

公告本

318830

318830

申請日期	85 5 3
案 號	85105289
類 別	C07C 275/28, C07D 207/06, 21/14, 233/34, 295/633, 471/89

Int. Cl.

A4  
C4

(以上各欄由本局填註)

861K 3/17, 3/45, 3/45T, 3/535

318830

發明專利說明書

一、發明名稱	中文	2-脲基-苯醯胺衍生物
	英文	2-ureido-benzamide derivatives
二、發明人	姓名	1. 比內恩 Jean BINET 2. 喬克登 Christian GUFFROY 3. 笠井弘高 Hirotaka KASAI 4. 若端長年 Nagatoshi WAGATSUMA
	國籍	1、2. 皆法國籍，3、4. 日本國籍
三、申請人	住、居所	1. 法國佛利底城弗斯尼街13號 13, rue du Faubourg St-Nicolas, 21121 Fontaine-Lès-Dijon, France 2. 法國佛利底城愛底恩佛街20號 20, Allée des Champs Fleuris, 21121 Fontaine-Lès-Dijon, France 3. 日本國東京都國分寺市2丁目目光町1-40, 光House 201 201 Hikari House, 1-40, Hikari-cho 2-chome, Kokubunji, City, Tokyo, 185, Japan 4. 日本國神奈川縣川崎市6丁目土橋15番1號宮前台樂 Palm-House B-119 B-119 Miyamaedaira Palm-House, 15-1, Tsuchihashi 6-chome, Miyamae-ku, Kawasaki-city, Kanagawa 216, Japan
	代表人姓名	1. 葛里蘭製藥有限公司 2. 弗尼爾製藥廠
三、申請人	國籍	1. 日本籍、2. 法國籍
	住、居所(事務所)	1. 日本國東京都中央區2丁目日本橋本町1-7竹田本町Bld., 4F 2. 法國底壽恩城21000路匹得街9號
三、申請人	代表人姓名	1. 高木里土 (Satoshi TAKAGI) 2. 奈享瑞 (Henri NORMAND)

裝 訂 線

經濟部中央標準局員工消費合作社印

318830

(由本局填寫)

承辦人代碼：
大類：
IPC分類：

A6  
B6

本案已向：

歐洲 國(地區) 申請專利, 申請日期: 案號: , 有 無主張優先權  
 而元1995年5月5日 95 401 049.2

有關微生物已寄存於: , 寄存日期: , 寄存號碼:

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

裝

訂

線

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

## 五、發明說明(1)

發明背景1. 發明範圍

本發明係關於新穎2-脲基-苯甲醯胺衍生物，其具有有效之醯基輔酶A：膽固醇醯基轉移酶(ACAT；EC 2.3.1.26)抑制活性；含有此等化合物之醫藥組合物，及其治療與預防動脈粥瘤硬化之用途。

絕血性循環疾病，譬如由於動脈粥瘤硬化所造成之心肌梗塞與大腦梗塞，已是人類死亡之一項主要原因。關於動脈粥瘤硬化之研究已在不同領域中進行多年。

最近，已發現細胞內膽固醇之醯化作用，係有效地被酶素：ACAT 催化，該酶素已在稍後被發現於不同組織中，譬如肝臟、腸、腎上腺及巨噬細胞。據言ACAT可存在於所有組織中[酶素，16，523-539(1983)]。

於腸中，ACAT係在膽固醇之胃腸吸收上擔任一項重要角色。在腸黏膜細胞中，衍生自飲食與生物合成之飲食的與膽汁的膽固醇，必須在其可被摻入乳糜微粒中之前，藉由ACAT之作用而被醯化，然後釋出進入血流中 [Eur. J. Clin. Invest., 9，55(1971)]。因此，ACAT 在腸黏膜中之抑制作用，顯示會阻斷膽固醇之腸吸收，而造成血液膽固醇含量之降低。但是，此種腸ACAT抑制劑可能涉及內源膽固醇合成之不適宜增加，及此種抑制劑對於在膽固醇吸收上未具有機能過旺之病人之可能的無效性。

雖然ACAT在肝臟中之角色，尤其是在人類中，係較不清

## 五、發明說明(2)

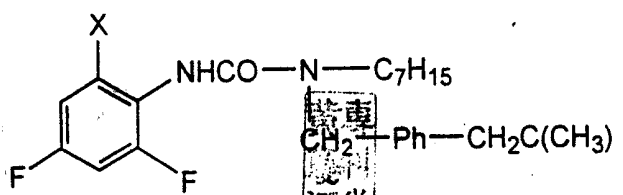
楚地明瞭，但ACAT可參與VLDL之合成與分泌，及膽固醇之膽汁排泄之控制[J. Lipid Res., 26, 647(1985)]，且肝ACAT之抑制作用可能會造成血液脂質含量之降低。

膽固醇酯類為動脈粥瘤硬化性損害之主要成份，且亦為膽固醇在動脈壁細胞中之主要儲存形式。膽固醇酯類之蓄積係連結至此形式細胞之形成，其係在巨噬細胞中被ACAT催化。因此，巨噬細胞ACAT之抑制作用，可藉由減少形式細胞之形成，而直接防止動脈粥瘤硬化性損害之進展，而不會有猶如ACAT在腸中抑制作用之情況下一樣之不利作用。

## 2. 先前技藝之描述

某些具有ACAT抑制活性之苯基脲衍生物，係經揭示，如下文所示。

(a) 美國專利4,623,662(1986) 揭示經取代之尿素及硫脲化合物，譬如



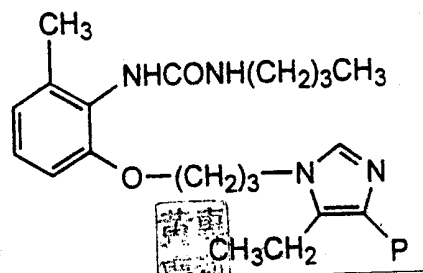
(b) 歐洲專利公告477, ~~778~~ (1992)及J. Med. Chem., 36, 第11期, 1641-1653(1993) 揭示苯、吡啶及嘧啶衍生物，譬如

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

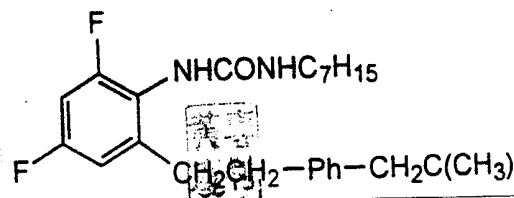
家

訂

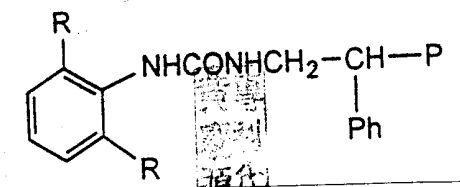
## 五、發明說明(3)



(c) 歐洲專利公告370,740(1990) 揭示二芳基化合物，  
作為ACAT之抑制劑，譬如



(d) 美國專利5,116,848(1992) 揭示N-苯基烷基(硫基)  
脲衍生物，譬如



(e) 多種尿素化合物可發現於其他文獻中，例如在歐洲  
專利公告335,375(1989)、405,233(1991)及447,116(1991  
)中，及在美國專利4,923,896(1990)、5,015,644(1991)  
及5,106,873(1992)中。

另一方面，具有其他藥理學上或農業上活性之苯基脲衍  
生物，譬如具有降低血糖活性、5-HT M-受體拮抗劑活性  
及除草活性者，係個別地揭示於日本專利未經審查之公告  
59-181,257(1984)[化學摘要，102，編號78735(1985)]、

## 五、發明說明(4)

歐洲專利公告235,878(1987)及美國專利3,812,168(1974)中。及一些關於苯基脲衍生物之有機反應，係揭示於文獻中，譬如Indian J. Chem., 266, 第12期, 1133-1139 (1987)及Mh. Chem., 98, 第3期, 633-642(1967)中。

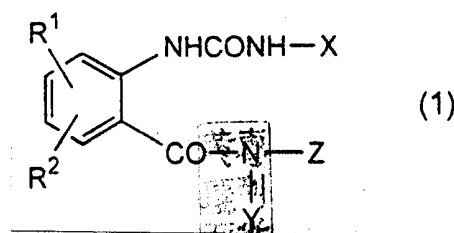
但是，沒有已知之文獻參考資料揭示此種與本發明一樣之2-脲基-苯甲醯胺衍生物，及其作為ACAT 抑制劑以治療動脈粥瘤硬化之用途。

本案發明人已合成各種新穎2-脲基-苯甲醯胺化合物，於其醯胺與尿素(脲基)氮原子上均具有取代基，並密集地研究其活性，結果已發現此等化合物具有優越ACAT抑制活性，且預期每一種均可作為動脈粥瘤硬化與相關疾病用之藥物。

發明摘述

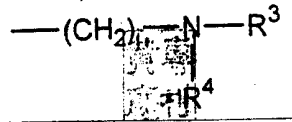
本發明係提供

(i) 一種新穎式(1)之2-脲基-苯甲醯胺衍生物



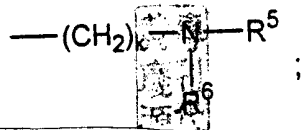
其中R<sup>1</sup>為H、鹵原子、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷基、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷氧基或(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)二烷胺基，且R<sup>2</sup>為H、鹵原子、羥基、硝基、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷基、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷氧基、(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)環烷基甲氧基、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷硫基、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷基亞磺醯基、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷基磺醯基或

五、發明說明(5)



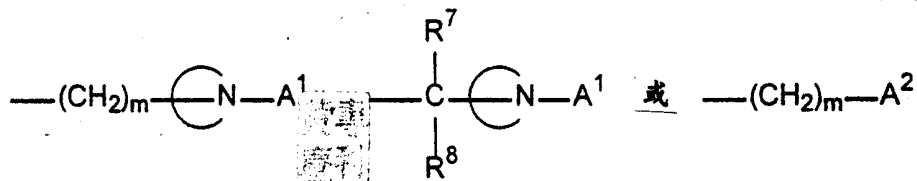
其中j 為0至2之整數，且R<sup>3</sup>與R<sup>4</sup>各獨立為H、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷基、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷醯基、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷基磺醯基或(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷基胺甲醯基，或NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>可形成四氫吡咯、六氫吡啶、嗎福啉、咪唑或吡唑環；

X 為(C<sub>3</sub>-C<sub>15</sub>)烷基、(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)環烷基、(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)環烷基甲基、ω-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷氧基-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷基或



其中k 為1至4之整數，且R<sup>5</sup>與R<sup>6</sup>各獨立為H、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基或(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷氧羰基；及

Y 為H或(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷基，及Z 為



其中m 為0至4之整數



為四氫吡咯基或六氫吡啶基環，及A<sup>1</sup>為苯基、苄基、二苯甲基、吡啶基、二苯并氧七圓烯基、苯氧羰基或

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

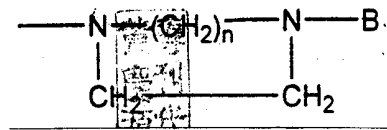
訂

五、發明說明 ( 6 )

聯苯基甲基，其係視需要帶有鹵原子、羥基、(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>) 烷基、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 烷氧基、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 烷氧甲基、苯基或鹵苯基，及A<sup>2</sup>為苯基、苄基、二苯甲基、二苯并氧七園烯基或苯氧羰基，其係視需要帶有鹵原子、羥基、(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>) 烷基、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 烷氧基、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 烷氧甲基、苯基或鹵苯基，及R<sup>7</sup>為H或(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 烷基且R<sup>8</sup>為(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 烷基，或CR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>可形成環戊基、環己基或環庚基環；

或

-NYZ 可形成一個環



其中n 為1至10之整數，且B 為苯基、二苯甲基或二苯并環庚烯基，其係視需要帶有鹵原子或(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 烷氧基；

及其藥學上可接受之酸加成鹽類，均具有優越ACAT抑制活性；

- (ii) 一種ACAT抑制劑組合物，其含有任一種式(1)化合物，及該化合物作為ACAT抑制劑之用途；及
- (iii) 一種製造式(1)化合物之方法。

詳細說明

本發明係關於式(1)化合物。參考式(1)，"鹵素"一詞係為氟(F)、氯(Cl)或溴(Br)，而"烷基"、"烷氧基"及"烷醯

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

經濟部中央標準局員工消費合作社印製



## 五、發明說明(7)

基"等術語，係個別地意謂直鏈與分枝鏈烷基、烷氧基及烷醯基。例如，(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷基係為甲基，乙基，正-或異丙基，正-、異-、第二-或第三丁基；(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷硫基、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷基亞磺醯基、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷基磺醯基及(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷羰基，係為個別被此種(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷基取代之硫基、亞磺醯基、磺醯基及羰基；(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷氧基係為甲氧基，乙氧基，正-或異丙氧基，或正-、異-、第二-或第三-丁氧基；(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷氧羰基係為被此種(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷氧基取代之羰基；及(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷醯基係為乙醯基，丙醯基，或正-或異丁醯基。高於C<sub>4</sub>之烷基，譬如(C<sub>5</sub>-C<sub>15</sub>)烷基，可以戊基(C<sub>5</sub>)、己基(C<sub>6</sub>)、庚基(C<sub>7</sub>)、辛基(C<sub>8</sub>)、壬基(C<sub>9</sub>)、癸基(C<sub>10</sub>)、十一基(C<sub>11</sub>)、十二基(C<sub>12</sub>)、十三基(C<sub>13</sub>)、十四基(C<sub>14</sub>)、十五基(C<sub>15</sub>)及其分枝鏈形式作代表。再者，參考式(1)，《(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)環烷基》一詞，係意謂環丙基、環丁基、環戊基或環己基。

如上文所述，A<sup>1</sup>為苯基、苄基、二苯甲基、吡啶基、二苯并氧七圓烯基、苯氧羰基或聯苯基甲基，其係視需要被一個(較佳)或數個取代基取代，譬如鹵素、羥基、(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)烷基、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷氧基、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷氧甲基、苯基或鹵苯基；以類似方式，A<sup>2</sup>為苯基、苄基、二苯甲基、二苯并氧七圓烯基或苯氧羰基，其係視需要被一個(較佳)或數個取代基取代，譬如鹵素、羥基、(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)烷基、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷氧基、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷氧甲基、苯基或鹵苯基。

