

219935

公告本

申請日期	81年12月16日
索 號	81110097
類 別	C07D 40% ₀₄ , 40% ₀₆ , 40% ₀₆ , 40% ₀₆ , 40% ₀₆ A61K 31/415, 31/44

A4
C4

(以上各欄由本局填註)

發明 專 利 說 明 書 新 型		
一、發明 創作 名稱	中 文	苯醯胺衍生物
	英 文	
二、發明 創作 人	姓 名	(1) 山本晃弘 (2) 森田修司 (3) 林良夫
	籍 貫 (國籍)	(1) 日本 (2) 日本 (3) 日本 (1) 日本國神奈川県横浜市綠區梅ヶ丘二八-六 (2) 日本國神奈川県横浜市綠區つつじヶ丘五-一 (3) 日本國茨城縣牛久市田宮町一-一七四
	住、居所	
三、申請人	姓 名 (名稱)	(1) 三菱化成股份有限公司 三菱化成株式会社
	籍 貫 (國籍)	(1) 日本 (1) 日本國東京都千代田區丸の内二丁目五番二號
	住、居所 (事務所)	
	代 表 人 姓 名	(1) 江藤武俊

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

裝 訂

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

219935

申請日期	
案 號	
類 別	

A4
C4

(以上各欄由本局填註)

發明 專利 說明 書 新 型		
一、發明 名稱	中 文	
	英 文	
二、發明人 創作	姓 名	(4) 山田昇 (5) 北村寿人
	籍 貫 (國籍)	(4) 日本 (5) 日本 (4) 日本國神奈川縣大和市中心林間六一七一一七 一一〇三
	住、居所	(5) 日本國神奈川縣横浜市綠區田奈町二三一四
三、申請人	姓 名 (名稱)	
	籍 貫 (國籍)	
	住、居所 (事務所)	
	代 表 人 姓 名	

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

裝 訂

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明(1)

本發明係有關新穎之苯醯胺衍生物或其藥理上可容許之鹽、詳而言係有關具有 P A F 拮抗活性之苯醯胺衍生物或其藥理上可容許之鹽。

血小板活化因子 (Platelet Activating Factor :
1 - O - 十六烷基或十八烷基 - 2 - 乙醯基 - S n - 甘油基 - 3 - 磷醯膽鹼、以下稱為 P A F) 係會強力凝聚血小板之因子，此乃 1972 年由 Benveniste 等所發現、1980 年被 Hanahan 等鑑定其構造者。近年來、P A F 之藥理作用、生理作用被進一步探討、並且對於與炎症性疾病、過敏性疾病、過敏性休克、D I C、氣喘、消化管潰瘍、腎炎等各種疾病之相關連亦已逐漸被鮮明 (最新醫學 45 卷，427 頁 1990 年 (最新醫學社)、現代化學增刊 17、血小板活化因子 (東京化學同人) 等)。在這種情況下、進行研究有關具有 P A F 拮抗作用之化合物。

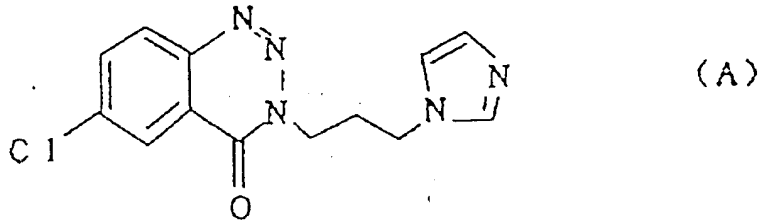
具有 P A F 拮抗作用之化合物、有多數、例如特開昭 61 - 176591 號、特開平 1 - 156982 號、特開平 2 - 256682 號各公報所記載之噻吩三唑並 - 1,4 - 二氮雜草系化合物被提案。此等以外、尚有各種化合物被提示、[Braquet 等、Pharmacological Reviews、第 39 卷 (1987) 第 97 頁等]、惟迄今仍未被使用臨床上、期望開發出更有用之化合物。

特開昭 63 - 316778 號說明書之第 1 表記載以下式

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

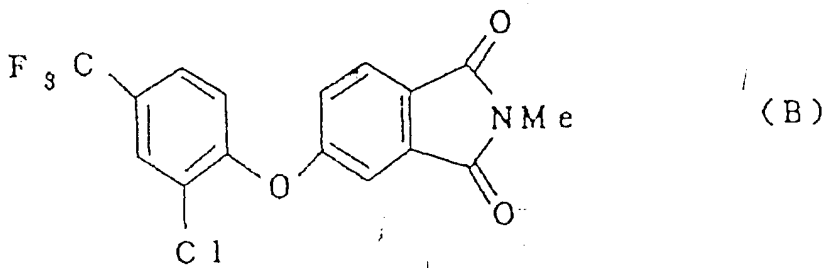
裝 訂

五、發明說明(2)



所示化合物可抑制前列凝素合成酶。

特開昭60-132928號說明書之第2表記載以下式

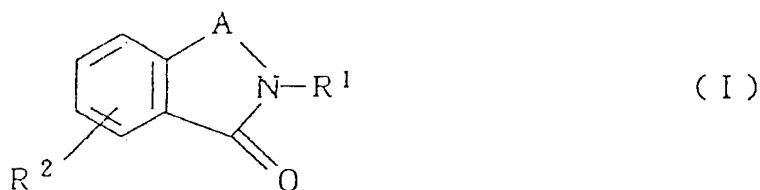


所示化合物具有除草活性。

惟上述二件申請專利中完全沒有任何表示本發明目的之一的對PAF具有拮抗之記載。

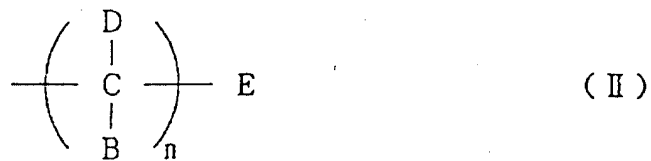
本發明人等係以提供具有PAF拮抗作用之化合物為目的進行研討、結果首創發現特定之苯醯胺衍生物具有優異之生理活性、遂而完成了本發明。

即、本發明之要旨係以下述式(I)



五、發明說明(3)

[上述式(I)中、R¹係以下式(II)所表示基、



(上述式(II)中、n係表示0~2之整數、B及D係分別獨立表示氫原子或C₁~C₄烷基，E係表示具有一種以上選自氮原子、氧原子及硫原子之雜原子的5~6員之雜環殘基，該雜環殘基可以具有一種以上選自C₁~C₄烷基及C₁~C₄烷氧基所成群之取代基)、R²係表示可以各具有取代基之C₆~C₁₂芳基、C₆~C₁₂芳氧基、C₆~C₁₂芳硫基、苯甲氧基或C₇~C₁₃芳羰基、式(III)



(上述式(III)中R³係可具有取代基之C₆~C₁₂芳基、R⁴係表示可具有取代基C₆~C₁₂芳基、氫原子、C₁~C₄烷基或C₃~C₆環烷基)、或下述式(IV)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝 訂 線

五、發明說明(4)



(上述式(IV)中、 R^5 係可具有取代基之 $C_6 \sim C_{12}$ 芳基、 R^6 係表示可具有取代基之 $C_6 \sim C_{12}$ 芳基、氫原子、 $C_1 \sim C_4$ 烷基或 $C_3 \sim C_8$ 環烷基)、A係表示

O

||

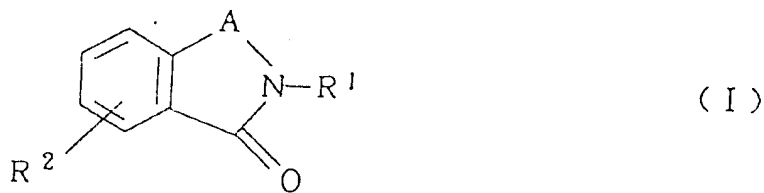
- C - , - CH₂ - , - N = N - ,

- CH = N - , - N = CH - , - CH = CH - , 或

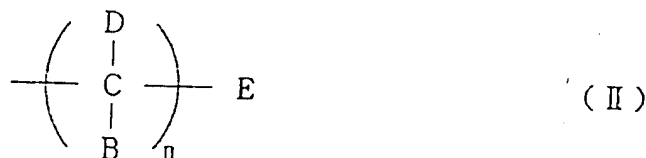
- CH₂ - CH₂ -] 所示苯醯胺衍生物, 其光學上對

映體或其藥理上可容許之鹽、以及含有此為有效成份之預防或治療PAE引起之各疾病用醫藥組成物。

以下詳細說明本發明。本發明化合物係以式(I)



{上述式(I)中 R^1 係以下述式(II)}



(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝
訂
線

五、發明說明(5)

所表示基〔上述式(II)中n係表示0~2之整數、B及D係分別獨立表示氫原子或C₁~C₄烷基(甲基、丁基等)、E係具有一種以上選自氮原子、氧原子及硫原子之雜原子的5~6圓雜環殘基(噻吩基、呋喃基、咪唑基、吡唑基、吡啶基、N-氧吡啶基、嘧啶基等)、該雜環殘基係可具有一種以上選自C₁~C₄烷基(甲基、丁基)及C₁~C₄烷氧基(甲氧基、丁氧基等)所成群之取代基〕、R²係分別可具有一種以上選自C₁~C₄烷基(甲基、丁基等)、C₃~C₆環烷基(環丙基、環戊基、環辛基等)、C₁~C₄烷氧基(甲氧基、丁氧基等)、C₂~C₄烯基(乙烯基、丁烯基等)、C₂~C₄炔基(乙炔基、丁炔基)、C₃~C₄烯氧基(烯丙氧基、丁烯氧基等)、C₃~C₄炔氧基(兩炔氧基、丁炔氧基)、羥基、鹵素原子(氟原子、氯原子、溴原子、碘原子)、胺基、C₁~C₄烷胺基(甲胺基、丁胺基等)、C₂~C₆二烷胺基(二甲胺基、甲·乙胺基、二乙胺基等)、三氟甲基、氰基、硝基、C₁~C₄羥烷基(羥甲基、羥丁基等)、C₁~C₄胺烷基(胺甲基、胺丁基等)、C₁~C₄氰烷基(氰甲基、氰丁基等)、-COOR⁷、-COR⁷、-SO₂R⁷、-NHCOOR⁷、-NR⁸COR⁹、-CONR⁸R¹⁰、-OCONR⁸R⁹、-NR⁸CONR⁹R¹⁰及-CONR⁸COR⁹〔其中R⁷及R⁹係分別獨立表示C₁~C₄烷基(甲基、丁基等)或C₃~C₆環烷基(環丙基、環戊基、環辛基等)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝 訂

五、發明說明(6)

、 R^8 及 R^{10} 係分別獨立表示氫原子、 $C_1 \sim C_4$ 烷基 (甲基、丁基等) 或 $C_3 \sim C_8$ 環烷基 (環丙基、環戊基、環辛基等)] 所成群取代基的 $C_6 \sim C_{12}$ 芳基 (苯基、二甲苯基、萘基等)、 $C_6 \sim C_{12}$ 芳氧基 (苯氧基、二甲苯氧基、萘氧基等)、 $C_6 \sim C_{12}$ 之芳硫基 (苯硫基、二甲苯硫基、萘硫基等)、苯甲氧基或 $C_7 \sim C_{13}$ 芳羰基 (苯甲醯基、二甲苯羰基、萘羰基等)、以下式 (III)



[上述式 (III) 中、 R^3 係表示 $C_6 \sim C_{12}$ 芳基 (苯基、二甲苯基、萘基等)、 R^4 係表示 $C_6 \sim C_{12}$ 芳基 (苯基、二甲苯基、萘基等)、氫原子、 $C_1 \sim C_4$ 烷基 (甲基、丁基等) 或 $C_3 \sim C_8$ 環烷基 (環丙基、環戊基、環辛基等)、 R^3 及 R^4 所定義之芳基可以分別獨立具有一種以上與上述 R^2 定義之取代基相同的基中所選出之取代基]、或表示下述式 (IV)



[上述式 IV 中、 R^5 係表示 $C_6 \sim C_{12}$ 芳基 (苯基、二甲苯基、萘基等)、 R^6 係表示 $C_6 \sim C_{12}$ 芳基 (苯基、二甲苯基、萘基等)、氫原子、 $C_1 \sim C_4$ 烷基 (甲基、

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明(7)

丁基等)或C₃~C₆環烷基(環丙基、環戊基、環辛基等)、R⁵及R⁵所定義之芳基可具有一種以上選自與R²定義之取代基相同基中的取代基]、A係表示

$$\begin{array}{c} \text{O} \\ || \\ -\text{C}- \end{array}, -\text{CH}_2-, -\text{N}=\text{N}-,$$

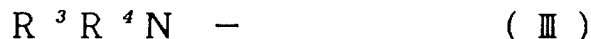
$$-\text{CH}=\text{N}-, -\text{N}=\text{CH}-, -\text{CH}=\text{CH}-, \text{或}$$

$$-\text{CH}_2-\text{CH}_2- \}$$
 所表示苯醯胺衍生物、其光學對映體或其藥學上可容許之鹽。

本發明之較佳化合物係上述式(I)中、R¹為表示式(II)中n為表示1、B及D為表示氫原子、E為吡啶

基或N-氧吡啶基、A為
$$\begin{array}{c} \text{O} \\ || \\ -\text{C}- \end{array}, -\text{N}=\text{N}-,$$
或
$$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$$
之化合物。

更佳之化合物係R²為可具有取代基之芳氧基或以下述式(III)



[上述式(III)中、R³係可具有取代基之C₆~C₁₂芳基、R⁴係可具有取代基之C₆~C₁₂芳基、氫原子、C₁~C₄烷基或C₃~C₆環烷基]的化合物。

R²及R³、R⁴、R⁵及R⁶之芳基可具有之一種以上取代基係分別獨立地選自C₁~C₄烷基、C₁~C₄烷氧基、C₃~C₄炔氧基、羥基、鹵素原子、三氟

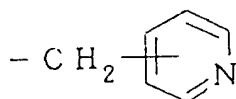
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝 訂 始

五、發明說明(8)

甲基、氰基、硝基、 $C_1 \sim C_4$ 羥烷基、 $-COOR^7$ ，
 $-COR^7$ ， $-SO_2R^7$ 及 $-CONR^8R^{10}$ (其中 R^7
 係表示 $C_1 \sim C_4$ 烷基、 R^8 及 R^{10} 係分別獨立表示氫
 原子或 $C_1 \sim C_4$ 烷基) 所成群為宜。

尤其更佳之化合物係上述式 (I) 中 R^1 為



R^2 為以下式 (III)



(上述式 (III) 中 R^3 及 R^4 係表示 4-氰基-苯基)、

A 為 $-\overset{O}{\parallel}{C}-$ 之化合物。

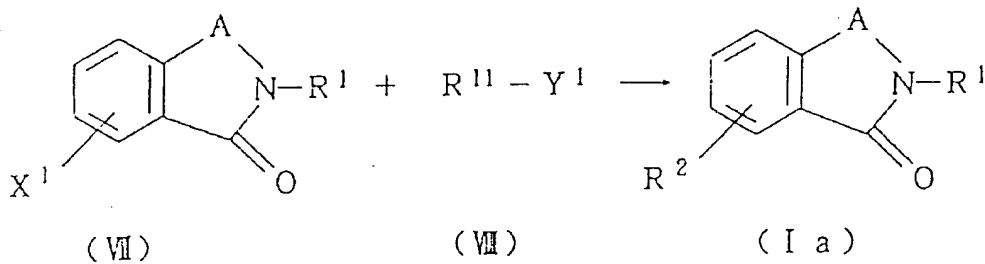
上述式 (I) 所示化合物之鹽類、係以生理上可容許之鹽類為宜，例如可為鹽酸鹽、溴化氫酸鹽、碘化氫酸鹽、硫酸鹽、磷酸鹽等無機酸鹽、及草酸鹽、馬來酸鹽、富馬酸鹽、乳酸鹽、蘋果酸鹽、檸檬酸鹽、酒石酸鹽、苯甲酸鹽、甲磺酸鹽等有機酸鹽、式 (I) 化合物及其鹽有時會做為水合物或溶劑混溶物之形態存在、所以此等水合物及溶劑混溶物亦包括於本發明中。

本發明化合物可以依例如以下方法製造。

五、發明說明(9)

製造方法 1

[上述式(I)中、 R^2 為可具有取代基之苯氧基、苯硫基時]



(上式中、 R^1 及 A^1 係如已定義者、 X^1 係表示硝基、羥基或鹵素原子、 R^{11} 係可具有取代基之苯基、 Y^1 係羥基、鹵素原子、 OM^1 、 SM^1 (M^1 係鈉、鋰、鉀)、但 X^1 為硝基時 Y^1 係鹵素原子、 X^1 為鹵素原子時 Y^1 係羥基)、

即、使上述式(VI)所表示化合物與上述式(VII)所示化合物反應、即可得目的化合物之一的式(Ia)所示化合物。

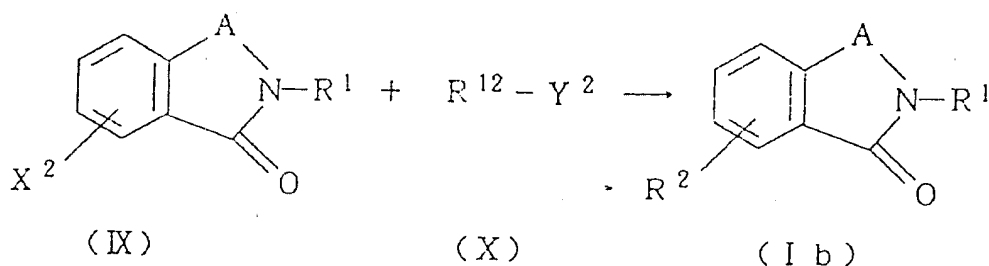
X^1 為硝基、 Y 為 OM^1 、 SM^1 時、可在二甲基甲醯胺、二甲亞碲等對反應為惰性之溶劑中、於室溫 $\sim 160^\circ\text{C}$ 左右、較佳在 $100 \sim 160^\circ\text{C}$ 行反應。

