甲硫基
cNon	=環壬基
cOct	=環辛基
cPent	=環戊基
nPent	=正戊基
Pn	=苯基
cPr	=環丙基
nPr	=正丙基
iPr	=異丙基
THF	=四氫呋喃
TMS	=四甲基矽烷
pToI	=對甲苯基
pToS	=對甲苯磺基
cUndec	=環十一烷基

溶劑	符號
二氯甲烷：甲醇=20:1	A
二氯甲烷：甲醇=50:1	B
二氯甲烷：乙醇=20:1	C
二氯甲烷：乙醇=50:1	D
石油醚：乙醇乙酯=1:1	E
二氯甲烷：甲醇：乙酸=90:10:2	F

## 五、發明說明(25)

石油醚：乙酸乙酯=2:1	G
石油醚：乙酸乙酯=10:1	H
甲苯	I
甲苯：乙酸乙酯=1:1	K
石油醚：乙酸乙酯=5:1	L
二氯甲烷	M
石油醚：乙酸乙酯=20:1	N
二氯甲烷：甲醇=10:1	O
環己烷：乙酸乙酯=1:1	P
甲苯：乙酸乙酯=9:1	Q
甲苯：乙酸乙酯=8:1	R
石油醚：乙酸乙酯=1:2	S
二氯甲烷：乙醇=5:1	T
二氯甲烷：乙醇=10:1	U

## TLC流動相BABA的製備方法

將87.9ml含水0.06667mol磷酸二氫鉀溶液和12.1ml含水0.06667mol磷酸氫二鈉溶液混合。把以這種方法製備的60ml溶液與200ml乙酸正丁酯、36<sup>ml</sup>正丁醇和100ml冰醋酸一起搖混並除去水相。有機相是流動相BABA。

起始化合物

## 實施例 I

1-烯丙氧基-2-氯甲基苯

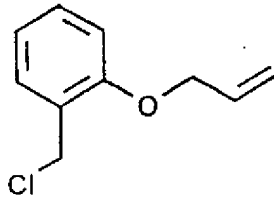
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

錄

## 五、發明說明(26)



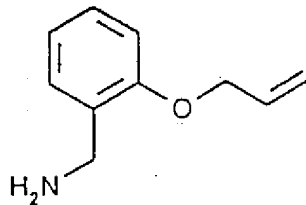
在0°C，在110ml二氯甲烷中用11.6ml(84mmol)三乙胺處理11.5g(70mmol)1-烯丙氧基-2-經基甲基-苯，然後與5.4ml(70mmol)甲磺醯氯慢慢反應，4小時後，用水將混合物萃取幾次，有機相用硫酸鎂乾燥並蒸發。在高真空下除去殘留溶劑。

收率：8.5g

$R_f = 0.23$  (二氯甲烷：乙醇=20:1)

## 實施例 II

(2-烯丙氧基-苄基)胺



將3.0g (16.4mmol)由實施例 I 得到的化合物在250ml飽和甲醇氨溶液中回流加熱17小時，真空蒸發反應混合物。將殘餘物溶於甲醇，然後將得到的混合物再次蒸發；這個過程重複幾次。將粗產物溶於二氯甲烷中並用水萃取幾次。將含水相深度蒸發，得到一種油，靜置其結晶。

收率：0.454g (粗產物)

該產物不需進一步純化可進一步反應。

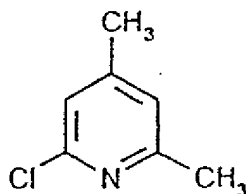
87.4.13修正  
年 月 日 補充

## 五、發明說明(27)

 $R_f = 0.41$  (流動相: BABA)

## 實施例 III

6-氯-2, 4-盧別啉



爲了製備標題化合物[US 3632807]，將600g (4.91mol) 6-氨基-2, 4-盧別啉溶於2L甲醇中，得到的溶液在約0°C下用氯化氫氣體飽和，然後在內部溫度10°C以下滴加(約2.5小時) 1.3071 (9.82mol)亞硝酸異戊酯，將混合物在這種狀態下放置15小時，同時升溫至室溫(約25°C)。真空下深度脫除溶液中的溶劑，然後與3l二氯甲烷和1.5 L水混合，並在冷卻(<20°C)的同時用濃的氨水溶液將pH調至9.5。用硫酸鈉乾燥分離出的有機相，先在旋轉蒸發器中真空濃縮，然後通過維格羅分餾柱餾：

餾分1) B.P.=47-49°C (12mmHg), 603g

餾分2) P.P.=82-85°C (12mmHg), 612g (約88%粗產物)

 $R_f = 0.39$  (石油醚: 乙酸乙酯=10:1)

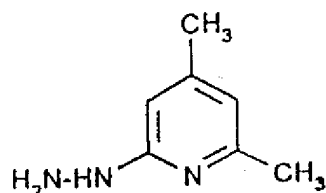
$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz, TMS):  $\delta = 2.28$  (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 6.88 (s, 1H), 6.96 (s, 1H) ppm.

該粗產物可含有少量6-甲氧基-2, 4-盧別啉，它不需進一步純化就可進一步反應。

## 實施例 IV

## 五、發明說明(28)

6-胥基-2, 4-盧剔啖 (4, 6-二甲基-2-胥基-吡啖)



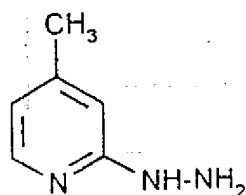
將580g (4.10mol)實施例Ⅲ的化合物溶於800ml二甘醇中，所得溶液在約140°C的浴溫下與1050ml水合胥攪拌48小時。將冷卻的混合物倒入4.5L醚和4.5L水中，用二氯甲烷萃取有機相兩次，每次用2.31二氯甲烷。合併的有機相用硫酸鈉乾燥並真空蒸發。得到784g含溶劑的粗產物，該粗產物不需處理就可進一步反應。

 $R_f = 0.37$  (二氯甲烷：甲醇 = 10：1)

<sup>1</sup>H-NMR (d<sub>6</sub>-DMSO, 250 MHz, TMS):  $\delta$  = 2.13 (S, 3H), 2.22 (S, 3H), 4.02 (S, 2H), 6.26 (S, 1H), 6.35 (S, 1H), 7.11 (S, 1H), ppm.

## 實施例V

2-胥基-4-甲基吡啖

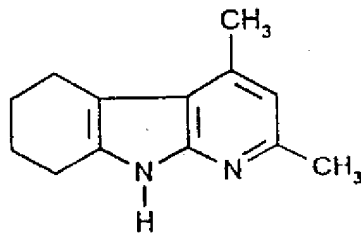


用類似於實施例Ⅳ的方法，由2-胥-4-甲基吡啖製備2-胥基-4-甲基吡啖。

 $R_f = 0.06$  (二氯甲烷：甲醇 = 10：1)

## 五、發明說明 (29)

## 實施例VI

2, 4-二甲基-5, 6, 7, 8-四氫- $\alpha$ -吡啶

在室溫 (約25°C) 下，將78g (至多0.49mol) 由實施例IV得到的粗化合物與59ml (0.5mol) 環己酮反應，於是內部溫度升高。2小時後，原料消失 (用TLC檢測；二氯甲烷：甲醇=10：1)。將混合物溶於40ml二甘醇中並在回流下反應，蒸餾 (脫水器) 除去沸點低於溶劑的成分 (例如反應的水和過量的環己酮)。3小時後，中間產物脛消失 (TLC檢測；石油醚：乙酸乙酯=1：1)；將反應混合物冷卻至室溫，然後與丙酮一起攪拌。用空吸法過濾出產生的沉澱物，用丙酮洗滌並真空乾燥 (34.4g)。大量無溶劑的母液再用丙酮處理，又得到9.3g產物 (三步的總收率：43.7g/0.22mol/47%)。

M.P. : 248°C (未修正的)

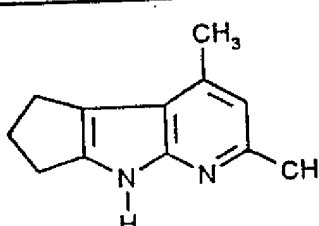
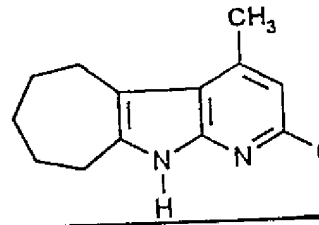
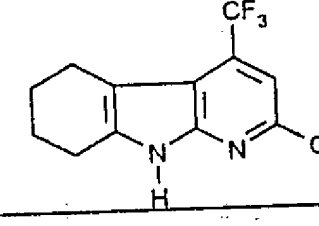
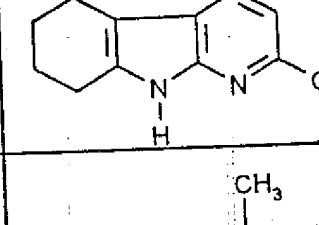
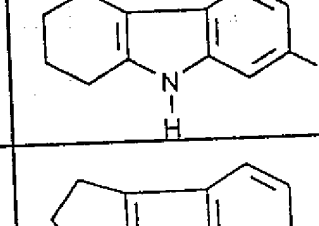
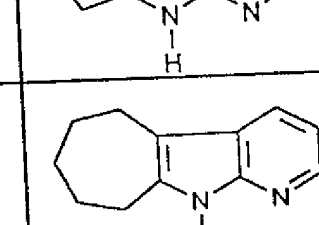
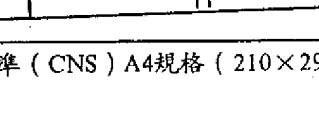
 $R_f = 0.41$  (二氯甲烷：甲醇：20：1)

$^1\text{H-NMR}$  ( $d_6$ -DMSO, 200-MHz, TMS) :  $\delta = 1.78$  (M, 4H), 2.40 (S, 3H), 2.48 (S, 3H), 2.64 (M, 2H), 2.82 (M, 2H), 6.57 (S, 1H), 10.84 (S, 1H) ppm.

按照類似於實施例VI的方法製備表I的化合物。

## 五、發明說明(30)

表 I:

實施例號		R <sub>f</sub> (溶劑)	原料 (胍)
VII		0.59 (A)	實施例IV
VIII		0.36 (E)	實施例IV
IX		0.45 (G)	
X		0.46 (E)	
XI		0.06 (L)	
XII		0.41 (E)	
XIII		0.40 (E)	

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

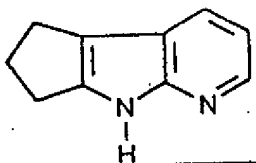
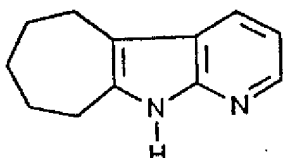
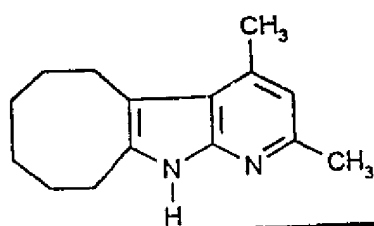
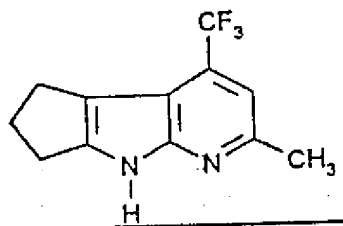
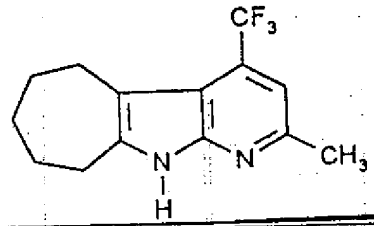
裝

訂

線



## 五、發明說明(31)

實施例號		R <sub>f</sub> (溶劑)	原料(胍)
XIV		0.59 (O)	
XV		0.34 (E)	
XVI		0.42 (E)	
XVII		0.59 (G)	
XVIII		0.85 (G)	

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

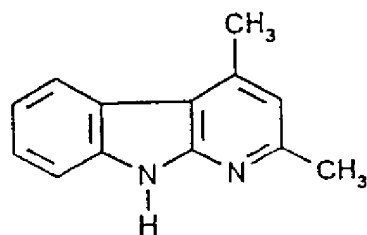
裝

訂

錄

## 五、發明說明 ( 32 )

## 實施例XIX

2, 4-二甲基- $\alpha$ -吡啶

在700ml二甘醇中，在52g鈀（5%載於碳上）存在下，100g(499mmol)實施例VI得到的化合物在回流條件下與164ml(1mol)富馬酸二己酯反應。在高的內溫下蒸餾出少量的乙醇（如果需要，使用脫水器）。約8小時後，原料已消失（TLC檢測；石油醚：乙酸乙酯=1:1，在碘箱中檢測）。冷卻的混合物用3L丙酮處理，然後煮沸，用空吸法通過澄清過濾器(Seitz)熱過濾，用1L熱丙酮洗滌。冷卻沉澱物，然後用空吸法過濾，用冷丙酮洗滌並真空乾燥得到收率為58.3g的產物。真空除去母液中的大部分丙酮，按如上方法處理沉積的沉澱物(9.4g)。將濾液再次脫除丙酮；然後加入正戊烷，產物再沉澱一次(3.1g/處理見上)；總收率72%。

M.P. 220-221°C (未修正的)

$R_f = 0.47$  (石油醚：乙酸乙酯=1:1)

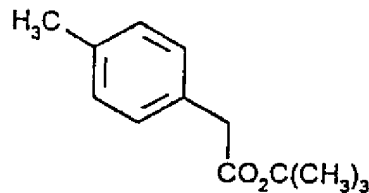
$^1\text{H-NMR}$  ( $d_6$ -DMSO, 200 MHz, TMS):  $\delta = 2.54$  (S, 3H), 2.75 (S, 3H), 6.89 (S, 1H), 7.20 (M, 1H), 7.40 (M, 1H), 7.48 (DD, 1H), 8.05 (DD, 1H), 11.61 (S, 1H)

## 五、發明說明 ( 33 )

ppm.

## 實施例XX

## 4-甲基苯基乙酸第三丁酯



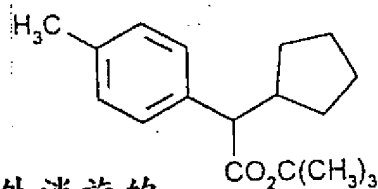
將450g(3mol) 4-甲基苯基乙酸(Aldrich), 1.131 (12 mol)第三丁醇和90g (0.74mol) 4 (N, N-二甲基胺基)吡啶溶於2L二氯甲烷中, 然後加入680g(3.3mol)二環己基碳化二亞胺, 再溶於400ml二氯甲烷中, 在25°C下攪拌混合物20小時, 用空吸法過濾出沉澱出的脬, 並用200ml二氯甲烷洗滌, 將有機相洗滌兩次, 每次用500ml 2M鹽酸和水洗滌, 濃縮和蒸餾有機相。

收率: 408g (66%理論值)

沸點: 73-78°C / 0.2mm

## 實施例XXI

## 2-環戊基-2-(4-甲基苯基)乙酸第三丁酯



外消旋的

在0°C下先將33.5g(0.3mol)第三丁醇鉀加入到100ml無水DMF中, 然後逐滴加入在250ml無水DMF中的51.6g(0.25

## 五、發明說明 ( 34 )

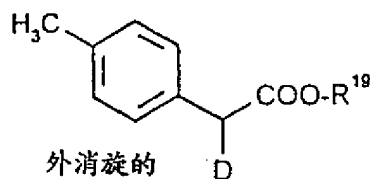
mol)由實施例XX得到的化合物的溶液。在0°C下攪拌混合物30分鐘然後在5-15°C下逐滴中入在150ml無水DMF中的32.2ml(0.3mol)環戊基溴，在25°C下攪拌混合物20小時。濃縮後將殘餘物分配於水和乙醚之間，乙醚相用硫酸鈉乾燥並濃縮，結晶出產物。

收率：67g (97.5%，理論值)

凝固點：51-53°C

用類似於實施例XXI的方法製備表II的化合物：

表 II：

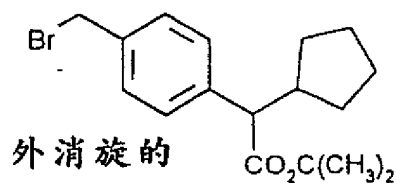


實施例號	D	R <sup>19</sup>	R <sub>f</sub> (溶劑)	原料*
XXII	cHex	tBu	0.71 (I)	實施例XX
XXIII	cHept	tBu	0.32 (I)	實施例XX
XXIV	iPr	CH <sub>3</sub>	0.86 (Q)	sigma
XXV	iBu	tBu	0.84 (R)	實施例XX
XXVI	cPent	CH <sub>3</sub>	0.59 (H)	sigma
XXVII	cHept	CH <sub>3</sub>	0.57 (I)	sigma

## 五、發明說明 ( 35 )

## 實施例XXVIII

## 2-(4-溴甲基-苯基)-2-環戊基-乙酸第三丁酯



將27.4g(0.1mol)的實施例XXI得到的化合物溶於200ml四氯甲烷中，並將溶液加熱至沸騰，加入0.82g偶氮二異丁腈之後，分批加入18.7g(0.105mol) N-溴琥珀醯亞胺，然後將混合物加熱回流1小時，冷卻至0°C，過濾出琥珀醯亞胺，濃縮濾液後產物沉澱。產物用石油醚(40/60)洗滌並乾燥。

收率：20g (57%，理論值)

M.P. : 73-76°C

用類似於實施例XXVIII的方法製備表III的化合物：

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

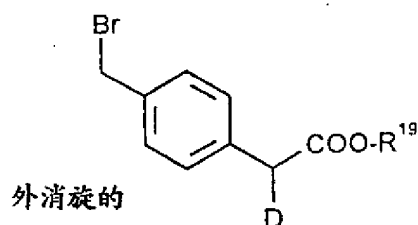
裝

訂

線

## 五、發明說明 ( 36 )

表 III :



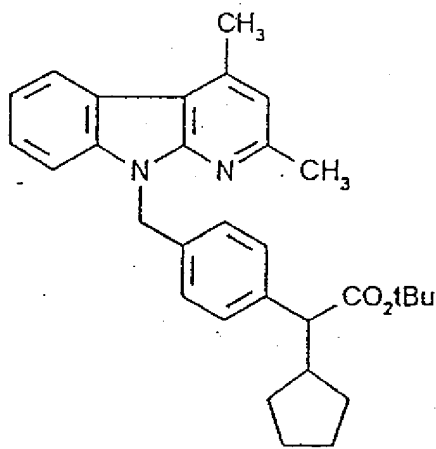
實施例號	D	R <sup>19</sup>	R <sub>r</sub> (溶劑)	原料(由實施例No.合成)
XXIX	cHex	tBu	0.58 (H)	實施例 XXII
XXX	cHept	tBu	0.84 (M)	實施例 XXIII
XXXI	iPr	CH <sub>3</sub>	0.78 (M)	實施例 XXIV
XXXII	iBu	tBu	0.86 (M)	實施例 XXV
XXXIII	cPent	CH <sub>3</sub>	0.63 (H)	實施例 XXVI
XXXIV	cHept	CH <sub>3</sub>	0.59 (I)	實施例 XXVII

## 實施例 XXXV

2(R, S)-2-環戊基-2-[4-(2, 4-二甲基- $\alpha$ -咪啉-9-基)甲基]苯基乙酸第三丁酯

87.4.13修正  
B7補充

## 五、發明說明(37)



在25°C下將73.6g(375mmol)由實施例XIX得到的化合物與在700ml無水N,N-二甲基甲醯胺中的42.13g(375mmol)第三丁醇鉀反應30分鐘，然後用溶於680ml無水N,N-二甲基甲醯胺中的161.7g(375mmol)由實施例XXVIII得到的化合物處理該混合物。1小時後該反應完成(TLC檢測，石油醚：乙酸乙酯=10:1)。為了對混合物處理，加入2l緩衝溶液(PH=4/Merok)和2L水，過濾出沉積的沉澱物，用水洗滌，再迅速過濾出沉澱物。然後依次用石油醚和甲醇攪拌中等濕度的固體，用空吸法過濾出固體，用五氧化二磷真空乾燥得到139.8g(298mmol/79%)產物。

M.P. : 160-161°C (未修正的)

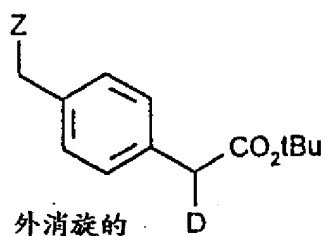
R<sub>f</sub> = 0.39 (石油醚：乙酸乙酯：10:1)

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 250 MHz, TMS): δ = 0.91 (M, 1H), 1.18-1.68 (M, 6H), 1.87 (M, 1H), 1.47 (S, 9H), 2.42 (M, 1H), 2.66 (S, 3H), 2.83 (S, 3H), 3.09 (D, 1H), 5.67 (S, 2H), 6.88 (S, 1H), 7.13-7.41 (M, 7H), 8.09 (D, 1H) ppm.