以式(1)表示之本發明較佳具體實施例，自例如ACAT 抑

## 五、發明說明(8)

制性質觀之，係顯示一或多個下述特徵；(a)  $R^1$  為H，且  $R^2$  為H、二取代之胺基或嗎福啉基；(b) X為(C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>)烷基，更佳為(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)烷基；及/或(c) Y為H，且Z為(N-芳烷基)胺烷基，譬如(N-二苯基甲基)六氫吡啶基，於醯胺與六氫吡啶基環之氮原子之間，具有或未具有中間次烷基鏈；或Y與Z被認為是與彼等所結合之N原子，一起合併而形成環，譬如(N-二苯基甲基)六氫吡啶基環。

化合物(1)之較佳實例，包括：

- 2-(N'-正-庚基脲基)-5-二甲胺基-N-[(1-二苯基甲基六氫吡啶-4-基)甲基]苯甲醯胺；
- 2-(N'-正-丁基脲基)-N-[(1-二苯基甲基六氫吡啶-4-基)甲基]苯甲醯胺；
- 2-(N'-正-戊基脲基)-N-[(1-二苯基甲基六氫吡啶-4-基)甲基]苯甲醯胺；
- 2-(N'-正-己基脲基)-N-[(1-二苯基甲基六氫吡啶-4-基)甲基]苯甲醯胺；
- 2-(N'-正-庚基脲基)-N-[(1-二苯基甲基六氫吡啶-4-基)甲基]苯甲醯胺；
- 2-(N'-正-辛基脲基)-N-[(1-二苯基甲基六氫吡啶-4-基)甲基]苯甲醯胺；
- 2-(N'-正-丁基脲基)-N-(1-二苯基甲基六氫吡啶-4-基)苯甲醯胺；
- 2-(N'-正-己基脲基)-N-(1-二苯基甲基六氫吡啶-4-基)苯甲醯胺；

## 五、發明說明(9)

- 2-(N'-正-辛基脲基)-N-(1-二苯甲基六氫吡啶-4-基)苯甲醯胺；
- 2-(N'-正-癸基脲基)-N-(1-二苯甲基六氫吡啶-4-基)苯甲醯胺；
- 2-(N'-正-庚基脲基)-N-(1-苯氧基羰基六氫吡啶-4-基)苯甲醯胺；
- 2-(N'-正-庚基脲基)-5-羥基-N-(3,3-二苯基丙基)苯甲醯胺；
- 2-(N'-正-庚基脲基)-N-[2-(1-二苯甲基六氫吡啶-4-基)乙基]苯甲醯胺；
- 2-(N'-正-戊基脲基)-N-[2-(1-二苯甲基六氫吡啶-4-基)乙基]苯甲醯胺；
- 2-(N'-正-己基脲基)-N-[2-(1-二苯甲基六氫吡啶-4-基)乙基]苯甲醯胺；
- 2-(N'-正-庚基脲基)-5-二甲胺基-N-(1-二苯基甲基六氫吡啶-4-基)苯甲醯胺；
- 1-[2-(N'-正-庚基脲基)苯甲醯基]-4-二苯甲基高六氫吡啶；
- 1-[2-(N'-正-庚基脲基)苯甲醯基]-4-(10,11-二氫-5H-二苯并[a,d]環庚烯-5-基)-六氫吡啶；
- 2-(N'-正-庚基脲基)-N-(1-二苯甲基六氫吡啶-4-基)苯甲醯胺；
- N-(2-溴基-6,11-二氫二苯并[b,e]氧七圓烯-11-基)甲基-2-(N'-正-庚基脲基)苯甲醯胺；

## 五、發明說明(10)

- 2-(N'-正-庚基脲基)-5-乙醯胺基-N-(1-二苯甲基六氫吡啶-4-基)苯甲醯胺；
- N-(3,3-二苯基丙基)-2-(N'-正-庚基脲基)苯甲醯胺；
- 1-[2-(N'-正-庚基脲基)苯甲醯基]-4-二苯甲基六氫吡啶；
- 2-(N'-正-丁基脲基)-5-二乙胺基-N-[(1-二苯甲基六氫吡啶-4-基)甲基]苯甲醯胺；
- 2-(N'-正-丁基脲基)-5-二甲胺基-N-[(1-二苯甲基六氫吡啶-4-基)甲基]苯甲醯胺；
- 2-(N'-正-丁基脲基)-5-(四氫吡咯-1-基)-N-[(1-二苯甲基六氫吡啶-4-基)甲基]苯甲醯胺；
- 5-二甲胺基-2-(N'-正-丙基脲基)-N-[(1-二苯甲基六氫吡啶-4-基)甲基]-苯甲醯胺；
- 2-(N'-丁基脲基)-5-甲氧基-N-[(1-二苯甲基六氫吡啶-4-基)甲基]-苯甲醯胺；
- 2-(N'-正-丁基脲基)-5-乙氧基-N-[(1-二苯甲基六氫吡啶-4-基)甲基]苯甲醯胺；
- 2-(N'-正-丁基脲基)-5-環丙基甲氧基-N-[(1-二苯甲基六氫吡啶-4-基)甲基]-苯甲醯胺；
- 2-(N'-正-丁基脲基)-5-(嗎福啉-4-基)-N-[(1-二苯甲基六氫吡啶-4-基)甲基]-苯甲醯胺；
- 5-(嗎福啉-4-基)-2-(N'-正-丙基脲基)-N-[(1-二苯甲基六氫吡啶-4-基)甲基]-苯甲醯胺；
- 2-(N'-正-丁基脲基)-5-甲硫基-N-[(1-二苯甲基六氫吡

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

## 五、發明說明(11)

- 啉-4-基)甲基]苯甲醯胺；
- 5-正-丁基胺甲醯基氧基-2-(N'-正-丁基脲基)-N-[(1-二苯甲基六氫吡啉-4-基)甲基]-苯甲醯胺；
  - 2-(N'-正-庚基脲基)-5-甲氧基-N-[(1-二苯甲基六氫吡啉-4-基)甲基]苯甲醯胺；
  - 2-(N'-正-庚基脲基)-5-(嗎福啉-4-基)-N-[(1-二苯甲基六氫吡啉-4-基)甲基]-苯甲醯胺；
  - 2-(N'-正-庚基脲基)-5-(吡啶-1-基)-N-[(1-二苯甲基六氫吡啉-4-基)甲基]苯甲醯胺；
  - 2-(N'-正-庚基脲基)-5-(四氫吡咯-1-基)-N-[(1-二苯甲基六氫吡啉-4-基)甲基]苯甲醯胺；
  - 5-乙氧基-2-(N'-正-庚基脲基)-N-[(1-二苯甲基六氫吡啉-4-基)甲基]苯甲醯胺；
  - 2-(N'-正-庚基脲基)-5-二甲胺基-N-[(1-二苯甲基六氫吡啉-3-基)甲基]苯甲醯胺；
  - 5-(N-乙醯基-N-甲基)胺基-2-(N'-正-庚基脲基)-N-[(1-二苯甲基六氫吡啉-4-基)甲基]苯甲醯胺；
  - 2-(N'-正-庚基脲基)-5-二甲胺基-N-[[1-雙(4-氟苯基)甲基六氫吡啉-4-基]甲基]苯甲醯胺；
  - 2-(N'-正-庚基脲基)-5-二甲胺基-N-[[1-雙(4-甲氧基苯基)甲基六氫吡啉-4-基]-甲基]苯甲醯胺；
  - 2-(N'-正-庚基脲基)-5-二甲胺基-N-[1-聯苯基甲基六氫吡啉-4-基)甲基]-苯甲醯胺；
  - 5-二甲胺基-2-(N'-正-戊基脲基)-N-[(1-二苯甲基六氫

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

## 五、發明說明(12)

- 吡啶-4-基)甲基]苯甲醯胺；
- 2-(N'-3-甲氧丙基脲基)-5-二甲胺基-N-[(1-二苯甲基六氫吡啶-4-基)甲基]苯甲醯胺；
  - 2-(N'-3-甲氧丙基脲基)-5-(嗎福啉-4-基)-N-[(1-二苯甲基六氫吡啶-4-基)甲基]苯甲醯胺；
  - 2-(N'-環丙基甲基脲基)-5-(嗎福啉-4-基)-N-[(1-二苯甲基六氫吡啶-4-基)甲基]苯甲醯胺；
  - 2-(N'-正-丁基脲基)-5-甲基亞磺醯基-N-[(1-二苯甲基六氫吡啶-4-基)甲基]苯甲醯胺；
  - 2-(N'-正-丁基脲基)-5-甲基磺醯基-N-[(1-二苯甲基六氫吡啶-4-基)甲基]苯甲醯胺。

上述化合物(1)可呈其藥學上可接受之酸加成鹽形式，其係包含在本發明之範圍內。此等鹽類之較佳實例，包括與無機酸及有機酸之無毒性鹽，譬如鹽酸、氫溴酸、硫酸、磷酸、醋酸、乳酸、酒石酸、檸檬酸、反丁烯二酸、蘋果酸、順丁烯二酸、琥珀酸、甲烷磺酸、苯磺酸及對-甲苯磺酸。此等鹽類之製備，可根據形成鹽之習知技術進行。

本發明亦關於降低哺乳動物之動脈壁膽固醇含量及治療動脈粥瘤硬化與相關疾病之方法或用途，其包括對該哺乳動物投予有效量之如上文所列舉之化合物。化合物(1)具有有效ACAT抑制活性，並具有弱毒性，如下述試驗實例所証實。ACAT會催化膽固醇與高碳脂肪酸之酯化作用，且其在膽固醇之吸收上及在膽固醇酯類之細胞內蓄積上，扮演

## 五、發明說明(13)

一項重要角色。ACAT抑制劑可降低食物膽固醇之吸收，及細胞內膽固醇酯之蓄積在動脈壁中，於是降低血液膽固醇含量並阻滯動脈粥瘤硬化性損害之積聚。因此，本發明之化合物(1)可有效作為安全預防及治療用藥劑，以供使用於哺乳動物(例如小老鼠、大老鼠、兔子、狗、猴子、人類)中之高膽固醇血症、動脈粥瘤硬化及自其所造成之疾病(例如絕血性心臟疾病，譬如心肌梗塞，腦血管疾病，譬如大腦梗塞及腦中風)。

本發明進一步關於醫藥組合物，其包含有效抗動脈粥瘤硬化量之如上文所列舉之化合物。關於針對上述疾病之預防或治療用途，較佳係將式(1)化合物使用藥學上可接受之適當載劑、賦形劑或稀釋劑，作成醫藥配方呈現，譬如粉末、顆粒、片劑、膠囊或可注射溶液，其可藉製藥學之任何習知技術製備，並以口服或非口服方式投藥。

對於抑制膽固醇吸收或蓄積之目的而言，口服投藥途徑可能是較佳的。為達成所要生物效應所需要之式(1)化合物之量，當然係依化合物(1)之種類、投藥模式、臨床症狀及受治療者年齡以及其他因素而定。一般而言，每公斤體重之日服劑量，預期係在10微克至100毫克之範圍內，典型上為50微克至50毫克，且此種日服劑量較佳係以單次劑量或以兩次或三次分隔劑量投藥。

本發明又進一步關於製備如上文所列舉化合物之方法。

### 化合物(1)之製備方法

## 五、發明說明(14)

有數種替代之途徑，以製備本發明之化合物。

A. 2-脲基-苯甲醯胺類之合成。式(1)之2-脲基-苯甲醯胺衍生物可藉由例如下述方法製備，其係概述於反應圖式 I 中。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

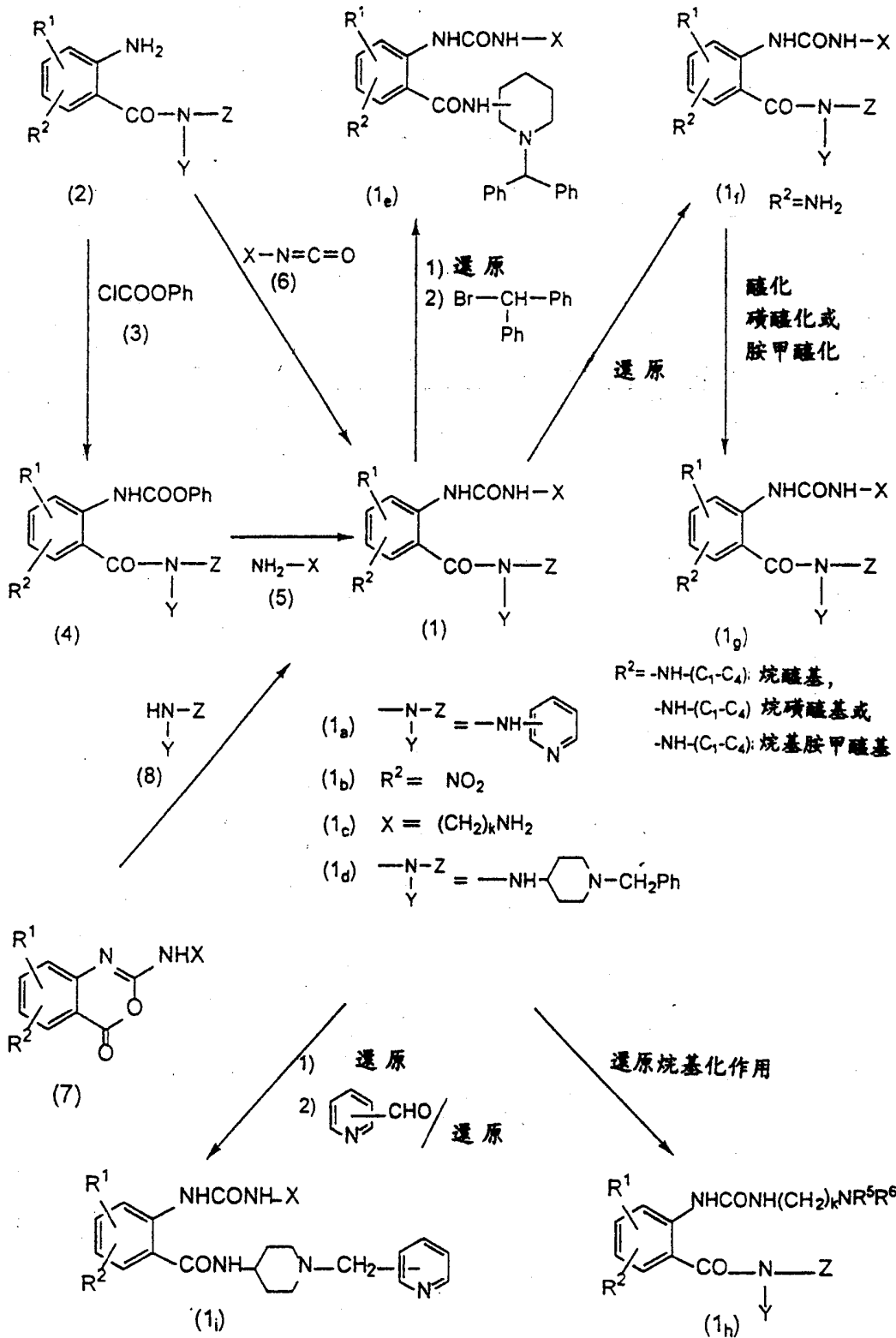
裝

訂



五、發明說明 (15)