X^1 為表示羥基、 Y^1 為鹵素原子時、或 X^1 為鹵素原子而 Y^1 為羥基時、可依 Ullmann 型反應、例如使用甲苯、二甲苯、二噁烷、1,2-二氯苯、二甲基甲醯胺、二甲亞碲、N-甲基-2-吡咯烷酮、吡啶等對於反應

五、發明說明(10)

為惰性之溶劑、在銅粉、鹵化亞銅、鹵化銅、氧化銅等銅觸媒及碳酸鉀、碳酸鈉等無機鹽存在下、在100~200℃進行反應。

[上述式(I)中R²為可具有取代基之苯甲氧基時]



(上述式中、R¹及A係如上述所定義、X²係羥基、R¹²係苯環上可被取代之苯甲基、Y²係羥基或鹵素原子)

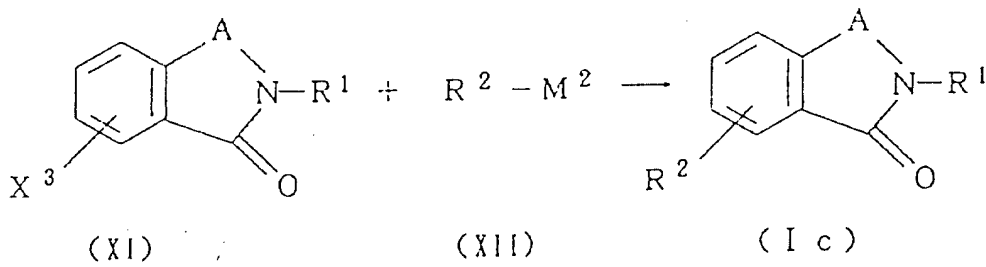
即、使上述式(IX)所表示化合物及上述式(X)所示化合物反應、以得目的化合物之一的式(Ib)所示化合物。

X²為羥基、Y²為鹵素原子時係在四氫呋喃、二甲基甲醯胺、二甲亞碲等對反應為惰性之溶劑中、於0~100℃左右、在碳酸鉀、碳酸鈉、三乙胺、氫化鈉等鹼存在下反應。

X²為羥基、Y²為羥基時係依 Manhas 等在 J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1. (1975) 第461頁所記載方法、以二乙基偶氮甲酸酯及三苯磷做為縮合劑

五、發明說明 (11)
進行反應。

[上述式 (I) 中 R^2 為可被取代之苯基、萘基時]



(上式中 R^1 及 A 係如上述所定義、 X^3 係鹵素原子或三氟甲磺醯氧基、 M^2 係表示 $Zn - hal$ (hal 表示鹵素)、 $-Sn(CH_3)_3$ 或 $-Sn(C_4H_9)_3$)

即、使式 (XI) 所示化合物與式 (XII) 所示化合物反應、以得目的化合物之一的式 (Ic) 所示化合物。

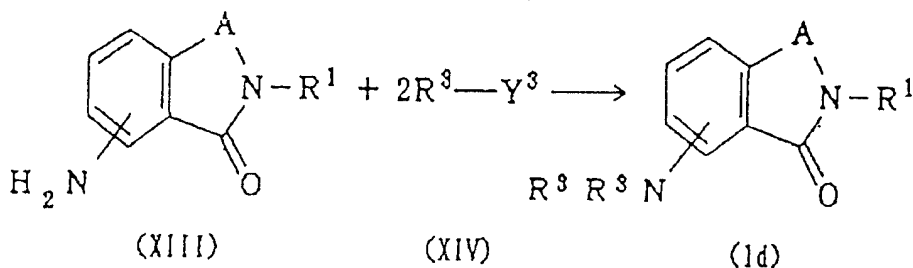
此反應係使用鈮或鎳觸媒之交叉偶合反應、可以與林等之 [J. Am. Chem. Soc. 第 106 卷 (1984) 158 頁]、Stille 等之 [J. Am. Chem. Soc. 第 109 卷 (1987) 5478 頁] 所報告方法一樣進行。

[上述式 (I) 中 R^2 為以式 (III) 所示基時]

(a) R^3 與 R^4 為相同之基且為可具有取代基之苯基時

:

五、發明說明(12)

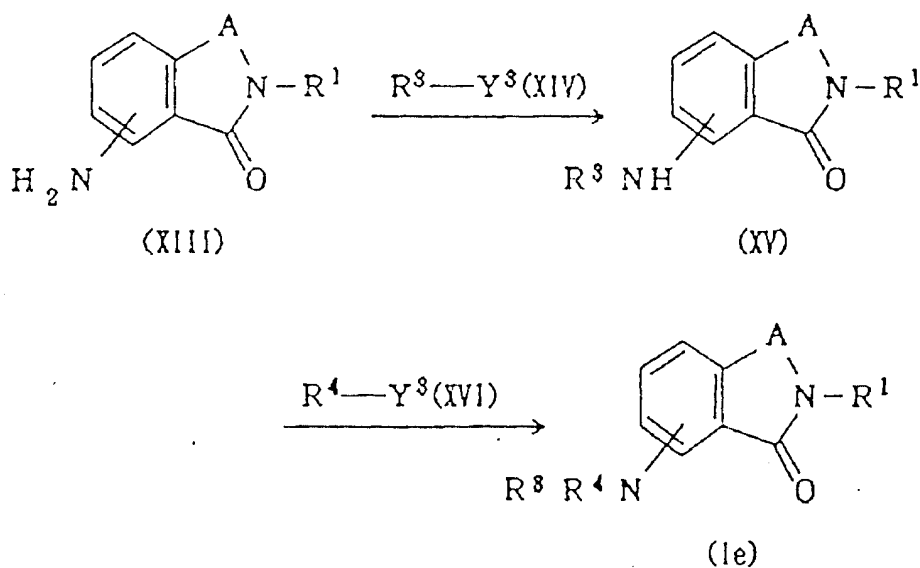


(上述式中 R^1 及 A 係如已定義者、 Y^3 係鹵素原子。

即、使式 (XIII) 所示化合物與 2 當量式 (XIV) 所示化合物反應、以得目的化合物之一的式 (Id) 化合物。

此反應可在 Ullmann 型反應條件、或 Gauthier 等之 Synthesis 1987, 383 頁之 Ullmann 型反應條件下進行。

(b) R^3 與 R^4 為如上述定義中、且為不相同時：



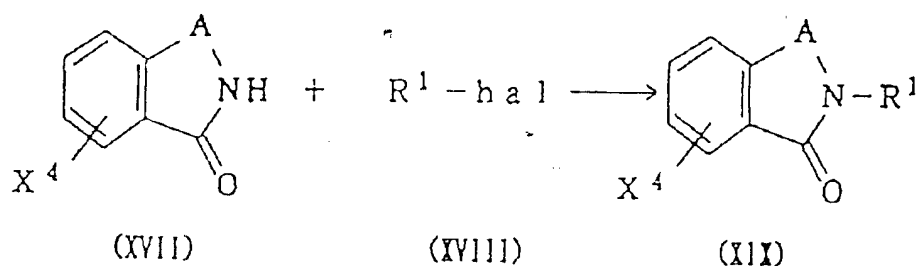
五、發明說明(13)

(上述式中 R^1 及 A 係如上述所定義、 Y^3 係鹵素原子)

即、以 (a) 之相同條件、使式 (X III) 之化合物與 1 當量之式 (X IV) 化合物反應、得式 (X V) 化合物、繼而於相同條件下與式 (X VI) 化合物反應、以得目的化合物之一的式 (I e) 化合物。

上式式 (VII)、(IX)、(XI)、(X III) 所示中間體可以經由以下 (c) 或 (d) ~ (g) 之方法製造。

c)

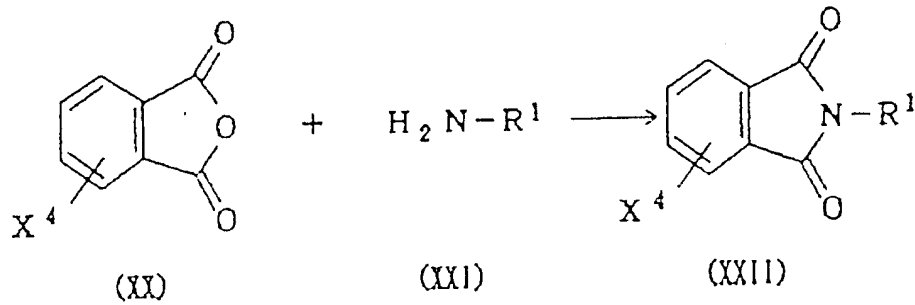


(上述式中 X^4 係甲氧基、硝基、鹵素原子、 R^1 及 A 係如上述式 (I) 所定義、h a l 係鹵素原子)

在二甲基甲醯胺、四氫呋喃等對反應為惰性之溶劑中、使用氫化鈉或碳酸鉀等鹼、於 $0 \sim 100^\circ\text{C}$ 左右溫度使式 (X VII) 化合物與上述式 (X VII) 化合物反應、得上述式 (X IX) 化合物、繼而視其需要依常法使 X^4 轉化為 X^1 、 X^2 、 X^3 或胺基以製造。

(d) A 為 $-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-$ 時、

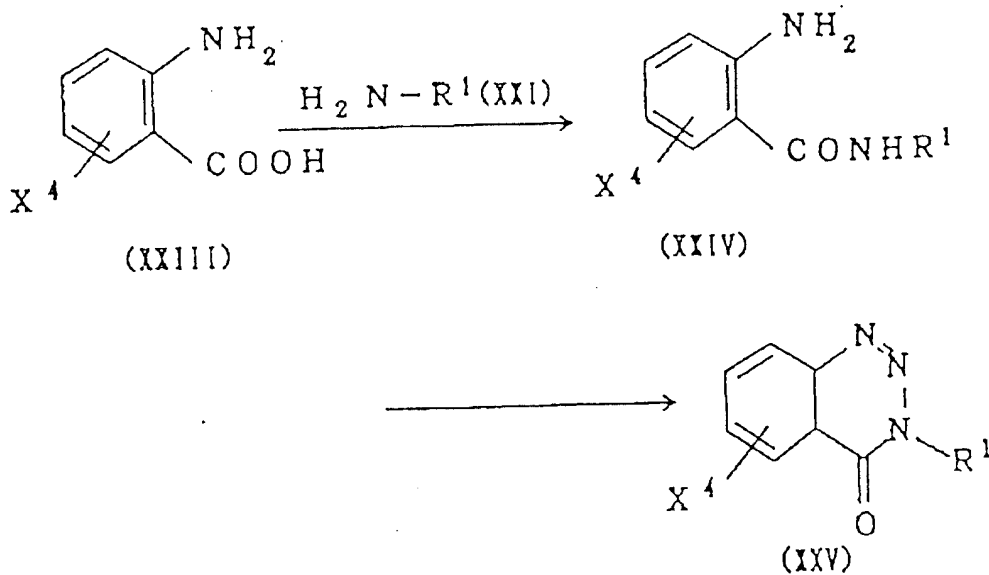
五、發明說明 (14)



(上式中 X⁴ 係如上述所定義)

在苯、甲苯等對反應為惰性之溶劑、或酸酸溶劑中、於 60 °C 至溶劑沸點溫度使式 (XX) 化合物與式 (XXI) 化合物反應、以得式 (XXII) 化合物、繼而視其需要依常法使 X⁴ 轉換為 X¹、X²、X³ 或胺基以製造。

(e) A 為 -N=N- 時



(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

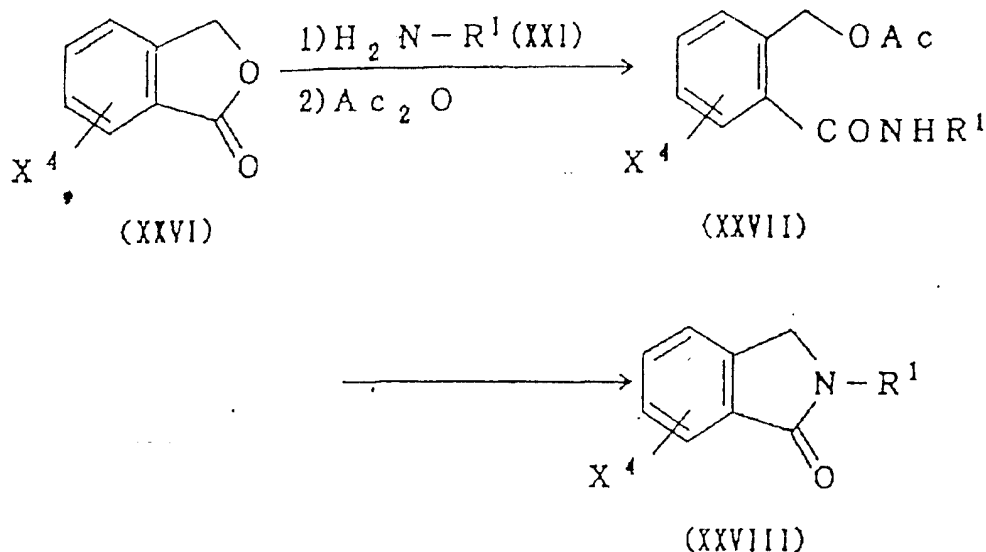
裝 訂 線

五、發明說明(15)

(上述式中 X^4 及 R^1 係如上述定義)

使用疊氮化二苯磷醯等縮合劑、使式 (XXIII) 化合物與式 (XXI) 化合物反應、得式 (XXIV) 化合物、繼而以 Write, Jr. 等之 J. Med. Chem. 30 卷, 1987, 2277 頁所記載方法環化、成為式 (XXV) 化合物、視其需要依常法使 X^4 為 X^1 、 X^2 、 X^3 或胺基予以製造。

(f) A 為 $-CH_2-$ 時



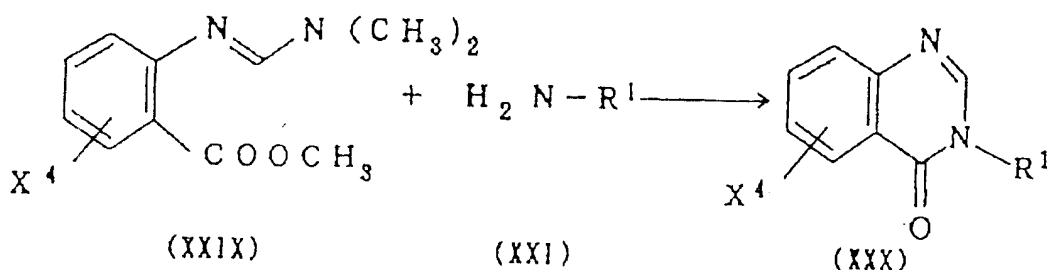
(上述式中、Ac 表示乙醯基、 X^4 及 R^1 係如上述定義)

在無溶劑下、加熱式 (XXVI) 化合物與式 (XXI) 化合物為約 $150^\circ C$ 、繼而使醋酐、依常法施予乙醯基化、得式 (XXVII) 化合物、在四氫呋喃、二甲基甲醯胺等對反應惰性之溶劑中、使用氫化鈉做為鹼在 $0^\circ C \sim$ 室溫

五、發明說明(16)

左右環化反應式 (XXVII)、使其成為式 (XXVIII) 化合物、視其需要依常法轉換 X^4 為 X^1 、 X^2 、 X^3 或胺基、予以製造。

(g) A 為 $-N=CH-$ 時



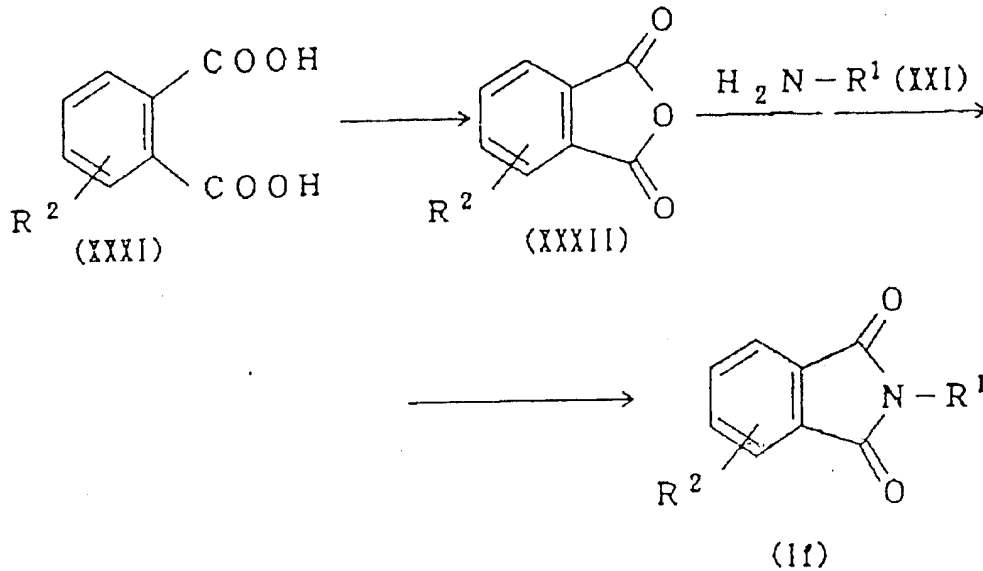
(上述式中 X^4 及 R^1 係如上述定義)