用類似於實施例XXXV的方法製備表IV和V的化合物。

## 五、發明說明(38)

表 IV



實施例號	Z	D	R <sub>f</sub> (溶劑)	原料(由實施例No.合成)
XXXVI		cPent	0.28 (H)	苄基溴： 實施例XXVII 雜環：實施例VI
XXXVII		cHept	0.47 (H)	苄基溴： 實施例XXX 雜環：實施例XIX
XXVIII		cHept	0.54 (L)	苄基溴： 實施例XXX 雜環：實施例XII
XXXIX		cHept	0.27 (H)	苄基溴： 實施例XXX 雜環：實施例VI
XL		cPent	0.59 (D)	苄基溴： 實施例XXVIII 雜環：實施例VI

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

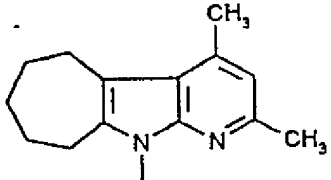
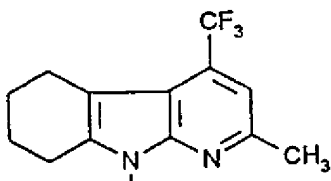
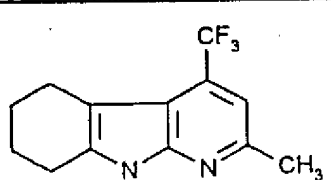
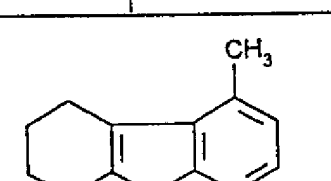
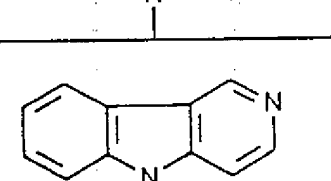
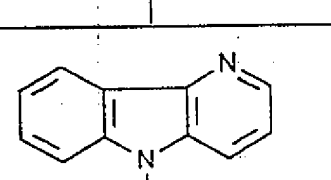
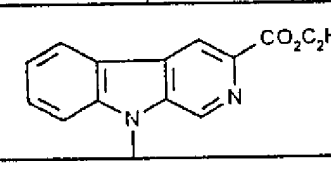
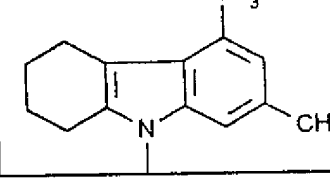
裝

訂

線



五、發明說明 ( 39 )

實施例號	Z	D	R <sub>1</sub> (溶劑)	原料(由實施例No.合成)
XL I		cHept	0.29 (H)	苄基溴： 實施例XXX 雜環：實施例VII
XL II		cPent	0.70 (M)	苄基溴： 實施例XXVIII 雜環：實施例IX
XL III		cHept	0.36 (H)	苄基溴： 實施例XXX 雜環：實施例IX
XL IV		cHept	0.48 (L)	苄基溴： 實施例XXX
XL V		cPent	0.49 (C)	苄基溴： 實施例XXVIII
XL VI		cPent	0.51 (C)	苄基溴： 實施例XXVIII
XL VII		cPent	0.54 (C)	苄基溴： 實施例XXVIII
XL VIII		cPent	0.37 (N)	苄基溴： 實施例XXVIII 雜環：實施例XI

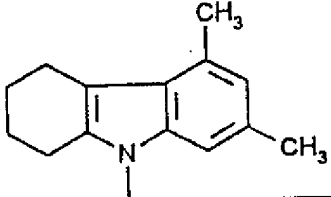
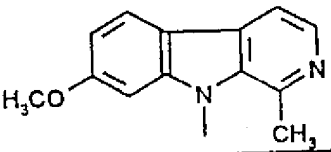
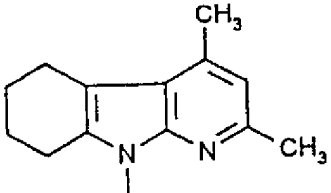
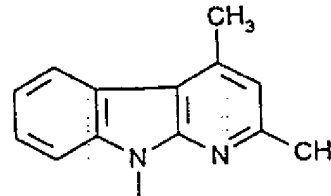
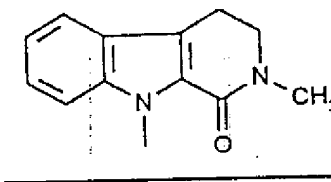
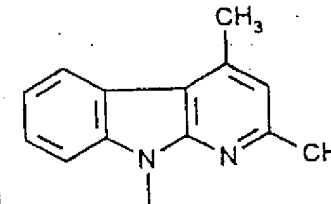
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

## 五、發明說明(40)

實施例號	Z	D	R <sub>f</sub> (溶劑)	原料(由實施例No.合成)
II		cHept	0.56 (H)	苄基溴： 實施例XXX 雜環：實施例XI
L		cPent	0.57 (C)	苄基溴： 實施例XXVIII
LI		cHex	0.35 (H)	苄基溴： 實施例XXIX 雜環：實施例VI
LII		cHex	0.57 (B)	苄基溴： 實施例XXIX 雜環：實施例XIX
LIII		cPent	M.p. = 189-190° C	苄基溴：實施例XXVIII 雜環：a)C. Herdeis等 人 雜環22, 2277 (1984)
LIV		iBu	0.49 (M) M.p.: 142°C MS (Cl/NH <sub>3</sub> ) 457 (100%)	苄基溴： c)實施例XXXII 雜環：c)實施例XIX

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

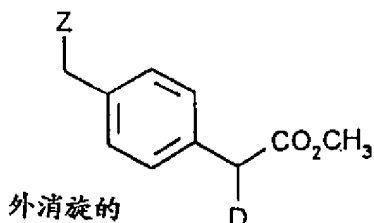
裝

訂

線

五、發明說明(41)

表 V:



實施例號	Z	D	R <sub>f</sub> (溶劑) MS/Mp.	原料(由實施例No.合成)
LV		iPr	0.39 (M) M.p.=159°C MS (Cl/NH <sub>3</sub> ): 401 (100%)	苄基溴: 實施例XXXIII 雜環: 實施例XIX
LVI		cPent	0.76 (B)	苄基溴: 實施例XXVIII 雜環: 實施例XIX
LVII		cHept	0.26 (H)	苄基溴: 實施例XXXIV 雜環: 實施例VI
LVIII		cHept	0.64 (K)	苄基溴: 實施例XXXIV
LIX		cHept	0.29 (H)	苄基溴: 實施例XXXIV 雜環: 實施例X
LX		cHept	0.30 (H)	苄基溴: 實施例XXXIV 雜環: 實施例XIX

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

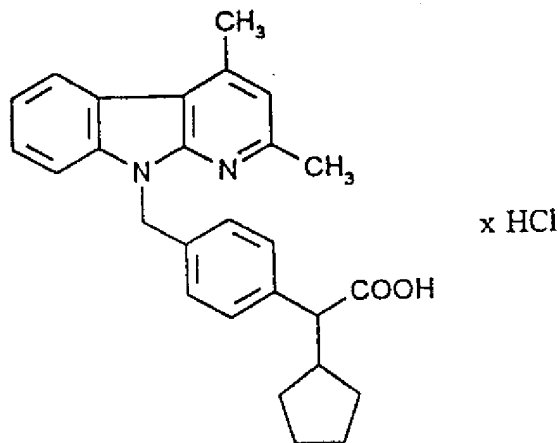
訂

線

## 五、發明說明(42)

## 實施例LXI

2(R, S)-2-環戊基-2-[4-(2,4-二甲基- $\alpha$ -吡啶-9-基)甲基]苯基乙酸氫化物



將139.8g(298mmol)實施例XXXV得到的化合物溶於1L 1,4-二噁烷中，在70°C下該溶液與240ml濃鹽酸(37%濃度)一起攪拌3小時。反應完成後(TLC檢測；石油醚：乙酸乙酯=10:1)，將混合物冷卻至約15°C，然後分批倒入5L水中。用2M氫氧化鈉水溶液調節溶pH值至2.8，用空吸法通過氏濾器過濾出得到的沉澱物，用水洗滌沉澱物直到洗滌水的pH值大於4，迅速過濾出的固體用1L石油醚(沸程60-80°C)攪拌，用空吸法再次過濾出固體並在真空下用五氧化二磷乾燥。

收率：130.3g (290mmol/97%)

M.P.：260-262°C (未修正的)

R<sub>f</sub> = 0.51 (二氯甲烷：乙醇=20:1)

## 五、發明說明(43)

$^1\text{H-NMR}$  ( $d_6$ -DMSO, 200 MHz, TMS):  $\delta$  = 0.88 (M, 1H), 1.09-1.67 (M, 6H), 1.79 (M, 1H), 2.38 (M, 1H), 2.68 (S, 3H), 2.84 (S, 3H), 3.16 (D, 1H), 4.7-5.9 (1H), 5.80 (S, 2H), 7.12-7.26 (M, 5H), 7.32 (M, 1H), 7.49 (M, 1H), 7.59 (D, 1H), 8.17 (D, 1H) ppm.

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

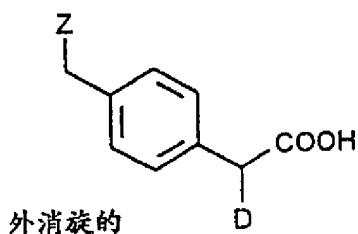
裝

訂

線

五、發明說明(44)

表 VI:



實施例號	Z	D	R <sub>1</sub> (溶劑)	原料(由實施例No.合成)
LXII		cPent	0.37 (A)	實施例 XXXVI
LXIII		cHept	0.23 (G)	實施例 XXXVII
LXIV		cHept	0.30 (E)	實施例 XXXVIII

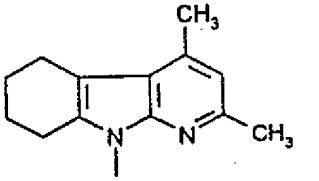
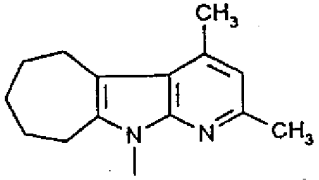
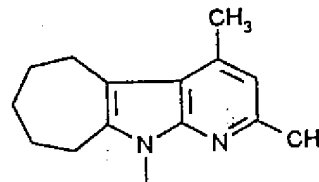
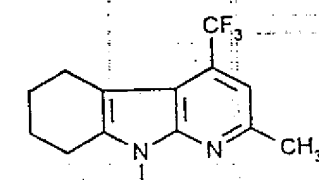
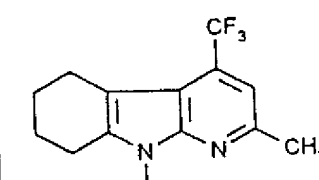
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (45)

實施例號	Z	D	R <sub>1</sub> (溶劑)	原料(由實施例No.合成)
LXV		cHept	0.27 (D)	實施例 XXXIX
LXVI		cPent	0.37 (C)	實施例 XL
LXVII		cHept	0.15 (C)	實施例 XLI
LXVIII		cPent	0.43 (A)	實施例 XLII
LXIX		cHept	0.27 (C)	實施例 XLIII

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

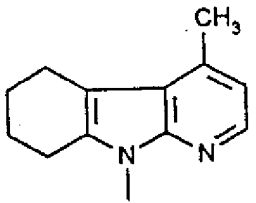
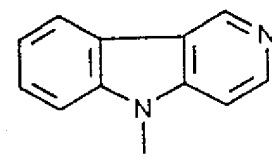
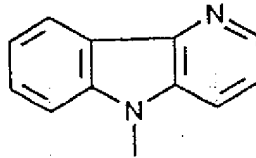
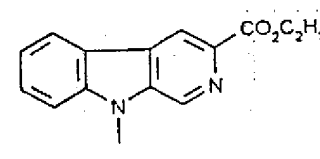
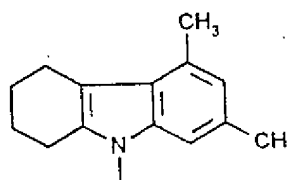
裝

訂

線

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

## 五、發明說明(46)

實施例號	Z	D	R <sub>1</sub> (溶劑)	原料(由實施例No.合成)
LXX		cHept	0.17 (E)	實施例 XLIV
LXXI		cPent	0.07 (C)	實施例 XLV
LXXII		cPent	0.26 (C)	實施例 XLVI
LXXIII		cPent	0.39 (C)	實施例 XLVII
LXXIV		cPent	0.46 (C)	實施例 XLVIII

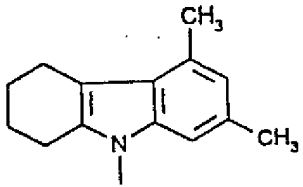
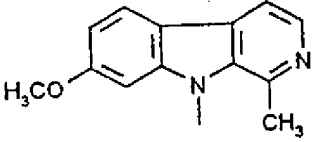
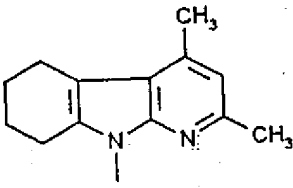
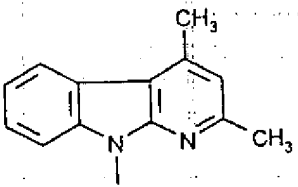
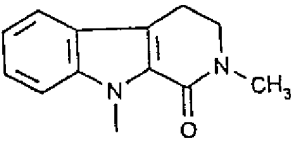
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂



## 五、發明說明(47)

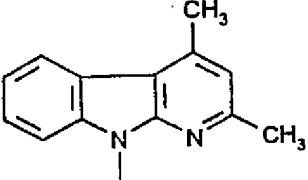
實施例號	Z	D	R <sub>1</sub> (溶劑)	原料(由實施例No.合成)
LXXV		cHept	0.68 (E)	實施例 IL
LXXVI		cPent	0.44 (C)	實施例 L
LXXVII		cHex	0.44 (C)	實施例 LI
LXXVIII		cHex	0.55 (C)	實施例 LII
LXXIX		cPent	M.p. = 204-205°C	實施例 LIII

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

## 五、發明說明(48)

實施例號	Z	D	R <sub>1</sub> (溶劑)	原料(由實施例No.合成)
LXXX		iBu	0.36 (A) Mp.:156°C MS(FAB): 401 (100%) 154 (90%)	實施例 LIV

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

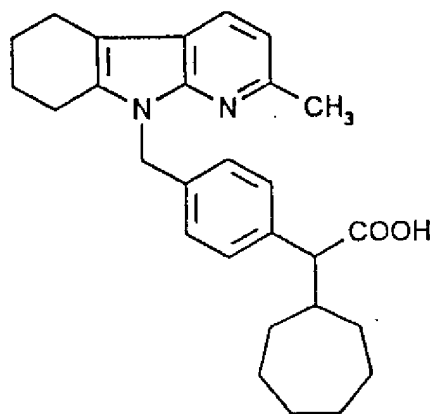
裝

訂

## 五、發明說明(49)

## 實施例LXXXI

2(R, S)-2-[4-(2-甲基-5, 6, 7, 8-四氫- $\alpha$ -吡啉-9-基)-甲基-苯基]-2-環庚基乙酸



1.5g(3.37mmol)由實施例LIX得到的化合物與20ml的1M 甲醇氫氧化鈉溶液反應48小時，然後加入水，蒸發甲醇組分。鹼性的含水相用醚萃取幾次，真空除去殘餘的有機溶劑，在0°-5°C下用含水的1M鹽酸調節溶液pH值至約2。用空吸法過濾出該過程中沉澱出的沉澱物，用水充分洗滌沉澱物並在高真空度下用五氧化二磷乾燥。

收率：1.18g

用氫氧化鉀代替氫氧化鈉並加入1, 4, 7, 10, 13, 16-六氧雜環十八烷可以加速上述反應。

$R_f = 0.39$  (石油醚：乙酸乙酯=2:1)

用類似於實施例LXXXI的方法製備表VII的化合物：

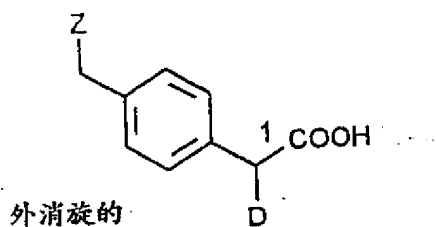
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

## 五、發明說明(50)

表 VII:



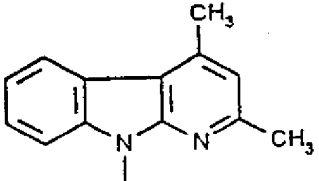
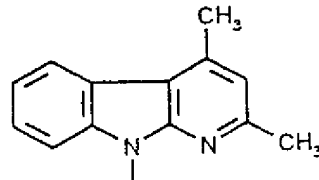
實施例號	Z	D	I	R <sub>1</sub> (溶劑) MS/Mp	原料(由 實施例 No.合成)
LXXXII Method I		iPr	rac	0.28 (A) Mp.=225°C MS(FAB): 387 (100%) 154 (80%)	實施例 LV
LXXXIII		cHept	rac	0.05 (L)	實施例 LVII
LXXXIV		cHept	rac	0.11 (K)	實施例 LVIII

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

## 五、發明說明(51)

實施例號	Z	D	1	R <sub>f</sub> (溶劑) MS/Mp	原料(由 實施例 No.合成)
LXXXVI		cHept	rac	0.23 (G)	實施例 LX
LXXXVI		cPent	rac	0.51 (C)	實施例 LVI

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

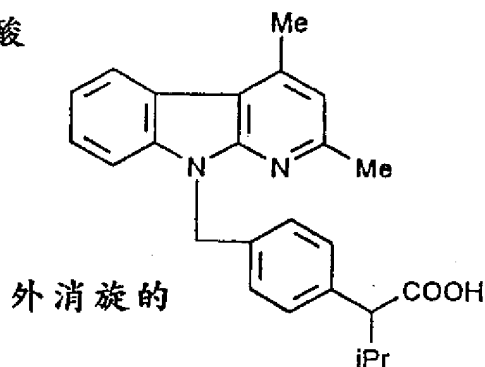
裝

訂

## 五、發明說明(52)

實施例LXXXII的化合物也可用下面的方法2製備

2-[4-(2,4-甲基- $\alpha$ -吡啉-9-基)-甲基-苯基]-2-(丙-2-基)乙酸



1.11g (2.77mmol)實施例LV得到的化合物在45ml甲醇和3ml 2M氫氧化鈉水溶液中煮沸回流18小時，根據TLC(二氯甲烷：甲醇=20:1)檢測，當反應未完成時，加入30ml四氫呋喃和另外的3ml 2M氫氧化鈉水溶液，得到透明的溶液。煮沸回流4小時後反應完成(TLC檢測，見上)。冷卻混合物，用水稀釋並用2M鹽酸水溶液中中和，用空吸法過濾出該過程產生的沉澱物，用水洗滌並在真空下用五氧化二磷乾燥。

收率：0.597g

M.P.：225°C

R<sub>f</sub> = 0.28 (二氯甲烷：甲醇=20:1)

用類似於實施例XXXV的方法製備表VII的化合物：

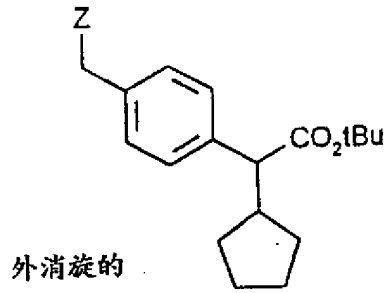
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 ( 53 )

表 VIII:



實施例號	-Z	Mp. (°C)	原料*
LXXXVII		164-165	
LXXXVIII		201-202	

\* 實施例XXVIII用做苄基溴

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

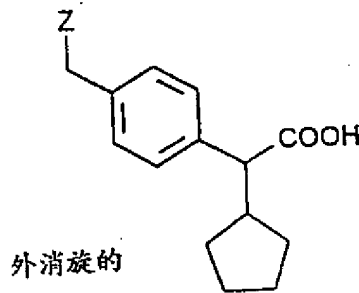
訂

訂

五、發明說明 ( 54 )

用類似於實施例LXI的方法製備表IX的化合物：

表 IX：



實施例號	-Z	Mp. (°C)	來自實施例No. 的原料
LXXXIX		262-263	LXXXVII
XC		279-280	LXXXVIII

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

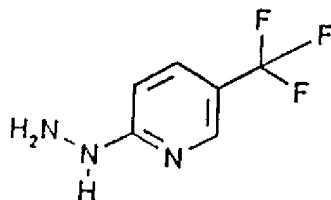
訂



## 五、發明說明(55)

## 實施例XCI

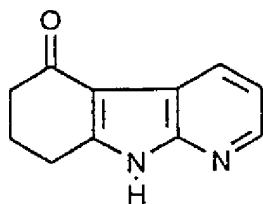
## 2-胍基-5-三氟甲基吡啶



按照類似於實施例IV的方法，由2-氯-5-三氟甲基吡啶製備2-胍基-5-三氟甲基吡啶。

$R_f = 0.37$  (BABA)

## 實施例XCII

5-氧代-5,6,7,8-四氫- $\alpha$ -吡啶

在 $0^{\circ}\text{C}$ 和攪拌下先將3.3g(19.2mmol) 5,6,7,8-四氫- $\alpha$ -吡啶(Lit.:S. Okuda and M. M. Robinson, J. Am. Chem. Soc. 81, 740 (1959))加入到43ml四氫呋喃中，然後用在277ml四氫呋喃和31ml水中的15.5g(68.2mmol) DDQ溶液滴加處理混合物。在 $0^{\circ}\text{C}$ 下攪拌反應混合物5分鐘，再在 $20^{\circ}\text{C}$ 下攪拌2小時，然後用pH=10(Merck)緩衝劑處理並用乙醚萃取。蒸發的有機相成爲粗產物，用色譜法(矽膠60, Merck, 先用石油醚：乙酸乙酯=1:1，然後用二氯甲烷：甲醇=20:1)純化粗產物。通過與丙酮攪拌沉澱如此得到

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

## 五、發明說明 ( 56 )

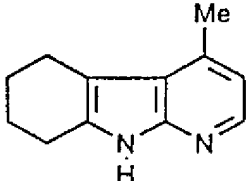
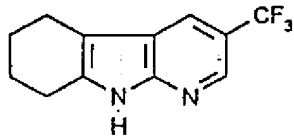
的餾分，用空吸法過濾出產物並真空除去溶劑。

收率：0.92g

$R_f = 0.17$  (石油醚：乙酸乙酯 = 1:4)

用類似於實施例VI的方法製備之X的化合物：

表 X

實施例號	Z	Mp (°C) R <sub>f</sub> (溶劑)	MS (EI)	原料(來自 實施例No.)
XCIII		0.27 (E)		V
XCIV		0.46 (G)	240 (52%) 212 (100%)	XCI

用類似於實施例XIX的方法製備表XI的化合物

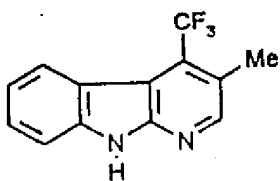
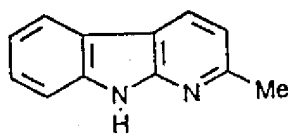
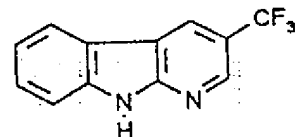
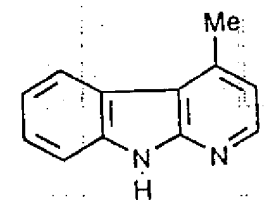
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

## 五、發明說明(57)

表 XI

實施例號	Z	Mp (°C) R <sub>1</sub> (溶劑)	MS (EI)	原料(來自 實施例No.)
XCV		0.39 (G)	250 (100%)	IX
XCVI		0.45 (G)		X
XCVII		0.48 (G)	236 (100%)	XCIV
XCVIII		0.3 (E)		XCIII

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

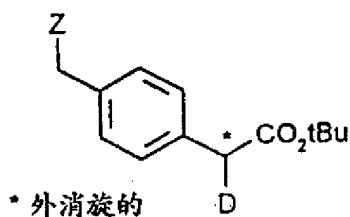
裝

訂

## 五、發明說明 ( 58 )

用類似於實施例XXXV的方法製備表XII的化合物：

表 XII :