反應圖式 I



(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

## 五、發明說明(16)

(於上述諸式中之符號均如上文定義，且苯基與吡啶基環可視需要如前文定義之方式經取代)

A1) 2-胺基-苯甲醯胺(2)與鹵化甲酸酯(譬如氯甲酸苯酯(3))之反應，通常係在溶劑中，於鹼存在下進行。適當鹼可為例如有機鹼，譬如吡啶、三乙胺、甲基吡啶、4-二甲胺基吡啶及N,N-二乙基苯胺，以及無機鹼，譬如碳酸鉀。適當溶劑係使用任何對反應呈惰性之溶劑，例如苯、甲苯、氯仿及二氯甲烷。此反應通常係在 $-20^{\circ}\text{C}$ 至所使用溶劑沸點之適當溫度下進行。將如此獲得之2-苯氧基羰基胺基-苯甲醯胺(4)與胺(5)反應，而得2-脲基-苯甲醯胺(1)。此反應通常係在適當溶劑中進行，譬如苯、甲苯、氯仿及二氯甲烷。胺(5)可藉已知方法製備，例如，藉 C. A. Buecheler 等人於有機合成之評量，394-459(1977)中所述之方法或其修正方法。

A2) 或者，2-脲基-苯甲醯胺(1)可經由將2-胺基-苯甲醯胺(2)與異氰酸酯(6)反應而製成。此反應係於溶劑不存在下或於惰性溶劑中進行，譬如醋酸乙酯、二氯甲烷、氯仿、四氫呋喃、乙腈、苯、甲苯及N,N-二甲基甲醯胺。其反應溫度通常係包含在室溫與所使用溶劑之回流溫度之間。於溶劑不存在時，此反應可經由直接在 $90-250^{\circ}\text{C}$ 下加熱2-胺基-苯甲醯胺(2)與異氰酸酯(6)以進行之。異氰酸酯(6)係經由將相應羧酸與疊氮化合物(譬如疊氮化二苯基磷醯)反應而獲得，於三級胺存在下，譬如三乙胺、吡啶及甲基吡啶，於適當溶劑中進行，譬如乙腈與氯仿。

## 五、發明說明(17)

A3) 再者，化合物(1)可經由將苯并嘧啶(7)與胺(8)在適當溶劑中反應而製成，該溶劑譬如苯、甲苯、N,N-二甲基甲醯胺、乙腈及氯仿。其溫度通常係包含在室溫與所使用溶劑沸點之間。苯并嘧啶(7)可藉已知方法[例如，雜環化學期刊，19，267(1982)，與歐洲專利147,211(1985)]或其修正方法獲得。胺(8)係為市購可得，或容易地藉由例如在美國專利4,267,318中所述之已知方法或其修正方法製備。

B. 2-脲基-苯甲醯胺類之轉化。然後，將藉由上述方法A1)、2)及3)所製成之式(1) 2-脲基-苯甲醯胺衍生物之某些化合物，進一步轉化成另一種2-脲基-苯甲醯胺衍生物。例如，藉下述方法，使得被描述為結構(1a)、(1b)、(1c)及(1d)之化合物，成功地轉化成式(1e)、(1f)、(1g)、(1h)及(1i)之目的2-脲基-苯甲醯胺衍生物，該方法亦概述於反應圖式I中。

B1) 可將N-吡啶基-2-脲基-苯甲醯胺(1a)還原成其相應之N-六氫吡啶基化合物，然後與二苯甲基鹵化物反應，該鹵化物譬如溴基二苯甲烷，於鹼存在下，譬如碳酸鉀，於溶劑中進行，譬如二甲亞胂，而得N-(N-二苯甲基)六氫吡啶基-2-脲基-苯甲醯胺(1e)。此還原反應可有效地藉催化還原作用，使用適當觸媒，譬如鉑與氧化鉑物，於氫大氣下，在20-100 psi之適當壓力下，於譬如醋酸之溶劑中進行。

B2) 5-胺基-2-脲基-苯甲醯胺(1f)可經由將5-硝基-2-

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

## 五、發明說明(18)

脲基-苯甲醯胺(1b) 還原而製成。此反應可以催化還原之方式，使用適當觸媒進行，或可於還原劑存在下進行。可指出例如鈀 / 炭、鉑 / 炭及阮尼鍊，作為此種觸媒。該還原劑之實例，係為金屬(例如鋅、鐵及錫)，在一種酸中，例如鹽酸、醋酸及含水硫酸。此還原作用通常係在氫大氣下，於環境至5 公斤 / 平方公分之適當壓力下，於溶劑中，譬如甲醇、乙醇、醋酸及醋酸乙酯，在室溫至100°C 之適當溫度下進行。使用還原劑之此反應，通常係以例如在 J. Org. Chem., 31, 684(1966)中所述已知方法之類似方式進行。

B3) 或者，可將如此獲得之5-胺基-2-脲基-苯甲醯胺(1f) 轉化成5-N-醯基化、5-N-磺醯基化或5-N-胺甲醯基化之式(1g)化合物。化合物(1f)可使用酸酐，譬如醋酸酐，或氯化醯，譬如氯化乙醯，進行醯基化，於適當鹼存在下，在溶劑中，譬如二氯甲烷與氯仿中進行。可作為該鹼使用者，係為已列舉之有機鹼，例如三乙胺、吡啶及N,N-二乙基苯胺。反應溫度通常係包含在0°C 與所使用溶劑之沸點之間。

使化合物(1f)磺醯基化，可以類似上述醯基化之方式進行，但以氯化烷基亞磺醯，譬如氯化甲磺醯，取代該酸酐或氯化醯。

可將化合物(1f)根據類似製備方法A2) 之方式，經由與其相應之異氰酸酯反應，而轉化成2,5-二脲基-苯甲醯胺。

## 五、發明說明(19)

B4) 2-(N'-烷基烷基脲基)-苯甲醯胺(1h) 可經由2-(N'-胺基烷基脲基)苯甲醯胺(1c)與其相應羰基化合物之還原性烷基化作用製成。此反應可利用還原劑，譬如氰基硼氫化鈉、硼氫化鈉或氰基硼氫化鋰，在適當溶劑中，譬如甲醇、乙醇及乙醚，於-20°C至所使用溶劑沸點之適當溫度下進行。

B5) 將N-苄基六氫吡啶基-2-脲基-苯甲醯胺(1d)之苄基，藉還原作用移除，並可將所形成之N-六氫吡啶基-2-脲基苯甲醯胺與其相應之甲醯基吡啶反應，於還原劑存在下，譬如氰基硼氫化鈉，而得N-吡啶基甲基六氫吡啶基-2-脲基-苯甲醯胺(1i)。化合物(1d)之還原作用，通常係藉由氫，在適當觸媒上進行，譬如鈀/炭。

C. 中間物之製備：作為起始化合物而對於2-脲基-苯甲醯胺(1)之製備很重要之2-胺基-苯甲醯胺(2)，可藉例如下述方法合成，其係概述於反應圖式II中。

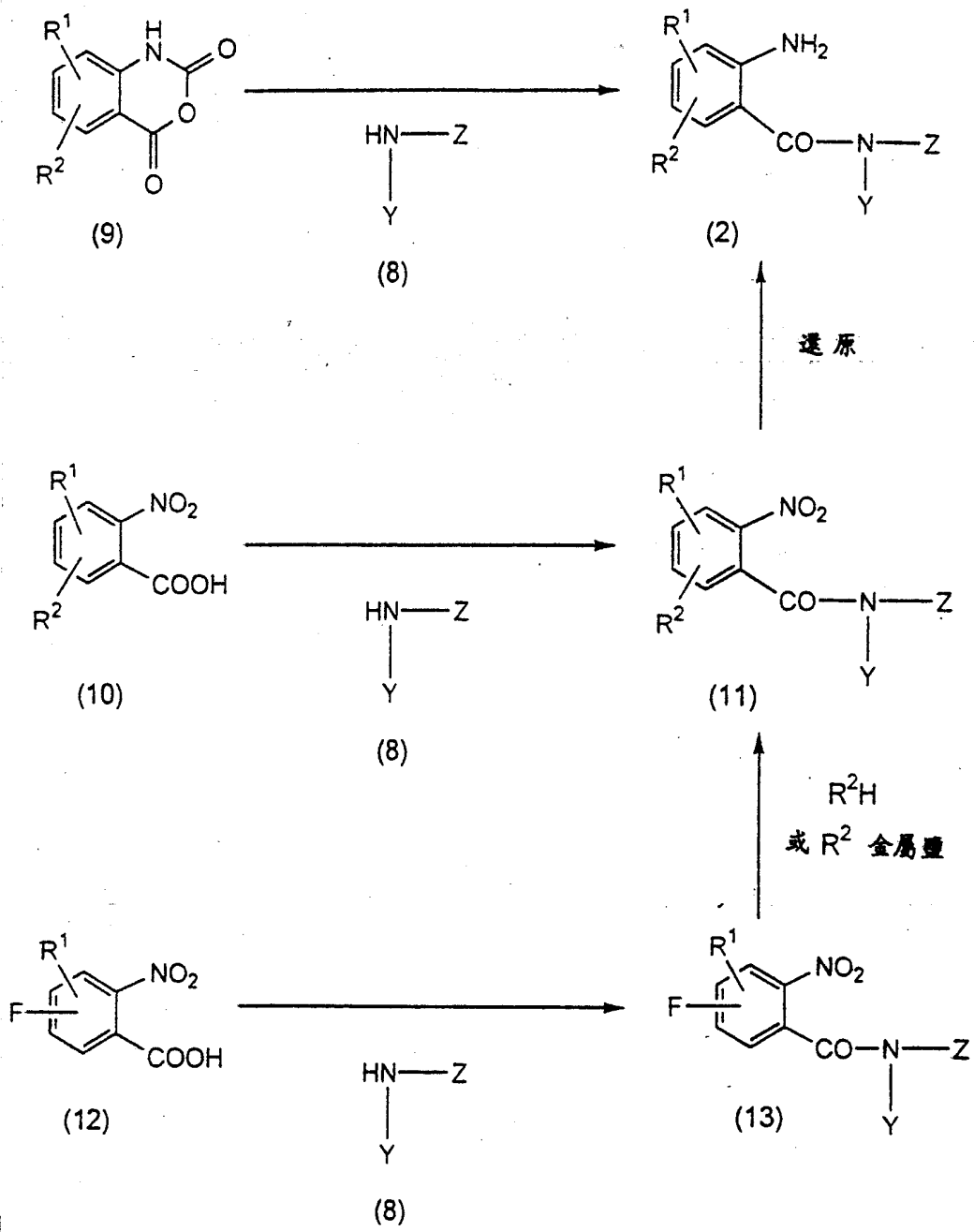
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 ( 20 )

反應圖式 II



C1) 2-氨基-苯甲醯胺(2)可經由羧基苯胺甲酰(9)與胺(8), 在溶劑中, 譬如二氯甲烷與氯仿, 於室溫至所使用溶

## 五、發明說明 ( 21 )

劑沸點之適當溫度下反應而製成。

C2) 2-硝基苯甲酸(10)與胺(8)之縮合反應，可於縮合劑存在下，在惰性溶劑中，譬如二氯甲烷、氯仿及四氫呋喃，於0°C 至室溫之適當溫度下進行。可使用之縮合劑為1,3-二環己基-碳化二亞胺、N-乙基-N'-(3-二甲胺基丙基)碳化二亞胺及1,1-羰基-二咪唑。將如此獲得之2-硝基苯甲醯胺(11)與還原劑反應，而得2-胺基-苯甲醯胺(2)。此還原反應基本上可以上文所述製備方法B2)之相同方式進行。

C3) 2-硝基苯甲酸(12)與胺(8)之縮合，可於縮合劑存在下，以如同製備方法C2)之相同方式，或使用二氯化亞硫酸進行，使化合物(12)轉化成其氯化醯，接著與胺(8)反應。於如此獲得之2-硝基苯甲醯胺(13)之5-位置上之氟取代基，係以其他取代基取代，其方式是與R<sup>2</sup>H(例如，單甲胺、二甲胺、二乙胺、二-正-丙胺、二-正-丁胺、四氫吡咯、六氫吡啶、嗎福啉、吡啶、咪唑)或R<sup>2</sup>金屬鹽(例如，甲醇鈉、乙醇鈉、硫代甲醇鈉、硫代乙醇鈉)反應，於惰性溶劑中，譬如四氫呋喃、二氧陸圓及N,N-二甲基甲醯胺，使用或未使用密封管，在適當溫度(環境至回流溫度)下進行。將如此獲得之2-硝基苯甲醯胺(11)與還原劑，以如同製備方法B2)之相同方式進行反應，而得胺基-苯甲醯胺(2)。