依例如 Gupton 等之 Tetrahedron, 43 卷, 1987, 1747 頁所記載方法使式 (XXIX) 化合物與式 (XXI) 化合物反應、得式 (XXX) 化合物、繼而視其需要依常將 X^4 轉換為 X^1 、 X^2 、 X^3 或胺基以製造。

製造方法 2

[式 (I) 中 R^2 為具有取代基之苯甲醯基、A 為 $-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-$ 時]

五、發明說明(17)



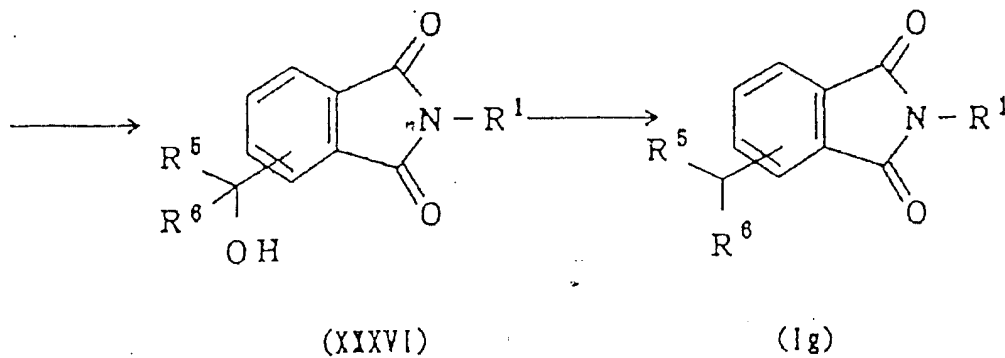
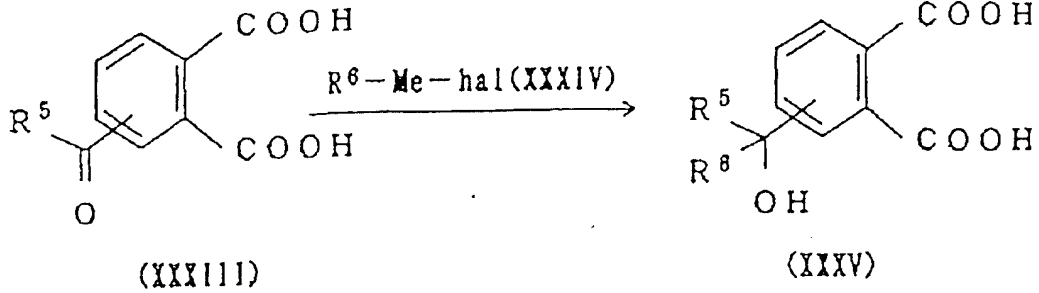
(上述式中 R¹ 係如上述定義)

在醋酐或醋酐/醋酸溶劑中、回流下脫水依照已知方法 (Paccal 等 J. Poly. Sci., ; Part A; Poly Chem. 26 卷, 1988, 865 頁) 所得式 (XXXI) 化合物、使之成為式 (XXXII) 化合物、繼而與中間體之製法 (d) 一樣、使其與式 (XXI) 化合物反應、得目的化合物之一的式 (If) 化合物。

製造方法 3

[上述式 (I) 中、R² 為式 (IV)、A 為 $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ -\text{C}- \end{array}$ 時]

五、發明說明 (18)



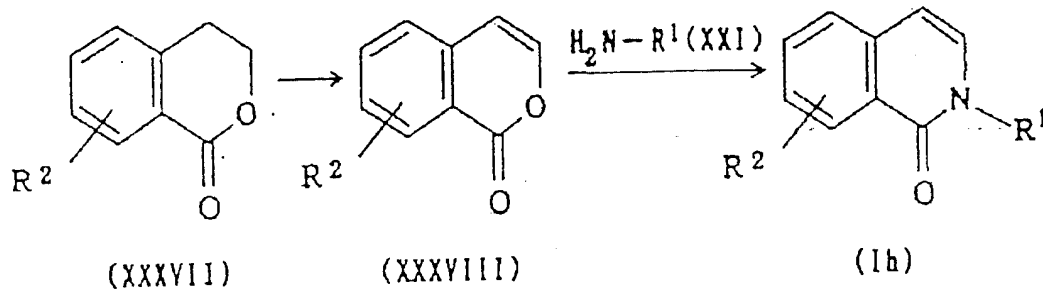
(上述式中 R^1 , R^5 , R^6 係如上述所定義、 hal 係表示鹵素原子)

在四氫呋喃或二乙醚溶劑中、室溫至所用溶劑之沸點溫度使式 (XXXIII) 化合物與式 (XXXIV) 化合物反應、得式 (XXXV) 化合物、繼而依製造方法 2 所記載方法、使其成為式 (XXXVI) 化合物、最後在濃鹽酸中、使用氯化物、於室溫 $\sim 70^\circ\text{C}$ 左右溫度還原、得目的化合物之一的式 (I g) 所示化合物。

製造方法 4

五、發明說明(19)

[一般式(I)中、A為 $-CH=CH-$ 時]



(上述式中 R^2 ， R^1 係如上述所定義)

在四氯化碳溶劑中、使用N-溴代丁二醯亞胺及過氧化苯甲醯、在加熱回流下、溴化上述式(XXXVII)所示化合物、繼而藉由1,8-重氮二環[5,4,0]十一烷-7-烯等鹼予以脫溴化氫化、得上述式(XXXVIII)所示化合物、繼而使其與式(XXI)化合物反應、得目的化合物之一的上述式(Ih)所示化合物。

使用本發明化合物為治療劑時、可以單獨或與藥學上可能之載劑複合投予。其組成係視化合物之溶解度、化學上性質、投予過程、投予計劃而被決定者。

例如可做為顆粒劑、散劑、錠劑、硬膠囊劑、軟膠囊劑、糖漿劑、乳劑、懸濁劑或液劑等劑形、可經口投藥、亦可做為注射劑投予靜脈內、注射予肌肉或皮下投藥。

亦可以做為注射用粉末、用時調製再使用。可以與本發明化合物一起使用適於經口、經腸、非經口或局部投藥之醫藥用有機或無機之固體或液體載劑、或稀釋劑。製造固體製劑時所用賦形劑可用例如乳糖、蔗糖、澱粉、滑石

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝 訂 線

五、發明說明 (20)

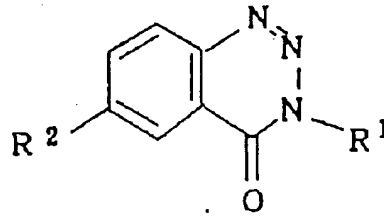
、纖維素、糊精等。經口投藥用之液體製劑可以為乳劑、糖漿劑、懸濁劑、液劑等係可包含一般所用惰性稀釋劑、例如水或植物油等。此製劑可以除惰性稀釋劑以外、包含輔助劑、例如濕潤劑、懸濁輔助劑、甘味劑、芳香劑、著色劑或保存劑等。成為液體製劑後還可以包含於由明膠之類在體內可以散解之物質所成膠囊中。製造非經口投藥之製劑、即注射劑時所用溶劑或懸濁化劑可為例如水、丙二醇、聚乙二醇、苯甲醇、油酸乙酯、卵磷脂等。製劑之製造方法可依一般法。臨床投藥量係經口投藥時、對成人通常係本發明化合物為每天 0.01 ~ 1000 mg、較佳係 0.01 ~ 100 mg、惟最好依年齡、病狀、症狀、有時同時投藥等適當地增減為宜。上述每日量的 PAF 拮抗藥係每天一次、或間隔適當時間每天 2 或 3 次分開投藥、亦可間歇性投藥。

又、使用注射劑時對成人係以連續或間歇地投本發明化合物一次量為 0.001 ~ 100 mg 為宜。

將本發明化合物之具體例示如以下表 - 1 ~ 表 - 10。

五、發明說明 (21)

表 - 1



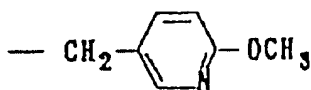
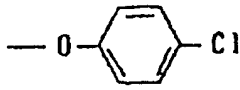
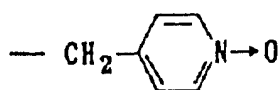
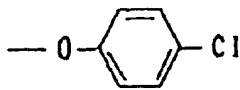
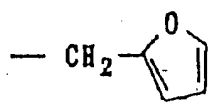
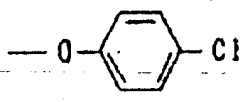
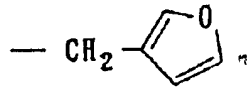
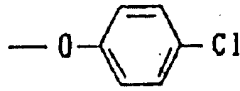
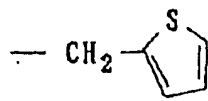
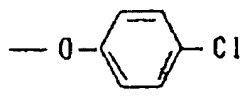
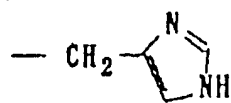
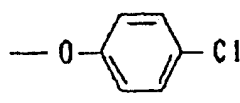
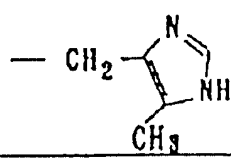
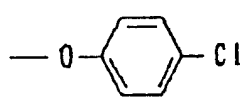
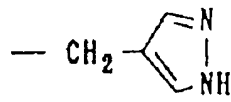
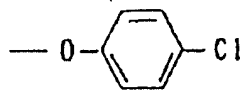
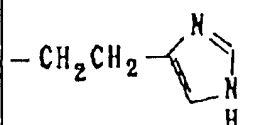
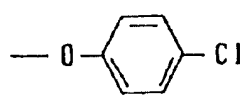
化合物No.	R ¹	R ²
1		
2		
3		
4		
5		
6		
7		
8		

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝
訂
線

五、發明說明 (22)

表-1 (續)

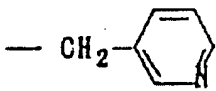
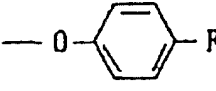
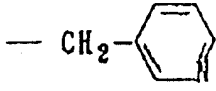
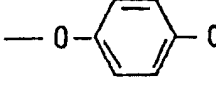
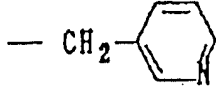
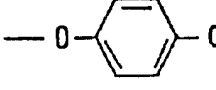
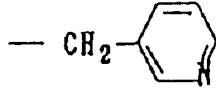
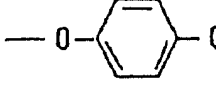
化合物No.	R ¹	R ²
9		
10		
11		
12		
13		
14		
15		
16		
17		

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝
訂
線

五、發明說明 (23)

表-1 (續)

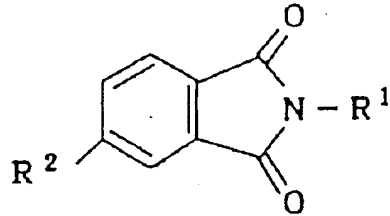
化合物No	R ¹	R ²
18		
19		
20		
21		

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝
訂
線

五、發明說明 (24)

表 - 2



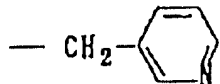
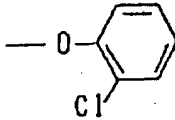
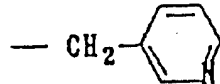
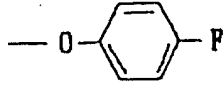
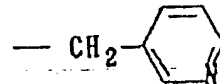
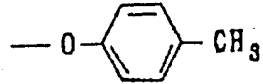
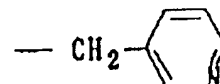

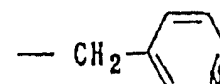
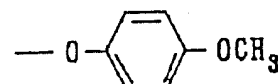
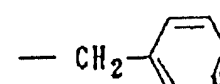
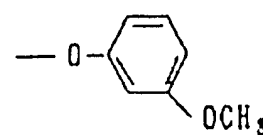
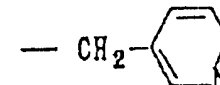
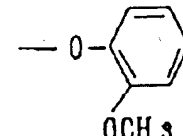
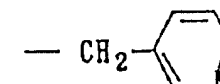
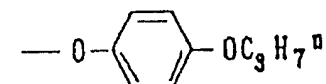
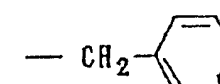
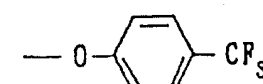
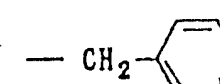
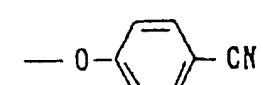
化合物No	R ¹	R ²
2 2		
2 3		
2 4		
2 5		
2 6		
2 7		
2 8		
2 9		
3 0		

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝
訂
線

五、發明說明 (25)

表 - 2 (續)

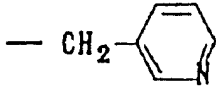
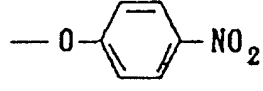
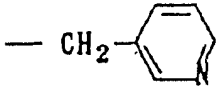
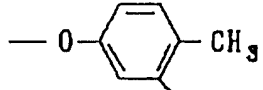
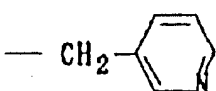
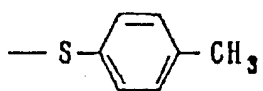
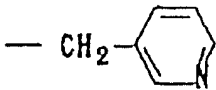
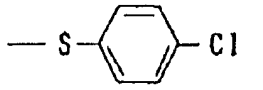
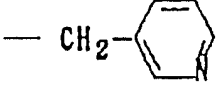
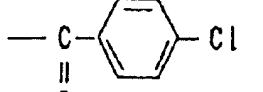
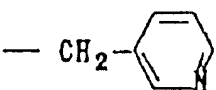
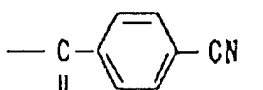
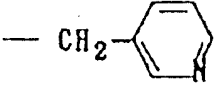
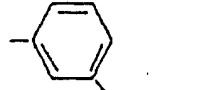
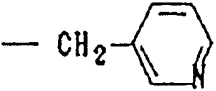

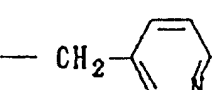
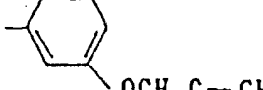
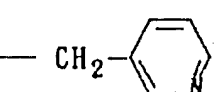
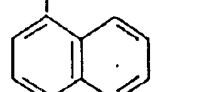
化合物No	R ¹	R ²
3 1		
3 2		
3 3		
3 4		
3 5		
3 6		
3 7		
3 8		
3 9		
4 0		

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝
訂
線

五、發明說明 (26)

表-2 (續)

化合物號	R ¹	R ²
4 1		
4 2		
4 3		
4 4		
4 5		
4 6		
4 7		
4 8		
4 9		
5 0		

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝 · · · · · 訂 · · · · · 線 · · · · ·

五、發明說明 (27)

表-2 (續)

化合物No.	R ¹	R ²
5 1		
5 2		
5 3		
5 4		
5 5		
5 6		
5 7		
5 8		
5 9		

· · · · ·
 (請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)
 · · · · ·

· · · · ·
 裝 · · · · ·
 訂 · · · · ·
 線 · · · · ·
 · · · · ·

五、發明說明 (28)

表-2 (續)

化合物No	R ¹	R ²
6 0		
6 1		
6 2		
6 3		
6 4		
6 5		
6 6		
6 7		
6 8		

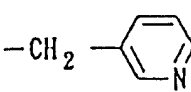
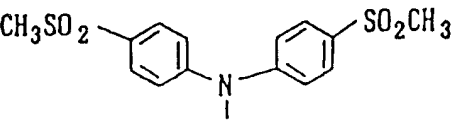
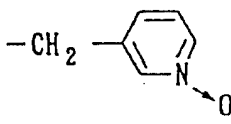
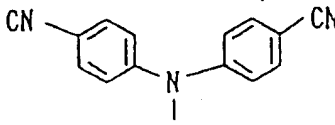
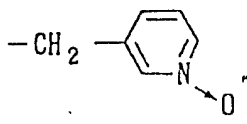
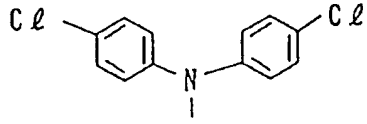
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

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 (29)

表-2 (續)

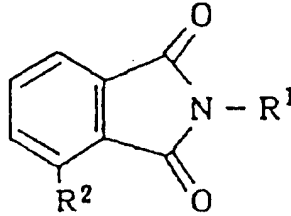
化合物No.	R ¹	R ²
69		
70		
71		

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝
訂
線

五、發明說明 (30)

表 - 3



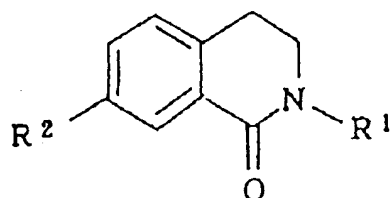
化合物No	R ¹	R ²
72		
73		
74		
75		
76		
77		
78		
79		

（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)

表 - 4



化合物No	R ¹	R ²
8 0	—CH ₂ —	—O—
8 1	—CH ₂ —	—O—
8 2	—CH ₂ —	—O—
8 3	—CH ₂ —	—O—
8 4	—CH ₂ —	—O—
8 5	—CH ₂ —	—O—
8 6	—CH ₂ —	—O—
8 7	—CH ₂ —	—O—

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝 · · · · · 訂 · · · · · 線

五、發明說明 (32)