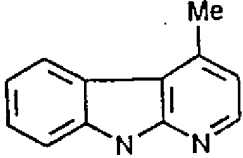
實施例號	Z	D	Mp. [°C] R <sub>f</sub> (溶劑)	原料(來自 實施例No.)
IC		cPent	0.73 (C)	苄基溴： 實施例XXVIII
C		cPent	0.63 (H)	苄基溴： 實施例XXVIII 雜環：實施例XCV
CI		cPent	0.27 (H)	苄基溴： 實施例XXVIII 雜環：實施例XCVI
CII		cPent	0.33 (H)	苄基溴： 實施例XXVIII 雜環：實施例XCVI
CHII		cPent	0.41 (H)	苄基溴： 實施例XXVIII 雜環：實施例XCVII

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

## 五、發明說明(59)

實施例號	Z	D	Mp. [°C] R <sub>1</sub> (溶劑)	原料(來自 實施例No.)
CIV		cPent	0.18 (H)	苄基溴： 實施例XXVIII 雜環：實施例XCVIII

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

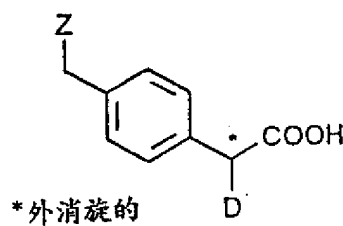
裝

訂

五、發明說明(60)

用類似於實施例LXI的方法製備表XIII的化合物：

表 XIII：



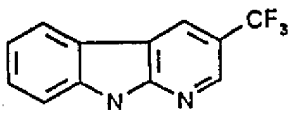
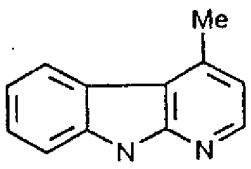
實施例號	Z	D	Mp [°C] R <sub>1</sub> (溶劑)	原料(由實施例No. 得到)
CV		cPent	0.27 (C)	IC
CVI		cPent	0.49 (C)	C
CVII		cPent	0.38 (C)	CI
CVIII		cPent	0.35 (C)	CII

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

## 五、發明說明(61)

實施例號	Z	D	Mp [°C] R <sub>1</sub> (溶劑)	原料(由實施例No. 得到)
CIX		cPent	0.43 (C)	CIII
CX		cPent	0.29 (C)	CIV

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

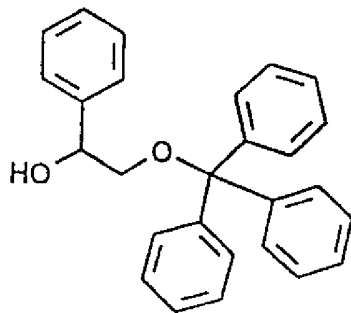
裝

訂

## 五、發明說明(62)

## 實施例CXI

## 1-(R, S)-1-苯基-2-三苯基甲氧基-乙醇



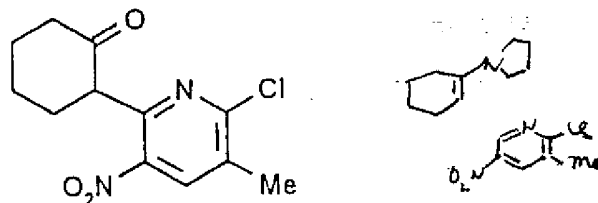
在20°C下，13g(94mmol) 1-(R, S)-1-苯基-2-羥基-乙醇與在200ml DMF中的15.6ml (113mmol)三乙胺和23.6g (84.6mmol)三苯基甲基氯反應，20小時後將混合物倒入pH=4的緩衝液(Merck)中，進行相分離，有機相用硫酸鎂乾燥並蒸發至乾。用色譜法通過矽膠60 (Merck/石油醚：乙酸乙酯=20:1，然後用石油醚：乙酸乙酯=10:1) 純化粗產物；

收率：27g

$R_f = 0.36$  (石油醚：乙酸乙酯=5:1)

## 實施例CXII

## 6-氯-5-甲基-3-硝基-2-(2-氧代-環己基)-吡啶



在20°C和氬作為保護氣的條件下在200ml DMF中20g(95.7

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

號



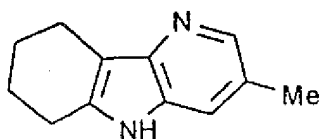
## 五、發明說明(63)

mmol)2, 6-二氯-5-甲基-3-硝基吡啶與13.3ml(95.7mmol)三乙胺和14.5g(95.7mmol)新蒸餾的1-吡咯烷基環戊烯反應，根據薄層色譜法(矽膠/石油醚：乙酸乙酯=4:1)測定，當原料消失後，加入200ml 1M鹽酸，用約600ml水稀釋混合物。用空吸法過濾出現沉積的沉澱物，在高真空度下用五氧化二磷乾燥沉澱物並用色譜法(矽膠60/Merck/石油醚：乙酸乙酯=2:1)純化。

$R_f = 0.69$  (石油醚：乙酸乙酯=4:1)

## 實施例CXIII

2-甲基-5, 6, 7, 8-四氫- $\delta$ -吡啶



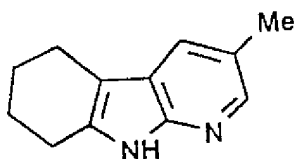
在0.5g鈀(5%) / 碳存在下、氫壓為3巴的條件下2.8g(10.4mmol)實施例CXII得到的化合物在30ml THF中反應18小時。用空吸法過濾出催化劑並用甲醇和二氯甲烷洗滌幾次，蒸發濾液並在高真空度下乾燥；

收率：2.1g

$R_f = 0.53$  (二氯甲烷：乙醇=5:1)

## 實施例CXIV

3-甲基-5, 6, 7, 8-四氫- $\alpha$ -吡啶氫氯化物



## 五、發明說明 ( 64 )

將13.0g(120.2mmol) 2-胺基-5-甲基-吡啶溶於150ml 甲醇，所得溶液與60ml 2M鹽酸一起攪拌，蒸發溶液至乾，最後在高真空度下用氫氧化鈉和五氧化二磷乾燥。這樣得到的產物在脫水器中與在120ml 1, 2-二氯代苯中的2.2g (20.1mmol) 2-胺基-5-甲基-吡啶和11.4g (50.0mmol) 2-羥基-環己酮二聚物一起煮沸回流6小時。然後再加入11.4g (50.0mmol) 2-羥基-環己酮二聚物，混合物再煮沸回流3小時。在冷卻時，在20°C下沉積出沉澱物。加入150ml 丙酮，攪拌下使混合物冷卻至0° -5°C，用空吸法過濾出沉澱物並用冷乙醚洗滌，在高真空度下用五氧化二磷乾燥得到的產物；

收率：18g。

$R_f = 0.29$  (二氯甲烷：乙醇 = 20：1)

下面表XIV中的化合物，以類似於實施例XIX的方法獲得。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

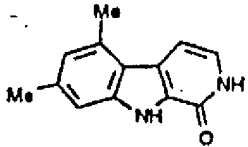
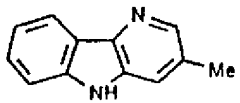
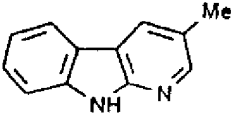
裝

訂

綴

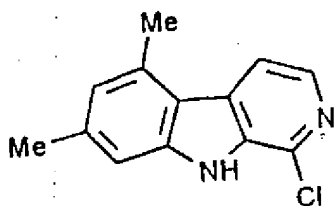
## 五、發明說明(65)

表 XIV

實施例號	雜環	R <sub>f</sub> (溶劑)	原料
CXV		0.16 (C)	
CXVI		0.37 (C)	實施例CXIII
CXVII		0.17 (D)	實施例CXIV

## 實施例CXVIII

1-氯-5, 7-二甲基-β-吡啶



在125°C下，10.2g (49mmol)由實施例CXV得到的化合物與222ml(2.4mol)磷酸氯和155 μl N,N-二甲基苯胺反應24小時，冷卻後將混合物倒入1L冰水中，然後用碳酸鈉水溶液中和並用乙酸乙酯萃取幾次。有機相用硫酸鎂乾燥、蒸發並在高真空度下除去殘留的溶劑。通過色譜法用矽膠60 (Merck/二氯甲烷) 純化粗產物；

收率：4.3g

R<sub>f</sub> = 0.39 (二氯甲烷：乙醇 = 20：1)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

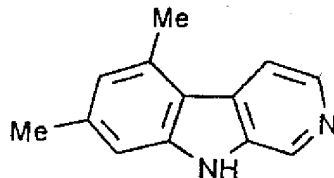
裝

訂

## 五、發明說明(66)

## 實施例CXIX

## 5, 7-二甲基-β-吡啶

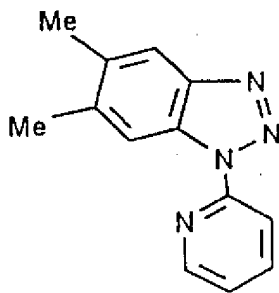


在氫壓為約3巴和20°C下以及700mg鈀(10%)／碳存在的條件下，在40ml THF中，3.8g(16.5mmol)由實施例CXVIII得到的化合物與1.3g碳酸氫鈉反應10天，每兩天加入300mg鈀(10%)／碳和5ml甲醇。然後用空吸法通過矽藻土過濾出催化劑，用THF洗滌催化劑，在甲醇和二氯甲烷中煮沸，用空吸法再過濾出催化劑。蒸發合併的有機相，通過與乙醚攪拌沉澱殘餘物，用空吸法過濾，真空乾燥後得到3g產物。

$R_f = 0.13$  (二氯甲烷：乙醇 = 20:1)

## 實施例CXX

## 5, 6-二甲基-1-(吡啶-2-基)-1H-苯並三唑



將14.85g(103mmol) 5, 6-二甲基-1H-苯並三唑溶於150ml無水DMSO中，並在20°C下與5g(104mmol)50%濃度的氫化鈉(+40%石蠟油)反應，直到氫的放出完成，然後用10g(103mmol) 2-氟-吡啶處理，混合物在回流下煮沸18小時

## 五、發明說明(67)

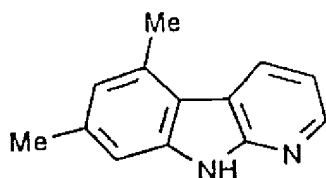
。冷卻至20°C後，用水使混合物的體積增至約1L，用空吸法過濾出產生的沉澱物並用水洗滌。在高真空下用五氧化二磷乾燥沉澱物，並通過色譜法用矽膠60 (Merck/二氯甲烷至二氯甲烷：乙醇=100:1) 純化該物質，

收率：10.6g

$R_f = 0.38$  (二氯甲烷：乙醇=50:1)

實施例CXXI

6, 7-二甲基- $\alpha$ -吡啶



在氫氣下，將8.9g(39.7mmol)由實施例CXX得到的化合物在140g多磷酸中慢慢加熱至165°C，在原料消失之前 (TLC檢測/二氯甲烷：乙醇=20:1) 將混合物倒入1.5L水中並用1M氫氧化鈉水溶液調節溶液pH值為6-7。用空吸法過濾得到的沉澱物，用水洗滌，再用空吸法迅速過濾，然後用石油醚洗滌，再用空吸法過濾出沉澱物，真空乾燥後得到1.8g產物。

$R_f = 0.32$  (二氯甲烷：乙醇：20:1)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

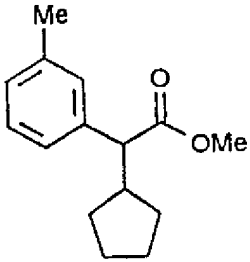
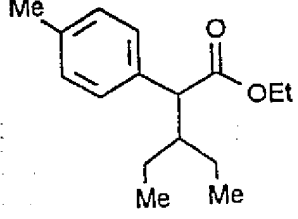
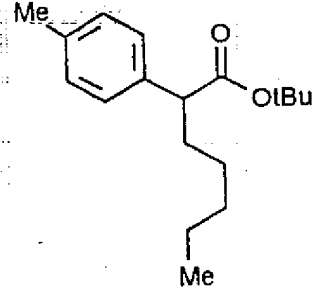
訂

紙

## 五、發明說明 ( 68 )

用類似於實施例XXI的方法製備表XV的化合物：

表 XV

實施例號		R <sub>f</sub> (溶劑)
CXXII		0.56 (H)
CXXIII		
CXXIV		

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

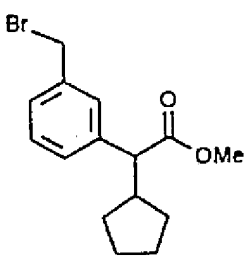
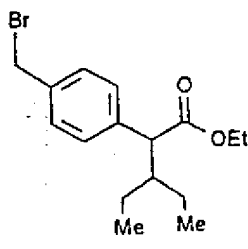
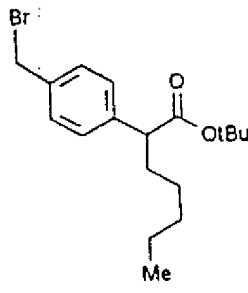
裝

訂

## 五、發明說明(69)

用類似於實施例XXVIII的方法製備表XVI的化合物：

表 XVI

實施例號		R <sub>f</sub> (溶劑)	原料 (實施例No.)
CXXV		0.40 (H)	CXXII
CXXVI			CXXIII
CXXVII			CXXIV

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

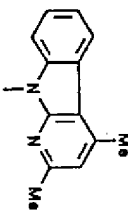
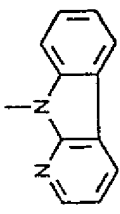
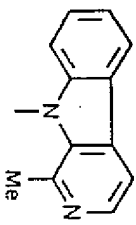
裝

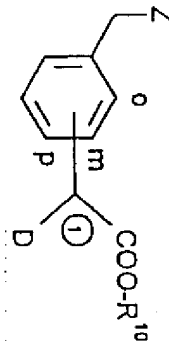
訂

五、發明說明 (70)

用類似於實施例XXXV的方法製備表XVII的化合物：

表 XVII

實施例號	Z	位置 (o, m或p)	Ⓛ	D	R <sup>10</sup>	R <sub>f</sub> (溶劑)	MS	原料實施例No.
CXXXIII		p	rac	H	Me	0.59 (G)	DCl: 359 (100%)	XIX
CXXX		p	rac	cPent	Me	0.51 (D)		XXXIII
CXXX		p	rac	cPent	Me	0.22 (C)		XXXIII 是由Aldrich 購得



裝

訂

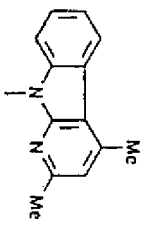
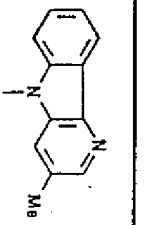
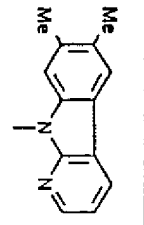
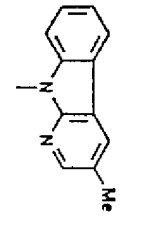
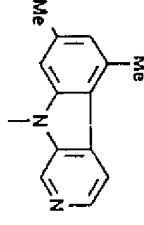
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)



五、發明說明(71)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝 訂

實施例號	Z	位置 (O, III或P)	①	D	R <sup>0</sup>	R <sub>1</sub> (溶劑)	MS	原料 實施例No.
CXXXI		m	rac	cPent	Me	0.55 (D)		XIX 和 CXXXV
CXXXII		p	rac	cPent	Me	0.21 (D)		CXVI 和 CXXXIII
CXXXIII		p	rac	cPent	tBu			XXVIII 和 CXXXI
CXXXIV		p	rac	cPent	tBu			XXVIII 和 CXVII
CXXXV		p	rac	cPent	tBu			XXVIII 和 CXIX

五、發明說明(72)

實施例號	Z	位置 (0, m或p)	①	D	R <sup>10</sup>	R <sub>1</sub> (溶劑)	MS	原料 實施例No.
CXXXVI		p	rac	cPent	Me	0.13 (L)		XXXIII
CXXXVII		p	rac	Me	tBu	0.43 (L)		XIX
CXXXVIII		p	rac	Et	tBu	0.51 (L)		XIX
CXXXIX		p	rac	nPent	Et			XIX and CXXXVII

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

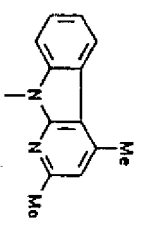
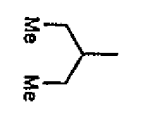
訂

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

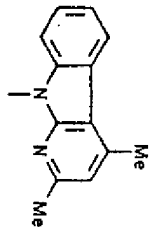
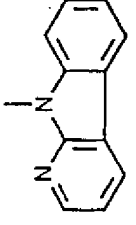
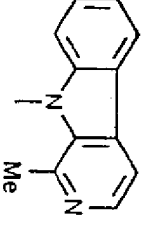
裝

訂

五、發明說明(73)

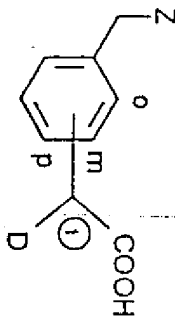
實施例號	Z	位置 (O, Ⅲ或P)	①	D	R <sup>0</sup>	R <sub>1</sub> (溶劑)	MS	原料 實施例No.
CXL		P	Rac		Et			XIX 和 CXXXVI

五、發明說明 (74)

實施例號	Z	位置 (0, III或P)	①	D	R <sub>f</sub> (溶劑)	MS	原料實施例號	用類似於實施例No. 的方法製備
CXLI		P	-	H	0.56 (O)		CXXVIII	LXXXI
CXLII		P	rac	cPent	0.14 (G)		CXXXIX	LXXXI
CXLIII		P	rac	cPent	0.50 (U)		CXXX	LXXXI

用類似於實施例LXI或LXXXI的方法製備表XVIII的化合物：

表 XVIII



(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明(75)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

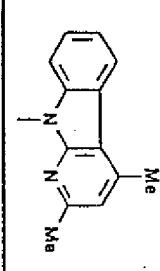
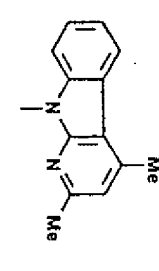
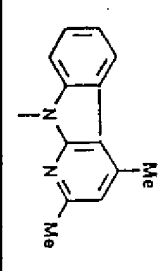
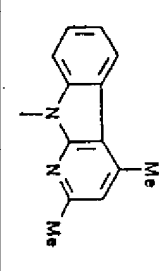
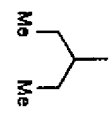
實施例號	Z	位置 (o, m或p)	①	D	R <sub>1</sub> (溶劑)	MS	原料 實施例號	用類似於實施 例No. 的方法製備
CXLIV		m	rac	cPent	0.14 (D)		CXXXI	LXXXI
CVL		p	rac	cPent	0.10 (D)		CXXXII	LXXXI
CVLI		p	rac	cPent	0.34 (C)		CXXXIII	LXI
CVLII		p	rac	cPent			CXXXIV	LXI
CVLIII		p	rac	cPent	0.15 (C)		CXXXV	LXI
CLL		p	rac	cPent			CXXXVI	LXXXI

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明(76)

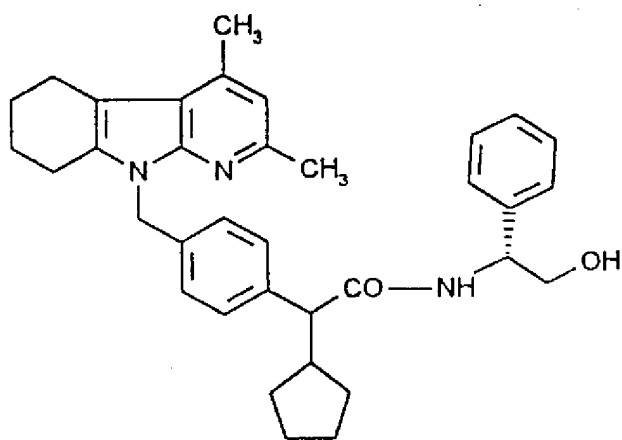
實施例號	Z	位置 (o, m或p)	①	D	R <sub>1</sub> (溶劑)	MS	原料 實施例號	用類似於實施 例No.的方法製備
CL		p	rac	Et			CXXXVIII	LXI
CLI		p	rac	Me			CXXXVII	LXI
CLII		p	rac	nPent			CXXXIX	LXXXI
CLIII		p	rac				CXL	LXXXI

## 五、發明說明(77)

## 製備實施例

實施例1, 2和3

2-(S)-和2-(R)-2-[4-(2, 4-二甲基-5, 6, 7, 8-四氫- $\alpha$ -吡啶-9-基)甲基-苯基]-2-環戊基-乙酸N-[(R)-苯基甘胺醇鹽胺



將3.00g(7.2mmol)實施例LXII的化合物溶於含有0.99g(7.2mmol) (R)-苯基甘胺醇(Aldrich)的70ml二氯甲烷中，在0°C下依次用1.07g(7.9mmol) 1-羥基-1H-苯並三唑水合物(Aldrich)、1.58g(8.3mmol) N'-(3-二甲基氨基丙基)-N-乙基碳化二亞胺氫氧化物(Aldrich)和2ml三乙胺處理該溶液，然後在室溫下攪拌20小時。有機溶液用氯化銨水溶液、碳酸氫鈉水溶液和pH=4的緩衝液(現成的緩衝劑溶液，E. Merck, Parmstadt)萃取，用固體無水硫酸鈉乾燥並蒸發。

非對映體混合物的收率：3.50g(實施例1)。

產物混合物用色譜法(矽膠，二氯甲烷：乙醇=50:1)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

號

## 五、發明說明(78)

分離。

實施例 2 :

非對映體 A [ 2(S)-非對映體 ] : 1.23g

$R_f = 0.18$  (二氯甲烷 : 乙醇 = 50:1)

$^1\text{H-NMR}$  (d-DMSO, 250 MHz, TMS):  $\delta = 0.87$  (M, 1H), 1.19-1.63 (M, 6H), 1.72 (M, 1H), 2.45 (M, 1H), 2.58 (S, 3H), 2.79 (S, 3H), 3.26 (D, 1H), 3.44-3.53 (M, 2H), 4.21-4.31 (M, 2H), 5.63 (S, 2H), 6.97-7.11 (M, 8H), 7.20-7.28 (M, 3H), 7.41 (M, 1H), 7.54 (D, 1H), 8.12 (D, 1H), 8.24 (D, 1H) ppm.