經如此獲得之所要化合物(1)，可使用本身已知之分離或純化程序(例如，濃縮、溶劑萃取、管柱層析、再結晶

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

## 五、發明說明 ( 22 )

作用) 純化與回收。

### 活 性

下述藥理學試驗結果，顯示根據本發明之2-脲基-苯甲醯胺衍生物(1)具有很大利用性。

1. 醯基-CoA：膽固醇醯基轉移酶(ACAT)抑制活性。

#### [試驗方法]

##### (1) 使用Hep G2 微粒體之活體外試驗

ACAT 酵素溶離份，係根據Sandra氏方法[脂質研究期刊, 27, 875 (1986) ]，製自人類衍生之肝細胞瘤Hep G2 細胞之微粒體。

將微粒體於220 微克蛋白質 / 20微升之濃度下，懸浮在0.1 M 磷酸鹽緩衝溶液(pH 7.4)中，並在添加10微升各待測化合物後，將此懸浮液在37°C下預培育5分鐘，該待測化合物係溶解於含有牛血清蛋白(BSA)之0.1 M 磷酸鹽緩衝溶液中。然後，藉由添加已溶解於含有BSA 之20微升該磷酸鹽緩衝溶液中之5 毫微莫耳經標識[<sup>14</sup>C]-油醯基-CoA，使反應起始，並於10分鐘後，藉由添加20微升2N HCl，使反應停止。藉薄層層析法分離所形成之[<sup>14</sup>C]膽固醇-油酸酯，並使用液體閃爍計數器計算放射性。

待測化合物之ACAT抑制活性，係以IC<sub>50</sub>值表示。

##### (2) 使用THP-1完整細胞之活體外試驗

將約2百萬個細胞之人類白血病細胞系THP-1，接

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂



## 五、發明說明 ( 23 )

種於具有 2 毫升培養基之井中，並藉大戟二萜醇酯，區分成似巨噬細胞。然後，將細胞使用磷酸鹽 - 緩衝鹽水 (PBS) 溶液洗滌，並將培養基以已補充 10% 脂蛋白不足之血清之新培養基取代。在添加已溶解於二甲亞胂中之各待測化合物，及 100 微克含蛋白質之人類低密度脂蛋白 (LDL) 後，藉由添加 10 毫微莫耳經標識之  $[^{14}\text{C}]$  油酸及 10 毫微莫耳以 BSA 錯合之油酸，於 PBS 溶液中，使反應起始。於 22 小時後，藉由移除培養基，使反應停止，並將  $\text{CHCl}_3$ -MeOH (2:1) 添加至該細胞懸浮液中，以萃取脂質。

藉薄層層析法分離所形成之細胞內  $[^{14}\text{C}]$  膽固醇-油酸酯，並使用脂質閃爍計數器計算放射性。

待測化合物之 ACAT 抑制活性，係以  $\text{IC}_{50}$  值表示。

(3) 使用老鼠腹膜巨噬細胞之活體內試驗

將雄性老鼠餵食含有待測化合物之標準粉末飲食，歷經 16 天。於此飲食之第 14 與 15 天後，自 LDL 受體不足 KHC 之兔子，製備聚集-LDL (含有 4 毫克膽固醇)，並將  $[^{14}\text{C}]$  油酸與該聚集-LDL (含有 0.5 毫克膽固醇) 一起注入此等動物個別之腹膜腔內。於此項處理 16 天後，使用 PBS 溶液，藉腹膜灌洗，收取腹膜巨噬細胞，並將  $\text{CHCl}_3$ -MeOH (2:1) 加入該細胞懸浮液中，以萃取脂質。藉薄層層析法分離所形成之  $[^{14}\text{C}]$  膽固醇油酸酯，並計算放射性。

待測化合物之 ACAT 抑制活性，係以參照對照組之抑

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

## 五、發明說明(24)

制作用百分比表示。

### (4) 使用THP-1微粒體之活體外試驗

ACAT酵素溶離份，係按上述方法(1)製自人類白血病THP-1細胞之微粒體。

將微粒體於200 微克蛋白質 / 20微升之濃度下，懸浮在0.1 M 磷酸鹽緩衝溶液(pH 7.4)中，並在添加10微升各待測化合物後，將此懸浮液在37°C下預培育5分鐘，該待測化合物係溶解於含有BSA之0.1 M 磷酸鹽緩衝溶液中。然後，藉由添加已溶解於含有BSA之20微升該磷酸鹽緩衝溶液中之5 毫微莫耳經標識[<sup>14</sup>C]-油醯基-CoA，使反應起始，並於10分鐘後，藉由添加20微升2N HCl，使反應停止。藉薄層層析法分離所形成之[<sup>14</sup>C]膽固醇-油酸酯，並使用液體閃爍計數器計算放射性。

待測化合物之ACAT抑制活性，係以IC<sub>50</sub>值表示。

### (5) ACAT抑制劑藉其〈來自活體內〉活性之生物利用率評估

將五隻重量為19.0-20.0 克之未經禁食之雌性老鼠，於上午10點經口投予30毫克 / 公斤口服懸浮液(1% 羧甲基纖維素鈉鹽(CMC-Na)，0.2% Tween 80)。於服藥後0.5、1、1.5、2、6 小時，收集血液試樣。於溫和離心分離後，採集血清，並儲存於-20°C下。

隔天，將10 微升血清在37°C下，使用20微升THP-1微粒體的ACAT預培育5分鐘，然後使用20微升如上述

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

## 五、發明說明(25)

方法(4)之經放射線標識之油醯基-CoA 培育10分鐘。  
使用血清替代藥物溶液。

待測化合物之ACAT抑制活性，係以最大值抑制作用百分比( $I_{極大}$ )表示。

(6) 使用腹膜巨噬細胞於C57BL/6J 老鼠中之活體內試驗

將經標準丸粒飲食所餵食之雌性C57BL/6J老鼠，在上午10點經口投予30毫克/公斤/天之口服懸浮液(1%CMC-Na, 0.2%Tween 80)，歷經4天。將巔基乙酸與 $[^{14}C]$ 膽固醇個別在第2天及第4天注入腹膜腔內。在注射經標識之膽固醇後四小時，使老鼠犧牲，以收集腹膜巨噬細胞。萃取脂質，藉薄層層析法分離所形成之 $[^{14}C]$ 膽固醇-酯，並計算放射性，按上述方法(3)進行。

對於巨噬細胞之活體內ACAT抑制活性，係以與對照組比較之抑制作用百分比表示。

## [結果]

- (1)與(2)：如由表1可見及者，此等化合物對於ACAT係造成顯著抑制活性。
- (3)：如由表2可見及者，此等化合物對於ACAT係造成顯著抑制活性。
- (4)與(5)：如由表3可見及者，此等化合物對於ACAT係造成顯著抑制活性，及高生物利用率。
- (6)：如由表4可見及者，此等化合物對於ACAT係造成顯著抑制活性。

## 五、發明說明(26)

表 1

ACAT抑制劑對於HepG2微粒體與THP-1細胞之ACAT之IC<sub>50</sub>值

	IC <sub>50</sub> (μM)	
	HepG2 (微粒體)	THP1 (完整細胞)
1	0.6	0.07
2	0.9	0.1
3	0.9	0.1
4	0.9	0.09
5	1.6	0.07
6	1.6	0.05
12	8.0	0.7
19	3.6	0.1
28	1.2	0.1
29	1.6	0.2
30	1.2	0.2
31	0.8	0.2
45	2.8	0.8

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明(27)

表 2

對於巨噬細胞之ACAT之抑制率

待測化合物 (實例編號)	抑制率(%) (巨噬細胞)
1	65
5	64
E5324* <sup>a</sup>	38
CI976* <sup>b</sup>	50
註： * <sup>a</sup> ：N-[6-甲基-2-{3-(5-乙基-4-苯基-1H-咪 唑-1-基)丙氧基}]-苯基-N'-丁基脲 * <sup>b</sup> ：2,2-二甲基-N-(2,4,6-三甲氧基苯基)- 十二烷醯胺	

表 3

待測化合物 (實例編號)	IC <sub>50</sub> ( $\mu$ M) THP1 微粒體	I <sub>max</sub> (%) 得自活體內
62	0.03	62.57
63	0.05	68.52
64	0.2	43.14
65	0.06	37.43
66	0.08	77.59
67	0.05	51.97
68	0.03	50.51
69	0.03	40.11
70	0.06	---
71	0.09	81.1

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

## 五、發明說明(28)

表 3(續)

73	0.02	38.17
77 (b)	0.05	41.37
79	0.22	63.26*
80	0.17	---
81	0.04	74.11*
82	0.1	50.15
83	0.27	---
84	0.1	5.75
85	0.06	11.33
86	0.04	---
87	0.2	---
89	0.06	---
91	0.08	61.47
92	0.3	---
93	0.04	24.17
94	0.1	28.35
96	0.08	20.45
100	0.04	39.01
103	0.09	---
104	0.1	---
105	0.1	---
106	0.22	---
109	0.4	---
111(a)	0.1	62.01
(b)	0.09	63.56
112	0.2	---

\*：化合物係於100毫克/公斤下，在0.5% CMC-Na之懸浮液中測試。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

## 五、發明說明(29)

表 4

待測化合物 (實例編號)	抑制率(%) (巨噬細胞)
[實例 1]* <sup>a</sup>	
1	81.0
63	72.3
66	73.5
E5324* <sup>b</sup>	55.4
PD132301-2* <sup>c</sup>	93.2
[實例 2]* <sup>a</sup>	
63	61.0
70	73.0
71	73.5
註： *a：以相同方法進行兩種個別實驗。 *b：N-[6-甲基-2-[3-(5-乙基-4-苯基-1H-咪唑-1-基)丙氧基]]-苯基-N'-丁基脲 *c：N-[2,6-雙(1-甲乙基)-苯基]-N'-[[1-[4-(二甲胺基)-苯基]環戊基]甲基]脲， 鹽酸鹽	

## 2. 毒性試驗

## [試驗方法]

- (1) 急性毒性：使用重量為 $23.0 \pm 0.7$ 克之雄性ICR品系老鼠，測試九種化合物(實例編號1, 2, 5, 6, 12, 19,

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

## 五、發明說明(30)

28, 31及45)。將各待測化合物使用0.5%CMC-Na懸浮，並以1000毫克 / 10毫升 / 公斤體重之劑量進行口服投藥，且觀察一般徵候歷經七天。於各待測化合物投藥後七天，於屍體剖檢時，在任何器官上均未發現巨觀變化。

- (2) 急性毒性：使用雌性C57BL/6J老鼠，測試五種化合物(實例編號 1, 63, 66, 70, 71)。將各待測化合物懸浮在1%CMC-Na中，其中含有0.2%Tween 80溶液，並在2000毫克 / 20毫升 / 公斤體重之劑量下，進行口服投藥。

### [結果]

- (1) 於各待測化合物處理群中，未觀察到毒物學現象。
- (2) 在2000毫克 / 公斤下，未達致死劑量。

下述製備與實例係進一步說明本發明。但是，應注意的是此等實例決非本發明範圍之限制。所有化合物均藉由質子NMR 光譜、質量光譜及 / 或其他分析或物理技術加以確認。

### 製 備

製備1至11及製備21至23，係描述胺(8)之合成，且製備12至20及製備24至33，係描述2-胺基-苯甲醯胺(2)之合成，兩者均為用以製備目的物2-脲基-苯甲醯胺(1)之中間物。



## 五、發明說明 (31)

### 製備 1

#### 4-氨基甲基-1-二苯甲基六氫吡啶

步驟1)：將溴基二苯甲烷(2.5克，0.01莫耳)在DMF (10毫升)中，於0-5°C下逐滴添加至六氫異菸鹼醯胺(1.3克，0.01莫耳)、 $K_2CO_3$ (1.4克)及DMF(25毫升)之混合物中。將反應混合物於0-5°C下攪拌2小時，然後倒入水中。將混合物以乙醚萃取，然後將萃液以鹽水洗滌，乾燥 ( $MgSO_4$ )，並蒸發而得1-二苯甲基六氫吡啶-4-羧醯胺 (66%)：熔點150°C。

步驟2)：將1-二苯甲基六氫吡啶-4-羧醯胺(1.5克，5.1毫莫耳)逐滴添加至 $LiAlH_4$ (0.4克，10.5毫莫耳)與THF(30毫升)之懸浮液中。將混合物於70°C下加熱3小時，然後冷卻。於此混合物中，依序逐滴添加水(0.4毫升)、15%NaOH溶液(0.4毫升)及水(1.2毫升)，並將不溶性物質濾出。將濾液濃縮。殘留物於矽膠上藉管柱層析純化(10% 甲醇，於二氯甲烷中)，而得4-氨基甲基-1-二苯甲基-六氫吡啶(57.0%)，為無色結晶：熔點80°C。

### 製備 2

#### 4-(2-氨基乙基)-1-二苯甲基六氫吡啶

步驟1)：以類似製備1之方式，但以六氫異菸鹼酸乙酯與1-二苯甲基-4-六氫吡啶羧酸乙酯，個別地替代六氫異菸鹼醯胺與1-二苯甲基六氫吡啶-4-羧醯胺，製備1-二苯甲基-4-羧甲基六氫吡啶。

步驟2)：將 $SOCl_2$ (0.6毫升，8.2毫莫耳)，在室溫下逐

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

## 五、發明說明(32)

滴添加至1-二苯甲基-4-羥甲基六氫吡啶(1.0克, 3.6毫莫耳)與苯(7毫升)之溶液中。將混合物回流18小時, 然後濃縮。將殘留物溶於醋酸乙酯中, 使用5%NaOH 溶液洗滌, 乾燥(MgSO<sub>4</sub>)及濃縮。將殘留物再結晶(醋酸乙酯 / 乙醚 / 己烷)而得1-二苯甲基-4-氟基甲基六氫吡啶(70.1%): 熔點73-75°C。

步驟3): 將NaCN(2.5克, 51毫莫耳)添加至1-二苯甲基-4-氟基-六氫吡啶(8.9克, 29.7毫莫耳)與二甲亞砜(DMSO)(100毫升)之溶液中。將混合物於60°C下加熱20小時, 然後倒入3%NaHCO<sub>3</sub> 溶液中, 並以醋酸乙酯萃取。將有機層乾燥(MgSO<sub>4</sub>)及濃縮。殘留物於矽膠上藉管柱層析純化(10%醋酸乙酯, 在己烷中)而得4-氟基甲基-1-二苯甲基六氫吡啶(61.4%): 熔點103-104°C, 及3-(2-氟基乙基)-1-二苯甲基四氫吡咯(20.9%): 油。

步驟4): 以類似製備1步驟2)之方式, 但以4-氟基甲基-1-二苯甲基六氫吡啶, 替代1-二苯基-甲基六氫吡啶-4-羧醯胺, 獲得4-(2-胺基乙基)-1-二苯甲基六氫吡啶, 為油狀產物。