表 - 4 (續)

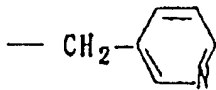
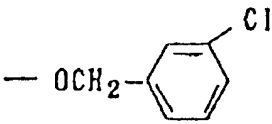
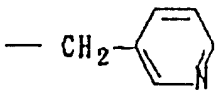
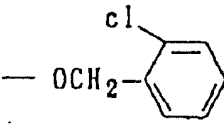
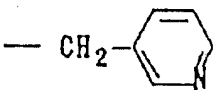
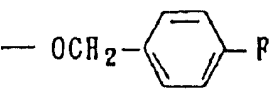
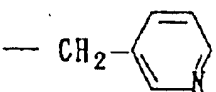
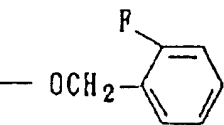
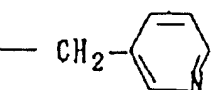
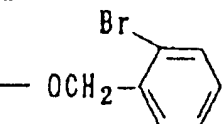
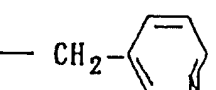
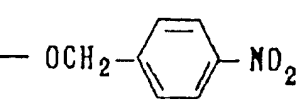
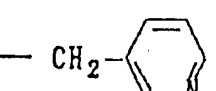
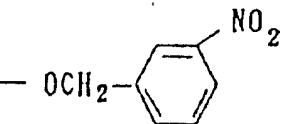
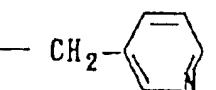
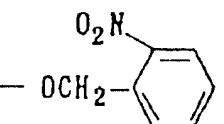
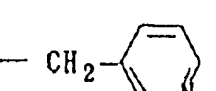
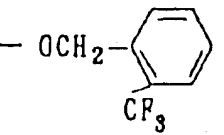
化合物No	R ¹	R ²
88		
89		
90		
91		
92		
93		
94		
95		
96		

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝 · · · · · 訂 · · · · · 線

五、發明說明 (23)

表-4 (續)

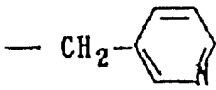
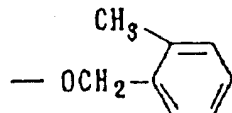
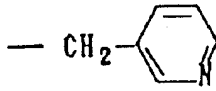
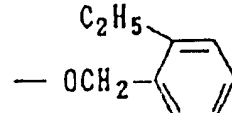
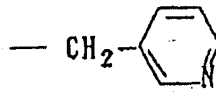
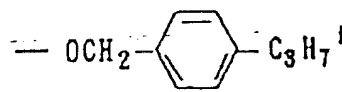
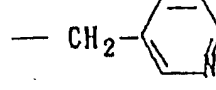
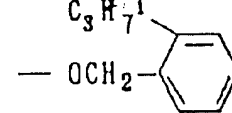
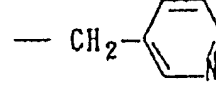
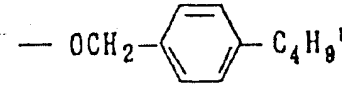
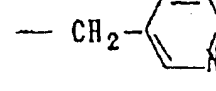
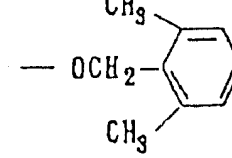
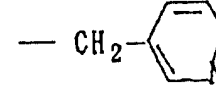
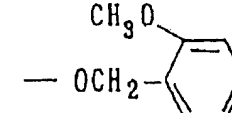
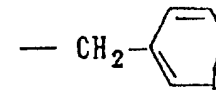
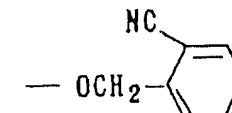
化合物No	R ¹	R ²
97		
98		
99		
100		
101		
102		
103		
104		
105		

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝
訂
線

五、發明說明 (34)

表 - 4 (續)

化合物No	R ¹	R ²
106		
107		
108		
109		
110		
111		
112		
113		

.....
 (請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

.....
 裝.....訂.....線.....

五、發明說明 (35)

表-4 (續)

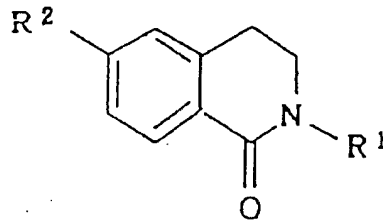
化合物No.	R ¹	R ²
114		
115		
116		
117		
118		
119		
120		
121		
122		

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝 · · · · · 訂 · · · · · 線 · · · · ·

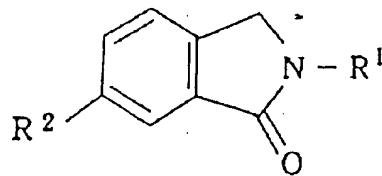
五、發明說明 (36)

表 - 5



化合物No	R ¹	R ²
1 2 3	— CH ₂ —	— OCH ₂ —
1 2 4	— CH ₂ —	— O—

表 - 6



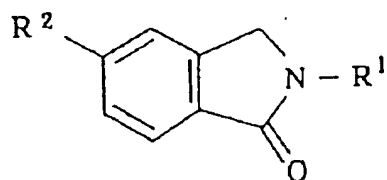
化合物No	R ¹	R ²
1 2 5	— CH ₂ —	— O—

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝
訂
線

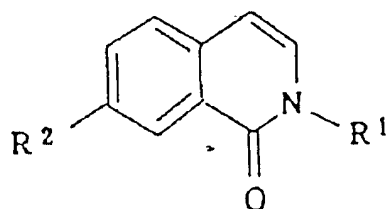
五、發明說明 (37)

表 - 7



化合物 No.	R ¹	R ²
1 2 6		
1 2 7		

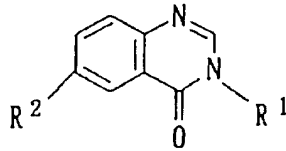
表 - 8



化合物 No.	R ¹	R ²
1 2 8		
1 2 9		
1 3 0		

五、發明說明 (38)

表-9





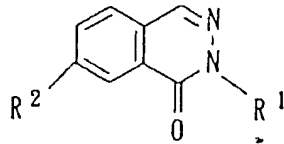


化合物No.	R ¹	R ²
131	-CH ₂ - 	-O-  -Cl

表-10



化合物No.	R ¹	R ²
132	-CH ₂ - 	-O-  -Cl

(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)

以藉由實施例及試驗例具體說明本發明、惟本發明係只要不報載本發明要旨之範圍內、並不受以下實施例及試驗例所限制者。

實施例中之「NMR」符號係表示「核磁共振譜」、
「NMR」之括弧內溶劑係表示測定溶劑、單位係 ppm。

又、下述表-11~14所記載化合物號碼係相當於表-1~10所記載之化合物號碼。

實施例 1

(1) 合成 6-(4-氯苯氧基)-3-(3-吡啶甲基)-1,2,3-苯并三吡啶-4(3H)-酮 (表中化合物 No. 2)

(a) 合成 2-胺基-5-溴-N-(3-吡啶甲基)苯醯胺

溶解 23.8 g 2-胺基-5-溴代苯甲酸、
13.1 g 3-胺甲基吡啶及 24.5 g 三乙胺於 238 ml 二甲基甲醯胺、冰冷之。以 10 分鐘時間滴下
33.3 g 疊氮化二苯磷醯於此溶液中、其後於室溫攪拌
18 小時。將反應溶液倒入冰水中、濾取析出之固體、水洗後乾燥、得 29.4 g 目的之化合物。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl₃) δ : 4.59 (d, 2H, J = 6 Hz), 5.57 (s, 2H), 6.58 (d, 1H, J = 9 Hz), 6.70 (broad s, 1H

(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)

) , 7.25 - 7.31 (m, 2H) , 7.45 (d, 1H, J = 2 Hz) , 7.67 - 7.72 (m, 1H) , 8.51 - 8.57 (m, 2H)

(b) 合成 6-溴-3-(3-吡啶甲基)-1,2,3-苯并三吡啶-4-(3H)-酮

於 0 ~ 2 °C 滴下 6.83 g 亞硫酸鈉與 48 ml 水所成溶液於 29.4 g 2-氨基-5-溴-N-(3-吡啶甲基)苯醯胺、32 ml 濃鹽酸及 400 ml 水所成混合物中。於 0 ~ 2 °C 攪拌 45 分鐘後、加入 1 N 氫氧化鈉水溶液予以中和、以氯仿萃取。以飽和食鹽水洗淨有機層、於無水硫酸鎂乾燥後減壓濃縮。得 25.6 g 目的之化合物。

¹H NMR (CDCl₃) δ : 5.63 (s, 2H) , 7.25 - 7.31 (m, 1H) , 7.84 - 8.05 (m, 2H) , 8.03 (s, 1H) , 8.47 - 8.81 (m, 3H)

(c) 合成 6-(4-氯苯氧基)-3-(3-吡啶甲基)-1,2,3-苯并三吡啶-4-(3H)-酮

加熱回流 10.0 g 6-溴-3-(3-吡啶甲基)-1,2,3-苯并三吡啶-4-(3H)-酮、6.1 g 4-氯酚、9.4 g 氧化銅、13.1 g 碳酸鉀及 100 ml 吡啶所成混合物 9 小時。反應完後過濾不溶物、減壓濃縮濾液。以矽膠柱層析術(展開溶劑: 醋酸乙酯: 己烷 = 1:1) 粗精製所得殘渣、繼而自己烷-二氯甲烷再結

(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)

晶、得 5.68 g 目的之化合物。

熔點：134 ~ 136 °C

與實施例 1 (1) 一樣之方法合成以下化合物。

(2) 6 - (4 - 氯苯氧基) - 3 - (2 - 吡啶甲基) - 1, 2, 3 - 苯并三吡 - 4 (3H) - 酮 (表中化合物 No. 1)

熔點：108.5 ~ 110.5 °C

(3) 6 - (4 - 氯苯氧基) - 3 - (4 - 吡啶甲基) - 1, 2, 3 - 苯并三吡 - 4 (3H) - 酮鹽酸鹽 (表中化合物 No. 3)

熔點：149 ~ 156 °C

(4) 6 - (4 - 氯苯氧基) - 3 - [1 - (3 - 吡啶基) 乙基] - 1, 2, 3 - 苯并三吡 - 4 (3H) - 酮鹽酸鹽 (表中化合物 No. 4)

熔點：160 ~ 163 °C

(5) 6 - (4 - 氯苯氧基) - 3 - [2 - (2 - 吡啶基) 乙基] - 1, 2, 3 - 苯并三吡 - 4 (3H) - 酮 (表中化合物 No. 6)

熔點：99 ~ 101.5 °C

(6) 6 - (4 - 氯苯氧基) - 3 - [5 - (2 - 甲基吡啶基) - 1, 2, 3 - 苯并三吡 - 4 (3H) - 酮 (表中化合物 No. 8)

¹H NMR (CDCl₃) δ : 2.52 (s, 3H), 5.55 (s, 2H), 7.02 - 7.13 (m, 3H)

(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)

) , 7.38 - 7.42 (m, 2H) , 7.57 - 7.61 (m, 2H) , 7.71 - 7.75 (m, 1H) , 8.13 - 8.16 (m, 1H) , 8.66 (broad s, 1H)

(7) 6 - (4 - 氯苯氧基) - 3 - [5 - (2 - 甲氧吡啶基) 甲基] - 1, 2, 3 - 苯并三吡 - 4 (3H) - 酮
(表中化合物 No. 9)

熔點：121.5 ~ 124 °C

(8) 4 [[6 - (4 - 氯苯氧基) - 4 - 氧基 - 3H - 1, 2, 3 - 苯并三吡 - 3 - 基] 甲基] 吡啶 - 1 - 氧化物
(表中化合物 No. 10)

熔點：177 ~ 179 °C

(9) 6 - (4 - 氯苯氧基) - 3 - (2 - 呋喃甲基) - 1, 2, 3 - 苯并三吡 - 4 (3H) - 酮 (表中化合物 No. 11)

熔點：170.5 ~ 171.5 °C

(10) 6 - (4 - 氯苯氧基) - 3 - (3 - 呋喃甲基) - 1, 2, 3 - 苯并三吡 - 4 (3H) - 酮 (表中化合物 No. 12)

熔點：94 ~ 98 °C

(12) 6 - (4 - 氯苯氧基) - 3 - (2 - 噁吩甲基) - 1, 2, 3 - 苯并三吡 - 4 (3H) - 酮 (表中化合物 No. 13)

熔點：164.5 ~ 165 °C

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝
訂
線

五、發明說明 (43)

(12) 6 - (4 - 氯苯氧基) - 3 - (4 - 咪唑甲基) - 1, 2, 3 - 苯并三吡 - 4 (3H) - 酮 (表中化合物 No. 14)

熔點：191 ~ 196 °C

(13) 6 - (4 - 氯苯氧基) - 3 - [4 - (5 - 甲基咪唑基) 甲基 - 1, 2, 3 - 苯并三吡 - 4 (3H) - 酮 (表中化合物 No. 15)

熔點：184 ~ 186 °C

(14) 6 - (4 - 氯苯氧基) - 3 - (4 - 吡啶甲基) - 1, 2, 3 - 苯并三吡 - 4 (3H) - 酮 (表中化合物 No. 16)

熔點：199 ~ 201.5 °C

(15) 6 - (4 - 氯苯氧基) - 3 - [2 - (4 - 咪唑基) 乙基] - 1, 2, 3 - 苯并三吡 - 4 (3H) - 酮 (表中化合物 No. 17)

熔點：197 ~ 199.5 °C

(16) 6 - (4 - 氯苯氧基) - 3 - (3 - 吡啶甲基) - 1, 2, 3 - 苯并三吡 - 4 (3H) - 酮 (表中化合物 No. 18)

熔點：134 ~ 135.5 °C

(17) 6 - (4 - 甲氧基) - 3 - (3 - 吡啶甲基) - 1, 2, 3 - 苯并三吡 - 4 (3H) - 酮 (表中化合物 No. 19)

熔點：134.5 ~ 136 °C

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝 訂 線

五、發明說明(44)

(18) 6 - (4 - 丁苯氧基) - 3 - (3 - 吡啶甲基) - 1, 2, 3 - 苯并三吡 - 4 (3H) - 酮 (表中化合物 No. 20)

熔點: 102 ~ 107 °C

(19) 6 - (4 - 氟苯氧基) - 3 - (3 - 吡啶甲基) - 1, 2, 3 - 苯并三吡 - 4 (3H) - 酮 (表中化合物 No. 21)

$^1\text{H NMR}$ (CDCl₃) δ : 5.62 (s, 2H), 7.10 - 7.28 及 7.50 - 7.90 (m, total 8H), 8.22 (d, 1H, J = 8 Hz), 8.57 - 8.59 (m, 1H), 8.78 - 8.79 (m, 1H)

實施例 2

(1) 合成 4 - (4 - 氟苯氧基) - 2 - (3 - 吡啶甲基) - 1H - 異吡啶 - 1, 3 (2H) - 二酮 (表中化合物 No. 72)

(a) 合成 4 - 硝基 - 2 - (3 - 吡啶甲基) - 1H - 異吡啶 - 1, 3 (2H) - 二酮

在 15.0 g 3 - 硝基酞酸酐、233 ml 醋酸及 80 ml 甲苯所成混合物中加入 10.1 g 3 - 胺甲基吡啶、加熱回流 1.5 小時。減壓濃縮反應混合物後以醋酸乙酯稀釋、以 1 N 氫氧化鈉、繼而以水洗淨。於無水硫酸鎂上乾燥後減壓濃縮、得 20.6 g 目的化合物。

五、發明說明(45)

$^1\text{H NMR}$ (CDC1₃) δ : 4.89 (s, 2H),
7.25 - 7.30 (m, 1H), 7.77 - 7.82
(m, 1H), 7.90 - 7.96 (m, 1H),
8.12 - 8.15 (m, 1H), 8.54 - 8.56
(m, 1H), 8.71 - 8.72 (m, 1H)

(b) 合成 4 - (4 - 氯苯氧基) - 2 - (3 - 吡啶甲基)
- 1H - 異吲哚 - 1, 3 (2H) - 二酮

加熱回流 591 mg 4 - 氯酚、184 mg 氫氧化鈉、
0.6 ml 水、30 ml 二甲基甲醯胺及 10 ml 甲苯
所成混合物、使用 Dynastark 之共沸裝置、完全餾去水及
甲苯。加入 1.24 g 4 - 硝基 - 2 - (3 - 吡啶甲基)
- 1H - 吲哚 - 1, 3 (2H) - 酮、於 100 °C 攪拌 3
小時、冷卻後將反應混合物倒入水中、以二氯甲烷萃取。
水洗有機層、於硫酸鎂上乾燥、減壓濃縮、以矽膠柱層析
術 (展開溶劑: 醋酸乙酯) 精製殘渣、得 1.17 g 目的
化合物。

熔點: 193 ~ 194.5 °C。

與實施例 2 (1) 之相同方法合成以下化合物。

(2) 5 - (4 - 氯苯氧基) - 2 - (3 - 吡啶基) -
1H - 異吲哚 - 1, 3 (2H) - 二酮 (表中化合物
No. 22) 熔點: 201 ~ 202 °C。

(3) 5 - (4 - 氯苯氧基) - 2 - (4 - 吡啶基) -
1H - 異吲哚 - 1, 3 (2H) - 二酮 (表中化合物
No. 23) 熔點: 172.5 ~ 173.5 °C

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝
訂
線

五、發明說明(46)