實施例 3 :

非對映體 B [ 2(R)-非對映體 ] : 1.12g

$R_f = 0.16$  (二氯甲烷 : 乙醇 = 50:1)

$^1\text{H-NMR}$  (d-DMSO, 250 MHz, TMS):  $\delta = 0.84$  (M, 1H), 1.07-1.59 (M, 7H), 2.34 (M, 1H), 2.61 (S, 3H), 2.80 (S, 3H), 3.25 (D, 1H), 3.43 (M, 2H), 4.63-4.72 (M, 2H), 5.66 (S, 2H), 6.98 (S, 1H), 7.13 (M, 2H), 7.20-7.30 (M, 8H), 7.43 (M, 1H), 7.57 (D, 1H), 8.12 (D, 1H), 8.36 (D, 1H) ppm.

對映體的純的羧酸 2-(S)-和 2-(R)-2- { 4- { ( 喹啉-2-基 ) 甲氧基 } 苯基 } -2-環戊基-乙酸 [cf. Ep 509359] 的絕對構型是已知的，因此，用類似於實施例 1 和 2 的法製備的實施例 C1 和實施例 C2 的醞胺的絕對構型是可以導出的。兩個非對映體產物 ( 實施例 C1 的 200 MHz,  $d_6$ -DMSO, TMS 和實施例 C2 的 250 MHz,  $d_6$ -DMSO, TMS / 圖 1 ) 的  $^1\text{H-NMR}$  譜在芳族區域有明顯的區別：實施例 C1 的苯基的 H 信號在約 7.1ppm (3H) 和 7.3ppm (2H) 處，實施例 C2 的 H 信號在約 7.3ppm (5H) 處。這一發現可用於實施例 2 和 3 的化合物 (圖 2)，也可用於這種類型的許多其他衍生物。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

錄



五、發明說明 ( 79 )

用類似於實施例1, 2和3的方法製備表1, 2和3中提到的  
實施例的化合物：

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

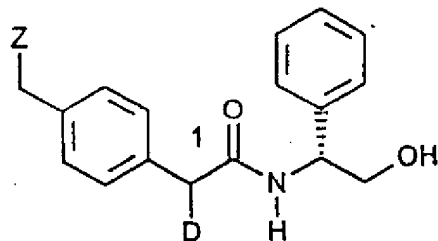
裝

訂

裝

## 五、發明說明(80)

表 1:



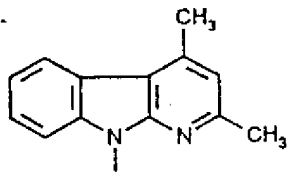
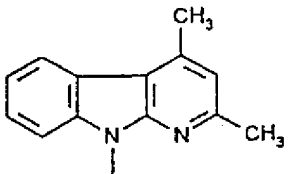
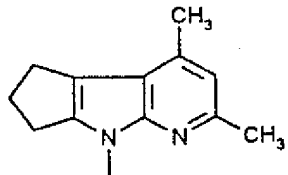
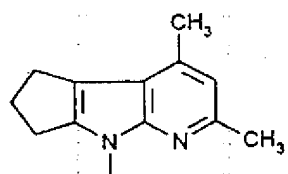
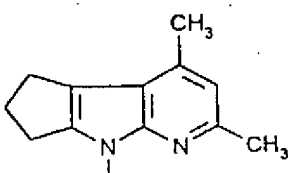
實施例號	Z	D	1	R <sub>1</sub> (溶劑)	原料 實施例No.
4		cPent	rac	0.41/0.46 (E)	LXI
5		cPent	S	0.46 (E)	LXI
6		cPent	R	0.41 (E)	LXI
7		cHept	rac	0.26/0.29 (D)	LXIII

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

## 五、發明說明(81)

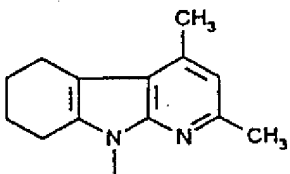
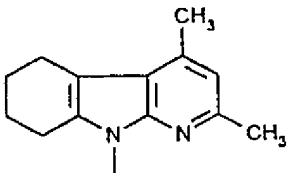
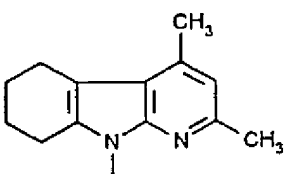
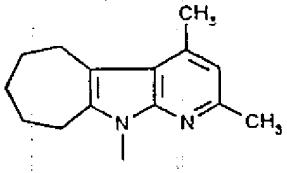
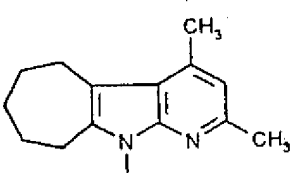
實施例號	Z	D	I	R <sub>1</sub> (溶劑)	原料 實施例No.
8		cHept	S	0.29 (D)	LXIII
9		cHept	R	0.26 (D)	LXIII
10		cHept	rac	0.20/0.24 (E)	LXIV
11		cHept	S	0.24 (E)	LXIV
12		cHept	R	0.20 (E)	LXIV

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

## 五、發明說明 ( 82 )

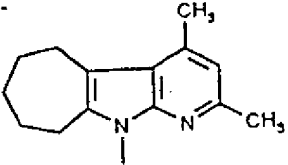
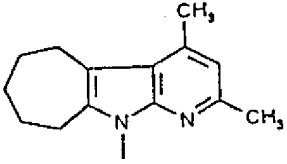
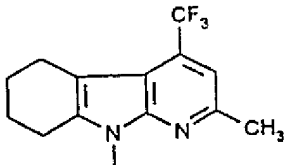
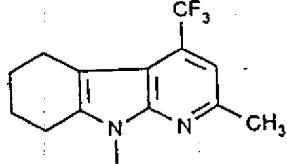
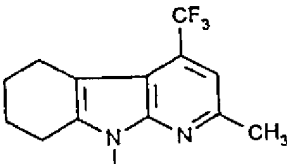
實施例號	Z	D	I	R <sub>1</sub> (溶劑)	原料 實施例No.
13		cHept	rac	0.35 (C)	LXV
14		cHept	S	0.35 (C)	LXV
15		cHept	R	0.35 (C)	LXV
16		cPent	rac	0.33/0.37 (C)	LXVI
17		cHept	rac	0.25/0.38 (C)	LXVII

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

## 五、發明說明(83)

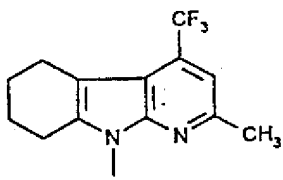
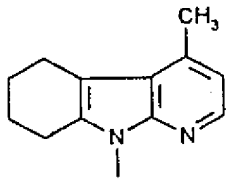
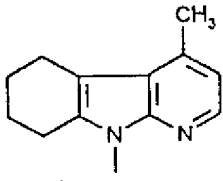
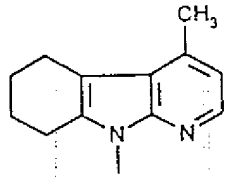
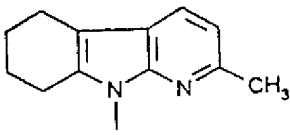
實施例號	Z	D	I	R <sub>f</sub> (溶劑)	原料 · 實施例No.
18		cHept	S	0.38 (C)	LXVII
19		cHept	R	0.25 (C)	LXVII
20		cPent	rac	0.29 (A)	LXVIII
21		cHept	rac	0.23/0.28 (D)	LXIX
22		cHept	S	0.28 (D)	LXIX

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

## 五、發明說明(84)

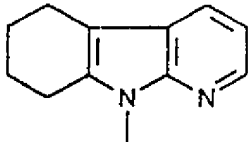
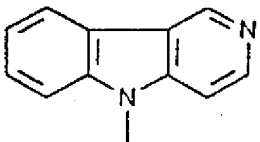
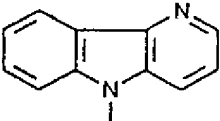
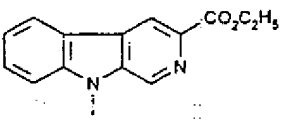
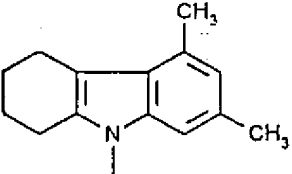
實施例號	Z	D	l	R <sub>f</sub> (溶劑)	原料 實施例No.
23		cHept	R	0.23 (D)	LXIX
24		cHept	rac	0.10/0.18 (E)	LXX
25		cHept	S	0.18 (E)	LXX
26		cHept	R	0.10 (E)	LXX
27		cHept	rac	0.17/0.23 (B)	LXXXI

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

## 五、發明說明(85)

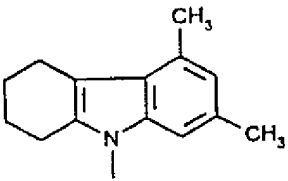
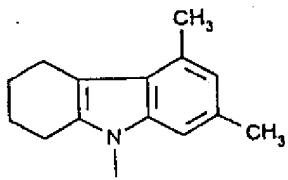
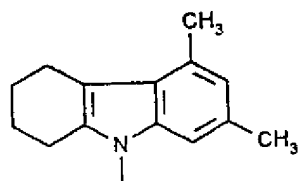
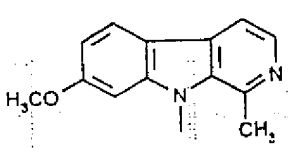
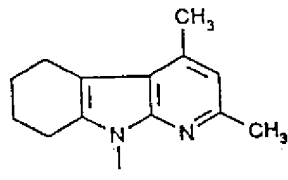
實施例號	Z	D	l	R <sub>f</sub> (溶劑)	原料 實施例No.
28		cl lept	rac	0.12/0.15 (B)	LXXXIV
29		cPent	rac	0.28 (E)	LXXI
30		cPent	rac	0.29 (C)	LXXII
31		cPent	rac	0.24 (C)	LXXIII
32		cPent	rac	0.39/0.48 (C)	LXXIV

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

## 五、發明說明(86)

實施例號	Z	D	I	R <sub>f</sub> (溶劑)	原料 實施例No.
33		cPent	S	0.48 (C)	LXXIV
34		cPent	R	0.39 (C)	LXXIV
35		cHept	rac	0.23/0.29 (D)	LXXV
36		cPent	rac	0.26 (A)	LXXVI
37		cHex	rac	0.28/0.30 (D)	LXXVII

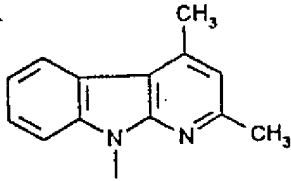
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂



## 五、發明說明(87)

實施例號	Z	D	l	R <sub>1</sub> (溶劑)	原料 實施例No.
38		cHex	rac	0.21/0.23 (D)	LXXVIII

\* (R)-苯基甘胺醇是由Aldrich購得

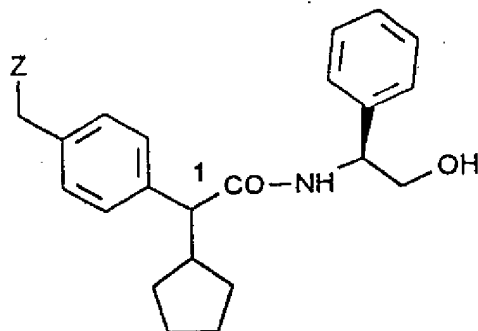
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

## 五、發明說明(88)

表 2:



實施例號		I	R <sub>f</sub> (溶劑)	原料 * 實施例No.
39		rac	0.42 (C)	LXI
40		R	0.42 (C)	LXI
41		S	0.42 (C)	LXI

\* (S)-苯基甘胺醇是由Aldrich購得

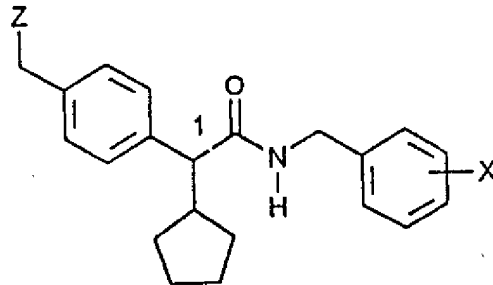
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (89)

表 3:



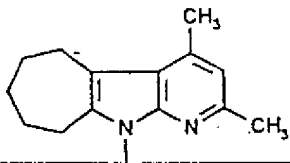
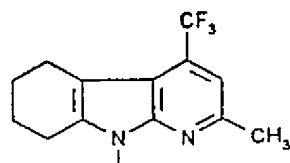
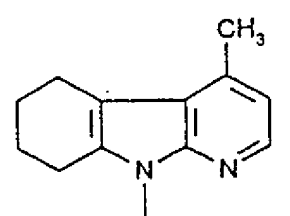
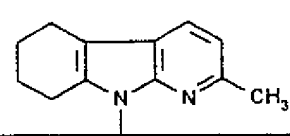
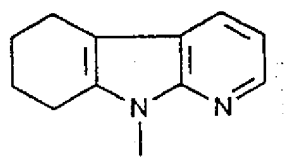
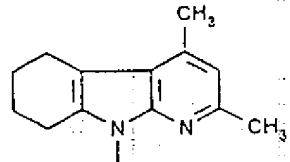
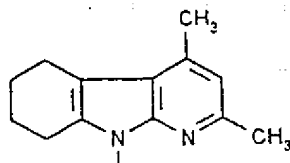
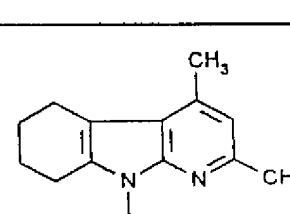
實施例號	Z	D	X	l	R <sub>f</sub> (溶劑)	原料 實施例No.
42		cHept	H	rac	0.39 (C)	羧酸: 實施例LXIII 胺由Aldrich 得到
43		cHept	H	rac	0.78 (E)	羧酸: 實施例LXIV 胺由Aldrich 得到
44		cPent	H	rac	0.34 (D)	羧酸: 實施例LXII 胺由Aldrich 得到
45		cPent	H	(-)-ent *	0.34 (D)	羧酸: 實施例LXII 胺由Aldrich 得到
46		cPent	H	(+)-ent *	0.34 (D)	羧酸: 實施例LXII 胺由Aldrich 得到
47		cHept	H	rac	0.25 (C)	羧酸: 實施例LXV 胺由Aldrich 得到

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

## 五、發明說明(90)

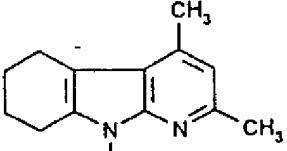
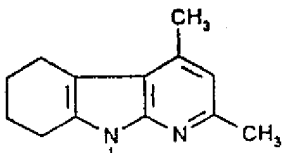
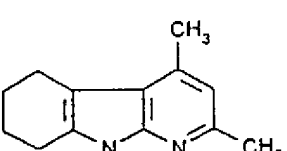
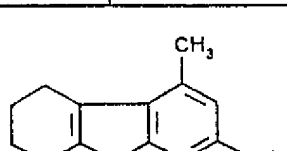
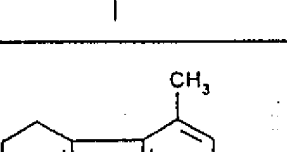
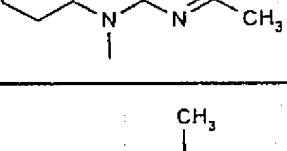
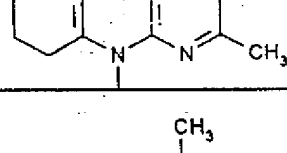
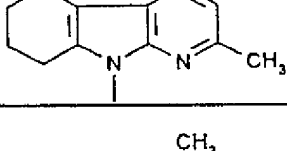
實施例號	Z	D	X	I	R <sub>f</sub> (溶劑)	原料 實施例No.
48		cHept	H	rac	0.42 (C)	羧酸： 實施例LXVII 胺由Aldrich 得到
49		cHept	H	rac	0.45 (C)	羧酸： 實施例LXIX 胺由Aldrich 得到
50		cHept	H	rac	0.71 (E)	羧酸： 實施例LXX 胺由Aldrich 得到
51		cHept	H	rac	0.59 (B)	羧酸： 實施例LXXXI 胺由Aldrich 得到
52		cHept	H	rac	0.40 (B)	羧酸： 實施例LXXXIV 胺由Aldrich 得到
53		cHept	3-OH	rac	0.45 (D)	羧酸： 實施例LXV 胺：參考US 43 88 250
54		cHept	4-OH	rac	0.39 (A)	羧酸： 實施例LXV 胺：參考ef.： C. Hartmann and J.P. Klinman, Biochemistry, 30, 4605 (1991)
55		cHept	2-OCH <sub>3</sub>	rac	0.15 (B)	羧酸： 實施例LXV 胺由Aldrich 得到

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

## 五、發明說明 ( 91 )

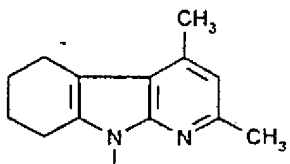
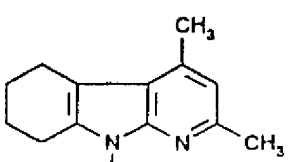
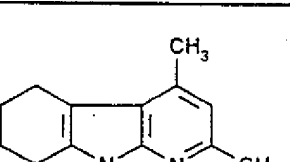
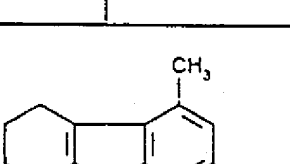
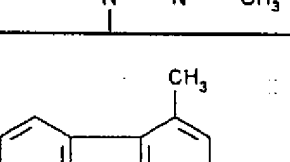
實施例號	Z	D	X	I	R <sub>f</sub> (溶劑)	原料 實施例No.
56		cHept	3-OCH <sub>3</sub>	rac	0.37 (D)	羧酸： 實施例LXV 胺由Aldrich 得到
57		cHept	4-OCH <sub>3</sub>	rac	0.24 (B)	羧酸： 實施例LXV 胺由Aldrich 得到
58		cHept	2-O-CH <sub>2</sub> - CH-CH <sub>3</sub>	rac	0.51 (C)	羧酸： 實施例LXV 胺：實施例 II 得到
59		cHept	3-CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	rac	0.73 (C)	羧酸： 實施例LXV 胺：參考 F.M. Markwardt et al., Pharmazie 22, 465 (1967).
60		cHept	4-CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	rac	0.33 (B)	羧酸： 實施例LXV 胺：參考 M.G. Nair and C.M. Baugh, J. Org. Chem. 38, 2185 (1973).
61		cHept	3-CH <sub>3</sub>	rac	0.19 (B)	羧酸： 實施例LXV 胺由Aldrich 得到
62		cHept	2-NO <sub>2</sub>	rac	0.39 (B)	羧酸： 實施例LXV 胺：參考 EP 373 891
63		cHept	3-NO <sub>2</sub>	rac	0.28 (B)	羧酸： 實施例LXV 胺由Aldrich 得到

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

## 五、發明說明(92)

實施例號	Z	D	X	l	R <sub>f</sub> (溶劑)	原料 實施例No.
64		cHept	4-NO <sub>2</sub>	rac	0.21 (B)	羧酸： 實施例LXV 胺由Aldrich 得到
65		cHept	2-Cl	rac	0.75 (D)	羧酸： 實施例LXV 胺由Aldrich 得到
66		cHept	3-Cl	rac	0.71 (D)	羧酸： 實施例LXV 胺由Lancaster 得到
67		cHept	4-Cl	rac	0.61 (D)	羧酸： 實施例LXV 胺由Aldrich 得到
68		cPent	H	rac	0.28 (D)	羧酸： 實施例LXI 胺由Aldrich 得到ch

\* 對映體的拆開是因HPLC進行(Chiralpak Ad, 長度250mm, 直徑4.6mm, 粒徑10 $\mu$ , 洗脫液: 95%正庚烷+5%乙醇(乙醇中含有1%水和0.2%三氟乙酸))

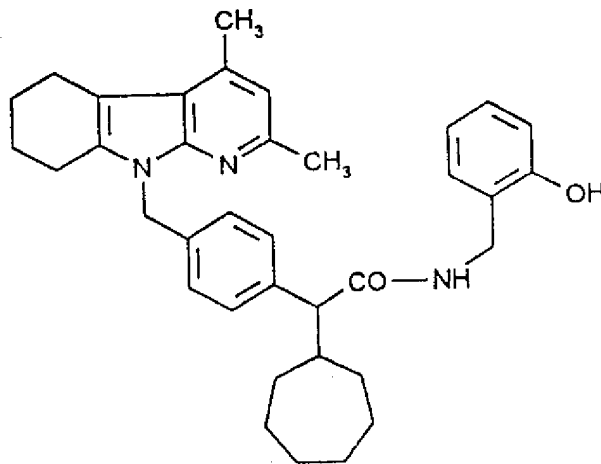
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

## 五、發明說明(93)

## 實施例69

2-(R, S)-2-[4-(2, 4-二甲基-5, 6, 7, 8-四氫- $\alpha$ -吡啶-9-基)-甲基-苯基]-2-環戊基-乙酸N-(2-羥基苄基)醯胺



在氫作為保護氣的條件下，將0.60g由實施例58得到的化合物與33mg鈀(10%，載於骨碳上)和在3ml甲醇和0.6ml水中的33mg對甲苯磺酸單水合物一起煮沸回流22小時。如果反應未完成(TLC檢測，二氯甲烷：乙醇=50:1)，再次加入33mg鈀(10%，載於骨碳上)和33mg對甲苯磺酸單水合物，將混合物再煮沸回流24小時。用空吸法熱過濾出催化劑，並用大量熱甲醇洗滌，蒸發濾液，在高真空度下用五氧化二磷乾燥後，得到0.52g產物。

$R_f = 0.33$  (二氯甲烷：乙醇=50:1)

## 實施例70

2-(R, S)-2-[4-(3-羥基甲基- $\beta$ -吡啶-9-基)-甲基-苯基]-2-環戊基-乙酸N(R)-苄基甘胺醇醯胺

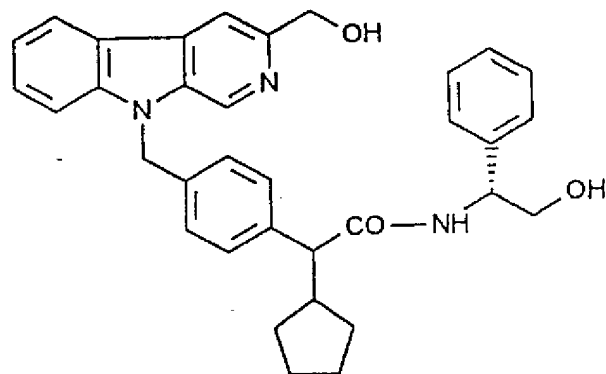
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