製備 34-(3-胺基丙基)-1-二苯甲基六氫吡啶

步驟1): 以類似製備1步驟1)之方式, 但以4-(2-羥乙基)六氫吡啶替代六氫異菸鹼醯胺, 製備1-二苯甲基-4-(2-羥乙基)六氫吡啶。

步驟2): 以類似製備2步驟2)至4)之方式, 但以1-二苯

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

## 五、發明說明 (33)

甲基-4-(2-羥乙基)六氫吡啶替代1-二苯甲基-4-羥甲基六氫吡啶，製備4-(3-胺基丙基)-1-二苯甲基六氫吡啶。

### 製備 4

#### 3-(3-胺基丙基)-1-二苯甲基四氫吡咯

以類似製備1步驟2)之方式，但以根據製備2步驟3)所獲得之3-(2-氟基乙基)-1-二苯甲基四氫吡咯，替代1-二苯甲基-六氫吡啶-4-羧醯胺，製備3-(3-胺基丙基)-1-二苯甲基-四氫吡咯。

### 製備 5

#### 1-二苯甲基-高六氫吡啶

以類似製備1步驟1)之方式，自高六氫吡啶與溴基二苯甲烷，製備1-二苯甲基高六氫吡啶。

### 製備 6

#### 4-(10,11-二氫二苯并[a,d]庚烯-5-基)六氫吡啶

以類似製備1步驟1)之方式，自六氫吡啶與5-氯二苯并環庚烷，製備4-(10,11-二氫-5H-二苯并[a,d]-環庚烯-5-基)六氫吡啶。

### 製備 7

#### 11-胺基甲基-2-溴基-6,11-二氫二苯并[b,e]氧七園烯

將 $\text{AlCl}_3$ (1.0克，7.5毫莫耳)與無水醚(10毫升)之溶液，迅速地添加至 $\text{LiAlH}_4$ (0.5克，13.2毫莫耳)與無水醚(13毫升)之溶液中。於5分鐘後，將2-溴基-11-氟基-6,11-二氫二苯并[b,e]氧七園烯(2.0克，6.7毫莫耳)與無水醚(100毫升)之懸浮液，添加至氫化物之混合物中。將反應混合

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

## 五、發明說明 (34)

物攪拌4.5小時。將水與洛瑟爾(Rochelle) 鹽添加至反應混合物中。將混合物倒入醚中。使有機層乾燥(MgSO<sub>4</sub>) 及濃縮。殘留物於矽膠上藉管柱層析純化，而得11-氨基甲基-2-溴基-6,11-二氫二苯并[b,e]氧七園烯(48.9%)。

### 製備 8

11-(4-氨基六氫吡啶-1-基)-2-溴基-6,11-二氫二苯并[b,e]氧七園烯

步驟1)：將2,11-二溴基-6,11-二氫二苯并[b,e]氧七園烯(8.0克，22.7毫莫耳)與苯(100毫升)之溶液，分數次添加至1,4-二氧-8-氮螺[4,5]癸烷(6.5克，45.4毫莫耳)與乙腈(50毫升)之溶液中，在冰浴中進行。將反應混合物於室溫下攪拌1小時，然後倒入水中。將有機層以水洗滌，然後乾燥(MgSO<sub>4</sub>)及濃縮，而得11-(1,4-二氧-8-氮螺[4,5]癸烷-1-基)-2-溴-6,11-二氫二苯并[b,e]氧七園烯(89.6%)。

步驟2)：將11-(1,4-二氧-8-氮螺[4,5]癸烷-8-基)-2-溴基-6,11-二氫二苯并[b,e]氧七園烯(5.5克，13.2毫莫耳)於4N HCl中之懸浮液，於60-70°C下加熱30分鐘。然後將乙醇添加至該混合物中。將混合物於60-70°C下加熱1.5小時。在乙醇已蒸發後，以50%NaOH溶液，使反應混合物呈鹼性，然後以醋酸乙酯及氯仿萃取。將有機層以水洗滌，乾燥(MgSO<sub>4</sub>)及濃縮，而得11-(4-氧六氫吡啶-1-基)-2-溴基-6,11-二氫二苯并-[b,e]氧七園烯(100%)：熔點196-200°C。

## 五、發明說明(35)

步驟3)：將 $\text{NH}_2\text{OHC1}$  (1.22克，17.5毫莫耳)於乙醇(15毫升)中之懸浮液，於回流下，添加至11-(4-氧六氫吡啶-1-基)-2-溴基-6,11-二氫二苯并[b,e]氧七園烯(6.5克，17.5毫莫耳)與乙醇(100毫升)之溶液中。將反應混合物回流1小時，然後濃縮。將殘留物以飽和 $\text{NaHCO}_3$ 溶液懸浮，然後以醋酸乙酯萃取。將萃液以水洗滌，乾燥( $\text{MgSO}_4$ )及濃縮而得11-(4-羥亞胺基六氫吡啶-1-基)-2-溴基-6,11-二氫二苯并[b,e]氧七園烯(100%)：熔點223-225°C。

步驟4)：將 $\text{LiAlH}_4$  (0.14克，3.7毫莫耳)，於氮大氣下添加至11-(4-羥亞胺基六氫吡啶-1-基)-2-溴基-6,11-二氫二苯并[b,e]氧七園烯(1.5克，3.7毫莫耳)與無水THF(50毫升)之溶液中。將反應混合物於60-70°C下加熱3小時。於0°C下冷卻後，將反應混合物以水進行水解，並以醚稀釋，然後過濾。將濾液濃縮而得11-(4-胺基六氫吡啶-1-基)-2-溴基-6,11-二氫二苯并-[b,e]氧七園烯(69.1%)：熔點142-144°C。

製備 92-[2-(4-胺基六氫吡啶-1-基)乙基]硫基-4,5-二苯基咪唑

步驟1)：將1-溴基-2-氯乙烷(10.0克，0.07毫莫耳)分成數部份添加至1,4-二氧-8-氮螺[4,5]癸烷(1.0克，7.0毫莫耳)、 $\text{Et}_3\text{N}$ (0.7克，7.0毫莫耳)及乙腈(10毫升)在0°C下之溶液中。將混合物在0°C下攪拌48小時，倒入醋酸乙酯中，並以水洗滌。將有機層乾燥( $\text{MgSO}_4$ )及濃縮而得8-(2-氯乙基)-1,4-二氧-8-氮螺-[4,5]癸烷(0.914克，63.5

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

## 五、發明說明(36)

%)，為固體產物。

步驟2)：將NaH(0.213克，8.8毫莫耳)添加至4,5-二苯基-2-咪唑硫醇(1.12克，4.4毫莫耳)與THF(30毫升)之懸浮液中。將混合物回流1小時。於反應混合物中，在0°C及攪拌下添加8-(2-氯乙基)-1,4-二氧-8-氮螺[4,5]癸烷(0.914克，4.4毫莫耳)，並回流24小時，然後濃縮。將殘留物倒入水中，並以醋酸乙酯萃取。使有機層乾燥(MgSO<sub>4</sub>)及濃縮。

使沉澱物再結晶(甲苯)而得2-[2-(1,4-二氧-8-氮螺[4,5]癸烷-8-基)乙基]硫基-4,5-二苯基咪唑(0.970克，52.3%)。

步驟3)：將2-[2-(1,4-二氧-8-氮螺[4,5]癸烷-8-基)乙基]-硫基-4,5-二苯基咪唑(0.86克，2.0毫莫耳)於濃HCl(20毫升)中之懸浮液，在60°C下加熱2小時。以10%NaOH溶液，使反應混合物呈鹼性，並以醋酸乙酯萃取。使有機層乾燥(MgSO<sub>4</sub>)及濃縮而得2-[2-(4-氧六氫吡啶-1-基)乙基]硫基-4,5-二苯基咪唑(0.75克，98.7%)，為透明油。

步驟4)：將氰基硼氫化鈉(0.06克，9.5毫莫耳)添加至2-[2-(4-氧六氫吡啶-1-基)乙基]硫基-4,5-二苯基咪唑(0.34克，0.91毫莫耳)、粉末狀3A分子篩(0.268克)、醋酸銨(0.73克，9.5毫莫耳)及甲醇(10毫升)之溶液中。將此混合物在室溫下，於氮大氣下攪拌65小時，然後過濾及以甲醇洗滌。使濾液濃縮。將殘留物溶於10%NaOH溶液及醋酸乙酯中。將有機層使用水及飽和NaCl溶液洗滌，乾燥(

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

## 五、發明說明 (37)

MgSO<sub>4</sub>)及濃縮。將殘留物於矽膠上藉管柱層析純化(0.8% NH<sub>4</sub>OH, 於氯仿/甲醇中), 而得 2-[2-(4-氨基六氫吡啶-1-基)乙基]硫基-4,5-二苯基咪唑(172毫克, 49.9%), 為淡黃色油。

### 製備 10

#### 2-(2-氨基乙硫基)-4,5-二苯基咪唑

將在油中之60%NaH(0.91克, 22.8毫莫耳), 於室溫及攪拌下, 添加至4,5-二苯基-2-咪唑硫醇(2.5克, 9.9毫莫耳)與無水THF(80毫升)之懸浮液中。於15分鐘後, 將2-溴基乙胺氫溴化物(2.0克, 9.9毫莫耳)添加至該混合物中。將反應混合物回流1小時, 然後倒入水中(500毫升), 並以醋酸乙酯萃取。使萃液乾燥(MgSO<sub>4</sub>)及濃縮。使殘留物再結晶(甲苯)而得2-(2-氨基乙硫基)-4,5-二苯基咪唑(51.3%): 熔點152-154°C。

### 製備 11

#### 1-(2-氨基乙基)-4,5-二苯基咪唑

步驟1): 將4,5-二苯基咪唑(2.5克, 11.3毫莫耳)在無水DMF(20毫升)中之溶液, 於50°C及氮大氣下, 添加至NaH(0.33克, 13.8毫莫耳)與無水DMF(5毫升)之懸浮液中。將反應混合物於60°C下加熱2小時。於加熱後, 在50°C下, 於1小時內, 將混合物逐滴添加至1-溴基-2-氯乙烷(4.9克, 33.9毫莫耳)與無水DMF(30毫升)之溶液中。將反應混合物於40°C下連續加熱5小時, 然後倒入水中並以醋酸乙酯萃取。將有機層以水洗滌, 乾燥(MgSO<sub>4</sub>)及濃縮。濾出沈

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

## 五、發明說明(38)

澱物。使濾液濃縮。殘留物於矽膠上藉管柱層析純化(醋酸乙酯與己烷)而得1-(2-氯乙基)-4,5-二苯基咪唑(17.7%)。

步驟2): 將鄰苯二甲醯亞胺鉀(0.21克, 1.1毫莫耳)、1-(2-氯乙基)-4,5-二苯基咪唑(0.32克, 1.1毫莫耳)及無水DMF(10毫升)之混合物, 在60-70°C下加熱6小時。將反應混合物冷卻, 以氯仿稀釋, 倒入水中及以氯仿萃取。使有機層乾燥(MgSO<sub>4</sub>)及濃縮。殘留物於矽膠上藉管柱層析純化(40%醋酸乙酯, 於氯仿中)而得1-(2-鄰苯二甲醯亞胺基乙基)-4,5-二苯基咪唑(73.0%)。

步驟3): 將80%脛單水合物(0.062毫升, 1.3毫莫耳), 於回流下添加至1-(2-鄰苯二甲醯亞胺基乙基)-4,5-二苯基咪唑(0.32克, 0.8毫莫耳)與甲醇(20毫升)之溶液中。使反應混合物回流1小時, 然後冷卻。以6N HCl使混合物稍微呈酸性, 然後過濾以移除鄰苯二甲醯脛。使濾液濃縮, 然後將殘留物懸浮在2N NaOH中。將此懸浮之混合物以氯仿萃取。有機層以鹽水洗滌, 乾燥(MgSO<sub>4</sub>)及濃縮。使沈澱物再結晶(醋酸乙酯/己烷)而得1-(2-胺基乙基)-4,5-二苯基咪唑(88.1%): 熔點96-98°C。

製備 122-胺基-5-二甲胺基-N-[(1-二苯甲基六氫吡啶-4-基)甲基]苯甲醯胺

步驟1): 將5-二甲胺基-2-硝基苯甲酸[J. Med. Chem., 24, 742(1981)](9.0克, 40毫莫耳)、4-胺基甲基-1-二苯

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂



## 五、發明說明(39)

甲基六氫吡啶(12.0克, 40毫莫耳)、1-(3-二甲胺基-丙基)-3-乙基碳化二亞胺鹽酸鹽(WSC)(8.0克, 40毫莫耳)及4-二甲胺基吡啶(DMAP)(5克, 40毫莫耳)在二氯甲烷(400毫升)中之混合物, 在0°C下攪拌1小時, 然後在室溫下攪拌3天。將反應混合物使用1N HCl, 然後以水洗滌。使有機層乾燥(MgSO<sub>4</sub>)及濃縮。殘留物於矽膠上藉管柱層析純化(5%甲醇, 在二氯甲烷中)而得5-二甲胺基-2-硝基-N-[(1-二苯甲基-六氫吡啶-4-基)甲基]苯甲醯胺(47%), 為黃色固體: 熔點200°C。

步驟2): 將5-二甲胺基-2-硝基-N-[(1-二苯甲基六氫吡啶-4-基)-甲基]苯甲醯胺(2.4克, 5毫莫耳)與阮尼Ni在甲醇(50毫升)中之混合物, 在室溫及攪拌下, 於50 psi氫壓力下氫化2小時, 然後過濾。使濾液濃縮而得2-胺基-5-二甲胺基-N-[(1-二苯甲基六氫吡啶-4-基)-甲基]苯甲醯胺(2.2克, 100%)。

### 製備 13

#### 2-胺基-5-二甲胺基-N-(1-二苯甲基六氫吡啶-4-基)苯甲醯胺

以類似製備12之方式, 但以4-胺基-1-二苯甲基六氫吡啶(美國專利4,267,318)替代4-胺基甲基-1-二苯甲基六氫吡啶, 製備2-胺基-5-二甲胺基-N-(1-二苯甲基六氫吡啶-4-基)苯甲醯胺。