(4) 5 - (4 - 氯苯氧基) - 2 - (2 - 吡啶甲基) - 1 H - 異吲哚 - 1, 3 (2 H) - 二酮 (表中化合物 No. 24) 熔點: 117 ~ 119 °C

(5) 5 - (4 - 氯苯氧基) - 2 - (3 - 吡啶甲基) - 1 H - 異吲哚 - 1, 3 (2 H) - 二酮 (表中化合物 No. 25) 熔點: 119 ~ 121 °C

(6) 5 - (4 - 氯苯氧基) - 2 - (4 - 吡啶甲基) - 1 H - 異吲哚 - 1, 3 (2 H) - 二酮 (表中化合物 No. 26) 熔點: 89 ~ 90 °C。

(7) 5 - (2 - 氯苯氧基) - 2 - (3 - 吡啶甲基) - 1 H - 異吲哚 - 1, 3 (2 H) - 二酮 (表中化合物 No. 31)

$^1\text{H NMR}$ (CDCl₃) δ : 4.83 (s, 2H), 7.13 - 7.34 (m, 6H), 7.50 (dd, 1H), 7.33 - 7.82 (m, 2H), 8.51 (dd, 1H), 8.68 (d, 1H)

(8) 5 - (4 - 氯苯氧基) - 2 - (3 - 吡啶甲基) - 1 H - 異吲哚 - 1, 3 (2 H) - 二酮 (表中化合物 No. 32) 熔點: 111 ~ 113 °C

(9) 5 - (4 - 甲苯氧基) - 2 - (3 - 吡啶甲基) - 1 H - 異吲哚 - 1, 3 (2 H) - 二酮 (表中化合物 No. 33) 熔點: 133 ~ 137 °C

(10) 5 - (4 - 丙苯氧基) - 2 - (3 - 吡啶甲基) - 1 H - 異吲哚 - 1, 3 (2 H) - 二酮 (表中化合物

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝 訂 線

五、發明說明(47)

No. 34)

$^1\text{H NMR}$ (CDCl₃) δ : 0.94 (t, 3H),
1.69 (m, 2H), 2.61 (t, 2H),
4.82 (s, 2H), 6.97 (dd, 2H),
7.20-7.31 (m, 5H), 7.72-7.79
(m, 2H), 8.52 (dd, 1H), 8.69 (d,
1H)

(11) 5-(2-甲氧苯氧基)-2-(3-吡啶甲基)
-1H-異吲哚-1,3(2H)-二酮(表中化合物
No. 37)

$^1\text{H NMR}$ (CDCl₃) δ : 3.77 (s, 3H),
4.81 (s, 2H), 7.00-7.08 (m, 3H)
, 7.20-7.26 (m, 4H), 7.73-
7.78 (m, 2H), 8.52 (dd, 1H),
8.68 (d, 1H)

(12) 5-(4-丙氧苯氧基)-2-(3-吡啶甲基)
-1H-異吲哚-1,3(2H)-二酮(表中化合物
No. 38) 熔點: 89~91°C

(13) 5-(4-三氟甲苯氧基)-2-(3-吡啶甲
基)-1H-異吲哚-1,3(2H)-二酮(表中化
合物 No. 39) 熔點: 122~125°C

(14) 5-(4-氟苯氧基)-2-(3-吡啶甲基)
-1H-異吲哚-1,3(2H)-二酮(表中化
合物 No. 40) 熔點: 138~140°C

五、發明說明(48)

(15) 5 - (3, 4 - 二甲苯氧基) - 2 - (3 - 吡啶甲基) - 1 H - 異吲哚 - 1, 3 (2 H) - 二酮 (表中化合物 No. 42) 熔點: 121 ~ 123 °C

(16) 4 - (3 - 氯苯氧基) - 2 - (3 - 吡啶甲基) - 1 H - 異吲哚 - 1, 3 (2 H) - 二酮 (表中化合物 No. 73) 熔點: 117.5 ~ 118.5 °C

(17) 4 - (2 - 氯苯氧基) - 2 - (3 - 吡啶甲基) - 1 H - 異吲哚 - 1, 3 (2 H) - 二酮 (表中化合物 No. 74)

¹H NMR (CDC1₃) δ: 4.86 (s, 2H), 6.83 - 6.86 (m, 1H), 7.15 - 7.33 (m, 4H), 7.48 - 7.61 (m, 3H), 7.79 - 7.83 (m, 1H), 8.52 - 8.55 (m, 1H), 8.73 - 8.74 (m, 1H)

(18) 4 - (4 - 氯苯氧基) - 2 - (3 - 吡啶甲基) - 1 H - 異吲哚 - 1, 3 (2 H) - 二酮 (表中化合物 No. 76) 熔點: 177 ~ 179 °C

實施例3

(1) 合成 5 - [N, N - 雙(4 - 氯苯基)胺基] - 2 - (3 - 吡啶甲基) - 1 H - 異吲哚 - 1, 3 (2 H) - 二酮 (表中化合物 No. 63)

(a) 合成 5 - 硝基 - 2 - (3 - 吡啶甲基) - 1 H - 異吲哚 - 1, 3 - (2 H) - 二酮

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝 訂 線

五、發明說明(49)

依實施例2(1)(a)之相同方法、自4-硝基酞酐與3-胺甲基吡啶獲得目的之化合物。

(b) 合成5-胺基-2-(3-吡啶甲基)-1H-異吡啶-1,3-(2H)-二酮

在冰冷下、於200ml濃鹽酸中加入21.1g氯化亞錫後、加入9.0g5-硝基-2-(3-吡啶甲基)-1H-異吡啶-1,3-(2H)-二酮。使反應混合物恢復至室溫、攪拌15分鐘、然後於80℃攪拌30分鐘。冷卻後過濾、加水於所得固體、以氨水使其為鹼性、加入500ml四氫呋喃於此混合物中、使用鐵鋁酸四鈣(celite)過濾、以二氯甲烷萃取濾液。水洗有機層後、於無水硫酸鎂上乾燥、減壓濃縮、以矽膠柱層析(展開溶劑:醋酸乙酯:己烷=2:1)所得殘渣、得7.4g目的化合物。

$^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 4.72及4.75 (a pair of s, 2H), 6.52及9.43 (a pair of s, 2H), 6.79-7.71 (m, 5H), 8.47-8.56 (m, 2H)

(c) 合成5-[N,N-雙(4-氰苯基)胺基]-2-(3-吡啶甲基)-1H-異吡啶-1,3-(2H)-二酮

加熱回流8小時134mg5-胺基-2-(3-吡啶甲基)-1H-異吡啶-1,3-(2H)-二酮、302g4-碘化苯基氰、135mg銅粉、28mg

五、發明說明(50)

18-冠環-6(1, 4, 7, 10, 13, 16-六氧環十八烷)、585mg 碳酸鉀及3ml 1, 2-二氯苯所成混合物。反應完後過濾不溶物、減壓濃縮濾液、以矽膠柱層析術(展開溶劑: 氯仿: 甲醇=40:1)所得殘渣、得149mg 目的化合物。

熔點 208~212℃

與實施例3(1)一樣之方法合成以下化合物。

(2) 5-(N, N-二苯胺基)-2-(3-吡啶甲基)-1H-異吲哚-1, 3(2H)-二酮(表中化合物 No. 59)

$^1\text{H NMR}$ (CDCl₃) δ : 4.80 (s, 2H), 7.13-7.38 (m, 13H), 7.59 (d, 1H), 7.72-7.75 (m, 1H), 8.51 (dd, 1H), 8.68 (d, 1H)

(3) 5-[N, N-雙(4-氟苯基)胺基]-2-(3-吡啶甲基)-1H-異吲哚-1, 3(2H)-二酮(表中化合物 No. 60)

熔點: 161~163℃

(4) 5-[N, N-雙(4-氟苯基)胺基]-2-(3-吡啶甲基)-1H-異吲哚-1, 3(2H)-二酮(表中化合物 No. 61)

$^1\text{H NMR}$ (CDCl₃) δ : 4.81 (s, 2H), 7.03-7.17 (m, 9H), 7.23-7.28 (m, 2H), 7.43 (d, 1H), 7.57 (m,

五、發明說明(51)

1 H), 8.50 (dd, 1 H), 8.65 (d, 1 H)

(5) 5 - [N, N - 雙(3, 4 - 二氯苯基)胺基 - 2 - (3 - 吡啶甲基) - 1 H - 異吲哚 - 1, 3 (2 H) - 二酮 (表中化合物 No. 65)

熔點: 97 ~ 100 °C

(6) 4 - [N, N - 雙(4 - 氯苯基)胺基 - 2 - (3 - 吡啶甲基) - 1 H - 異吲哚 - 1, 3 (2 H) - 二酮 (表中化合物 No. 76)

熔點: 167 ~ 168.5 °C

(7) 5 - [N, N - 雙(4 - 甲磺醯苯基)胺基 - 2 - (3 - 吡啶甲基) - 1 H - 異吲哚 - 1, 3 (2 H) - 二酮 (表中化合物 No. 77)

熔點: 149 ~ 152 °C

實施例 4

(1) 合成 5 - [N - (4 - 氯苯基)胺基] - 2 - (3 - 吡啶甲基) - 1 H - 異吲哚 - 1, 3 (2 H) - 二酮 (表中化合物 No. 52)

加熱回流 1 小時 260 mg 5 - 胺基 - 2 - (3 - 吡啶甲基) - 1 H - 異吲哚 - 1, 3 (2 H) - 二酮、296 mg 1 - 氯 - 4 - 碘化苯、131 mg 銅粉、54 mg 18 - 冠環 - 6 (1, 4, 7, 10, 13, 16 - 六氧化環十八烷) 569 mg 碳酸鉀及 4 ml 1, 2 - 二

五、發明說明(52)

氣苯所成混合物。反應完後過濾不溶物、減壓濃縮濾液。以矽膠柱層析術(展開溶劑、氣仿：甲醇 = 20 : 1)精製所得殘渣、得 185 mg 目的化合物。

熔點：207 ~ 209.5 °C

依實施例 4 (1) 一樣方法合成下述化合物。

(2) 5 - [N - (苯胺基) 胺基] - 2 - (3 - 吡啶甲基) - 1 H - 異吲哚 - 1, 3 (2 H) - 二酮 (表中化合物 No. 51)

熔點：172 ~ 173 °C

(3) 5 - [N - (4 - 氟苯基) 胺基] - 2 - (3 - 吡啶甲基) - 1 H - 異吲哚 - 1, 3 (2 H) - 二酮 (表中化合物 No. 53)

熔點：190 ~ 196 °C

(4) 5 - [N - (4 - 氯苯基) 胺基] - 2 - (3 - 吡啶甲基) - 1 H - 異吲哚 - 1, 3 (2 H) - 二酮 (表中化合物 No. 54)

熔點：222 ~ 225 °C

(5) 5 - [N - (3, 4 - 二氯苯基) 胺基] - 2 - (3 - 吡啶甲基) - 1 H - 異吲哚 - 1, 3 (2 H) - 二酮 (表中化合物 No. 55)

熔點：227 ~ 229 °C

(6) 4 - [N - (4 - 氯苯基) 胺基] - 2 - (3 - 吡啶甲基) - 1 H - 異吲哚 - 1, 3 (2 H) - 二酮 (表中化合物 No. 77)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝
訂
線

五、發明說明(53)

熔點：156~158℃

實施例5

(1) 合成5-[N-(4-氯苯基)-N-苯胺基]-2-(3-吡啶甲基)-1H-異吲哚-1,3(2H)-二酮(表中化合物No. 66)

加熱回流7小時85mg 5-[N-(4-氯苯基)胺基]-2-(3-吡啶甲基)-1H-異吲哚-1,3(2H)-二酮、71mg 碘化苯、30mg 銅粉、12mg 18-冠環-6(1,4,7,10,13,16-六氧化環十八烷) 128mg 碳酸鉀及2ml 1,2-二氯苯所成混合物。反應完後過濾不溶物、減壓濃縮濾液。以矽膠柱層析術(展開溶劑、氯仿:甲醇=100:1)精製所得殘渣、得185mg 目的化合物。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl₃) δ : 4.81 (s, 2H), 7.06-7.39 (m, 12H), 7.61 (d, 1H, J=8Hz), 7.73-7.76 (m, 1H), 8.52-8.68 (m, 2H)

依實施例5(1)之同樣方法合成下述化合物。

(2) 5-[N-甲基-N-苯胺基]-2-(3-吡啶甲基)-1H-異吲哚-1,3(2H)-二酮(表中化合物No. 56)

熔點：135~138℃

(3) 5-[N-異丙基-N-(4-氯苯基)胺基]-

五、發明說明(54)

2 - (3 - 吡啶甲基) - 1 H - 異吡啶 - 1, 3 (2 H) - 二酮 (表中化合物 No. 57)

熔點: 110 ~ 114 °C

(4) 5 - [N - 丁基 - N - (4 - 氟苯基) 胺基] - 2 - (3 - 吡啶甲基) - 1 H - 異吡啶 - 1, 3 (2 H) - 二酮 (表中化合物 No. 58)

熔點: 90 ~ 93 °C

(5) 4 - [N - 甲基 - N - (4 - 氯苯基) 胺基] - 2 - (3 - 吡啶甲基) - 1 H - 異吡啶 - 1, 3 (2 H) - 二酮 (表中化合物 No. 78)

熔點: 80 ~ 83 °C

實施例 6

(1) 合成 5 - (4 - 氯苯硫基) - 2 - (3 - 吡啶甲基) - 1 H - 異吡啶 - 1, 3 (2 H) - 二酮 (表中化合物 No. 44)

懸濁 42 mg (約 60%) 氫氧化鈉於 10 ml 二甲基甲醯胺中、加入 150 mg 4 - 氯硫酚、加熱為 60 °C、攪拌 30 分鐘。加入 300 mg 5 - 硝基 - 2 - (3 - 吡啶甲基) - 1 H - 異吡啶 - 1, 3 (2 H) - 二酮、加熱為 120 °C 攪拌 8 小時後、加入水、以醋酸乙酯萃取。於無水硫酸鎂上乾燥有機層後減壓濃縮。以矽膠柱層析術 (展開溶劑: 氯仿) 精製所得殘渣、得 201 mg 目的化合物。

五、發明說明(55)

熔點：115~118℃

依實施例6之相同方法合成以下化合物。

(2) 5-(4-甲苯硫基)-2-(3-吡啶甲基)-1H-異吲哚-1,3(2H)-二酮(表中化合物 No. 43)

熔點：88~90℃

實施例7

合成5-(4-氯苯甲醯基)-2-(3-吡啶甲基)-1H-異吲哚-1,3(2H)-二酮(表中化合物 No. 45)

(a) 合成4-(4-氯苯甲醯基)酞酐

加入1.00g 4-(4-氯苯甲醯基)酞酸及1.34g 酞酐於10ml 醋酸中、加熱回流3.5小時。反應完成後減壓餾去醋酸、加入己烷於所得殘渣中、析出固體。濾取固體、以己烷洗淨後、乾燥、得0.91g 目的化合物。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl₃) δ : 7.54 (d, 2H, J = 7 Hz), 7.76 (d, 2H, J = 7 Hz), 8.17 (d, 1H, J = 8 Hz), 8.29 (d, 1H, J = 8 Hz), 8.32 (s, 1H)

(b) 合成5-(4-氯苯甲醯基)-2-(3-吡啶甲基)-1H-異吲哚-1,3(2H)-二酮

在870mg 4-(4-氯苯甲醯基)酞酐、10

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝
訂
線

五、發明說明(56)

m l 醋酸及 10 m l 甲苯所成混合物中加入 394 m g 3-胺甲基吡啶、加熱回流 2 小時。減壓濃縮反應混合物、以矽膠柱層析術(展開溶劑:醋酸乙酯)精製所得殘渣、得 1.11 g 目的化合物。

熔點: 132 ~ 134 °C

實施例 8

合成 5-[雙(4-氯苯基)甲基]-2-(3-吡啶甲基)-1H-異吲哚-1,3(2H)-二酮(表中化合物 No. 68)

(a) 合成 5-[羥基雙(4-氯苯基)甲基]-2-(3-吡啶甲基)-1H-異吲哚-1,3(2H)-二酮

溶解 2.00 g 4-(4-氯苯甲醯基)酞酸於 63 m l 四氫呋喃中、以 20 分鐘時間、在室溫下滴入 50 m l (0.59 M) 溴化 4-氯苯基鎂之乙醚溶液。加熱回流 3 小時反應混合物後冰冷之、以 10% 鹽酸予以水解後、以醋酸乙酯萃取。水洗有機層、於無水硫酸鎂上乾燥後、減壓濃縮、以矽膠柱層析術(展開溶劑; 氯仿: 甲醇 = 2:1) 粗精製所得殘渣、得 4-[羥基雙(4-氯苯基)甲基]酞酸。此中間體不必精製即可用於其次反應。

加熱回流 2 小時 3.1 m l 醋酐、20 m l 醋酸及上述反應所得粗醇類物所成混合物。反應完後減壓濃縮、所得殘渣中加入 10 m l 醋酸及 1.42 g 3-胺甲基吡啶、加熱回流 1 小時。反應完後減壓濃縮、繼而以醋酸乙酯

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝
訂
線

五、發明說明(57)

稀釋。以水、飽和蘇打水及飽和食鹽水洗淨有機層、於無水硫酸鎂上乾燥後、減壓濃縮。以矽膠柱層析術(展開溶劑;醋酸乙酯:己烷=1:1)精製所得殘渣、得

1.64 g 目的化合物。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl₃) δ : 4.79 (s, 2H), 7.17-7.82 (m, 13H), 8.34-8.37 (m, 1H), 8.52-8.53 (m, 1H)