綫

## 五、發明說明(94)



在氬保護和 $0^{\circ}\text{C}$ 下在5ml無水四氫呋喃中用1.737ml(1.737 mmol)在四氫呋喃中的1M氫化鋁鋰溶液滴加處理500mg (0.868mmol)由實施例31得到的化合物，並在 $20^{\circ}\text{C}$ 下攪拌4小時。用5ml水細心地處理反應混合物，並用2M鹽酸水溶液調節pH值至約2。含水相用乙醚和二氯甲烷萃取幾次，然後用硫酸鈉乾燥並蒸發。通過色譜法用矽膠60(Merck，二氯甲烷至二氯甲烷：甲醇=50:1)提純粗產物。

收率：0.12g

$R_f = 0.26$  (二氯甲烷：乙醇=20:1)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

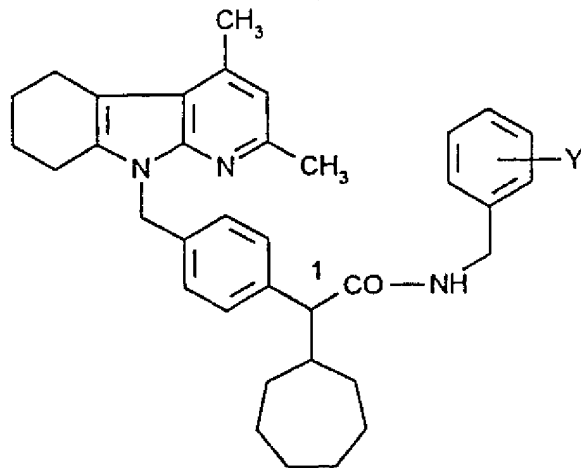
線



## 五、發明說明(95)

用類似實施例70的方法製備表4的化合物。

表4



實施例號	Y	1	R <sub>f</sub> (溶劑)	原料
71	4-CH <sub>2</sub> OH	rac	0.47 (C)	實施例60
72	3-CH <sub>2</sub> OH	rac	0.26 (C)	實施例59

## 實施例73

2-(R, S)-2-[4-(2, 4-二甲基-5, 6, 7, 8-四氫- $\alpha$ -吡啶-9-基)-甲基-苯基]-2-環戊基-乙酸N-(4-羧基苄基)

醯胺

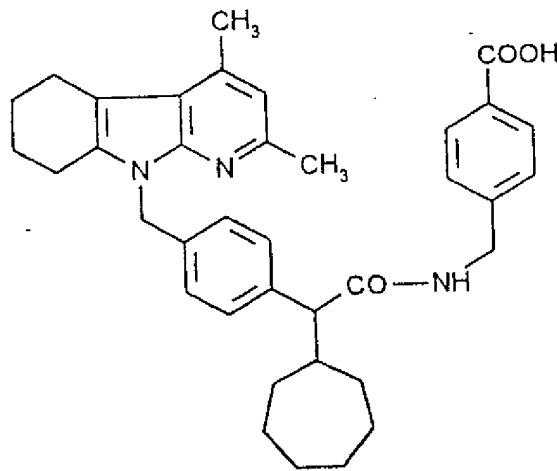
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

## 五、發明說明(96)



在60°C下，0.325g(0.55mmol)實施例60得到的化合物與在3ml甲醇中的0.5ml 2M氫氧化鈉水溶液反應18小時，根據薄層法分析(溶劑F)，如果反應仍沒有完成，則另外加入在1ml甲醇中的0.5ml 2M氫氧化鈉水溶液，然後將混合物煮沸回流24小時。冷卻反應混合物，用1M鹽酸調節pH值至約4，用空吸法過濾出沉積的沉澱物，用水和石油醚：乙酸乙酯=5:1的溶劑洗滌，在高真空度下用五氧化二磷脫除殘留的溶劑。

收率：0.154g

$R_f = 0.50$  (二氯甲烷：甲醇：乙酸=90：10：2)

實施例74

2-(R, S)-2-[4-(2,4-二甲基-5,6,7,8-四氫- $\alpha$ -吡啶啉-9-基)-甲基-苄基]-2-環戊基-乙酸N-(3-羥基苄基)

鹽胺

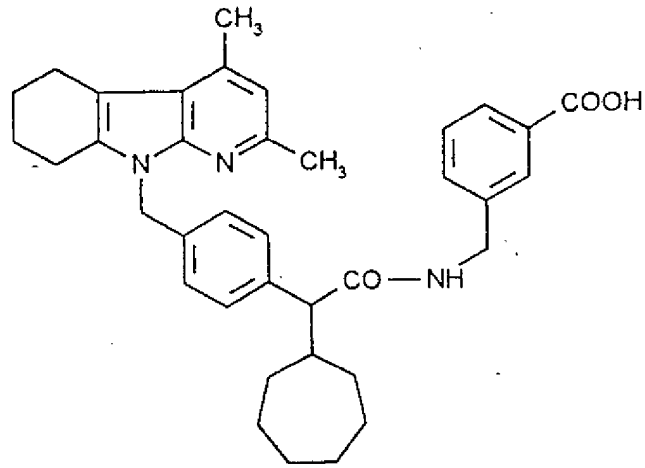
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

## 五、發明說明 ( 97 )



用類似實施例73的方法由實施例59的化合物製備標題化合物。

$R_f = 0.27$  (二氯甲烷 : 乙醇 = 20:1)

用類似實施例1的方法製備表5, 6, 7, 8, 9和10中所示的化合物：

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

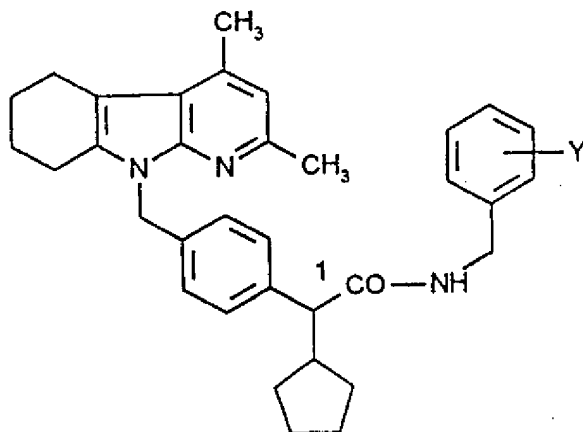
裝

訂

號

## 五、發明說明(98)

表 5



(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

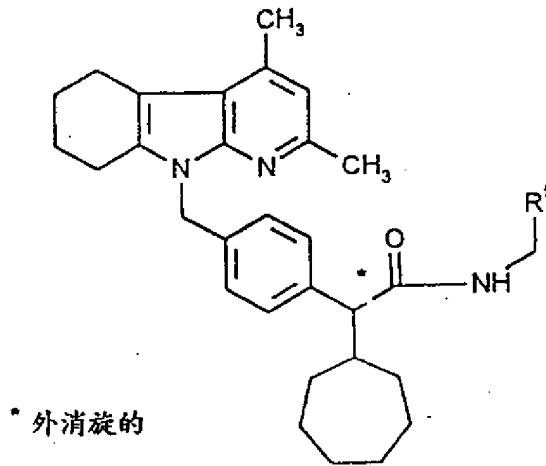
裝

訂

實施例號	Y	1	Mp.	原料
75	3-OH	rac	177-178	羧酸： 實施例LXII 胺：US 43 88 250
76	4-OH	rac	183-184	羧酸： 實施例LXII 胺：參考 C. Hartmann and J.P. Klinman, Biochemistry 30, 4605 (1991)

## 五、發明說明 ( 99 )

表 6



(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

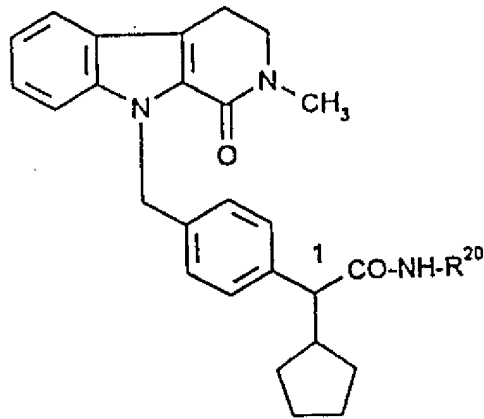
裝

訂

實施例號	R <sup>5</sup>	R <sub>f</sub> (溶劑)	原料
77		0.20 (C)	羧酸：實施例LXV 胺由Aldrich得到
78		0.12 (C)	羧酸：實施例LXV 胺由Aldrich得到
79		0.19 (C)	羧酸：實施例LXV 胺由Aldrich得到
80		0.24 (D)	羧酸：實施例LXV 胺由Aldrich得到

五、發明說明 (100)

表 7



(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

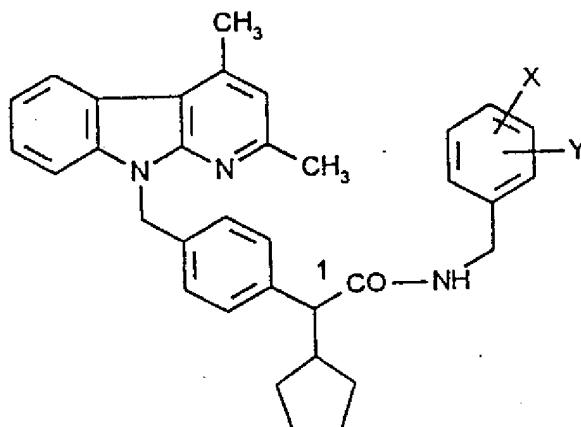
裝

訂

實施例號	1	-R <sup>20</sup>	R <sub>f</sub> (溶劑)	原 料
81	rac		0.10 (P)	酸：實施例LXXIX 胺由Aldrich得到
82	rac		0.28 (P)	酸：實施例LXXIX 胺由Aldrich得到

## 五、發明說明(101)

表 8 :



實施例號	I	X	Y	Mp (°C) R <sub>f</sub> (溶劑)	MS (FAB)	原料 a) 參考 b) 分配器 c) 由實施例No. 合成
83	rac	3-OCH <sub>3</sub>	4-OCH <sub>3</sub>	179 0.50 (A)	562 (100%) 154 (80%)	羧酸： c) 實施例LXI 胺由Aldrich得到
84	rac	3-CH <sub>3</sub>	5-CH <sub>3</sub>	212 0.60 (B)	530 (100%)	羧酸： c) 實施例LXI 胺由Emka-Chemie得到
85	rac	3-Cl	5-Cl	212 0.18 (M)	570 (100%) 196 (50%)	羧酸： c) 實施例LXI 胺由Maybridge得到
86	rac	3-OH	4-OH	137 0.39 (A)	534 (100%) 307 (60%)	羧酸： c) 實施例LXI 胺由Aldrich得到
87	rac	3-OCH <sub>3</sub>	4-OH	135 0.65 (A)	548 (80%) 154 (100%)	羧酸： c) 實施例LXI 胺由Aldrich得到

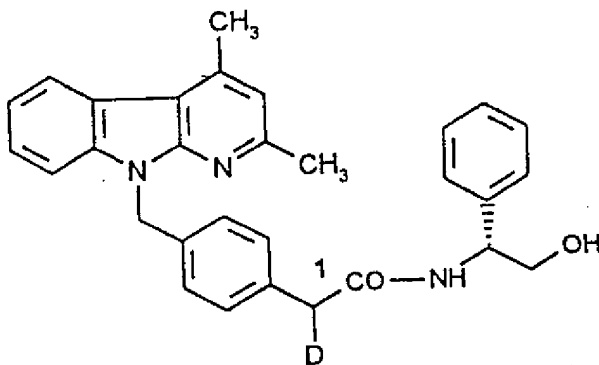
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

## 五、發明說明(102)

表 9 :



實施例號	1	D	Mp. (°C) R <sub>f</sub> (溶劑)	MS (FAB)	原料 a) 參考 b) 分配器 c) 由實施例No. 合成
88	rac	iPr	210 0.37/0.31 (A)	506 (100%) 154 (60%)	羧酸： 實施例LXXXII
89	rac	iBu	- 0.30 (A)	520 (100%) 154 (50%)	羧酸： 實施例LXXX

\* (R)-苯基甘胺醇由Aldrich購得

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

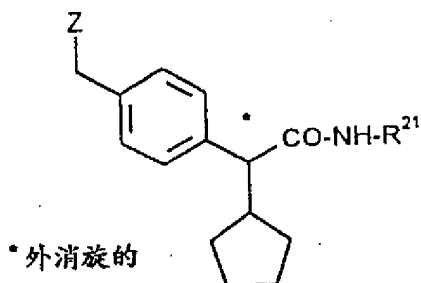
裝

訂



## 五、發明說明 (103)

表 10 :



實施例號	-Z	-R <sup>21</sup>	Mp (°C) R <sub>f</sub> (溶劑)	原料由實施例No. 得到
90			188-189	LXXXIX
91			0.024 (P)	LXXXIX
92			207-208	XC
93			211-212	XC

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

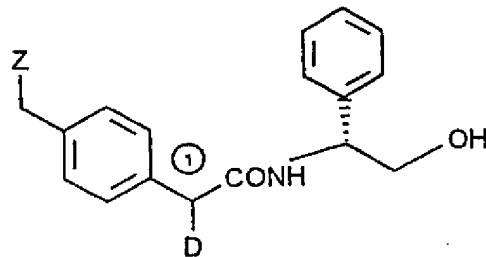
裝

訂

五、發明說明 (104)

用類似於實施例1, 2和3的方法製備表11的化合物

表 11 :



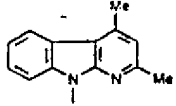
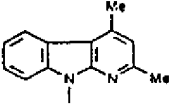
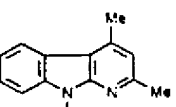
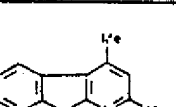
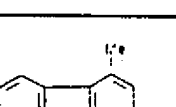
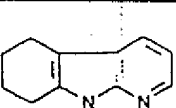
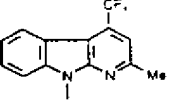
實施例號	Z	D	I	Mp. (°C) R <sub>f</sub> (溶劑)	MS (FAB)	原料由實施例No. 得到
94		cHept	S	0.23 (B)		27
95		cHept	R	0.17 (B)		27
96		cPent	S	0.29 (A)		20
97		cPent	R	0.29 (A)		20
98		cHex	S	0.23 (D)		38

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

## 五、發明說明(105)

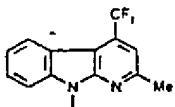
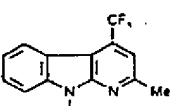
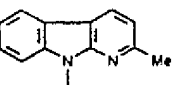
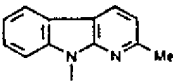
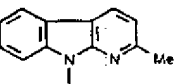
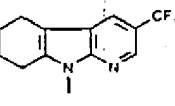
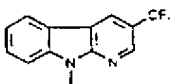
實施例號	Z	D	I	Mp. (°C) R <sub>f</sub> (溶劑)	MS (FAB)	原料由實施例No. 得到
99		cHex	R	0.21 (D)		38
100		iPr	S	208°C	506 (100%) 154 (40%)	88
101		iPr	R	204°C	506 (100%) 154 (40%)	88
102		iBu	S	182°C		89
103		iBu	R	206°C		89
104		cPent	rac	0.34 (C)		CV
105		cPent	rac	0.44 (E) 0.56		CVI

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

## 五、發明說明(106)

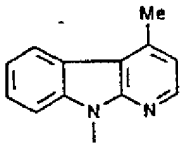
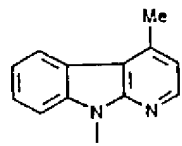
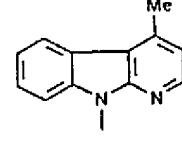
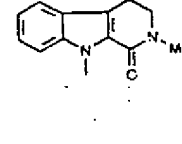
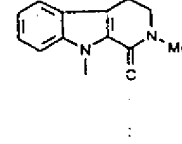
實施例號	Z	D	I	Mp. (°C) R <sub>f</sub> (溶劑)	MS (FAB)	原料由實施例No. 得到
106		cPent	S	0.56 (E)	586 (100%) 154 (94%)	CVI
107		cPent	R	0.44 (E)		CVI
108		cPent	rac	0.26 (E) 0.31		CVII
109		cPent	S	0.55 (C)		CVII
110		cPent	R	0.57 (C)		CVII
111		cPent	rac	0.45 (C)		CVIII
112		cPent	rac	0.4 C		CIX

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

## 五、發明說明 (107)

實施例號	Z	D	I	Mp (°C) R <sub>f</sub> (溶劑)	MS (FAB)	原料由實施例No.得到
113		cPent	rac	0.37 C		CX
114		cPent	S	0.37 (C)		CX
115		cPent	R	0.37 (C)		CX
116		cPent	diaA	194°C		81
117		cPent	diaB	137°C		81

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

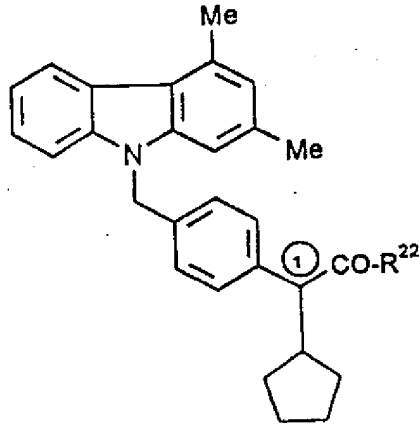
裝

訂

用類似於實施例1, 2, 和3 的方法製備表12的化合物:

## 五、發明說明(108)

表 12:



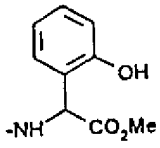
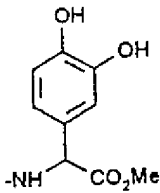
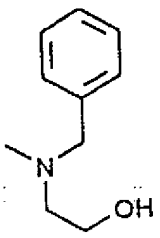
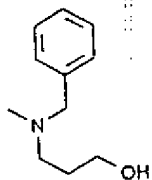
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

實施例號	I	R <sup>22</sup>	Mp. (°C) R <sub>f</sub> (溶劑)	MS (FAB)	原料由實施例No. 得到
118	rac		0.82 (C)	574 (100%)	LXI
119	rac		0.57 (C) 0.62	576 (100%)	LXI
120	rac		0.43 (C) 0.48		LXI

## 五、發明說明(109)

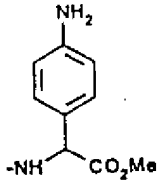
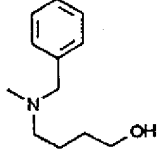
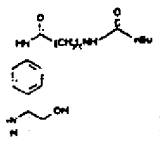
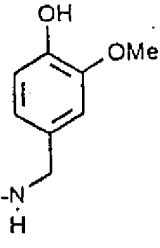
實施例號	1	R <sup>22</sup>	Mp. (°C) R <sub>f</sub> (溶劑)	MS (FAB)	原料由實施例No. 得到
121	rac		0.52 (C)		LXI
122	rac		0.47 (C)		LXI
123	rac		0.17 (D) 0.32		LXI
124	rac		0.43 (C)		LXI

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

## 五、發明說明 (110)

實施例號	I	R <sup>22</sup>	Mp. (°C) R <sub>f</sub> (溶劑)	MS (FAB)	原料由實施例No. 得到
125	rac		0.57 (C)		LXI
126	rac		0.41 (C)		LXI
127	rac		0.14 (C)		137
128	S		187°C	548 (100%) 154 (80%) 137 (85%)	LXI

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

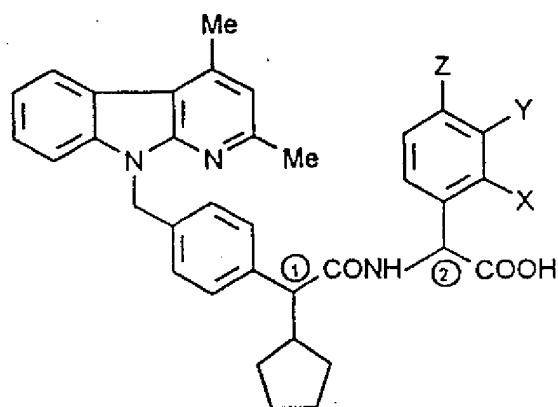
訂



## 五、發明說明 ( 111 )

用類似於實施例73的方法製備表13的化合物

表 13



實施例號	①/②	X	Y	Z	Mp. [°C] R <sub>T</sub> (溶劑)	原料由實施例No. 得到
129	rac/rac	H	H	H	0.15 (S)	118
130	rac/rac	H	OH	H	0.18 (T) 0.24	119
131	rac/rac	H	H	OH	0.68 (S) 0.76	120
132	rac/rac	OH	H	H	0.16 (T) 0.24	121

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

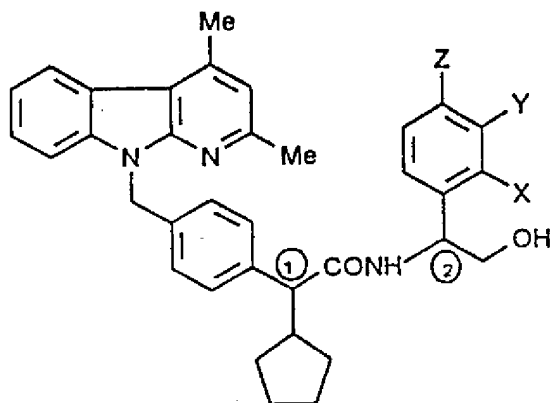
裝

訂

## 五、發明說明 (112)

用類似於實施例70的方法製備表14的化合物

表 14



實施例號	①/②	X	Y	Z	M.p. [°C] R <sub>f</sub> (溶劑)	原料由實施例No. 得到
133	rac/rac	H	OH	H	0.30 (A)	119
134	rac/rac	H	H	OH	0.25 (A)	120
135	rac/rac	OH	H	H	0.33 (A)	121
136	rac/rac	H	OH	OH	0.23 (A)	122
137	rac/rac	H	H	NH <sub>2</sub>	0.31 (C)	125

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

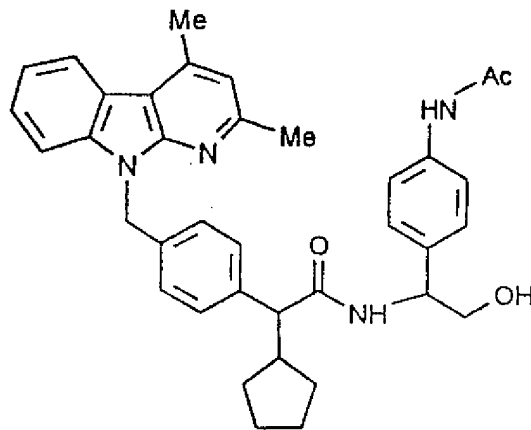
裝

訂

## 五、發明說明 ( 113 )

## 實施例 138

2-(R, S)-2-[4-(2, 4-二甲基- $\alpha$ -吡啉-9-基)-甲基-苯基]-2-環戊基-乙酸N-[1-(R, S)-1-(4-乙醯氨基-苯基)-2-羥基-乙基]醯胺