### 製備 14

#### 2-胺基-5-氫-N-(1-二苯甲基六氫吡啶-4-基)苯甲醯胺

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

## 五、發明說明(40)

以類似製備12之方式，自5-氟基-2-硝基-苯甲酸與4-胺基-1-二苯甲基六氫吡啶，製備2-胺基-5-氟-N-(1-二苯甲基六氫吡啶-4-基)苯甲醯胺。

### 製備 15

#### 2-胺基-3-二甲胺基-N-(1-二苯甲基六氫吡啶-4-基)苯甲醯胺

步驟1)：以類似製備12步驟1)之方式，自3-氟-2-硝基苯甲酸與4-胺基-1-二苯甲基六氫吡啶，製備3-氟-2-硝基-N-(1-二苯甲基六氫吡啶-4-基)苯甲醯胺。

步驟2)：將3-氟-2-硝基-N-(1-二苯甲基六氫吡啶-4-基)苯甲醯胺(13.5克，30毫莫耳)與40%二甲胺(20毫升)在DMF(60毫升)中之溶液，在密封管中，於130°C下加熱15.5小時。將混合物倒入水中並以醚萃取。有機層以水洗滌，乾燥(MgSO<sub>4</sub>)及濃縮。將殘留物再結晶(醋酸乙酯/己烷)而得3-二甲胺基-2-硝基-N-(1-二苯甲基六氫吡啶-4-基)苯甲醯胺(88.5%)：熔點176°C。

步驟3)：以類似製備12步驟2)之方式，但以3-二甲胺基-2-硝基-N-(1-二苯甲基六氫吡啶-4-基)苯甲醯胺，替代5-二甲胺基-2-硝基-N-[(1-二苯甲基六氫吡啶-4-基)甲基]苯甲醯胺，製備2-胺基-3-二甲胺基-N-(1-二苯甲基六氫吡啶-4-基)苯甲醯胺。

### 製備 16

#### 2-胺基-3,5-二甲氧基-N-(1-二苯甲基六氫吡啶-4-基)苯甲醯胺

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

## 五、發明說明(41)

步驟1)：在室溫下，將 $\text{SOCl}_2$ (0.5毫升，6.6毫莫耳)於氯仿(10毫升)中之溶液，逐滴添加至3,5-二甲氧基-2-硝基苯甲酸[Bull. Soc. Chim. Fr., 127, 258(1990)](1.0克，4.4毫莫耳)、催化量之DMF及氯仿(20毫升)之溶液中。將反應混合物回流1小時，然後濃縮。將殘留物溶於THF(10毫升)中。將此THF溶液逐滴添加至4-胺基-1-二苯甲基六氫吡啶(1.2克，4.4毫莫耳)、三乙胺(0.5毫升，6.6毫莫耳)及THF(20毫升)於 $5^\circ\text{C}$ 下之溶液中。使混合物於室溫下攪拌1小時，然後濃縮。將殘留物溶於醋酸乙酯中，並用水洗滌。使有機層乾燥( $\text{MgSO}_4$ )及濃縮。殘留物於矽膠上藉管柱層析純化(10%醋酸乙酯，於二氯甲烷中)，而得3,5-二甲氧基-2-硝基-N-(1-二苯甲基六氫吡啶-4-基)苯甲醯胺(81.0%)：熔點 $148-150^\circ\text{C}$ 。

步驟2)：以類似製備12步驟2)之方式，但以3,5-二甲氧基-2-硝基-N-(1-二苯甲基六氫吡啶-4-基)苯甲醯胺，替代5-二甲胺基-2-硝基-N-(1-二苯甲基六氫吡啶-4-基)甲基-苯甲醯胺，製備2-胺基-3,5-二甲氧基-N-(1-二苯甲基六氫吡啶-4-基)苯甲醯胺：100%。

製備 172-胺基-N-(2,6-二異丙基苯基)苯甲醯胺

步驟1)：以類似製備16步驟1)之方式，自氯化2-硝基苯甲醯與2,6-二異丙基苯胺，製備2-硝基-N-(2,6-二異丙基苯基)苯甲醯胺：67.9%，熔點 $119-121^\circ\text{C}$ 。

步驟2)：將鋅粉(7.81克，119毫莫耳)慢慢添加至2-硝

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

## 五、發明說明(42)

基-N-(2,6-二異丙基苯基)苯甲醯胺(2.0克, 6.3 毫莫耳)與醋酸(38.3毫升)在低於10°C下之溶液中。將混合物在室溫下攪拌2小時。濾出過量試劑, 並以10%NaOH溶液, 使濾液中和。混合物以醋酸乙酯萃取。使有機層乾燥(MgSO<sub>4</sub>)及濃縮。使殘留物再結晶(醋酸乙酯/己烷)而得2-胺基-N-(2,6-二異丙基苯基)苯甲醯胺(77.1%): 熔點 207-209°C。

### 製備 18

#### 2-胺基-5-羥基-N-(3,3-二苯基丙基)苯甲醯胺

以類似製備12步驟2)之方式, 但以5-苄氧基-2-硝基-N-(3,3-二苯基丙基)苯甲醯胺 [J. Med. Chem. 31, 2136(1988)], 替代5-二甲胺基-2-硝基-N-[(1-二苯甲基六氫吡啶-4-基)甲基]苯甲醯胺, 製備2-胺基-5-羥基-N-(3,3-二苯基丙基)苯甲醯胺。

### 製備 19

#### 2-胺基-N-[(1-二苯甲基六氫吡啶-4-基)甲基]苯甲醯胺及其式(2)之類似化合物

將4-胺基甲基-1-二苯甲基六氫吡啶(2.5克, 9.15 毫莫耳)於二氯甲烷(10 毫升)中之溶液, 在室溫下添加至羧基苯胺甲酰(1.0克, 6.1毫莫耳)與二氯甲烷(25毫升)之懸浮液中。將反應混合物攪拌1小時, 然後倒入氯仿中, 及使用5%NaHCO<sub>3</sub> 溶液洗滌。使有機層濃縮。將殘留物溶於二氯甲烷(25毫升)中, 並倒入己烷(400 毫升)中, 而得2-胺基-N-[(1-二苯甲基六氫吡啶-4-基)甲基]苯甲醯胺作為沉

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

## 五、發明說明(43)

澱物(100%)：熔點153-154°C。

以類似方式，但個別地使用其他經適當取代之胺及其他經適當取代之羧基苯胺甲酰，替代4-胺基甲基-1-二苯甲基六氫吡啶與羧基苯胺甲酰，製備並確認下列化合物。

2-胺基-N-(1-二苯甲基六氫吡啶-4-基)苯甲醯胺；

2-胺基-3-異丙基-N-(1-二苯甲基六氫吡啶-4-基)苯甲醯胺；

2-胺基-5-硝基-N-(1-二苯甲基六氫吡啶-4-基)苯甲醯胺；

2-胺基-N-[2-(1-二苯基甲基六氫吡啶-4-基)乙基]苯甲醯胺；

2-胺基-N-[3-(1-二苯基甲基六氫吡啶-4-基)丙基]苯甲醯胺；

2-胺基-N-(1-苄基六氫吡啶-4-基)苯甲醯胺；

2-胺基-N-[3-(1-二苯基四氫吡咯-3-基)丙基]苯甲醯胺；

2-胺基-N-(吡啶-3-基)苯甲醯胺；

2-胺基-N-(吡啶-2-基)苯甲醯胺；

1-(2-胺基苯甲醯基)-4-二苯甲基六氫吡啶；

1-(2-胺基苯甲醯基)-4-(2-甲氧基)六氫吡啶；

1-(2-胺基苯甲醯基)-4-二苯基高六氫吡啶；

1-(2-胺基苯甲醯基)-4-(10,11-二氫-5H-二苯并[a,d]環庚烯-5-基)六氫吡啶。

製備 20

## 五、發明說明(44)

2-胺基-N-甲基-N-[(1-二苯甲基六氫吡啶-4-基)-甲基]苯甲醯胺

步驟1)：於4-胺基甲基-1-二苯甲基-六氫吡啶(3.0克，0.01莫耳)與甲酸(7.5毫升)之經冷卻溶液(0-5°C)中，添加醋酐(6毫升)，並將反應混合物於室溫下攪拌17小時。添加NaOH水溶液，以調整此混合物至pH值12，並將此混合物以醚萃取。將有機層以水及鹽水洗滌，乾燥(MgSO<sub>4</sub>)及濃縮。使殘留物再結晶(二異丙基醚)而得4-(N-甲醯胺基)甲基-1-二苯甲基六氫吡啶(2.9克，88%)；熔點125°C。

步驟2)：以類似製備1步驟2)之方式，使4-(N-甲醯胺基)甲基-1-二苯甲基六氫吡啶藉LiAlH<sub>4</sub>還原，而得4-(N-甲胺基)甲基-1-二苯甲基六氫吡啶；產率100%。

步驟3)：將4-(N-甲胺基)甲基-1-二苯甲基-六氫吡啶(1.8克，6.0毫莫耳)、羧基苯胺甲酐(0.9克，5.5毫莫耳)及4-二甲胺基吡啶(0.74克)在DMF(25毫升)中之溶液，於室溫下攪拌2小時。將反應混合物倒入1%NaHCO<sub>3</sub>溶液中，並以醋酸乙酯萃取。將有機層以水洗滌、乾燥及濃縮。殘留物於矽膠上藉管柱層析純化(醋酸乙酯與己烷)，而得2-胺基-N-甲基-N-[(1-二苯甲基六氫吡啶-4-基)甲基]苯甲醯胺(1.5克，67%)。

製備 213-胺基甲基-1-二苯甲基六氫吡啶

步驟1)：將溴基二苯甲烷(48.2克，195毫莫耳)與DMSO(30毫升)之溶液，於攪拌下逐滴添加至六氫菸鹼醯胺(25克

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

## 五、發明說明(45)

，195毫莫耳)與 $K_2CO_3$ (27克，195毫莫耳)在 $CH_3CN$ (100毫升)與 $DMSO$ (50毫升)中之溶液內，並在冰浴中冷卻1小時。在添加完成後，將混合物在室溫下攪拌過夜。將不溶性沈澱物過濾，然後蒸發濾液。於殘留物中添加 $H_2O$ 及 $AcOEt$ ，並攪拌。將有機層以 $H_2O$ 洗滌，以 $MgSO_4$ 乾燥，並蒸發而得1-二苯甲基六氫吡啶-3-羧醯胺，33克(57.5%)：熔點 $86-87^\circ C$ 。

步驟2)：於 $LiAlH_4$ (10克，263毫莫耳)與 $THF$ (100毫升)之懸浮液中，於攪拌下逐滴添加1-二苯甲基六氫吡啶-3-羧醯胺(32克，109毫莫耳)與 $THF$ (130毫升)之溶液，歷經40分鐘，並在冰浴中冷卻。在添加完成後，將混合物回流2小時，然後冷卻。於所形成之混合物中，依序逐滴添加15% $NaOH$ 水溶液與 $H_2O$ ，並將不溶性物質過濾。將濾液以 $MgSO_4$ 乾燥，及蒸發。殘留物於矽膠上藉管柱層析純化，而得3-胺基甲基-1-二苯甲基六氫吡啶，為無色油23克(75.5%)。

製備 22

4-胺基甲基-1-(二苯并環庚烷-5-基)六氫吡啶

4-胺基甲基-1-(聯苯基-2-甲基)六氫吡啶

4-胺基甲基-1-(聯苯基-4-甲基)六氫吡啶

4-胺基甲基-1-[雙(4-氟苯基)甲基]六氫吡啶

4-胺基甲基-1-[雙(4-氯苯基)甲基]六氫吡啶

4-胺基甲基-1-[雙(4-甲氧基苯基)甲基]六氫吡啶

以類似製備1之方式，但以5-氯基二苯并環庚烷、2-(溴

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

## 五、發明說明(46)

甲基)聯苯、4-(氯甲基)聯苯、氯-雙(4-氯苯基)甲烷、氯-雙(4-氯苯基)甲烷及氯-雙(4-甲氧苯基)甲烷，替代溴基二苯甲烷，製備上述胺衍生物。

製備 234-(1-胺基-1-甲基)乙基-1-二苯甲基六氫吡啶

步驟1)：將1-二苯甲基六氫吡啶-4-羧醯胺(14.79克，50毫莫耳)在 $\text{POCl}_3$ (300毫升)中之溶液回流3.5小時。使反應混合物於真空下濃縮。將殘留物溶於飽和 $\text{NaHCO}_3$ 水溶液與 $\text{AcOEt}$ 之混合物中。於分離後，將水層以 $\text{AcOEt}$ 萃取。將合併之有機層以 $\text{H}_2\text{O}$ 及鹽水洗滌，以 $\text{MgSO}_4$ 乾燥，然後濃縮。殘留物自異- $\text{PrOH}$ 再結晶而得4-氯基-1-二苯甲基六氫吡啶，12.36克(89%)：熔點 $219-230^\circ\text{C}$ 。

步驟2)：於 $150^\circ\text{C}$ 及真空下，使 $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ (39.18克，105毫莫耳)乾燥，並攪拌2小時，然後添加 $\text{THF}$ (200毫升)，以造成懸浮液。在 $-70^\circ\text{C}$ 之溫度下，逐滴添加 $\text{MeLi}$ (1.4N於 $\text{Et}_2\text{O}$ 中之溶液：75毫升，105毫莫耳)。使混合物在 $-75^\circ\text{C}$ 下攪拌1小時。在相同溫度下，逐滴添加4-氯基-1-二苯甲基六氫吡啶(9.69克)與 $\text{THF}$ (50毫升)之溶液。使混合物溫熱至室溫，並攪拌2小時。將混合物過濾，並使濾液濃縮。將殘留物溶於 $\text{H}_2\text{O}$ 與 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 之混合物中。於分離後，將水層以 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 萃取。合併之有機層以 $\text{H}_2\text{O}$ 及鹽水洗滌，以 $\text{MgSO}_4$ 乾燥，然後濃縮。將殘留物於矽膠上層析(10%  $\text{MeOH}$ ，在 $\text{AcOEt} + \text{NH}_4\text{OH}$ 中)，而得4-(1-胺基-1-甲基)乙基-1-二苯甲基六氫吡啶，6.69克(62%)：熔點 $110-115^\circ\text{C}$ 。