(b) 合成 5-[雙(4-氯苯基)甲基]-2-(3-吡啶甲基)-1H-異吲哚-1,3(2H)-二酮

在 12 ml 濃鹽酸中加入 546 mg 氯化亞錫、繼而加入 352 mg 5-[羥基雙(4-氯苯基)甲基]-2-(3-吡啶甲基)-1H-異吲哚-1,3-二酮、於 70°C 攪拌 1.5 小時。冰冷後以 1N 氫氧化鈉水溶液使其為鹼性、以二氯甲烷萃取。水洗有機層、於無水硫酸鎂上乾燥後、以矽膠柱層析術(展開溶劑;醋酸乙酯:己烷=1:1)精製所得殘渣、得 188 mg 目的化合物。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl₃) δ : 4.83 (s, 2H), 5.61 (s, 1H), 6.99 (d, 4H, J = 7 Hz), 7.21-7.31 (m, 1H), 7.30 (d, 4H, J = 7 Hz), 7.44-7.48 (m, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.73-7.79 (m, 2H), 8.50-8.53 (m, 1H), 8.68-8.89 (m, 1H)

五、發明說明(58)

實施例9

(1) 合成 5 - (3 - 甲氧苯基) - 2 - (3 - 吡啶甲基) - 1 H - 異吡啶 - 1, 3 (2 H) - 二酮 (表中化合物 No. 48)

溶解 1.80 g 氯化鋅於 8.8 ml 四氫呋喃、加入 8.8 ml (1.0 M) 溴化 3 - 甲氧苯基鎂之四氫呋喃溶液、於室溫下攪拌 20 分鐘。將此溶液加入 2.27 g 2 - (3 - 吡啶甲基) - 5 - (三氟甲磺醯氧基) - 1 H - 異吡啶 - 1, 3 (2 H) - 二酮、27 mg 醋酸鈣、131 mg 1, 1' - 雙(二苯磷基)二茂絡鐵及 18 ml 四氫呋喃所成混合物、於室溫攪拌 17 小時。反應完後冰冷下加入水、以醋酸乙酯萃取。以水、飽和食鹽水洗淨有機層、於無水硫酸鎂上乾燥後、減壓濃縮。以矽膠柱層析術(展開溶劑: 醋酸乙酯: 己烷 = 1: 3 → 1: 1) 所得殘渣、得 1.71 g 目的化合物。

熔點: 115 ~ 117 °C

以實施例 9 (1) 之相同方法合成下述化合物。

(2) 5 - (1 - 萘基) - 2 (3 - 吡啶甲基) - 1 H - 異吡啶 - 1, 3 (2 H) - 二酮 (表中化合物 No. 50)

¹H NMR (CDCl₃) δ: 4.88 (s, 2H), 7.13 - 7.97 (m, 12H), 8.52 - 8.55 (m, 1H), 8.74 - 8.75 (m, 1H)

五、發明說明 (59)

實施例 10

(1) 合成 7 - (4 - 氯苯氧基) - 3, 4 - 二氫 - 2 - (3 - 吡啶甲基) - 1 (2H) - 異喹啉酮 (表中化合物 No. 84)

(a) 合成 3, 4 - 二氫 - 7 - 甲氧基 - 2 - (3 - 吡啶甲基) - 1 (2H) - 異喹啉酮

懸濁 3.70 g 氫化鈉 (約 60%) 於 80 ml 二甲基甲醯胺中、冰冷下逐以少量加入 5.30 g 3 - 氯甲基吡啶鹽酸鹽。冰冷下攪拌 15 分鐘後、以 15 分鐘時間滴下溶解 4.09 g 3, 4 - 二氫 - 7 - 甲氧基 - 1 (2H) 異喹啉酮於 30 ml 二甲基甲醯胺所成溶液。於 10 °C 攪拌 1 小時後加入水、並以甲苯萃取。水洗有機層、於無水硫酸鎂上乾燥後、減壓濃縮、以矽膠柱層析術 (展開溶劑: 醋酸乙酯) 精製所得殘渣、得 4.50 g 目的化合物。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl₃) δ : 2.90 (t, 2H, J = 7 Hz), 3.50 (t, 2H, J = 7 Hz), 3.86 (s, 3H), 4.80 (s, 2H), 6.93 - 7.01 (m, 1H), 7.07 - 7.10 (m, 1H), 7.25 - 7.31 (m, 1H), 7.66 - 7.78 (m, 2H), 8.53 - 8.60 (m, 2H)

(b) 合成 3, 4 - 二氫 - 7 - 羥基 - 2 - (3 - 吡啶甲基) - 1 (2H) - 異喹啉酮

五、發明說明(60)

在 84 ml 47% 溴化氫水中加入 11.3 g 3,4-二氫-7-甲氧基-7-甲氧基-2-(3-吡啶甲基)-1(2H)-異喹啉酮、加熱回流 4.5 小時。冰冷後、加入氫氧化鈉水溶液予以中和、繼而加入醋酸使其為弱酸性、以醋酸乙酯萃取。以水、繼而以飽和食鹽水洗淨有機層、於無水硫酸鎂上乾燥後、減壓濃縮、以矽膠柱層析術(展開溶劑:醋酸乙酯)精製所得殘渣、得 5.00 g 目的化合物。

熔點: 136 ~ 137 °C

(c) 合成 7-(4-氯苯氧基)-3,4-二氫-2-(3-吡啶甲基)-1(2H)-異喹啉酮

加熱回流 20 小時 4.97 g 3,4-二氫-7-羥基-2-(3-吡啶甲基)-1(2H)-異喹啉酮、4.50 g 4-溴化氯苯、3.88 g 氧化銅、5.39 g 碳酸鉀及 30 ml 吡啶所成混合物。反應完後、過濾不溶物、減壓濃縮濾液。以矽膠柱層析術(展開溶劑:醋酸乙酯)精製所得殘渣、得 4.39 g 目的化合物。

熔點: 93.5 ~ 94.5 °C

依實施例 10(1) 相同之方法合成下述化合物。

(2) 7-(4-硝基苯氧基)-3,4-二氫-2-(3-吡啶甲基)-1(2H)-異喹啉酮(表中化合物 No. 80)

熔點: 155.5 ~ 157.5 °C

(3) 7-(3-硝基苯氧基)-3,4-二氫-2-(

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝
訂
線

五、發明說明(61)

3-吡啶甲基)-1(2H)-異喹啉酮(表中化合物 No. 81)

$^1\text{H NMR}$ (CDCl₃) δ : 3.00 (t, 2H, J = 7 Hz), 3.57 (t, 2H, J = 7 Hz), 4.80 (s, 2H), 7.15-7.38 (m, 4H), 7.50 (t, 1H, J = 8 Hz), 7.71-7.79 (m, 3H), 7.93-7.97 (m, 1H), 8.54-8.61 (m, 2H)

(4) 7-(2-硝基苯氧基)-3,4-二氫-2-(3-吡啶甲基)-1(2H)-異喹啉酮(表中化合物 No. 82)

$^1\text{H NMR}$ (CDCl₃) δ : 2.96 (t, 2H, J = 7 Hz), 3.53 (t, 2H, J = 7 Hz), 4.77 (s, 2H), 7.06-7.28 (m, 5H), 7.51-7.59 (m, 1H), 7.70-7.72 (m, 2H), 7.96-7.99 (m, 1H), 8.54-8.59 (m, 2H)

(5) 7-苯氧基-3,4-二氫-2-(3-吡啶甲基)-1(2H)-異喹啉酮(表中化合物 No. 83)

$^1\text{H NMR}$ (CDCl₃) δ : 2.93 (t, 2H, J = 7 Hz), 3.51 (t, 2H, J = 7 Hz), 4.77 (s, 2H), 6.99-7.39 (m, 8H), 7.71-7.78 (m, 2H), 8.55-8.60 (m, 2H)

五、發明說明(62)

(6) 7-(4-氟苯氧基)-3,4-二氫-2-(3-吡啶甲基)-1(2H)-異喹啉酮(表中化合物 No. 85)

$^1\text{H NMR}$ (CDCl₃) δ : 2.93 (t, 2H, J = 7 Hz), 3.52 (t, 2H, J = 7 Hz), 4.77 (s, 2H), 6.95-7.29 (m, 7H), 7.68-7.75 (m, 2H), 8.53-8.59 (m, 2H)

(7) 7-(4-甲苯氧基)-3,4-二氫-2-(3-吡啶甲基)-1(2H)-異喹啉酮(表中化合物 No. 86)

$^1\text{H NMR}$ (CDCl₃) δ : 2.33 (s, 3H), 2.92 (t, 2H, J = 7 Hz), 3.50 (t, 2H, J = 7 Hz), 4.76 (s, 2H), 6.89-6.93 (m, 2H), 7.09-7.30 (m, 5H), 7.69-7.71 (m, 2H), 8.52-8.58 (m, 2H)

(8) 7-(4-氟苯氧基)-3,4-二氫-2-(3-吡啶甲基)-1(2H)-異喹啉酮(表中化合物 No. 87)

熔點: 102.5~103.5℃

(9) 7-(3-氟苯氧基)-3,4-二氫-2-(3-吡啶甲基)-1(2H)-異喹啉酮(表中化合物 No. 88)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝 訂 線

五、發明說明 (63)

$^1\text{H NMR}$ (CDC1₃) δ : 2.98 (t, 2H, J = 6 Hz), 3.55 (t, 2H, J = 6 Hz), 4.79 (s, 2H), 7.13-7.48 (m, 7H), 7.70-7.78 (m, 2H), 8.53-8.60 (m, 2H)

(10) 7-(2-氟苯氧基)-3,4-二氫-2-(3-吡啶甲基)-1(2H)-異喹啉酮 (表中化合物 No. 89)

熔點: 120~123°C

(11) 7-(3,4-二氟苯氧基)-3,4-二氫-2-(3-吡啶甲基)-1(2H)-異喹啉酮 (表中化合物 No. 90)

$^1\text{H NMR}$ (CDC1₃) δ : 2.95 (t, 2H, J = 7 Hz), 3.53 (t, 2H, J = 7 Hz), 4.78 (s, 2H), 6.70-6.85 (m, 2H), 7.10-7.35 (m, 4H), 7.71-7.73 (m, 2H), 8.55-8.60 (m, 2H)

(12) 7-(3,4-二甲苯氧基)-3,4-二氫-2-(3-吡啶甲基)-1(2H)-異喹啉酮 (表中化合物 No. 91)

$^1\text{H NMR}$ (CDC1₃) δ : 2.22 (s, 6H), 2.91 (t, 2H, J = 6 Hz), 3.50 (t, 2H, J = 6 Hz), 4.75 (s, 2H), 6.70

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝 訂 線

五、發明說明(64)

- 6.81 (m, 2H), 6.99 - 7.31 (m, 4H), 7.65 - 7.71 (m, 2H), 8.52 - 8.59 (m, 2H)

(13) 7 - (4 - 甲氧苯氧基) - 3, 4 - 二氫 - 2 - (3 - 吡啶甲基) - 1 (2H) - 異喹啉酮鹽酸鹽 (表中化合物 No. 92)

熔點: 126 ~ 132 °C

(14) 7 - (4 - 乙醯苯氧基) - 3, 4 - 二氫 - 2 - (3 - 吡啶甲基) - 1 (2H) - 異喹啉酮 (表中化合物 No. 93)

¹H NMR (CDCl₃) δ: 2.57 (s, 3H), 2.96 (t, 2H, J = 7 Hz), 3.53 (t, 2H, J = 7 Hz), 4.77 (s, 2H), 6.96 - 7.00 (m, 2H), 7.11 - 7.30 (m, 3H), 7.68 - 7.95 (m, 4H), 8.50 - 8.59 (m, 2H)

(15) 7 - (4 - 胺甲醯苯氧基) - 3, 4 - 二氫 - 2 - (3 - 吡啶甲基) - 1 (2H) - 異喹啉酮 (表中化合物 No. 94)

熔點: 104 ~ 107.5 °C

(16) 7 - (4 - 氯苯氧基) - 3, 4 - 二氫 - 2 - (3 - 吡啶基) - 1 (2H) - 異喹啉酮 (表 - 1 中化合物 No. 121)

¹H NMR (CDCl₃) δ: 3.15 (t, 2H, J

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝
訂
線

五、發明說明(65)

= 6 Hz), 4.04 (t, 2H, J = 6 Hz),
 7.00 - 7.37 (m, 7H), 7.76 - 7.77
 (m, 2H), 8.42 - 8.78 (m, 2H)
 (17) 6 - (3-硝基苯氧基) - 3, 4 - 二氫 - 2 -
 (3-吡啶甲基) - 1 (2H) - 異喹啉酮 (表中化合物
 No. 124)

¹H NMR (CDCl₃) δ: 2.98 (t, 2H, J
 = 7 Hz), 3.54 (t, 2H, J = 7 Hz),
 4.81 (s, 2H), 6.90 - 6.91 (m, 1H
), 6.98 - 7.00 (m, 1H), 7.11 -
 7.31 (m, 3H), 7.51 (t, 1H, J =
 8 Hz), 7.70 - 7.75 (m, 1H), 7.82
 - 7.84 (m, 1H), 8.17 (d, 1H, J =
 8 Hz), 8.57 - 8.61 (m, 2H)

實施例 11

(1) 合成 2, 3 - 二氫 - 6 - (4-氟苯氧基) - 2 -
 (3-吡啶甲基) - 1H - 異喹啉 - 1 - 酮 (表中化合物
 No. 125)

(a) 合成 2 - 羥甲基 - 5 - 甲氧基 - N - (3-吡啶甲
 基) 苯醯胺

在無溶劑中加熱 919 mg 6 - 甲氧基異苯并呋喃 -
 1 (3H) - 酮與 1.82 g 3 - 胺甲基吡啶為 150 °C
 、攪拌 3 小時。反應完後，以矽膠柱層析術 (展開溶劑：

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝
訂
線

五、發明說明(66)

醋酸乙酯→四氫呋喃)精製混合物、得1.40g目的化合物。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl₃) δ : 3.80 (s, 3H), 4.55 (s, 2H), 4.64 (d, 2H, J = 6 Hz), 6.91 - 6.98 (m, 1H), 7.19 - 7.32 (m, 3H), 7.72 - 7.89 (m, 2H), 8.45 - 8.52 (m, 2H)

(b) 合成2-乙醯氧甲基-5-甲氧基-N-(3-吡啶甲基)苯醯胺

溶解710mg 2-羥甲基-5-甲氧基-N-(3-吡啶甲基)苯醯胺及317mg 三乙胺於10ml 二氯甲烷中、冷卻為0℃、加入320ml 醋酐、於室溫攪拌15小時後、以水、飽和食鹽水洗淨、於無水硫酸鎂上乾燥有機層、減壓濃縮、得820mg 目的化合物。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl₃) δ : 1.97 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 4.64 (d, 2H, J = 6 Hz), 5.18 (s, 2H), 6.93 - 6.98 (m, 1H), 7.05 - 7.08 (m, 2H), 7.27 - 7.37 (m, 2H)

(c) 2,3-二氫-6-甲氧基-2-(3-吡啶甲基)-1H-異吲哚-1-酮

懸濁136mg 氫化鈉(約60%)於7ml 二甲基甲醯胺中、冷卻為0℃、加入820mg 2-乙醯氧甲基-5-甲氧基-N-(3-吡啶甲基)苯醯胺。於室溫攪

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝
訂
線

五、發明說明(67)

拌2小時後加入水、並以甲苯萃取。水洗有機層、於無水硫酸鎂上乾燥後、減壓濃縮、以矽膠柱層析術(展開溶劑:醋酸乙酯)精製所得殘渣、得386mg目的化合物。

$^1\text{H NMR}$ (CDC1₃) δ : 3.87 (s, 3H), 4.23 (s, 2H), 4.83 (s, 2H), 7.08-7.12 (m, 1H), 7.27-7.31 (m, 2H), 7.37-7.38 (m, 1H), 7.64-7.76 (m, 1H), 8.54-8.59 (m, 2H)

(d) 合成2,3-二氫-6-羥基-2-(3-吡啶甲基)-1H-異吲哚-1-酮

依實施例10(1)之(b)方法、在47%溴化氫中加熱回流2,3-二氫基-6-甲氧基-2-(3-吡啶甲基)-1H-異吲哚-1-酮、得目的化合物。

$^1\text{H NMR}$ (DMSO-d₆) δ : 4.27 (s, 2H), 4.74 (s, 2H), 6.97-7.08 (m, 2H), 7.24-7.41 (m, 2H), 7.50-7.53 (m, 1H), 8.51-8.57 (m, 2H), 9.81 (s, 1H)

(e) 合成2,3-二氫-6-(4-氟苯氧基)-2-(3-吡啶甲基)-1H-異吲哚-1-酮

依(1)之(c)方法一樣合成目的化合物。

熔點: 115~116°C

依實施例11(1)之同樣方法合成下列化合物。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝 訂 線

五、發明說明 (68)

(2) 5 - (4 - 氯苯氧基) - 2, 3 - 二氫 - 2 - (3 - 吡啶甲基) - 1 H - 異吲哚 - 1 - 酮 (表中化合物 No. 126)

熔點：77 ~ 82 °C

(3) 5 - (4 - 氯苯氧基) - 2, 3 - 二氫 - 2 - (4 - 吡啶甲基) - 1 H - 異吲哚 - 1 - 酮 (表中化合物 No. 127)