## 部分 A)

0.60g(1.10mmol)實施例 137 的化合物用在 10ml 二氯甲烷中的 192  $\mu$ l(3.29mmol)三乙胺處理，然後在 0°C 與 70  $\mu$ l(0.99mmol)乙醯氯反應。攪拌 3 小時後，其間反應溫度升至 20°C，將混合物依次與 1M 鹽酸，0.1M 氫氧化鈉水溶液和水一起搖動，有機相用硫酸鎂乾燥並蒸發。

## 部分 B)

如此得到的粗產物在質譜(FAB)中顯示出一個雙乙醯化峰(631, 57%,  $M^+ + H$ /653, 6%,  $M^+ + Na$ )。因此，在 20°C 下在 6ml 甲醇中該粗產物與 2M 氫氧化鈉溶液反應 1 小時，然後用 1M 鹽酸調節 pH 值至 2，得到的混合物用乙酸乙酯萃取。有機相用水洗滌直至中性，用硫酸鎂乾燥並真空蒸發

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

封

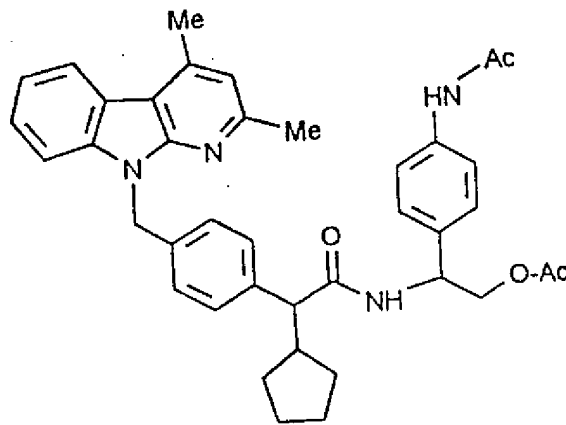
## 五、發明說明 (114)

，在高真空度下乾燥得到0.28g產物。

$R_f = 0.17$  (二氯甲烷：乙醇 = 20:1)。

## 實施例139

2-(R, S)-2-[4-(2, 4-二甲基- $\alpha$ -吡啉-9-基)-甲基-苯基]-2-環戊基-乙酸N-[1-(R, S)-1-(4-乙醯氨基-苯基)-2-乙醯氧基-乙基]醯胺



按照類似於實施例138的部分A的方法，實施例137的化合物與4當量三乙胺和4當量乙醯氧反應，得到標題化合物。

$R_f = 0.56$  (二氯甲烷：乙醇 = 20:1)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

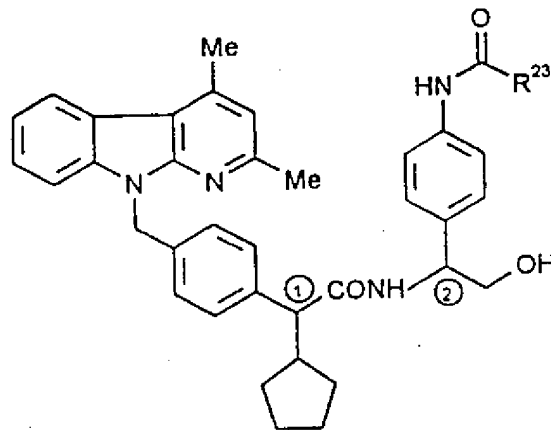
訂

份

## 五、發明說明(115)

用類似於實施例138的方法製備表15的化合物

表 15



實施例號	①/②	R <sup>23</sup>	M.p. [°C] R <sub>f</sub> (溶劑)	原料由實施例No. 得到
140	rac/rac	nBu	0.49 (A)	137
141	rac/rac	Et	0.81 (U)	137

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

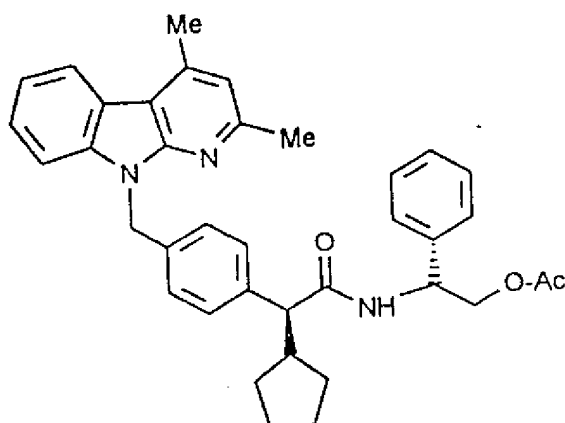
裝

訂

## 五、發明說明 (116)

## 實施例142

2-(S)-2-[4-(2,4-二甲基- $\alpha$ -吡啉-9-基)-甲基-苯基]-2-環戊基-乙酸N-[1-(R)-1-苯基-2-乙醯氧基-乙基]醯胺



將4.5g(8.46mmol)化合物No.2懸於於300ml二氯甲烷中，然後用在30ml二氯甲烷中的2.05ml(25.4mmol)吡啶和1.82ml(25.4mmol)乙醯氯處理，並在20°C下反應20小時。混合物用pH=2的緩衝液(Merck)和水萃取，用硫酸鈉乾燥並蒸發。通週與甲醇攪拌沉澱，然後在高真空度下用五氧化二磷乾燥後，得到3.6g產物。

$R_f = 0.62$  (石油醚：乙酸乙酯=1:1)。

用類似實施例142的方法製備表16的化合物：

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

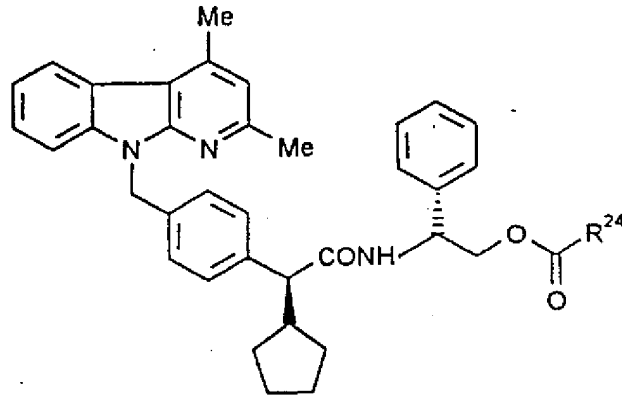
裝

訂

號

## 五、發明說明 (117)

表 16

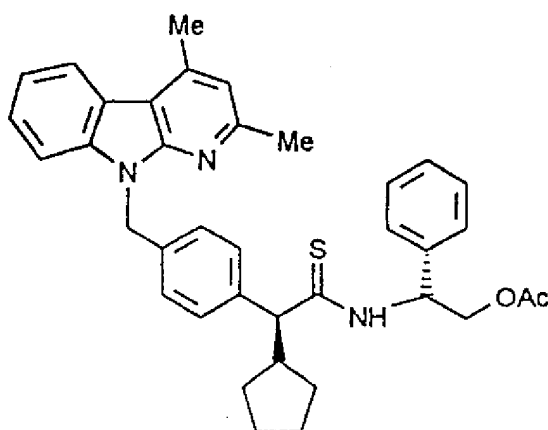


實施例號	R <sup>24</sup>	Mp. [°C] R <sub>f</sub> (溶劑)	原料由實施例No. 得到No.
143	-Et	0.25 (D)	2
144	-CH <sub>2</sub> OAc	0.29 (D)	2
145	-CH <sub>2</sub> OCH <sub>2</sub> Ph	0.27 (D)	2
146	cis-(CH <sub>2</sub> ) <sub>7</sub> -Z-CH=CH-(CH <sub>2</sub> ) <sub>7</sub> CH <sub>3</sub>	0.52 (D)	2
147	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>14</sub> -CH <sub>3</sub>	0.69 (G)	2
148	-Ph	0.65 (C)	2
149			2
150	-tBu	0.38 (C)	2

## 五、發明說明 ( 118 )

## 實施例151

2-(S)-2-[4-(2,4-二甲基- $\alpha$ -吡啉-9-基)-甲基-苯基]-2-環戊基-硫代乙酸N-[1-(R)-1-苯基-2-乙醯氧基-乙基]醯胺



用1.27g(3.13mmol) 2,4-二-(4-甲氧基苯基)-1,3-二硫代-2,4-二磷烷(diphosphetane)-2,4-二硫化物(Lawesson試劑)在50ml二噁烷中的溶液處理1.5g(2.6mmol)實施例142得到的化合物，然後在回流下煮沸5小時。反應混合物在真空中蒸發至乾，並通過色譜法用矽膠MATREXTR二氧化矽(Si(Amicon, Grace Company/20 $\mu$ /MPLC柱/二氯甲烷：乙醇=100:1)純化；

收率：665mg。

$R_f = 0.53$  (石油醚：乙酸乙酯=2:1)。

MS(FAB):  $m/e = 612$  (4%,  $[M+Na]^+$ ),  $590$  (100%,  $[M+H]^+$ ),  $529$  (19%,  $M^+ - AcOH$ ).

## 實施例152

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

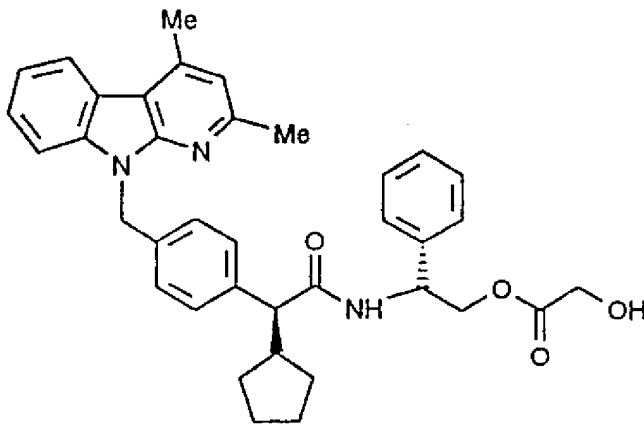
訂

號



## 五、發明說明 (119)

2-(S)-2-[4-(2,4-二甲基- $\alpha$ -吡啉-9-基)-甲基-苯基]-2-環戊基-乙酸N-[1-(R)-1-苯基-2-[2-羥基-乙基]-氧基]乙基]醯胺



在20°C和常壓下在100ml THF中並在鈣(5%，在骨碳上)存在下用氫氣氫化1.45g(2.13mmol)實施例145得到的化合物。18小時後，用空吸法通過矽藻土過濾出混合物，並用甲醇和二氯甲烷洗滌幾次，蒸發合併的有機溶液。將固體殘餘物與戊烷一起攪拌，用空吸法過濾，在高真空度下除去殘留的溶劑。

$R_f = 0.31$  (石油醚：乙酸乙酯 = 1:1)。

## 實施例153

2-(S)-2-[4-(2,4-二甲基- $\alpha$ -吡啉-9-基)-甲基-苯基]-2-環戊基-硫代乙酸N-[1-(R)-1-苯基-2-羥基乙基]醯胺

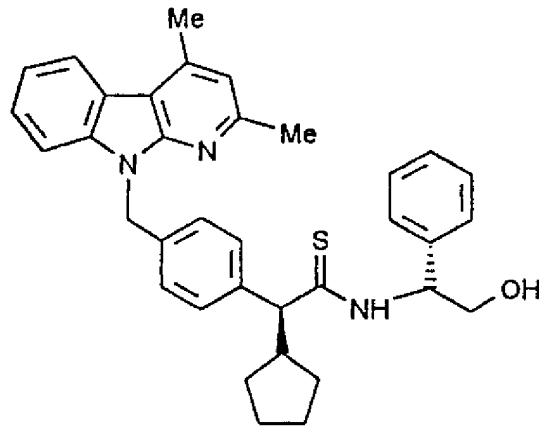
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

## 五、發明說明 (120)

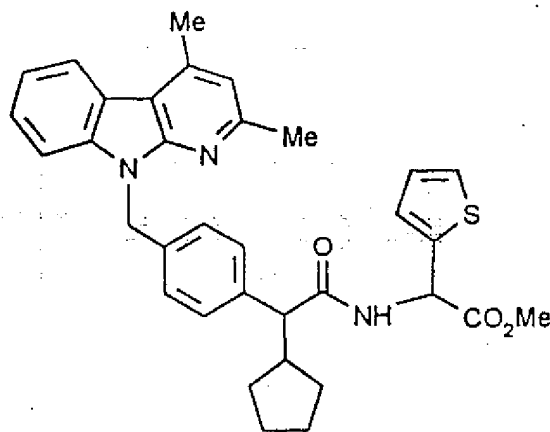


用類似於實施例73的合成方法，用DME作為溶劑，在20°C下由實施例151的化合物製備標題化合物。

$R_f = 0.24$  (二氯甲烷：乙醇 = 50：1)。

## 實施例154

2-[4-(2,4-二甲基- $\alpha$ -吡啉-9-基)-甲基-苯基]-2-環戊基-乙酸N-[1-(噻吩-2-基)-1-甲氧基羰基-甲基]醯胺



用類似於實施例1, 2和3的合成方法由實施例LXII的化

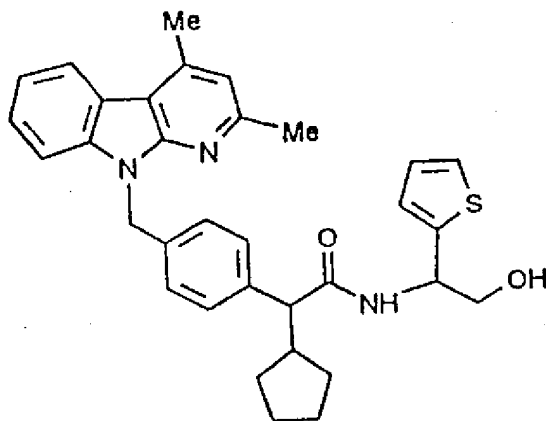
## 五、發明說明(121)

合物和(R, S)-(噻吩-2-基)-甘胺酸甲酯製備標題化合物。

$R_f = 0.67$  (二氯甲烷:乙醇=20:1)。

實施例155

2-[4-(2,4-二甲基- $\alpha$ -吡啉-9-基)-甲基-苯基]-2-環戊基-乙酸N-[1-(噻吩-2-基)-1-甲氧基羰基-甲基]醯胺

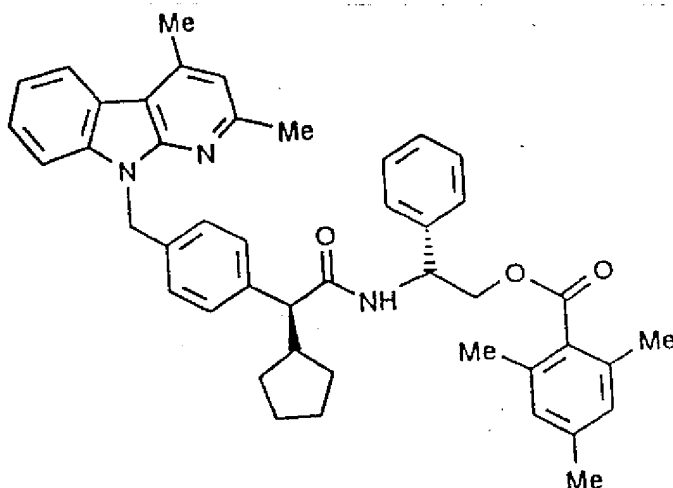


用類似於實施例70的合成方法，由實施例154的化合物製備標題化合物。

$R_f = 0.21$  (二氯甲烷:乙醇=50:1)。

實施例156

2-(S)-2-[4-(2,4-二甲基- $\alpha$ -吡啉-9-基)-甲基-苯基]-2-環戊基-乙酸N-[1-(R)-1-苯基-2-(2,4,6-三甲基-苯甲酰基)-乙基]醯胺



(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

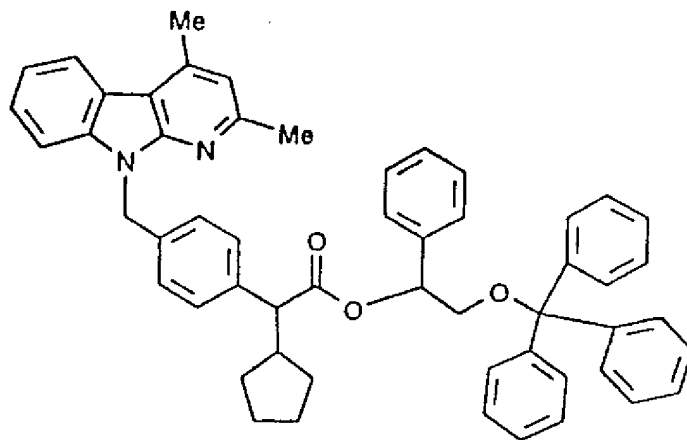
## 五、發明說明(122)

用類似於實施例142的方法，由實施例2製備的化合物經反應得到標題化合物。

$R_f = 0.26$  (流動相D)。

## 實施例157

2-(R, S)-2-[4-(2, 4-二甲基- $\alpha$ -吡啉-9-基)-甲基-苯基]-2-環戊基-乙酸 1-(R, S)-1-苯基-2-三苯基甲氧基-乙酯。



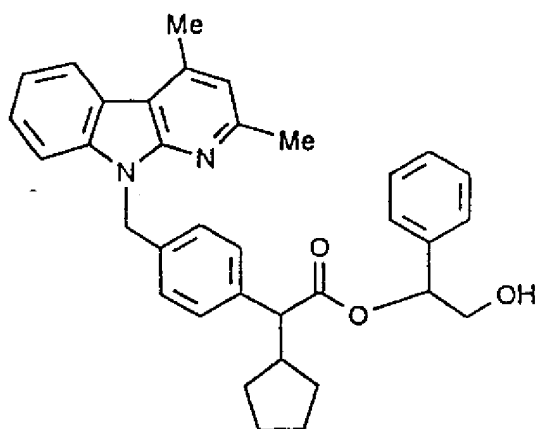
在 $-30^{\circ}\text{C}$ 下1.0g(2.42mmol)實施例LXI的化合物與在30ml DMF中的1ml(7.27mmol)三乙胺和206 $\mu\text{l}$ (2.67mmol)甲磺醯氯反應2小時，然後用在10ml DMF中的1.1g(2.9mmol)實施例CXI的化合物和296mg(2.42mmol) DMAP溶液滴加處理，並攪拌約20小時，同時逐漸升溫至 $20^{\circ}\text{C}$ 。為了處理，將混合物攪拌入乙醚/水中，進行相分離，有機相用1M氫氧化鈉水溶液萃取，然後用水洗滌。有機相用硫酸鎂乾燥，最後在高真空度下蒸發；收率：1.0g。

$R_f = 0.44$  (石油醚：乙酸乙酯=5:1)。

## 實施例158和159

2-(R, S)-2-[4-(2, 4-二甲基- $\alpha$ -吡啉-9-基)-甲基-苯基]-2-環戊基-乙酸 1-(R, S)-1-苯基-2-三苯基甲氧基-乙酯。

## 五、發明說明 (123)



在20°C下1.0g(1.29mmol)實施例157的化合物與在10ml THF和5ml水中的5ml三氟乙酸一起攪拌48小時。然後混合物與300ml乙醚和200ml碳酸氫鈉水溶液一起攪拌，二氧化碳的放出停止之後進行相分離，有機相用pH=7的緩衝劑(Merck)萃取，並用硫酸鎂乾燥。蒸發溶劑之後，得到粗產物，通過色譜法用矽膠(Merck/石油醚：乙酸乙酯=5:1)純化粗產物，然後分離成非對映體。

外消旋的非對映體A)

收率：300mg

$R_f = 0.54$  (石油醚：乙酸乙酯=2:1)

外消旋的非對映體B)

收率：320mg

$R_f = 0.42$  (石油醚：乙酸乙酯=2:1)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

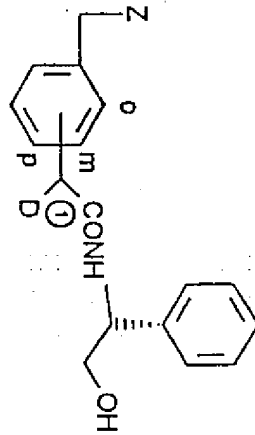
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

表 訂

五、發明說明 (124)

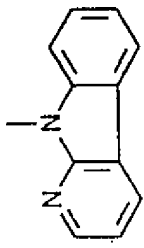
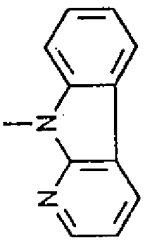
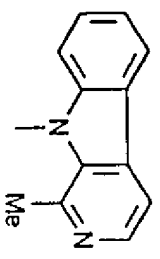
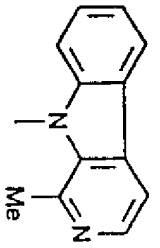
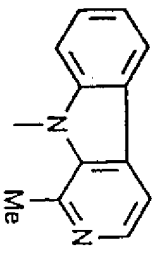
用類似於實施例1,2和3的方法製備表17的化合物:

表 17



實施例號	Z	位置 (o, m或p)	①	D	R <sub>f</sub> (溶劑)	MS	原料 實施例號
160		p	-	H	0.30 (C)	FAB: 464 (100%)	CXII
161		p	rac	oPent	0.35 (C)	FAB: 504 (95%)	CXIII

## 五、發明說明 (125)

實施例號	Z	位置 (o, m或p)	①	D	R <sub>f</sub> (溶劑)	MS	原料 實施例號
162		P	S	cPent	0.35 (C)		CXLII
163		P	R	cPent	0.35 (C)		CXLII
164		P	rac	cPent	0.23 (C) 0.25	FAB: 518 (51%)	CXLIII
165		P	R	cPent	0.29 (C)		CXLIII
166		P	S	cPent	0.25 (C)		CXLIII

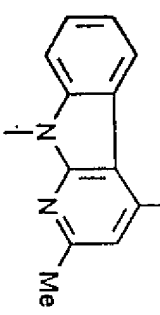
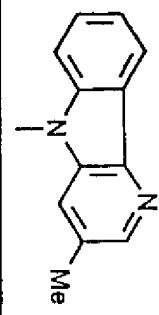
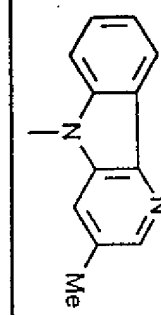
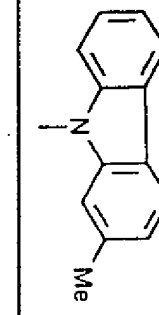
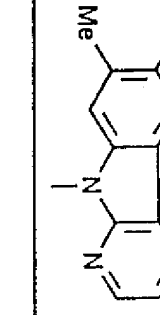
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (126)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