## 五、發明說明(47)

。

製備 242-氨基-5-二甲氨基-N-[(1-二苯甲基六氫吡啶-4-基)甲基]-苯甲醯胺

步驟1)：於冰浴中冷卻下，將濃 $\text{HNO}_3$ (25毫升)逐滴添加至3-氟苯甲酸(25克，178毫莫耳)與濃 $\text{H}_2\text{SO}_4$ (190 毫升)之溶液中，並攪拌30分鐘。於添加完成後，將混合物在 $0^\circ\text{C}$ 及在室溫下各攪拌30分鐘。將所形成之溶液倒入冰水中，並以 $\text{AcOEt}$ 萃取。萃液以鹽水洗滌，以 $\text{MgSO}_4$ 乾燥，並蒸發而得5-氟基-2-硝基苯甲酸，為黃色粉末，32.1克(97.2%)：熔點 $141-142^\circ\text{C}$ 。

步驟2)：將5-氟基-2-硝基苯甲酸(15克，81毫莫耳)二氯化亞硫醯(20克，168毫莫耳)與DMF(10滴)在 $\text{CHCl}_3$ (120毫升)中之混合物，回流6小時，然後將所形成之溶液蒸發而得無色糊狀物。將此糊狀物使用於下一個步驟中，無需純化。

步驟3)：於4-氨基甲基-1-二苯甲基六氫吡啶(23克，82毫莫耳)、三乙胺(22克，217毫莫耳)及THF(140毫升)之溶液中，在攪拌下逐滴添加上文所獲得糊狀物在THF(60毫升)中之溶液，並於冰浴中冷卻，然後將此混合物於室溫下再攪拌20小時。將不溶性沈澱濾除，並使濾液蒸發，而得5-氟基-2-硝基-N-[(1-二苯甲基六氫吡啶-4-基)-甲基]苯甲醯胺，為淡黃色粉末，33.5克(92.4%)：熔點 $164-166^\circ\text{C}$ 。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

## 五、發明說明(48)

步驟4)：將5-氟-2-硝基-N-[(1-二苯甲基六氫吡啶-4-基)-甲基]苯甲醯胺(13.4克，30毫莫耳)，及二甲胺(45毫升，90毫莫耳)在THF(100毫升)中之2.0 M MeOH溶液之混合物，回流22小時。將所形成之溶液蒸發，而得5-二甲胺基-2-硝基-N-[(1-二苯甲基六氫吡啶-4-基)甲基]苯甲醯胺，為黃色粉末，14.1克(99.6%)。

步驟5)：於5-二甲胺基-2-硝基-N-[(1-二苯甲基六氫吡啶-4-基)甲基]苯甲醯胺(3.55克，7.5毫莫耳)在MeOH/AcOEt(50毫升/50毫升)混合物中之溶液內，添加PtO<sub>2</sub>(100毫克)。將懸浮之混合物於H<sub>2</sub>大氣(3公斤/平方公分)下攪拌3小時。將混合物過濾，使濾液於真空下濃縮。將殘留物以Et<sub>2</sub>O研製而得2-胺基-5-二甲胺基-N-[(1-二苯甲基六氫吡啶-4-基)甲基]苯甲醯胺，為無色粉末產物，3.0克(92.0%)。

製備 252-胺基-5-(N-第三-丁氧羰基-N-甲基)胺基-N-[(1-二苯甲基六氫吡啶-4-基)甲基]苯甲醯胺

步驟1)：於密封管中，在180°C下，將5-氟-2-硝基-N-[(1-二苯甲基六氫吡啶-4-基)甲基]苯甲醯胺(2.68克，6毫莫耳)及40%甲胺在MeOH(5毫升，64毫莫耳)與DMF(30毫升)中之混合物，加熱7小時。於冷卻後，將反應混合物倒入H<sub>2</sub>O中，並以AcOEt萃取。將萃液以H<sub>2</sub>O洗滌，以MgSO<sub>4</sub>乾燥，及蒸發，接著自EtOH結晶而得5-甲胺基-2-硝基-N-[(1-二苯甲基六氫吡啶-4-基)甲基]苯甲醯胺，2.28克(83%)

## 五、發明說明(49)

: 熔點185°C。

步驟2): 將5-甲胺基-2-硝基-N-[(1-二苯甲基-六氫吡啶-4-基)甲基]苯甲醯胺(1.1克, 2.4毫莫耳)、二碳酸二-第三-丁酯(5.3克, 24.3毫莫耳)、三乙胺(5滴)及DMF(1毫升)之混合物, 於180°C下加熱過夜。於冷卻後, 使反應混合物溶解於CHCl<sub>3</sub>中, 並將溶液使用H<sub>2</sub>O洗滌, 以MgSO<sub>4</sub>乾燥及蒸發。殘留物於矽膠上藉管柱層析純化, 而得5-(N-第三-丁氧羰基-N-甲基)胺基-2-硝基-N-[(1-二苯甲基六氫吡啶-4-基)甲基]苯甲醯胺, 840毫克(62.5%): 熔點167-168°C。

步驟3): 將5-(N-第三-丁氧羰基-N-甲基)胺基-2-硝基-N-[(1-二苯甲基六氫吡啶-4-基)甲基]苯甲醯胺(650毫克, 1.16毫莫耳)與PtO<sub>2</sub>(110毫克)在MeOH(50毫升)中之混合物, 於H<sub>2</sub>大氣(3公斤/平方公分)及室溫下攪拌5小時。將觸媒濾除並使濾液蒸發, 而得2-胺基-5-(N-第三-丁氧羰基-N-甲基)胺基-N-[(1-二苯甲基六氫吡啶-4-基)甲基]苯甲醯胺, 為無色粉末, 550毫克(89.4%): 熔點219-221°C(分解)。

### 製備 26

#### 2-胺基-5-甲硫基-N-[(1-二苯甲基六氫吡啶-4-基)甲基]苯甲醯胺

步驟1): 於5-氟-2-硝基-N-[(1-二苯甲基六氫吡啶-4-基)甲基]苯甲醯胺(2.0克, 4.46毫莫耳)與DMF(10毫升)之溶液中, 在攪拌及室溫下, 逐滴添加硫代甲醇鈉(343毫克

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

## 五、發明說明(50)

，4.9毫莫耳)與DMF(10毫升)之溶液。在將混合物攪拌過夜後，將另外之硫代甲醇鈉(34毫克，0.49毫莫耳)添加至該混合物中。將反應混合物以AcOEt稀釋，並以H<sub>2</sub>O洗滌兩次。將有機層以MgSO<sub>4</sub>乾燥，並蒸發而得5-甲硫基-2-硝基-N-[(1-二苯甲基六氫吡啶-4-基)甲基]苯甲醯胺，為無色粉末，1.7克(80%)：熔點179-181°C。

步驟2)：將5-甲硫基-2-硝基-N-[(1-二苯甲基-六氫吡啶-4-基)甲基]苯甲醯胺(500毫克，1.05毫莫耳)、Fe粉末(587毫克，1.05毫莫耳)、濃HCl(0.05毫升)、H<sub>2</sub>O(8毫升)及EtOH(35毫升)之混合物，回流過夜。濾出不溶性沈澱物，然後使濾液蒸發，而得2-胺基-5-甲硫基-N-[(1-二苯甲基六氫吡啶-4-基)甲基]苯甲醯胺，為無色粉末，450毫克(96%)：熔點156-157°C。

製備 272-胺基-5-羥基-N-[(1-二苯甲基六氫吡啶-4-基)甲基]苯甲醯胺

步驟1)：將5-羥基鄰胺基苯甲酸(500毫克，3.26毫莫耳)與三光氣(1.45克，4.9毫莫耳)在1,4-二氧陸園(20毫升)中之溶液，回流過夜。將反應混合物倒入H<sub>2</sub>O(30毫升)中，然後將沈澱物過濾並乾燥而得6-羥基-1,2-二氫-4H-3,1-苯并吡啶-2,4-二酮360毫克(62%)。

步驟2)：將6-羥基-1,2-二氫-4H-3,1-苯并吡啶-2,4-二酮(360毫克，2毫莫耳)與4-胺基甲基-1-二苯甲基-六氫吡啶(420毫克，1.5毫莫耳)在DMSO(5毫升)中之混合物，在

## 五、發明說明(51)

室溫下攪拌3小時。將反應混合物以AcOEt稀釋，並以鹽水洗滌兩次。將有機層以MgSO<sub>4</sub>乾燥並蒸發，然後將殘留物於矽膠上藉管柱層析純化而得2-氨基-5-羥基-N-[(1-二苯甲基六氫吡啶-4-基)甲基]苯甲醯胺，520毫克(63%)。

製備 282-氨基-5-硝基-N-[(1-二苯甲基六氫吡啶-4-基)甲基]苯甲醯胺

將4-二甲氨基吡啶(122毫克，1.0毫莫耳)添加至6-硝基-1,2-二氫-4H-3,1-苯并吡啶-2,4-二酮(經由羧基苯胺甲酰之硝化作用製成)(2.0克，9.6毫莫耳)與DMF(15毫升)之溶液中，並攪拌5分鐘。

於此溶液中添加4-氨基甲基-1-二苯甲基-六氫吡啶(2.7克，9.6毫莫耳)，並在室溫下攪拌5小時。將反應混合物以AcOEt(50毫升)及H<sub>2</sub>O(50毫升)稀釋。將水層以AcOEt萃取。將合併之AcOEt層以鹽水洗滌兩次，以MgSO<sub>4</sub>乾燥及蒸發。殘留物於矽膠上藉管柱層析純化，而得2-氨基-5-硝基-N-[(1-二苯甲基六氫吡啶-4-基)甲基]苯甲醯胺，2.47克(58%)。

製備 292-氨基-5-異丙基-N-[(1-二苯甲基六氫吡啶-4-基)甲基]苯甲醯胺

步驟1)：將30% H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>(6毫升)，於5°C下，添加至5-異丙基-1H-吡啶-2,3-二酮[J. Med. Chem., 19, 391(1976)](4.0克，21.1毫莫耳)與1N-NaOH(15毫升)之溶液中。將混

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

## 五、發明說明(52)

合物在室溫下攪拌3小時，然後倒入 $H_2O$ 中，及酸化。將沈澱物過濾而得5-異丙基鄰胺基苯甲酸，2.6克(68.6%)：熔點 $93-95^{\circ}C$ 。

步驟2)：將 $(BOC)_2O$  (2.5克，14.3毫莫耳)添加至5-異丙基-鄰胺基苯甲酸(2.5克，13.9毫莫耳)與第三-BuOH之溶液中。將混合物在室溫下攪拌18小時，然後倒入 $H_2O$ 並以AcOEt萃取。將萃液使用 $H_2O$ 洗滌，以 $MgSO_4$ 乾燥及蒸發。殘留物於矽膠上藉管柱層析純化，而得5-異丙基-N-第三-丁氧羰基鄰胺基苯甲酸，2.5克(63.4%)：熔點 $175^{\circ}C$ 。

步驟3)：將5-異丙基-N-第三-丁氧羰基鄰胺基苯甲酸(1.0克，3.58毫莫耳)、4-胺基甲基-1-二苯甲基六氫吡啶(1.0克，3.57毫莫耳)、三乙胺(0.37克，3.66毫莫耳)及DPPA(1.0克，3.63毫莫耳)於DMF中之混合物，在 $0^{\circ}C$ 下攪拌30分鐘及在室溫下攪拌2小時。將混合物倒入 $H_2O$ 中，並以AcOEt萃取。將萃液以 $H_2O$ 洗滌，以 $MgSO_4$ 乾燥並蒸發，然後將殘留物於矽膠上藉管柱層析純化，而得2-(第三-丁氧羰基)胺基-5-異丙基-N-[(1-二苯甲基六氫吡啶-4-基)甲基]苯甲醯胺，1.86克(96.4%)：熔點 $88-90^{\circ}C$ 。

步驟4)：將2-(第三-丁氧羰基)胺基-5-異丙基-N-[(1-二苯甲基-六氫吡啶-4-基)甲基]苯甲醯胺(1.86克，3.43毫莫耳)於TFA(5毫升)中之混合物，在 $0^{\circ}C$ 下攪拌30分鐘及在室溫下攪拌30分鐘。將混合物倒入 $H_2O$ 中，使用15%NaOH水溶液中和，及以AcOEt萃取。將萃液以 $H_2O$ 洗滌，以 $MgSO_4$

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

## 五、發明說明 (53)

乾燥，及蒸發而得2-胺基-5-異丙基-N-[(1-二苯甲基六氫吡啶-4-基)-甲基]苯甲醯胺，1.49克(97.7%)：熔點114-116°C。

### 製備 30

2-胺基-4-氯-N-[(1-二苯甲基六氫吡啶-4-基)甲基]苯甲醯胺

於7-氯-1,2-二氫-4H-3,1-苯并吡啶-2,4-二酮(經由N-苄氧羰基-4-氯鄰胺基苯甲酸與三溴化磷之環化作用製成)(1.0克，5.06毫莫耳)與DMF(18毫升)之溶液中，添加4-二甲胺基吡啶(62毫克)。於室溫下攪拌5分鐘後，將4-胺基甲基-1-二苯甲基六氫吡啶(1.56克，5.56毫莫耳)添加至此溶液中，並攪拌5小時。將反應混合物以AcOEt稀釋，以H<sub>2</sub>O洗滌兩次，以MgSO<sub>4</sub>乾燥及蒸發。將殘留物於矽膠上藉管柱層析純化而得2-胺基-4-氯-N-[(1-二苯甲基六氫吡啶-4-基)甲基]苯甲醯胺，892毫克(41%)：熔點161-162°C。

### 製備 31

2-胺基-6-二甲胺基-N-(1-二苯甲基六氫吡啶-4-基)苯甲醯胺

步驟1)：將溴(2.5毫升，48.5毫莫耳)與1N KOH水溶液之冰冷溶液，添加至3-硝基鄰苯二甲醯亞胺(9.66克，50毫莫耳)與1N KOH水溶液(150毫升)之溶液中，接著添加1N KOH在0°C下進行。將混合物回流1.5小時。於冷卻後，將混合物以2N HCl中和，並於0°C下攪拌，以使2-胺基-6-硝基苯甲酸沉澱，6.23克(68%)：熔點190°C。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