熔點：82 ~ 87 °C

實施例 12

合成 6 - (4 - 氯苯氧基) - 3 - (3 - 吡啶甲基) - 4 - (3 H) - 喹啉酮

(a) 合成 6 - 溴 - 3 - (3 - 吡啶甲基) - 4 (3 H) - 喹啉酮

溶解 1.00 g 苯甲酸 5 - 溴 - 2 - (N, N - 二甲基 N' - 甲脒基) 甲酯及 1.51 g 3 - 胺甲基吡啶及 1.00 g 對甲苯磺酸 - 水合物於 45 ml 1, 4 - 二噁烷中、加熱回流 3 小時。反應完後、冰冷下、加入水、繼而加入 1 N 氫氧化鈉水溶液、使其為鹼性、以二氯甲烷萃取。水洗有機層、於無水硫酸鎂上乾燥、減壓濃縮得到 1.06 g 目的化合物。

熔點：161.5 ~ 164.5 °C

(b) 合成 6 - (4 - 氯苯氧基) - 3 - (3 - 吡啶甲基) - 4 - (3 H) - 喹啉酮

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝 訂 線

五、發明說明(69)

以實施例 1 (1) (c) 相同之方法，自 6 - 溴 - 3 - (3 - 吡啶甲基) - 4 (3 H) - 喹啉酮得到目的化合物。

熔點：130 ~ 133 °C

實施例 13

合成 7 - (4 - 氯苯氧基) - 2 - (3 - 吡啶甲基) - 1 (2 H) - 酞嗪酮 (表中化合物 No. 132)

(a) 合成 7 - 溴 - 2 - (3 - 吡啶甲基) - 1 (2 H) - 酞嗪酮

依實施例 10 (1) (a) 之相同方法、自 7 - 溴 - 1 (2 H) - 酞嗪酮與 3 - 氯甲基吡啶鹽酸鹽獲得目的化合物。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl₃) δ : 5.40 (s, 2H), 7.23 - 7.28 (m, 1H), 7.56 (d, 1H, J = 8 Hz), 7.80 - 7.91 (m, 2H), 8.14 (s, 1H), 8.53 - 8.56 (m, 2H), 8.74 (broad s, 1H)

(b) 合成 7 - (4 - 氯苯氧基) - 2 (3 - 吡啶甲基) - 1 (2 H) - 酞嗪酮

與實施例 1 (1) (c) 一樣之方法、自 7 - 溴 - 2 - (3 - 吡啶甲基) - 1 (2 H) - 酞嗪酮與 4 - 氯酚獲得目的化合物。

熔點：150 ~ 151.5 °C。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝
訂
線

五、發明說明(70)

實施例 14

(1) 合成 7 - (2 - 氯苯甲氧基) - 3, 4 - 二氫 - 2 - (3 - 吡啶甲基) - 1 (2H) - 異喹啉酮 (表中化合物 No. 98)

懸濁 32 mg 氫化鈉 (約 60%) 於 10 ml 二甲基甲醯胺中、加入 100 mg 3, 4 - 二氫 - 7 - 經基 - 2 - (3 - 吡啶甲基) - 1 (2H) - 異喹啉酮、攪拌 15 分鐘。繼而加入 95 mg 2 - 氯甲基氯苯、於室溫攪拌 20 小時。反應完後、加入水、以醋酸乙酯萃取。於無水硫酸鎂上乾燥有機層、減壓濃縮、以矽膠柱層析術 (展開溶劑: 醋酸乙酯)、得 144 mg 目的化合物。

與實施例 14 (1) 一樣之方法、合成以下化合物。

(2) 7 - 苯甲氧基 - 3, 4 - 二氫 - 2 - (3 - 吡啶甲基) - 1 (2H) - 異喹啉酮 (表中化合物 No. 95)

$^1\text{H NMR}$ (CDCl₃) δ : 2.89 (t, 2H, J = 7 Hz), 3.49 (t, 2H, J = 7 Hz), 4.79 (s, 2H), 5.12 (s, 2H), 7.01 - 7.42 (m, 8H), 7.69 - 7.76 (m, 2H), 8.53 - 8.60 (m, 2H)

(3) 7 - (4 - 氯苯甲氧基) - 3, 4 - 二氫 - 2 - (3 - 吡啶甲基) - 1 (2H) - 異喹啉酮 (表中化合物 No. 96)

熔點 134.5 ~ 136.5 °C

(4) 7 - (3 - 氯苯甲氧基) - 3, 4 - 二氫 - 2 - (

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝
訂
線

五、發明說明 (71)

3 - 吡啶甲基) - 1 (2H) - 異喹啉酮 (表中化合物
No. 97)

$^1\text{H NMR}$ (CDCl₃) δ : 2.90 (t, 2H, J = 7 Hz), 3.51 (t, 2H, J = 7 Hz), 4.80 (s, 2H), 5.10 (s, 2H), 7.02 - 7.11 (m, 2H), 7.26 - 7.31 (m, 4H), 7.45 (broad s, 1H), 7.70 - 7.73 (m, 2H), 8.54 - 8.60 (m, 2H)

(5) 7 - (4 - 氟氣苯甲氧基) - 3, 4 - 二氫 - 2 - (3 - 吡啶甲基) - 1 (2H) - 異喹啉酮 (表中化合物
No. 99)

熔點 93 ~ 94 °C

(6) 7 - (2 - 氟苯甲氧基) - 3, 4 - 二氫 - 2 - (3 - 吡啶甲基) - 1 (2H) - 異喹啉酮 (表中化合物
No. 100)

$^1\text{H NMR}$ (CDCl₃) δ : 2.91 (t, 2H, J = 6 Hz), 3.51 (t, 2H, J = 6 Hz), 4.80 (s, 2H), 5.19 (s, 2H), 7.00 - 7.78 (m, 9H), 8.53 - 8.59 (m, 2H)

(7) 7 - (2 - 溴苯甲氧基) - 3, 4 - 二氫 - 2 - (3 - 吡啶甲基) - 1 (2H) - 異喹啉酮 (表中化合物
No. 101)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝 訂 線

五、發明說明(72)

熔點 87 ~ 89 °C

(8) 7 - (4 - 硝基苯甲氧基) - 3, 4 - 二氫 - 2 - (3 - 吡啶甲基) - 1 (2H) - 異喹啉酮 (表中化合物 No. 102)

熔點 140 ~ 142 °C

(9) 7 - (3 - 硝基苯甲氧基) - 3, 4 - 二氫 - 2 - (3 - 吡啶甲基) - 1 (2H) - 異喹啉酮 (表中化合物 No. 103)

熔點 154.5 ~ 156 °C

(10) 7 - (2 - 硝基苯甲氧基) - 3, 4 - 二氫 - 2 - (3 - 吡啶甲基) - 1 (2H) - 異喹啉酮 (表中化合物 No. 104)

熔點 130.5 ~ 132 °C

(11) 7 - (2 - 三氟甲苯甲氧基) - 3, 4 - 二氫 - 2 - (3 - 吡啶甲基) - 1 (2H) - 異喹啉酮 (表中化合物 No. 105)

熔點 97.5 ~ 98.5 °C

(12) 7 - (2 - 甲苯甲氧基) - 3, 4 - 二氫 - 2 - (3 - 吡啶甲基) - 1 (2H) - 異喹啉酮 (表中化合物 No. 106)

$^1\text{H NMR}$ (CDCl₃) δ : 2.38 (s, 3H), 2.91 (t, 2H, J = 7 Hz), 3.51 (t, 2H, J = 7 Hz), 4.81 (s, 2H), 5.09 (s, 2H), 7.03 - 7.11 (m, 2H),

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝
訂
線

五、發明說明(73)

7. 20 - 7. 31 (m, 4H), 7. 41 - 7. 43
(m, 1H), 7. 72 - 7. 79 (m, 2H),
8. 54 - 8. 61 (m, 2H)

(13) 7 - (2-乙苯甲氧基) - 3, 4-二氫-2-
(3-吡啶甲基) - 1 (2H) - 異喹啉酮 (表中化合物
No. 107)

$^1\text{H NMR}$ (CDCl₃) δ : 1. 26 (t, 2H, J
= 7 Hz), 2. 72 (q, 2H, J = 7 Hz),
2. 91 (t, 2H, J = 7 Hz), 3. 50 (t,
2H, J = 7 Hz), 4. 81 (s, 2H), 5. 11
(s, 2H), 7. 00 - 7. 78 (m, 9H),
8. 52 - 8. 61 (m, 2H)

(14) 7 - (4-異丙苯甲氧基) - 3, 4-二氫-2-
(3-吡啶甲基) - 1 (2H) - 異喹啉酮 (表中化
合物 No. 108)

$^1\text{H NMR}$ (CDCl₃) δ : 1. 26 (d, 6H, J
= 7 Hz), 2. 87 - 3. 00 (m, 2H + 1H),
3. 50 (t, 2H, J = 7 Hz), 4. 79 (s,
2H), 5. 08 (s, 2H), 7. 05 - 7. 77 (
m, 9H), 8. 52 - 8. 60 (m, 2H)

(15) 7 - (2-異丙苯甲氧基) - 3, 4-二氫-2-
(3-吡啶甲基) - 1 (2H) - 異喹啉酮 (表中化
合物 No. 109)

$^1\text{H NMR}$ (CDCl₃) δ : 1. 27 (d, 6H, J

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝
訂
線

五、發明說明 (74)

= 7 Hz), 2.91 (t, 2H, J = 6 Hz),
 3.18 (sep, 1H, J = 7 Hz), 3.52 (t,
 2H, J = 6 Hz), 4.81 (s, 2H),
 5.12 (s, 2H), 7.01 - 7.80 (m, 9H)
), 8.54 - 8.61 (m, 2H)

(16) 7 - (4 - 丁苯甲氧基) - 3, 4 - 二氫 - 2 -
 (3 - 吡啶甲基) - 1 (2H) - 異喹啉酮 (表中化合物
 No. 110)

¹H NMR (CDCl₃) δ: 0.93 (t, 3H, J
 = 7 Hz), 1.23 - 1.64 (m, 4H),
 2.60 (t, 2H, J = 7 Hz), 2.91 (t,
 2H, J = 7 Hz), 3.50 (t, 2H, J = 7 Hz
), 4.80 (s, 2H), 5.08 (s, 2H),
 7.06 - 7.76 (m, 9H), 8.57 - 8.60
 (m, 2H)

(17) 7 - (2, 6 - 二甲苯甲氧基) - 3, 4 - 二氫
 - 2 - (3 - 吡啶甲基) - 1 (2H) - 異喹啉酮 (表中
 化合物 No. 111)

¹H NMR (CDCl₃) δ: 2.39 (s, 6H),
 2.92 (t, 2H, J = 6 Hz), 3.53 (t,
 2H, J = 6 Hz), 4.82 (s, 2H), 5.11
 (s, 2H), 7.02 - 7.33 (m, 6H),
 7.72 - 7.75 (m, 1H), 7.82 - 7.83
 (m, 1H), 8.55 - 8.62 (m, 2H)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝
訂
線

五、發明說明(75)

(18) 7 - (2 - 甲氧苯甲氧基) - 3, 4 - 二氫 - 2 - (3 - 吡啶甲基) - 1 (2H) - 異喹啉酮 (表中化合物 No. 112)

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.90 (t, 2H, $J = 7\text{ Hz}$), 3.50 (t, 2H, $J = 7\text{ Hz}$), 3.87 (s, 3H), 4.80 (s, 2H), 5.17 (s, 2H), 6.90 - 7.01 (m, 2H), 7.08 (broad s, 2H), 7.26 - 7.37 (m, 2H), 7.47 (d, 1H, $J = 7\text{ Hz}$), 7.72 - 7.80 (m, 2H), 8.54 - 8.61 (m, 2H)

(19) 7 - (2 - 氟苯甲氧基) - 3, 4 - 二氫 - 2 - (3 - 吡啶甲基) - 1 (2H) - 異喹啉酮 (表中化合物 No. 113)

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.92 (t, 2H, $J = 7\text{ Hz}$), 3.51 (t, 2H, $J = 7\text{ Hz}$), 4.80 (s, 2H), 5.30 (s, 2H), 7.05 - 7.47 (m, 4H), 7.60 - 7.78 (m, 5H), 8.54 - 8.60 (m, 2H)

(20) 7 - (2 - 甲氧羰苯甲氧基) - 3, 4 - 二氫 - 2 - (3 - 吡啶甲基) - 1 (2H) - 異喹啉酮 (表中化合物 No. 115)

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.90 (t, 2H, $J = 7\text{ Hz}$), 3.50 (t, 2H, $J = 7\text{ Hz}$),

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝 訂 線

五、發明說明(76)

3.90 (s, 3H), 4.79 (s, 2H),
5.54 (s, 2H), 7.09-7.76 (m, 8H)
, 8.02 (d, 1H, J = 8 Hz), 8.54 -
8.60 (m, 2H)

(21) 7-(2-甲氧羰苯甲氧基)-3,4-二氫-
2-(2-吡啶甲基)-1(2H)-異喹啉酮(表中化
合物 No. 116)

¹H NMR (CDCl₃) δ: 2.92 (t, 2H, J
= 7 Hz), 3.63 (t, 2H, J = 7 Hz),
3.89 (s, 3H), 4.90 (s, 2H),
5.53 (s, 2H), 7.02-7.76 (m, 9H)
, 8.01 (d, 1H, J = 8 Hz), 8.53 -
8.55 (m, 1H)

(22) 7-(2-甲氧羰苯甲氧基)-3,4-二氫-
2-(4-吡啶甲基)-1(2H)-異喹啉酮(表中化
合物 No. 117)

熔點 78 ~ 79 °C

(23) 7-[2-(N,N-二甲胺甲醯基)苯甲氧基
-3,4-二氫-2-(3-吡啶甲基)-1(2H)-
異喹啉酮(表中化合物 No. 118)

¹H NMR (CDCl₃) δ: 2.86-2.90 (m
, 3H + 2H), 3.09 (s, 3H), 3.49 (t
, 2H, J = 6 Hz), 4.79 (s, 2H),
5.13 (s, 2H), 7.00-7.13 (m, 2H)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝
訂
線

五、發明說明 (77)

) , 7.23 - 7.42 (m, 4H) , 7.51 - 7.57 (m, 1H) , 7.68 - 7.72 (m, 2H) , 8.53 - 8.59 (m, 2H)

(24) 7 - (2 - 甲磺醯苯甲氧基) - 3, 4 - 二氫 - 2 - (3 - 吡啶甲基) - 1 (2H) - 異喹啉酮 (表中化合物 No. 119)

熔點 121 ~ 123 °C

(25) 7 - 苯甲氧基 - 3, 4 - 二氫 - 2 - [1 - (3 - 吡啶基) 乙基] - 1 (2H) - 異喹啉酮 (表中化合物 No. 120)

¹H NMR (CDCl₃) δ : 1.61 - 1.65 (m, 3H) , 2.76 - 2.81 (m, 2H) , 3.06 - 3.15 (m, 2H) , 3.37 - 3.48 (m, 2H) , 5.12 (broad s, 2H) , 6.27 (broad q, 1H, J = 7 Hz) , 7.06 (broad s, 2H) , 7.25 - 7.47 (m, 6H) , 7.70 - 7.77 (m, 2H) , 8.54 - 8.66 (m, 2H)

(26) 6 - (2 - 硝基苯甲氧基) - 3, 4 - 二氫 - 2 - (3 - 吡啶甲基) - 1 (2H) - 異喹啉酮 (表中化合物 No. 123)

熔點 101 ~ 103 °C

(3) 7 - (2 - 硝基苯甲氧基) - 3, 4 - 二氫 - 2 - (5 - 吡啶甲基) - 1 (2H) - 異喹啉酮 (表中化合物

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝 訂 線

五、發明說明(78)

No. 122)

熔點 161 ~ 162 °C

(28) 4 - (4 - 氯苯甲氧基) - 2 - (3 - 吡啶甲基) - 1H - 異吲哚 - 1, 3 (2H) - 二酮 (表中化合物 No. 75)

熔點 167 ~ 169 °C

實施例 15

(1) 合成 7 - (4 - 氯苯氧基) - 2 - (3 - 吡啶甲基) - 1 (2H) - 異喹啉酮 (表中化合物 No. 128)

(a) 合成 7 - (4 - 氯苯氧基) 異藜草素

溶解 500 mg 7 - (4 - 氯苯氧基) - 3, 4 - 二氫化異藜草素、325 mg N - 溴化丁二醯亞胺及 20 mg 過氧化苯甲醯於 20 ml 四氯化碳中、加熱回流 2 小時。反應完後水洗、於無水硫酸鎂上乾燥後、減壓濃縮。所得殘渣中加入 10 ml 甲苯及 490 mg 1, 8 - 重氮二環 [5, 4, 0] 十一烷 - 7 - 烯、於室溫攪拌 1 小時。減去餾去甲苯、以矽膠柱層析術 (展開溶劑: 醋酸乙酯: 己烷 = 1: 1) 精製所得殘渣、得 367 mg 目的化合物。

熔點: 76.5 ~ 77 °C

(b) 合成 7 - (4 - 氯苯氧基) - 2 - (3 - 吡啶甲基) - 1 (2H) - 異喹啉酮

在無溶劑下、加熱 100 mg 7 - (4 - 氯苯甲氧基

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝 訂 線

五、發明說明 (79)

) 異蕪草素與 377 mg 3-胺甲基吡啶為 180 °C、攪拌 5 小時。反應完後以矽膠柱層析 (展開溶劑: 醋酸乙酯) 混合物、得 97 mg 目的化合物。

熔點 115.5 ~ 116.5 °C

與實施例 15 (1) 一樣之方法合成以下化合物。

(2) 7-(4-甲苯氧基)-2-(3-吡啶甲基)-1(2H)-異喹啉酮 (表中化合物 No. 129)