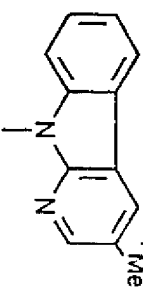
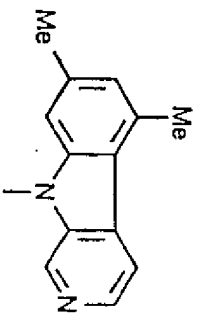
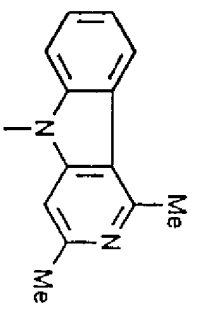
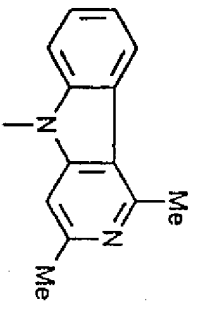
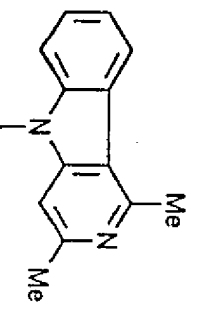
實施例號	Z	位置 (0, III或D)	①	D	R <sub>f</sub> (溶劑)	MS	原料 實施例號
167		m	rac	cPent	0.40 (C)	FAB: 532 (100%)	CXLIV
168		p	rac	cPent	0.26/0.22 (D)	FAB: 518 (100%)	CVL
169		p		cPent	0.26 (D)		CVL
170		p		cPent	0.22 (D)		CVL
171		p	rac	cPent	0.37 (C)		CVLI



五、發明說明 (127)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

表 訂 線

實施例號	Z	位置 (o, m或p)	①	D	R <sub>f</sub> (溶劑)	MS	原料 實施例號
172		p	rac	cPent			CVLII
173		p	rac	cPent	0.19 (C)	FAB: 532 (100%)	CVLIII
174		p	rac	cPent			CIL
175		p		cPent			CIL
176		p		cPent			CIL

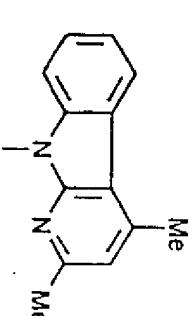
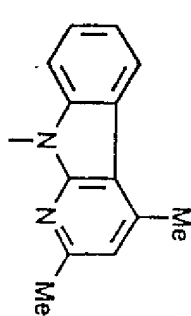
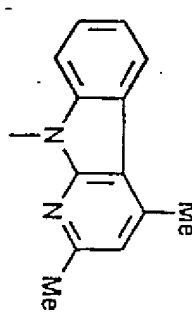
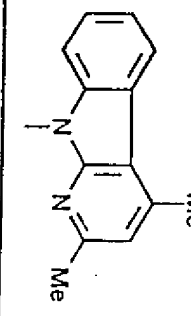
五、發明說明 (128)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

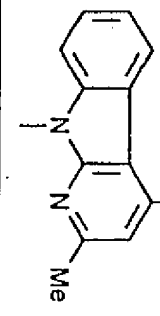
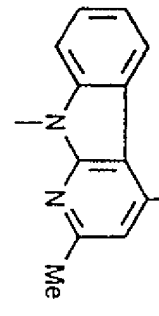
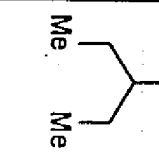
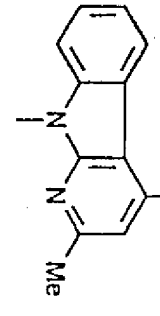
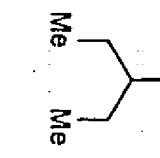
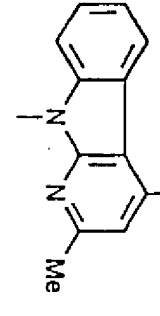
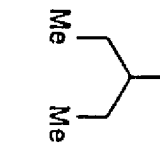
裝

訂

線

實施例號	Z	位置 (o, m或p)	①	D	R <sub>1</sub> (溶劑)	MS	原料 實施例號
177		p	rac	Et			CI
178		p	rac	Me			CLI
179		p	rac	nPent			CLII
180		p	disA	nPent			CLII

五、發明說明 (129)

實施例號	Z	位置 (0, M或P)	①	D	R <sub>f</sub> (溶劑)	MS	原料 實施例號
181		P	diab	nPent			CLII
182		P	rac				CLIII
183		P	dIA				CLIII
184		P	diab				CLIII

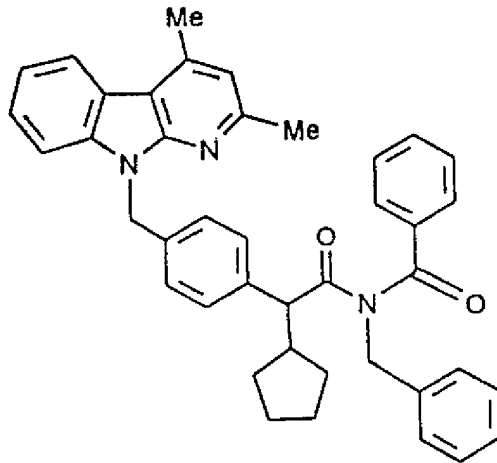
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂 號

## 五、發明說明 (130)

## 實施例185

2-(R, S)-2-[4-(2, 4-二甲基- $\alpha$ -吡啉-9-基)-甲基-苯基]-2-環戊基-乙酸 [N-苄基, N-苯甲醯基] 醯胺



在 $-30^{\circ}\text{C}$ 下在無水DMF中2.0g (4.8mmol)實施例LXI的化合物與0.74ml(5.3mmol)三乙胺和0.41ml(5.3mmol)甲磺醯氯反應1小時。然後在 $-30^{\circ}\text{C}$ 下逐滴加入在10ml無水DMF中的1.07g(5.1mmol)N-苄基-苯甲醯胺和1.42ml(10.2mmol)三乙胺的溶液，攪拌16小時，同時逐漸升溫至 $20^{\circ}\text{C}$ 。反應混合物與乙醚和水一起攪拌，進行相分離，在所有情況下調節pH值為4和7之後洗滌含水相。蒸發合併的有機溶液，並通過色譜法用矽膠60 (Merck/先用二氯甲烷：乙醇=60：1，然後用石油醚：乙酸乙酯=4：1)純化。

$R_f = 0.58$  (石油醚：乙酸乙酯=2:1)。

## 實施例186

2-(R, S)-2-[4-(2, 4-二甲基- $\alpha$ -吡啉-9-基-(甲基-苯基))-2-環戊基-乙酸 [N-苯甲醯基] 醯胺

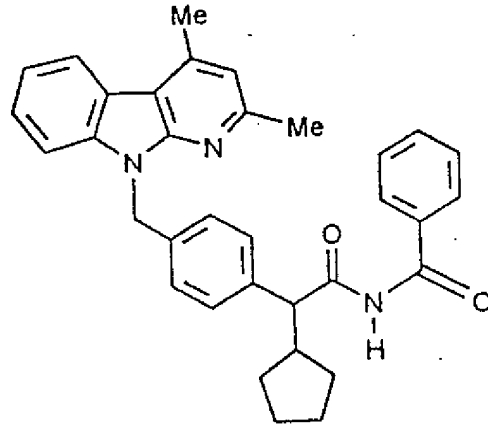
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

## 五、發明說明 (131)



在20°C和氫壓為約1巴下，在2g鈀/骨碳(5%)存在下在二噁烷中2.5g(3.3mmol)實施例185的化合物反應約40小時，然後用空吸法通過Seitz過濾器過濾混合物，用二噁烷洗滌，蒸發濾液。在60°C下通過與甲醇攪拌沉澱出粗產物，在20°C用空吸法過濾，用冷甲醇洗滌並在真空下用五氧化二磷乾燥。

$R_f = 0.49$  (石油醚：乙酸乙酯 = 2:1)。

## 實施例187

2-(R, S)-2-[4-(2, 4-二甲基- $\alpha$ -吡啉-9-基)-甲基-苯基]-2-環戊基-乙酸 [N-(1-(R, S)-1-苯基-1-乙氧基-羰基-甲基)醯胺]

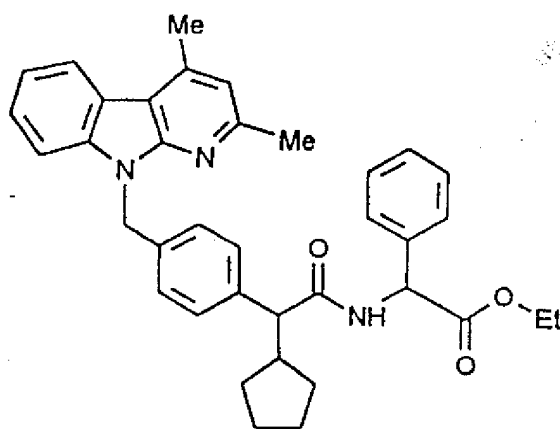
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

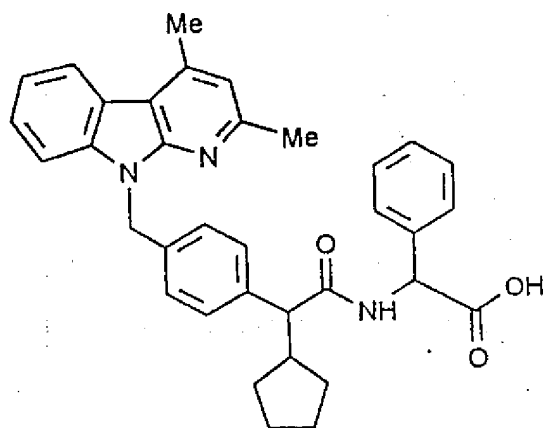
## 五、發明說明 (132)



用類似於實施例1, 2和3的方法, 使實施例LXI的化合物反應得到標題化合物。

## 實施例188

2-(R, S)-2-[4-(2, 4-二甲基- $\alpha$ -咪唑-9-基)-甲基-苯基]-2-環戊基-乙酸 [N-(1-(R, S)-1-苯基-1-羧基-甲基) 醯胺



用類似於實施例73的方法使實施例187的化合物反應得到標題化合物。

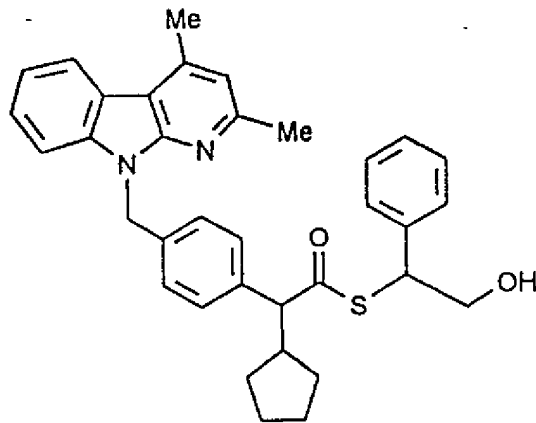
## 實施例189

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

## 五、發明說明 (133)

2-(R, S)-2-[4-(2, 4-二甲基- $\alpha$ -吡啉-9-基)-甲基-  
苯基]-2-環戊基-乙酸 1-1-(R, S)-2-羥基-苯基-乙酯



在 $-30^{\circ}\text{C}$ 下在30ml DMF中1g (2.42mmol)實施例LXI的化合物與1ml (7.27mmol)三乙胺和206  $\mu\text{l}$  (2.67mmol)甲磺醯氯反應1小時。在上述溫度下逐滴加入在10ml DMF中的1-(R,S)-1-苯基-2-羥基-硫代乙醇溶液，將混合物再攪拌1小時。爲了處理，將反應混合物攪拌入乙醚和碳酸氫鈉水溶液中。有機相用pH=2的緩衝液洗滌，然後用pH=7的緩衝液洗滌，用硫酸鎂乾燥並蒸發。用矽膠60 (Merck/石油醚：乙酸乙酯=5:1)純化粗產物，收率：660mg,  $R_f=0.58$  (石油醚：乙酸乙酯=2:1)。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明( )

87年4月8日 修正  
補充

專利申請案第84110247號  
 ROC Patent Appln. No.84110247  
 補充之物化數據中文本 - 附件二  
Supplemental Physico-chemical Data in Chinese - Encl. II  
 (民國 87 年 4 月 17 日 送呈)  
 (Submitted on April 17, 1998)

實施例號	熔點(°C)	$[\alpha]_D^{20}/c$ (克/升)
5	221	+ 0.7° /3.55 1)
6	220	-49.8° /3.00 1)
40	219	- 7.3° /3.80 1)
41	218	+46.2° /3.65 1)

1)於二氯甲烷：甲醇 2:1

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂



87. 4. 13 修正  
年 月 日 補充

A5  
B5

四、中文發明摘要 (發明之名稱: )

環烷並吲哚以及環烷並氮雜吲哚衍生物

用合適取代的羧酸與胺反應製備環烷並吲哚和環烷並氮雜吲哚。該環烷並吲哚和環烷並氮雜吲哚衍生物適合作為藥物，特別是抗動脈粥樣硬化藥物的活性化合物。

(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: )

Cycloalkano-indole and-azaindole derivatives

環烷並吲哚  
及氮雜吲哚衍生物

Cycloalkano-indole and -azaindole derivatives are prepared by reaction of appropriately substituted carboxylic acids with amines. The cycloalkano-indole and -azaindole derivatives are suitable as active compounds for medicaments, preferably antiatherosclerotic medicaments.

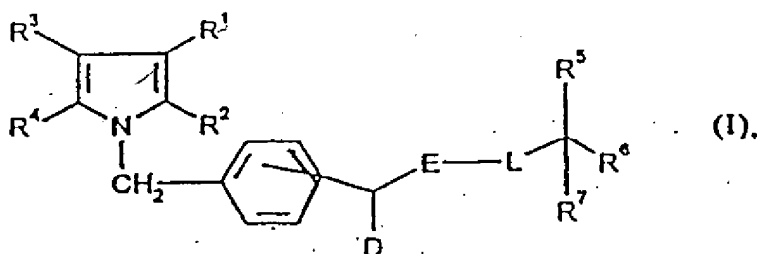
訂

線

## 六、申請專利範圍

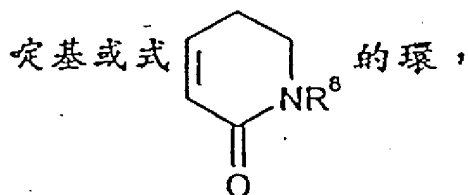
專利申請案第 84110247 號  
 ROC Patent Appln. No. 84110247  
 修正之申請專利範圍中文本 - 附件一  
 Amended Claims in Chinese - Encl. I  
 (民國 89 年 7 月 25 日送呈)  
 (Submitted on July 25, 2000)

1. 通式(I)的環烷並吡啶和環烷並氮雜吡啶衍生物及其製藥上可接受之鹽，



其中：

R<sup>1</sup> 和 R<sup>2</sup>，包括連接它們的雙鍵，一起形成苯基或吡



其中，R<sup>8</sup> 表示氫或具有至多 4 個碳原子的直鏈或支鏈烷基，

R<sup>3</sup> 和 R<sup>4</sup>，包括連接它們的雙鍵，一起形成苯基環或 5-8 元環烯基，

在 R<sup>1</sup>/R<sup>2</sup> 和 R<sup>3</sup>/R<sup>4</sup> 所提到的環系視情況被相同或不同的鹵素或三氟甲基取代基取代，被各具有至多 6 個碳原子的直鏈或支鏈烷氧羰基取代或被具有至多 6 個碳原子的直鏈或支鏈烷基取代至多 3 次，這些基團本身可以

## 六、申請專利範圍

被羥基取代，

D 代表氫、具有5-12個碳原子的環烷基或具有至多12個碳原子的直鏈或支鏈烷基，

E 代表-CO-或-CS-基團，

L 代表氧或硫原子或式-NR<sup>9</sup>基團，

其中，R<sup>9</sup>代表氫或具有至多6個碳原子的直鏈或支鏈烷基，這些基團視情況被羥基或苯基取代，

R<sup>5</sup>代表苯基或具有至多3個選自由S、N和/或O組成的雜原子的5-7元飽和或不飽和雜環，苯基視情況被相同或不同的硝基、羧基或鹵素取代基取代，或被各具有至多6個碳原子的烷氧羰基取代，或被具有至多6個碳原子的直鏈或支鏈烷基取代至多3次，和/或這些雜環視情況被式-OR<sup>10</sup>或-NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>的基團取代，

其中，R<sup>10</sup>代表氫或各具有至多6個碳原子的直鏈或支鏈烷基或烯基，

R<sup>11</sup>和R<sup>12</sup>是相同或不同的，代表氫、或具有至多8個碳原子的直鏈或支鏈醯基，這些基團視情況被式-NR<sup>13</sup>R<sup>14</sup>的基團取代，

其中R<sup>13</sup>和R<sup>14</sup>是相同或不同的，並代表氫或具有至多8個碳原子的直鏈或支鏈醯基，

R<sup>6</sup>代表氫、羧基或具有至多5個碳原子的直鏈或支鏈烷氧羰基，或代表具有至多6個碳原子的直鏈或支鏈

## 六、申請專利範圍

烷基，這些基團視情況被羥基或被式  $-O-CO-R^{15}$  的基團取代，

其中， $R^{15}$  代表苯基，該苯基視情況被相同或不同的具有至多 5 個碳原子的直鏈或支鏈烷基取代至多 3 次，或代表各具有至多 22 個碳原子的直鏈或支鏈烷基或烯基，每一個基團視情況被式  $-OR^{16}$  的基團取代，

其中， $R^{16}$  是苄基或具有至多 6 個碳原子的直鏈或支鏈烷基，

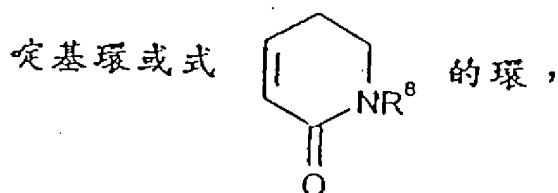
$R^7$  代表氫或

$R^6$  和  $R^7$  一起代表式  $=O$  的基團。

2. 根據申請專利範圍第 1 項的通式 (I) 的環烷並吡啶和環烷並氮雜吡啶衍生物及其製藥上可接受之鹽，

其中，

$R^1$  和  $R^2$ ，包括連接它們的雙鍵，一起形成苯基或吡啶基環或式



其中， $R^8$  表示氫或具有至多 3 個碳原子的直鏈或支鏈烷基，

$R^3$  和  $R^4$ ，包括連接它們的雙鍵，一起形成苯基環或環戊烯、環己烯、環庚烯或環辛烯基，

## 六、申請專利範圍

或在 $R^1/R^2$ 和 $R^3/R^4$ 所提到的環系視情況被取代被相同或不同的氟、氯、溴或三氟甲基取代基取代，被各具有至多4個碳原子的直鏈或支鏈烷氧羰基取代，或被具有至多4個碳原子的直鏈或支鏈烷基取代至多2次，這些基團本身可以被羥基取代，

D代表氫、環戊基、環己基、環庚基、環辛基或具有至多10個碳原子的直鏈或支鏈烷基，

E代表-CO-或-CS-基團，

L代表氧或硫原子或式-NR<sup>9</sup>基團，

其中，R<sup>9</sup>代表氫或具有至多5個碳原子的直鏈或支鏈烷基，這些基團視情況被羥基或苯基取代，

R<sup>5</sup>代表苯基、吡啶基、咪喃基、噻吩基或咪唑基，苯基視情況被相同或不同的硝基、羧基、氟、氯或溴基取代基取代，被各具有至多4個碳原子的烷氧羰基取代，或被具有至多5個碳原子的直鏈或支鏈烷基取代至多2次，和/或這些環視情況被式-OR<sup>10</sup>或-NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>的基團取代，

其中，R<sup>10</sup>代表氫或每一個都具有至多4個碳原子的直鏈或支鏈烷基或烯基，

R<sup>11</sup>和R<sup>12</sup>是相同或不同的，代表氫，或具有至多6個碳原子的直鏈或支鏈醯基，這些基團視情況被式-NR<sup>13</sup>R<sup>14</sup>的基團取代，

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

## 六、申請專利範圍

其中，R<sup>13</sup>和R<sup>14</sup>是相同或不同的，代表氫或具有至多6個碳原子的直鏈或支鏈鹼基，

R<sup>6</sup>代表氫、羧基或具有至多4個碳原子的直鏈或支鏈烷氧羰基，

或代表具有至多5個碳原子的直鏈或支鏈烷基，這些基團視情況被羥基或式-O-CO-R<sup>15</sup>的基團取代，

其中R<sup>15</sup>代表苯基，該苯基視情況被相同或不同的具有至多4個碳原子的直鏈或支鏈烷基取代至多3次，或代表各具有至多20個碳原子的直鏈或支鏈烷基或烯基，每一個基團視情況被式-OR<sup>16</sup>的基團取代，

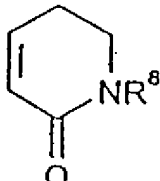
其中R<sup>16</sup>是苄基或具有至多5個碳原子的直鏈或支鏈鹼基，

R<sup>7</sup>代表氫或

R<sup>6</sup>和R<sup>7</sup>一起代表式=O的基團，

3. 根據申請專利範圍第1項的通式(I)的環烷並吡啶和環烷並氮雜吡啶衍生物及其製藥上可接受之鹽，

其中，R<sup>1</sup>和R<sup>2</sup>，包括連接它們的雙鍵，一起形成苯

基或吡啶基環或式  的環，

其中，R<sup>8</sup>代表氫或甲基，

R<sup>3</sup>和R<sup>4</sup>，包括連接它們的雙鍵，一起形成苯基環或

## 六、申請專利範圍

環戊烯、環己烯、環庚烯或環辛烯基，  
或在 $R^1/R^2$ 和 $R^3/R^4$ 所提到的環系視情況被相同或不同的  
氟、氯、溴或三氟甲基取代基取代，被各具有至多3個  
碳原子的直鏈或支鏈烷氧羰基取代，或被具有至多3個  
碳原子的直鏈或支鏈烷基取代至多2次，這些基團本身  
可以被羥基取代，

D 代表氫、環戊基、環己基、環庚基、環辛基或具有  
至多6個碳原子的直鏈或支鏈烷基，

E 代表-CO-或-CS-基團，

L 代表氧或硫原子或代表式-NR<sup>9</sup>的基團，

其中，R<sup>9</sup>代表氫或具有至多4個碳原子的直鏈或支  
鏈烷基，這些基團視情況被羥基或苯基取代，

R<sup>5</sup>代表苯基、吡啶基或噻吩基，苯基視情況被相同或不  
同的硝基、羧基、氟、氯或溴取代基取代，被各  
具有至多3個碳原子的烷氧羰基取代，或被具有至多4  
個碳原子的直鏈或支鏈烷基取代至多2次，