¹H NMR (CDCl₃) δ: 2.32 (s, 3H), 5.15 (s, 2H), 6.47 (d, 1H, J = 7 Hz), 6.93-7.48 (m, 8H), 7.64-7.67 (m, 1H), 7.88-7.89 (m, 1H), 8.50-8.51 (m, 1H), 8.61 (broad s, 1H)

(3) 7-(4-氯苯氧基)-2-(3-吡啶基)-1(2H)-異喹啉酮 (表中化合物 No. 130)

熔點 130 ~ 131 °C

實施例 16

(1) 合成 1-氧化 3-[[5-[[N,N-雙(4-氯苯基)胺基]-1,3-二氧基-1,2H-異吲哚-2-基]甲基]吡啶 (表中化合物 No. 70)

溶解 1 g 5-[[N,N-雙(4-氯苯基)胺基]-2-(3-吡啶甲基)-1H-異吲哚-1,3(2H)-二酮於 200 ml 氯仿中、加入 470 mg 間-氯過苯

五、發明說明(80)

甲酸、於室溫攪拌15小時。以稀氫氧化鈉水洗淨此溶液、於無水硫酸鈉上乾燥後、以矽膠柱層析(展開溶劑:氯仿:甲醇=100:1)、得0.95g上述化合物
 熔點:259~262℃

與實施例16(1)一樣之方法合成以下化合物。

(2) 1-氧化3-[[5-[N,N-雙(4-氯苯基)-胺基]-1,3-二氧基-1,2H-異吲哚-2-基]甲基]吡啶(表中化合物No.71)

熔點130~133℃

實施例17

製造錠劑

充分混合1000g已充分粉碎之5-[N,N-雙(4-氯苯基)胺基]-2-(3-吡啶甲基)-1H-異吲哚-1,3(2H)-二酮(表中化合物No.60)5900g乳糖、2000g結晶纖維素、1000g低取代度經丙基纖維素、100g硬脂酸鎂、以直接製錠法製成1錠100mg中含有10mg上述化合物之錠劑。此錠劑可以施予糖衣或膜衣成為糖衣錠及膜衣錠。

實施例18

製造膠囊劑

混溶1000g充分粉碎之5-[N,N-雙(4-氯苯基)胺基]-2-(3-吡啶甲基)-1H-異吲哚

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(81)

- 1, 3 (2H) - 二酮 (表中化合物 No. 63), 3000 g 玉米澱粉、6900 g 乳糖、1000 g 結晶纖維素、100 g 硬脂酸鎂、製造每一 120 mg 膠囊中含有 10 mg 上述化合物之膠囊劑。

實施例 19

製造噴吸劑

充分混合 5 g 充分粉碎之 5 - (4 - 氯苯氧基) - 2 - (3 - 吡啶甲基) - 1H - 異吲哚 - 1, 3 (2H) - 二酮 (表中、化合物 No. 25)、10 g 中鏈飽和脂肪酸三甘油酯、0.2 g 山梨聚糖 - 油酸酯、各秤取 15.2 mg 混溶物於 5 ml 之霧劑用鋁容器中、在每一容器中低溫填充 84.8 mg 氟氯烷冷劑 12 / 114 (1 : 1 混合物)、裝置 1 噴射為 10.0 μ l 之定量集液器、製造 1 容器 15 ml 中含有 5 mg 上述化合物之定量噴液吸劑。

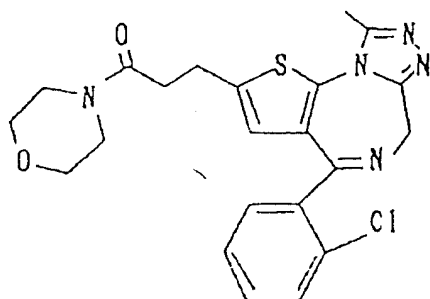
有表示本發明化合物之有用性、記述藥理試驗結果如下。

表 - 11, 表 - 12 及表 - 13 中之化合物 WEB 2086 係以如下構造所示、在特開昭 61 - 176591 號公報中記載具有 PAF 拮抗性之化合物。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝
訂
線

五、發明說明 (82)



WEB 2086

試驗例 1 (兔子血小板凝聚抑制作用)

自兔子 (紐西蘭白種、雄 2.5 ~ 3.5 kg) 之頸靜脈採血、對 0.9 容量血液、加入 0.1 容量 3.8% 檸檬酸鈉、以 100 x g 離心分離 15 分鐘、調製成多血小板血漿 (PRP)。依 Born 等之濁度法 (J. Physiology 168 卷、p. 178、1963 年) 測定由 PAF 所引發之血小板凝聚、使用四管道之 Aggregometer (二光 Bioscience 公司製)。試驗化合物活性係以 IC₅₀ 值 (抑制 50% 血小板凝聚所需之試驗化合物濃度) 示於表 - 11 中。又、反應液中之 PAF 最後濃度係 10⁻¹⁰ M。

五、發明說明(83)

表 - 1 1

化合物 No.	兔子血小板凝聚抑制作用 IC ₅₀ (M)
2	2.6×10^{-8}
25	1.0×10^{-8}
45	1.9×10^{-8}
50	2.4×10^{-8}
60	2.6×10^{-9}
63	1.7×10^{-9}
68	1.8×10^{-9}
72	3.2×10^{-8}
84	1.0×10^{-8}
125	3.6×10^{-8}
128	1.8×10^{-8}
131	3.1×10^{-8}
WEB2086	4.0×10^{-8}

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (84)

試驗例 2 (對 P A F 誘發鼠休克死之作用)

實驗係依 Yang 等之方法 (Pnostaglandins 第 30 卷、p. 545, 1985 年) 施行。使用無麻醉絕食之鼠 (I C R 系、雄性、25 ~ 30 g)、進行因 P C F 導致死亡之實驗。試驗化合物係在投予 P A F 於鼠尾靜脈內 (100 μ g / k g) 之 1 小時前經口投予。調查靜脈內投予 P A F 24 小時後之動物生存率。試驗化合物之活性係以 E D ₅₀ 值 (可抑制 50 % 因 P C F 致死所需之試驗化合物用量) 示於表 - 1 2 。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝
訂
線

五、發明說明(85)

表 - 1 2

化合物 No.	對 P A F 誘發鼠休克死之作用 E D ₅₀ (m g / k g)
2	2 . 1
2 5	1 . 3
4 5	0 . 6
5 0	0 . 3 2
6 0	0 . 0 1 9
6 3	0 . 0 0 7
7 2	0 . 4
1 3 0	0 . 0 1 8
W E B 2 0 8 6	1 . 0

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝 訂 線

五、發明說明(86)

試驗例 3 (對於因 P C F 而引起之天竺鼠氣收縮的作用)

以戊基巴比特魯 (50 mg / kg 腹腔內投予) 麻醉天竺鼠 (Hartley 系、雄性、350 ~ 500 g) 後、插入套管於氣管、依 Conzet 等方法 (Arch. Exp. Pharmacol. 195 卷 71 (頁) 測定人工換氣下之氣收縮。試驗化合物係在 P A F 靜脈內投予 (0.3 μ g / kg) 之 1 小時前經口投予。試驗化合物之活性係以 E D₅₀ 值 (抑制 50% 因 P A F 引起之氣收縮反應所需試驗化合物用量) 示於表 - 13。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝
訂
線

五、發明說明(87)

表 - 1 3

化合物 No.	對 P A F 引起天竺鼠氣管收縮作用 ED ₅₀ (mg / kg)
2	0.15
25	0.14
60	0.019
63	0.006
WEB2086	0.15

由上述各種藥理實驗結果可知、本發明化合物係對 P A F 具有強力之拮抗作用。

由以上事實可知本發明化合物係做為 P A F 拮抗劑極有用、治療預防因 P A F 所引起之疾病極為有效。具代表性之疾病及支氣管氣喘、腎炎、休克(過敏性休克、內毒素休克、出血性休克等)、心肌梗塞、腦中風(腦出血、腦血栓)、潰瘍(胃潰瘍等) D I C (頻發性血管內血液

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

始

五、發明說明(88)

凝固症候群)、自己免疫疾病(風濕等)、血栓症等。

試驗例 4

急性毒性試驗

以各三隻 5 週齡雌雄 S D (C D) 系鼠為一群、在 0.5% C M C (羥甲基纖維素) - N a 水溶液中懸濁本發明化合物、經口投予後觀察 14 天之間的症狀、調查其死亡數、示於表 - 14。

表 - 14

化合物 No.	急性毒性值 (L D ₅₀ m g / k g)
2	> 2000
25	> 2000
60	> 2000
63	> 2000

五、發明說明(89)

〔發明之效果〕

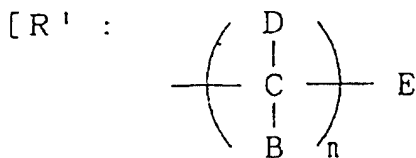
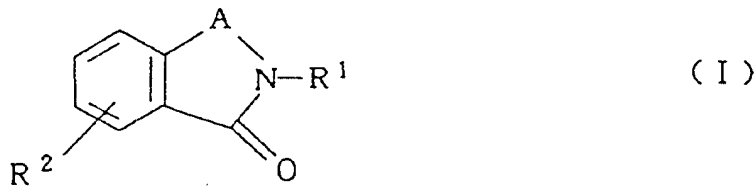
本發明之化合物係具有極優異之 P A F 拮抗作用、對治療、預防因 P A F 所引起之疾病(光氣管氣喘、腎炎、休克、心肌梗塞、腦中風、潰瘍、D I C、自己免疫疾病、血栓症等)極有效。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝
訂
線

四、中文發明摘要(發明之名稱： 苯醯胺衍生物)

本發明係有關以下述式 (I)



B, D : 氫原子等

E : 吡啶基等

n : 0 ~ 2 之整數

R² : R³ R⁴ N - 等

(R³, R⁴ : 可具有取代基之 C₆ ~ C₁₂ 芳基等)

英文發明摘要(發明之名稱：)

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

附註：本案已向	日本	國(地區)	申請專利	申請日期	案號
	日本			1992.11.16	305574/1991
				1991.12.26	343687/1991

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

裝

訂

線

四、中文發明摘要(發明之名稱：)

O
||

A : $-C-$, $-CH_2-$, $-N=N-$,
 $-CH=N-$, $-N=CH-$, $-CH=CH-$, 或
 $-CH_2-CH_2-$]

本發明之化合物係具有極優異之 P A F 拮抗作用、對治療、預防因 P A F 所引起之疾病(光氣管氣喘、腎炎、休克、心肌梗塞、腦中風、潰瘍、D I C、自己免疫疾病、血栓症等)極有效。

英文發明摘要(發明之名稱：)

附註：本案已向

國(地區) 申請專利，申請日期：

案號：

修正 82.6.21
 本 年 月 日
 補充

公 告 本

A7
 B7
 C7
 D7

六、申請專利範圍

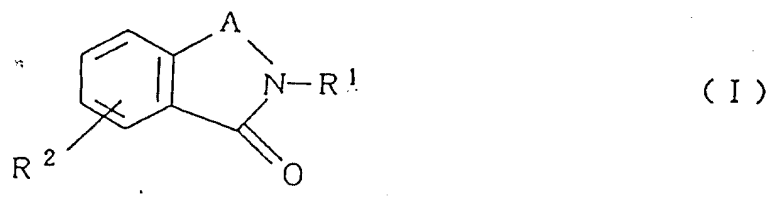
219935

第 8 1 1 1 0 0 9 7 號 專 利 申 請 案

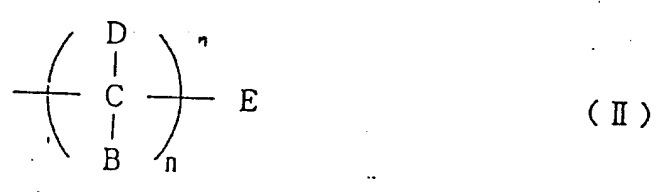
中 文 申 請 專 利 範 圍 修 正 本

民 國 8 2 年 6 月 修 正

1. 一種苯醯胺衍生物，其光學上對映體或其藥理上可容許之鹽、其特徵為以下述式 (I)



[上述式 (I) 中、R¹ 係以下式 (II) 所表示基、



(上述式 (II) 中、n 係表示 0 ~ 2 之整數、B 及 D 係分別獨立表示氫原子或 C₁ ~ C₄ 烷基，E 係表示具有一種以上選自氮原子、氧原子及硫原子之雜原子的 5 ~ 6 元之雜環殘基，該雜環殘基可以具有一種以上選自 C₁ ~ C₄ 烷基及 C₁ ~ C₄ 烷氧基所成群之取代基)、R² 係表示可以各具有取代基之苯基、苯氧基、苯硫基、苯甲氧基或

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝 訂

六、申請專利範圍

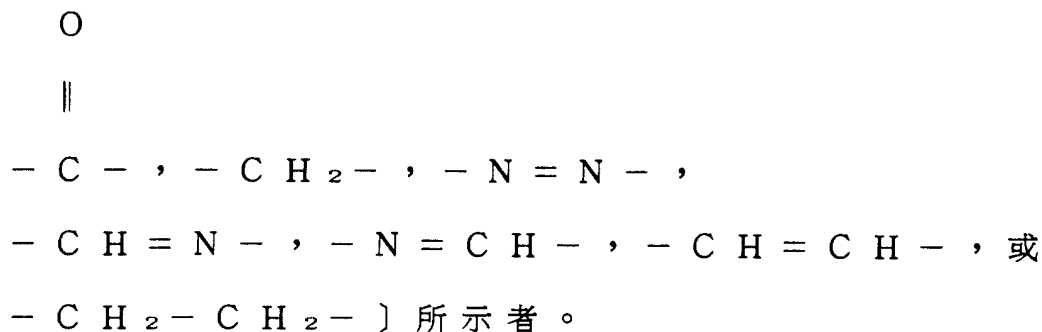
苯醯基、式 (III)



(上述式 (III) 中 R^3 係可具有取代基之苯基、 R^4 係表示可具有取代基之苯基、氫原子或 $C_1 \sim C_4$ 烷基)、或下述式 (IV)



(上述式 (IV) 中、 R^5 係可具有取代基之苯基、 R^6 係表示可具有取代基之苯基)、A 係表示



2. 如申請專利範圍第 1 項之苯醯胺衍生物，其中、表示 R^1 之式 (II) 中 n 為 1、B 及 D 為氫原子、E 為吡啶基或 N-氧吡啶基、A 為



3. 如申請專利範圍第 2 項之苯醯胺衍生物，其中

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝 訂

六、申請專利範圍

R^2 為可具有取代基之苯氧基或下述式 (III)



(式 (III) 中、 R^3 及 R^4 係如申請專利範圍第 1 項所定義)。

4. 如申請專利範圍第 1、2 或 3 項之苯醯胺衍生物，其中、 R^2 之苯基、苯氧基、苯硫基、苯甲氧基或苯氧基可具有之取代基、以及 R^3 、 R^4 、 R^5 及 R^6 之芳基可具有之取代基係一種以上分別獨立選自 $C_1 \sim C_4$ 烷基、 $C_3 \sim C_6$ 環烷基、 $C_1 \sim C_4$ 烷氧基、 $C_2 \sim C_4$ 烯基、 $C_2 \sim C_4$ 炔基、 $C_3 \sim C_4$ 烯氧基、 $C_3 \sim C_4$ 炔氧基、羥基、鹵素原子、胺基、 $C_1 \sim C_4$ 烷胺基、 $C_2 \sim C_6$ 二烷胺基、三氟甲基、氰基、硝基、 $C_1 \sim C_4$ 羥烷基、 $C_1 \sim C_4$ 胺烷基、 $C_1 \sim C_4$ 氰烷基、
 $-COOR^7$ ， $-COR^7$ ， $-SO_2R^7$ ，
 $-NHCOOR^7$ ， $-NR^8COR^9$ ， $-CONR^8R^{10}$ ，
 $-OCONR^8R^9$ ， $-NR^8CONR^9R^{10}$ 及
 $-CONR^8COR^9$ [其中 R^7 及 R^9 係分別獨立表示 $C_1 \sim C_4$ 烷基或 $C_3 \sim C_8$ 環烷基、 R^8 及 R^{10} 係分別獨立表示氫原子、 $C_1 \sim C_4$ 烷基或 $C_3 \sim C_8$ 環烷基所成群之基。

5. 如申請專利範圍第 4 項之苯醯胺衍生物，其中該取代基為分別獨立地選自 $C_1 \sim C_4$ 烷基、 $C_1 \sim C_4$ 烷

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

六、申請專利範圍

氧基、 $C_3 \sim C_4$ 炔氧基、羥基、鹵素原子、三氟甲基、
 氰基、硝基、 $C_1 \sim C_4$ 羥烷基、 $-COOR^7$ ，
 $-COR^7$ ， $-SO_2R^7$ 及 $-CONR^8R^{10}$ （其中 R^7
 係表示 $C_1 \sim C_4$ 烷基、 R^8 及 R^{10} 係分別獨立表示氫原
 子或 $C_1 \sim C_4$ 烷基）所成群。

6. 如申請專利範圍第 1 項之苯醯胺衍生物，其 n 為
 1、B 及 D 為表示氫原子、E 為吡啶基、 R^2 為以下式（
 III）



〔上述式（III）中、 R^3 及 R^4 係表示 4-氟苯基）、A

O

||

為 $-C-$ 。

7. 一種預防或治療血小板活化因子起因之各種疾病的
 醫學組成物，其特徵為含有如申請專利範圍第 1 項之苯
 醯胺衍生物及藥學上可容許之載體做為有效成份。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝
訂
線