和/或這些環視情況被式-OR<sup>10</sup>或-NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>的基團取代，  
其中，

R<sup>10</sup>代表氫或各具有至多3個碳原子的直鏈或支鏈烷基  
或烯基，

R<sup>11</sup>和R<sup>12</sup>是相同或不同的，代表氫或代表具有至多5個  
碳原子的直鏈或支鏈鹵基，這些基團視情況被式-NR<sup>13</sup>R<sup>14</sup>  
的基團取代，

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

## 六、申請專利範圍

其中， $R^{13}$  和  $R^{14}$  是相同或不同的，代表氫或具有至多 5 個碳原子的直鏈或支鏈鹼基，

$R^6$  代表氫、羧基或具有至多 3 個碳原子的直鏈或支鏈烷氧羰基，或代表具有至多 4 個碳原子的直鏈或支鏈烷基，這些基團視情況被羥基或式  $-O-CO-R^{15}$  的基團取代，

其中  $R^{15}$  代表苯基，該苯基視情況被相同或不同的具有至多 3 個碳原子的直鏈或支鏈烷基取代至多 3 次，

或者  $R^{15}$  代表各具有至多 19 個碳原子的直鏈或支鏈烷基或烯基，每個基團視情況被式  $-OR^{16}$  的基團取代，

其中， $R^{16}$  代表苄基或具有至多 4 個碳原子的直鏈或支鏈鹼基，

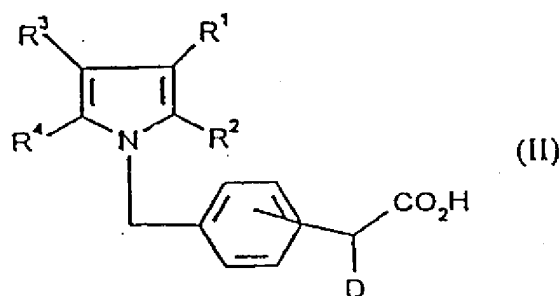
$R^7$  代表氫或

$R^6$  和  $R^7$  一起代表式  $=O$ 。

4. 一種製備根據申請專利範圍第 1 項至 3 項中任一項的通式 (I) 的環烷並吡啶和環烷並氮雜吡啶衍生物及其製藥上可接受之鹽的方法，其特徵在於，

在惰性溶劑中，在鹼和/或助劑存在下，

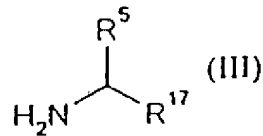
用通式 (III) 的化合物把通式 (II) 的羧酸鹼胺化，



其中， $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$  和  $D$  具有所指出的定義，



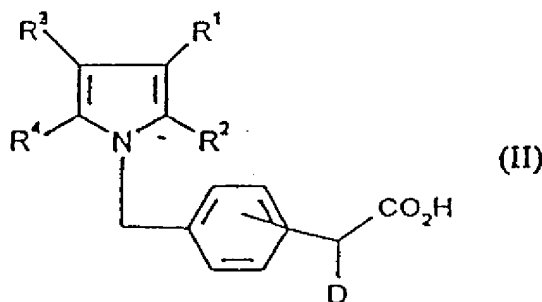
## 六、申請專利範圍



其中，R<sup>5</sup> 具有所指明的定義，

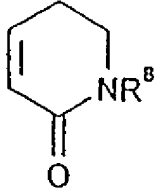
和R<sup>17</sup> 具有R<sup>6</sup> 的定義，但是不代表羧基，並且，如果合適，可以通過水解、酯化或還原來改變官能基。

5. 一種用於控制動脈粥瘤硬化症、冠狀心臟疾病、肥胖或便秘之醫藥組成物，含有至少一種根據申請專利範圍第1項的通式(I)的環烷並吡啶或環烷並氮雜吡啶衍生物及其製藥上可接受之鹽。
6. 根據申請專利範圍第1項的通式(I)的環烷並吡啶和環烷並氮雜吡啶衍生物及其製藥上可接受之鹽，其用以製造控制動脈粥瘤硬化症、冠狀心臟疾病、肥胖或便秘之藥物。
7. 通式(II)的羧酸，



其中：

R<sup>1</sup> 和R<sup>2</sup>，包括連接它們的雙鍵，一起形成苯基或吡

定基或式  的環，

## 六、申請專利範圍

其中，

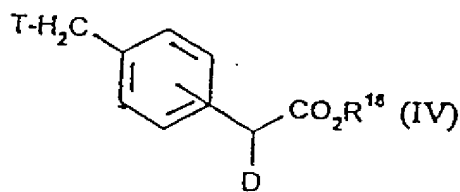
$R^8$  代表氫或具有至多 4 個碳原子的直鏈或支鏈烷基， $R^3$  和  $R^4$ ，包括連接它們的雙鍵，一起形成苯基環或 5-8 元環烯基，或在  $R^1/R^2$  和  $R^3/R^4$  所提到的環系視情況被相同或不同的鹵素或三氟甲基取代基取代，被各具有至多 6 個碳原子的直鏈或支鏈烷氧羰基取代或被具有至多 6 個碳原子的直鏈或支鏈烷基取代至多 3 次，這些基團本身可以被經基取代，

D 代表氫、具有 5-12 個碳原子的環烷基或具有至多 12 個碳原子的直鏈或支鏈烷基。

8. 一種製備根據申請專利範圍第 7 項之通式(II)的羧酸的方法，其特徵在於，

在惰性溶劑中，如果合適，在鹼的存在下，

通式(IV)的化合物與通式(V)的化合物反應，



其中，

D 具有上面所述的定義，

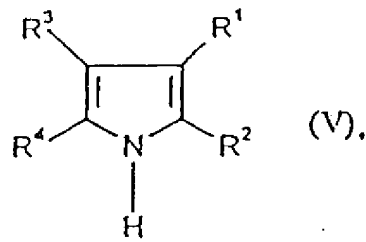
T 代表選自氯、溴、碘、甲苯磺酸鹽或甲磺酸鹽之典型釋離基，和

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

## 六、申請專利範圍

R<sup>18</sup> 代表 (C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) 烷基，



其中，

R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup> 和 R<sup>4</sup> 具有所指定的定義。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

87.4.13 修正說明書修正第1、2、6、7、15、23、29及39頁 - 附件(-)  
Amended, Pages 1, 2, 6, 7, 15, 23, 29 and 39 of the Chinese Specification - Enc.  
補充 (民國87年4月13日修正並送呈)  
(Amended & Submitted on April 13, 1998)

申請日期	87.10.02
案號	84110247
類別	C07D 47/00, 209/00, B61K 21/00, 21/473

公告本  
C4

(以上各欄由本局填註)

448175

## 發明專利說明書

一、發明 名稱	中文	環烷並吲哚以及環烷並氮雜吲哚衍生物
	英文	Cycloalkano-indole and-azaindole derivatives
二、發明 創作人	姓名	1. 穆尤爾 (Ulrich Müller) 2. 寇理查 (Richard Connell) 3. 金希格 (Siegfried Goldmann) 4. 葛路迪 (Rudi Grutzmann) 5. 貝馬丁 (Martin Beuck) 6. 畢希馬 (Hilmar Bischoff) 7. 戴狄克 (Dirk Denzer) 8. 唐安克 (Anke Domdey-Bette) 9. 渥史帝 (Stefan Wohlfell)
	國籍	1、3-9. 皆德國; 2. 美國
三、申請人	住、居所	1. 德國烏波區奈特伯街91號 Neuer Triebel 91, 42111 Wuppertal, Germany 2. 美國康乃狄格州特魯伯區洛伯克路68號 68 Lobsterback Road, Trumbull, CT 06611, U. S. A. 3. 德國烏波區安歐斯街91號 Am Osterholz 91, 42327 Wuppertal, Germany 4. 德國索林區漢辛奇街20號 Helsinkistr. 20, 42657 Solingen, Germany 5. 美國康乃狄格州尼福特區安康街511號 511 Acon Lane, Nilford, CT 06460, U.S.A. 6. 德國烏波區安洛街78號 Am Rohm 78, 42113 Wuppertal, Germany 德國烏波區克勞格街7號 Hilckesweg 7, 42115 Wuppertal, Germany
	代表人姓名	白羅

請勿翻印  
專利局

裝訂線

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

87年4月13日	修正 補充
----------	----------

## 五、發明說明(4)

明的化合物的生理上可接受的鹽可以是根據本發明的物質與無機酸、羧酸或磺酸的鹽。特別優選的鹽是，例如那些與鹽酸、氫溴酸、硫酸、磷酸、甲磺酸、乙磺酸、甲苯磺酸、苯磺酸、萘二磺酸、乙酸、丙酸、乳酸、酒石酸、檸檬酸、富馬酸、馬來酸或苯甲酸形成的鹽。

生理上可接受的鹽也可以是根據本發明的化合物的金屬鹽或銨鹽，這些化合物有游離的羧基。特別優選的鹽是，例如，鈉、鉀、鎂或鈣鹽，也可以是由氫或有機胺衍生的銨鹽，這些有機胺例如乙胺、二或三乙胺、二或三乙醇胺、二環己胺、二甲基氨基乙醇、精氨酸、賴氨酸、乙二胺或2-苯基乙胺。

在本發明的範圍中，包括母體結構的雙鍵，環烯基(R<sup>3</sup>/R<sup>4</sup>)一般代表4-8元烴基，優選5-8元烴基，例如環丁烯、環戊烯、環己烯、環庚烯或環辛烯基。優選地是環戊烯、環己烯、環辛烯或環庚烯基。

在本發明的範圍中，雜環(R<sup>5</sup>)一般代表飽和或不飽和的5-7元雜環，優選5-6元雜環，其可以含有至多3個由S、N和/或O組成的雜原子。可以提及的例子是吡啶基、噻吩基、呋喃基、吡咯基、噻唑基、噁唑基、咪唑基、嗎啉基或哌啶基。優選吡啶基和噻吩基。

根據本發明的化合物可以以立體異構的形式存在，這些異構形式或者表現為像和鏡像(對映體)，或者不表現為像或鏡像(非對映體)。本發明涉及對映體和非對映體和它們的各自的混合物。這些對映體和非對映體的混合物可以用

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

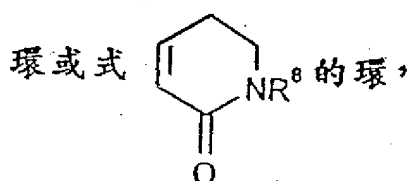
訂

## 五、發明說明(5)

公知的方法分離成立體異構地均一的成分。

優選的通式(I)的化合物是如下所表示的化合物或它們的鹽，其中

R<sup>1</sup>和R<sup>2</sup>，包括連接它們的雙鍵，一起形成苯基或吡啶



其中，R<sup>8</sup>表示氫或具有至多3個碳原子的直鏈或支鏈烷基，

R<sup>3</sup>和R<sup>4</sup>，包括連接它們的雙鍵，一起形成苯基環或環戊烯、環己烯、環庚烯、環辛烯、氧代環戊烯、氧代環己烯、氧代環庚烯或氧代環辛烯基，

在R<sup>1</sup>/R<sup>2</sup>和R<sup>3</sup>/R<sup>4</sup>所提到的所有環系可任意地被取代至多2次，可被相同或不同的氟、氯、溴、三氟甲基、羧基或羥基取代基取代，被每一個都具有至多4個碳原子的直鏈或支鏈烷氧基或烷氧羰基取代，或被具有至多4個碳原子的直鏈或支鏈烷基取代，這些基團本身可以被羥基或被具有至多3個碳原子的直鏈或支鏈烷氧基取代，

D代表氫、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、環辛基或具有至多10個碳原子的直鏈或支鏈烷基，

E代表-CO-或-CS-基團，

L代表氧或硫原子或代表式-NR<sup>9</sup>的基團，

其中，R<sup>9</sup>代表氫或具有至多5個碳原子的直鏈或支鏈

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

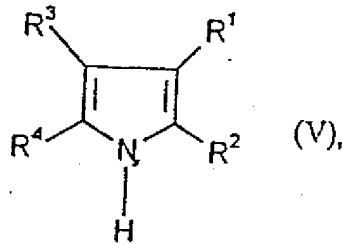
訂

87.4.13 修正  
日 補充

五、發明說明(13)

T 代表典型的離去基團，例如氯、溴、碘、甲苯磺酸鹽或甲磺酸鹽，優選溴，和

R<sup>18</sup> 代表(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷基，



其中，R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup> 和 R<sup>4</sup> 有上面所指明的定義。

適用於該方法的溶劑是那些在反應條件下不發生變化的通常的溶劑。它們中優選地包括醚，如二乙醚、二噁烷、四氫呋喃、乙二醇二甲醚，或烴，如苯、甲苯、二甲苯、己烷、環己烷、或石油餾分、或鹵代烴，如二氯甲烷、三氯甲烷、四氯甲烷、二氯乙烯、三氯乙烯或氯代苯、或乙酸乙酯、三乙胺、吡啶、二甲亞砜、二甲基甲醯胺、六甲基磷醯胺、乙腈、丙酮或硝基甲烷。也可以使用所述溶劑的混合物。優選的是二甲基甲醯胺和四氫呋喃。

用於本發明的方法的鹼可以是一般的無機或有機鹼。它們當中優選的包括鹼金屬氫氧化物，例如氫氧化鈉或氫氧化鉀；鹼土金屬氫氧化物，例如氫氧化鋇；鹼金屬碳酸鹽，例如碳酸鈉或碳酸鉀；鹼土金屬碳酸鹽，例如碳酸鈣；或鹼金屬醇鹽，例如甲醇鈉或甲醇鉀，乙醇鈉或乙醇鉀，或第三丁醇鉀；或有機胺（三烷基(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)胺），例如三乙胺；或雜環化合物，例如1,4-二氮雜二環[2.2.2]辛

87	B7	修正
4	月	13
		補充

## 五、發明說明(21)

度的度量。

在洗滌劑給藥之前和之後1和2小時，通過睏後靜脈網狀組織的穿刺從實驗動物取血。在室溫下培養該血1小時以便凝塊，通過在10,000g離心分離20秒得到血清。然後用標準商業偶合酶試驗(Sigma Diagnostics®，339號)在540nm波長處光度測定甘油三酸酯。用與偶合酶試驗相同的儀器(Boehring Mannheim®，1442350號)在546nm波長處測量。把甘油三酸酯或膽固醇濃度超過這些方法的測量範圍的樣品用生理鹽水溶液稀釋。用標準系列測定儀器平行測定各個血清濃度。在Triton注射之後立即口服、靜脈內或皮下給藥試驗物質。

本發明還涉及把通式(I)的環烷並吡啶和環烷並氮雜吡啶衍生物與葡糖苷酶和/或澱粉酶抑制劑混合來治療家族性脂類過高、肥胖症和糖尿病。在本發明的範圍內，葡糖苷酶和/或澱粉酶抑制劑是，例如阿卡波糖、脂解素、Voglibase、米格列醇、乙格列酯、MDL 25637、Camigliabase (MDL 73945)、澱粉酶抑肽、AI-3688、Trestatin、pradimilin-Q和salbostatin。

優選的是把阿卡波糖、米格列醇、乙格列酯或Voglibase與根據本發明的通式(I)的上述化合物中的一種混合。

可以用公知的方法用惰性、無毒、藥物適用的賦形劑或溶劑把這些新的活性化合物轉化成常用的製劑，例如片劑、包衣片劑、丸劑、顆粒劑、氣霧劑、糖漿劑、乳液、懸浮劑和溶液。在這種情況下，這些治療的活性化合物在每種



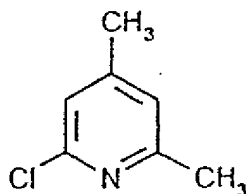
87.4.13 修正  
年 月 日 補充

## 五、發明說明(27)

 $R_f = 0.41$  (流動相: BABA)

## 實施例 III

6-氯-2, 4-盧別啉



爲了製備標題化合物[US 3632807], 將600g (4.91mol) 6-氨基-2, 4-盧別啉溶於2L甲醇中, 得到的溶液在約0°C下用氯化氫氣體飽和, 然後在內部溫度10°C以下滴加(約2.5小時) 1.3071 (9.82mol) 亞硝酸異戊酯, 將混合物在這種狀態下放置15小時, 同時升溫至室溫(約25°C)。真空下深度脫除溶液中的溶劑, 然後與3L二氯甲烷和1.5 L水混合, 並在冷卻(<20°C)的同時用濃的氨水溶液將pH調至9.5。用硫酸鈉乾燥分離出的有機相, 先在旋轉蒸發器中真空濃縮, 然後通過維格羅分餾柱餾:

餾分1) B.P.=47-49°C (12mmHg), 603g

餾分2) P.P.=82-85°C (12mmHg), 612g (約88%粗產物)

 $R_f = 0.39$  (石油醚: 乙酸乙酯=10:1)

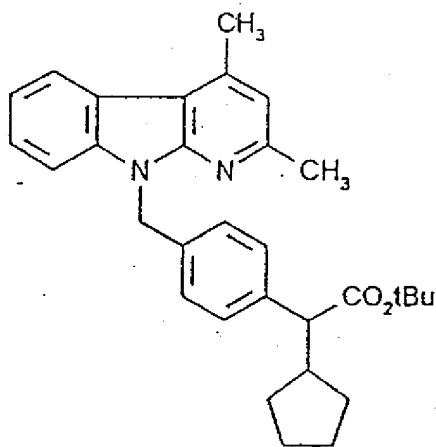
$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz, TMS):  $\delta = 2.28$  (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 6.88 (s, 1H), 6.96 (s, 1H) ppm.

該粗產物可含有少量6-甲氧基-2, 4-盧別啉, 它不需進一步純化就可進一步反應。

## 實施例 IV

87.4.13修正  
B7補充

## 五、發明說明(37)



在25°C下將73.6g(375mmol)由實施例XIX得到的化合物與在700ml無水N,N-二甲基甲醯胺中的42.13g(375mmol)第三丁醇鉀反應30分鐘，然後用溶於680ml無水N,N-二甲基甲醯胺中的161.7g(375mmol)由實施例XXVIII得到的化合物處理該混合物。1小時後該反應完成(TLC檢測，石油醚：乙酸乙酯=10:1)。為了對混合物處理，加入2l緩衝溶液(PH=4/Merok)和2L水，過濾出沉積的沉澱物，用水洗滌，再迅速過濾出沉澱物。然後依次用石油醚和甲醇攪拌中等濕度的固體，用空吸法過濾出固體，用五氧化二磷真空乾燥得到139.8g(298mmol/79%)產物。

M.P. : 160-161°C (未修正的)

R<sub>f</sub> = 0.39 (石油醚：乙酸乙酯：10:1)

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 250 MHz, TMS): δ = 0.91 (M, 1H), 1.18-1.68 (M, 6H), 1.87 (M, 1H), 1.47 (S, 9H), 2.42 (M, 1H), 2.66 (S, 3H), 2.83 (S, 3H), 3.09 (D, 1H), 5.67 (S, 2H), 6.88 (S, 1H), 7.13-7.41 (M, 7H), 8.09 (D, 1H) ppm.

用類似於實施例XXXV的方法製備表IV和V的化合物。

五、發明說明( )

87年4月8日	修正 補充
---------	----------

專利申請案第84110247號  
 ROC Patent Appln. No.84110247  
 補充之物化數據中文本 - 附件二  
Supplemental Physico-chemical Data in Chinese - Encl. II  
 (民國 87 年 4 月 17 日 送呈)  
 (Submitted on April 17, 1998)

實施例號	熔點(°C)	$[\alpha]_D^{20}/c$ (克/升)
5	221	+ 0.7° /3.55 1)
6	220	-49.8° /3.00 1)
40	219	- 7.3° /3.80 1)
41	218	+46.2° /3.65 1)

1)於二氯甲烷：甲醇 2:1

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

87. 4. 13 修正  
年 月 日 補充

A5  
B5

四、中文發明摘要 (發明之名稱: )

環烷並吲哚以及環烷並氮雜吲哚衍生物

用合適取代的羧酸與胺反應製備環烷並吲哚和環烷並氮雜吲哚。該環烷並吲哚和環烷並氮雜吲哚衍生物適合作為藥物，特別是抗動脈粥樣硬化藥物的活性化合物。

(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: )

Cycloalkano-indole and-azaindole derivatives

環烷並吲哚  
環烷並氮雜吲哚

Cycloalkano-indole and -azaindole derivatives are prepared by reaction of appropriately substituted carboxylic acids with amines. The cycloalkano-indole and -azaindole derivatives are suitable as active compounds for medicaments, preferably antiatherosclerotic medicaments.

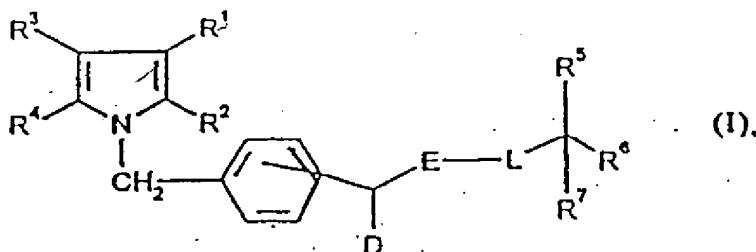
訂

線

## 六、申請專利範圍

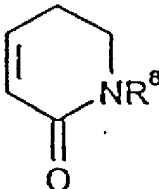
專利申請案第 84110247 號  
 ROC Patent Appln. No. 84110247  
 修正之申請專利範圍中文本 - 附件一  
 Amended Claims in Chinese - Encl. I  
 (民國 89 年 7 月 25 日送呈)  
 (Submitted on July 25, 2000)

1. 通式(I)的環烷並吡啶和環烷並氮雜吡啶衍生物及其製藥上可接受之鹽，



其中：

R<sup>1</sup> 和 R<sup>2</sup>，包括連接它們的雙鍵，一起形成苯基或吡

啶基或式  的環，

其中，R<sup>8</sup> 表示氫或具有至多 4 個碳原子的直鏈或支鏈烷基，

R<sup>3</sup> 和 R<sup>4</sup>，包括連接它們的雙鍵，一起形成苯基環或 5-8 元環烯基，

在 R<sup>1</sup>/R<sup>2</sup> 和 R<sup>3</sup>/R<sup>4</sup> 所提到的環系視情況被相同或不同的鹵素或三氟甲基取代基取代，被各具有至多 6 個碳原子的直鏈或支鏈烷氧羰基取代或被具有至多 6 個碳原子的直鏈或支鏈烷基取代至多 3 次，這些基團本身可以