## 五、發明說明(54)

步驟2)：將2-氨基-6-硝基苯甲酸(3.64克，20毫莫耳)、4-氨基-1-二苯甲基六氫吡啶(5.33克，20毫莫耳)、EDCI(4.00克，21毫莫耳)及DMAP(2.45克，20毫莫耳)在 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (60毫升)中之混合物，於室溫下攪拌56.5小時。將反應混合物以 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 稀釋，以 $\text{H}_2\text{O}$ 及鹽水洗滌。將有機層以 $\text{MgSO}_4$ 乾燥，並於真空中濃縮。將殘留物於 $\text{SiO}_2$ 上，以層析純化(30-50% $\text{AcOEt}$ ，在己烷中)，並自甲苯再結晶，而得2-氨基-6-硝基-N-(1-二苯甲基六氫吡啶-4-基)苯甲醯胺，2.33克(27%)：熔點 $217^\circ\text{C}$ 。

步驟3)：將2-氨基-6-硝基-N-(1-二苯甲基六氫吡啶-4-基)苯甲醯胺(2.00克，4.4毫莫耳)與 $\text{NaBH}_4$ (1.25克，33毫莫耳)在THF(35毫升)中之懸浮液，慢慢添加至37% $\text{HCHO}$ 水溶液(2.15毫升，26.5毫莫耳)與3M  $\text{H}_2\text{SO}_4$ 水溶液(3.7毫升)於 $0^\circ\text{C}$ 下之冰冷混合物中。將混合物在 $0^\circ\text{C}$ 下攪拌1.5小時，然後以 $\text{NaOH}$ 水溶液使其成爲強鹼性，並以 $\text{Et}_2\text{O}$ 萃取。將有機層以 $\text{H}_2\text{O}$ 及鹽水洗滌，以 $\text{MgSO}_4$ 乾燥並於真空中濃縮。殘留物自環己烷與 $\text{AcOEt}$ 之混合物再結晶，而得2-二甲氨基-6-硝基-N-(1-二苯甲基六氫吡啶-4-基)苯甲醯胺 2.07克(97%)：熔點 $122^\circ\text{C}$ 。

步驟4)：將2-二甲氨基-6-硝基-N-(1-二苯甲基六氫吡啶-4-基)苯甲醯胺(1.60克，3.5毫莫耳)與阮尼鎳在 $\text{EtOH}$ (75毫升)中之混合物，於 $\text{H}_2$ 及室溫下攪拌4小時。將混合物過濾並使濾液於真空中濃縮，而得2-氨基-6-二甲氨基-N-(1-二苯甲基六氫吡啶-4-基)苯甲醯胺，1.42克(95%)。



## 五、發明說明(55)

製備 322-胺基-4-二甲胺基-N-(1-二苯甲基六氫吡啶-4-基)苯甲  
醯胺

步驟1)：將多硫酸鈉之熱溶液逐滴添加至2,4-二硝基苯甲酸(8.9克，42毫莫耳)在沸水(400毫升)中之溶液內。使混合物回流1小時。

於冷卻後，將濃HCl添加至混合物中，以調整pH值為2。然後，持續回流1小時，以移除過量多硫酸Na。使混合物冷卻，以40%NaOH水溶液，使其呈鹼性，以調整其pH值為10，及過濾。將固體以5%Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>水溶液洗滌。以濃HCl使濾液酸化，以調整pH值為5，並以AcOH(50 毫升)處理，以獲得沉澱物。自H<sub>2</sub>O再結晶，獲得4-胺基-2-硝基苯甲酸，4.2克(55%)：熔點230°C。

步驟2)：將4-胺基-2-硝基苯甲酸(0.80克，4.4毫莫耳)與NaBH<sub>4</sub>(1.25克，33毫莫耳)在THF(35毫升)中之懸浮液，慢慢添加至37%HCHO水溶液(2.15毫升，26.5毫莫耳)與3M H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>(3.7 毫升)水溶液於0°C下之冰冷混合物中。將混合物於0°C下攪拌1.5小時，然後以NaOH水溶液中和，以調整pH值為3，並以Et<sub>2</sub>O萃取。將有機層使用H<sub>2</sub>O及鹽水洗滌，以MgSO<sub>4</sub>乾燥及於真空下濃縮。殘留物自MeOH再結晶，以獲得4-二甲胺基-2-硝基苯甲酸0.74克(80%)。

步驟3)：將4-二甲胺基-2-硝基苯甲酸(4.20克，20毫莫耳)、4-胺基-1-二苯甲基六氫吡啶(5.33克，20毫莫耳)、EDCI(4.00克，21毫莫耳)及DMAP(2.45 克，20 毫莫耳)於

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

## 五、發明說明(56)

CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(60毫升)中之混合物，在室溫下攪拌17.5小時。將反應混合物以CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>稀釋，以H<sub>2</sub>O及鹽水洗滌。將有機層以MgSO<sub>4</sub>乾燥及於真空下濃縮。殘留物在SiO<sub>2</sub>上，以層析純化(50%AcOEt，在己烷中)，並自AcOEt再結晶，以獲得4-二甲胺基-2-硝基-N-(1-二苯甲基六氫吡啶-4-基)苯甲醯胺，5.44克(59%)：熔點183°C。

步驟4)：將4-二甲胺基-2-硝基-N-(1-二苯甲基六氫吡啶-4-基)苯甲醯胺(1.60克，3.5毫莫耳)與阮尼鍊在EtOH(75毫升)中之混合物，於H<sub>2</sub>及室溫下攪拌4小時。將混合物過濾，並使濾液於真空下濃縮。殘留物於矽膠上以層析純化(30-50%AcOEt，在己烷中)，並自二異丙基醚再結晶，以獲得2-胺基-4-二甲胺基-N-(1-二苯甲基六氫吡啶-4-基)苯甲醯胺，1.18克(79%)：熔點118°C。

製備 33

2-胺基-5-(N-乙醯基-N-甲基)胺基-N-[(1-二苯甲基六氫吡啶-4-基)甲基]-苯甲醯胺

步驟1)：將5-甲胺基-2-硝基-N-[(1-二苯甲基六氫吡啶-4-基)甲基]苯甲醯胺(製備24)(810毫克，1.77毫莫耳)與醋酐(3克，29.4毫莫耳)之混合物，回流1.5小時。於反應混合物中，添加MeOH並蒸發而得油。將此油使用Et<sub>2</sub>O研製而得5-(N-乙醯基-N-甲基)胺基-2-硝基-N-[(1-二苯甲基六氫吡啶-4-基)甲基]苯甲醯胺，470毫克(53.2%)，為淡黃色粉末產物。熔點175-176°C。

步驟2)：將5-(N-乙醯基-N-甲基)胺基-2-硝基-N-[(1-

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

## 五、發明說明(57)

二苯甲基六氫吡啶-4-基)甲基]苯甲醯胺(500毫克, 1.0毫莫耳)與PtO<sub>2</sub>(110毫克)在MeOH(40毫升)中之混合物, 於H<sub>2</sub>大氣(3公斤/平方公分)及室溫下攪拌。將觸媒過濾並使濾液蒸發而得2-胺基-5-(N-乙醯基-N-甲基)胺基-N-[(1-二苯甲基六氫吡啶-4-基)甲基]苯甲醯胺, 為無色粉末產物。將此產物使用於下一步驟, 無需純化。熔點 224-226 °C。

## 實例 1

2-(N'-正-庚基脲基)-5-二甲胺基-N-[(1-二苯甲基六氫吡啶-4-基)甲基]-苯甲醯胺

將氣甲酸苯酯(0.7毫升, 5毫莫耳)與二氯甲烷(5 毫升)之溶液, 逐滴添加至2-胺基-5-二甲胺基-N-[(1-二苯甲基六氫吡啶-4-基)甲基]苯甲醯胺(2.2克, 5毫莫耳)、NaHCO<sub>3</sub>(1.0克, 11.9毫莫耳)及二氯甲烷(50 毫升)之溶液中。

將反應混合物在0°C下攪拌30 分鐘, 然後倒入水中並以二氯甲烷萃取。使有機層乾燥(MgSO<sub>4</sub>)及濃縮而得2-苯氧基-羰基胺基-5-二甲胺基-N-[(1-二苯甲基六氫吡啶-4-基)甲基]苯甲醯胺。

將正-庚胺(2.3克, 20.2毫莫耳)添加至上述胺基甲酸酯與二氯甲烷(50毫升)之溶液中。使混合物回流3小時, 然後濃縮。殘留物於矽膠上藉管柱層析純化, 而得2-(N'-正-庚基脲基)-5-二甲胺基-N-[(1-二苯甲基六氫吡啶-4-基)甲基]苯甲醯胺(1.8克, 62.0%): 熔點178-179°C; <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)ppm: 0.86(3H, t), 1.14-1.47(12H, m), 1.50-

## 五、發明說明(58)

1.68(3H, m), 1.79(2H, t), 2.70-2.89(8H, m), 2.97(2H, dt), 3.14(2H, t), 4.27(1H, s), 6.78-6.90(3H, m), 7.13-7.41(10H, m), 7.85(1H, d), 8.51(1H, t), 9.17(1H, s)。

下列化合物(實例2至26)係以類似方式，製自其他經適當取代之2-胺基-苯甲醯胺類及其他經適當取代之胺類，其係描述於大括弧中：{ }，位於此等化合物之標題後。

實例 2

2-(N'-正-丁基脲基)-N-[(1-二苯甲基六氫吡啶-4-基)甲基]苯甲醯胺

{2-胺基-N-[(1-二苯甲基六氫吡啶-4-基)甲基]苯甲醯胺與正-丁基胺}：產率80.2%；熔點197-198°C；<sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>)ppm：0.86(3H, t), 1.24-1.83(11H, m), 2.79(2H, d), 3.02(2H, dd), 3.15(2H, t), 4.27(1H, s), 6.91(1H, t), 7.13-7.41(12H, m), 7.57(1H, d), 8.21(1H, d), 8.57(1H, t), 9.92(1H, s)。

實例 3

2-(N'-正-戊基脲基)-N-[(1-二苯甲基六氫吡啶-4-基)甲基]苯甲醯胺

{2-胺基-N-[(1-二苯甲基六氫吡啶-4-基)甲基]苯甲醯胺與正-戊基胺}：產率29.9%；熔點178-180°C(EtOH)；<sup>1</sup>H NMR(DMSO-D<sub>6</sub>)ppm：0.86(3H, t), 1.24-1.83(13H, m), 2.79(2H, d), 2.96(2H, dd), 3.15(2H, t), 4.26(1H, s), 6.91(1H, t), 7.13-7.41(12H, m), 7.57(1H, d),

## 五、發明說明(59)

8.22(1H, d), 8.58(1H, t), 9.93(1H, s)。

實例 4

2-(N'-正-己基脲基)-N-[(1-二苯甲基六氫吡啶-4-基)甲基]苯甲醯胺

{2-胺基-N-[(1-二苯甲基六氫吡啶-4-基)甲基]苯甲醯胺與正-己胺}: 產率56.9%; 熔點168-169°C (EtOH);

<sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>)ppm: 0.86(3H, t), 1.25-1.83(15H, m), 2.79(2H, d), 3.01(2H, dd), 3.17(2H, t), 4.26(1H, s), 6.91(1H, t), 7.13-7.40(12H, m), 7.57(1H, d), 8.21(1H, d), 8.57(1H, t), 9.95(1H, s)。

實例 5

2-(N'-正-庚基脲基)-N-[(1-二苯甲基六氫吡啶-4-基)甲基]苯甲醯胺

{2-胺基-N-[(1-二苯甲基六氫吡啶-4-基)甲基]苯甲醯胺與正-庚胺}: 產率67%; 熔點146-148°C; <sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>)ppm: 0.86(3H, t), 3.00(2H, dd), 3.15(2H, m), 4.27(1H, s), 6.89-7.58(14H, m), 8.04(1H, d), 8.19(1H, q), 8.59(1H, t), 9.93(1H, s)。

實例 6

2-(N'-正-辛基脲基)-N-[(1-二苯甲基六氫吡啶-4-基)甲基]苯甲醯胺

{2-胺基-N-[(1-二苯甲基六氫吡啶-4-基)甲基]苯甲醯胺與正-辛胺}: 產率72.1%; 熔點155-157°C (EtOH);

<sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>)ppm: 0.86(3H, t), 1.25-1.83(19H, m)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

### 五、發明說明(60)

, 2.79(2H, d), 3.01(2H, dd), 3.15(2H, t), 4.26(1H, s), 6.91(1H, t), 7.13-7.41(12H, m), 7.57(1H, d), 8.21(1H, d), 8.58(1H, t), 9.95(1H, s)。

#### 實例 7

#### 2-(N'-正-丁基脲基)-N-(1-二苯甲基六氫吡啶-4-基)苯甲醯胺

{2-胺基-N-(1-二苯甲基六氫吡啶-4-基)苯甲醯胺與正-丁胺}: 產率93.0%; 熔點204-206°C; <sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>)ppm: 0.92(3H, t), 1.23-1.67(6H, m), 2.04(4H, m), 2.84(2H, m), 3.24(2H, q), 4.11(1H, m), 4.28(1H, s), 4.53(1H, t), 6.55(1H, d), 6.94(1H, dd), 7.15-7.44(12H, m), 8.40(1H, d), 10.26(1H, s)。

#### 實例 8

#### 2-(N'-正-戊基脲基)-N-(1-二苯甲基六氫吡啶-4-基)苯甲醯胺

{2-胺基-N-(1-二苯甲基六氫吡啶-4-基)苯甲醯胺與正-戊胺}: 產率65.0%; 熔點199-201°C; <sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>)ppm: 0.89(3H, t), 1.29-1.70(8H, m), 1.92-2.15(4H, m), 2.79-2.88(2H, m), 3.23(2H, q), 3.87-4.05(1H, m), 4.28(1H, s), 4.56(1H, t), 6.08(1H, d), 6.91-7.44(13H, m), 8.41(1H, d), 10.25(1H, s)。

#### 實例 9

#### 2-(N'-正-己基脲基)-N-(1-二苯甲基六氫吡啶-4-基)苯甲醯胺

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

## 五、發明說明(61)

{2-胺基-N-(1-二苯甲基六氫吡啶-4-基)苯甲醯胺與正-己胺}: 產率52.0%; 熔點192-194°C;  $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)\text{ppm}$ : 0.87(3H, t), 1.25-1.67(10H, m), 1.92-2.13(4H, m), 2.79-2.87(2H, m), 3.24(2H, q), 3.88-4.02(1H, m), 4.28(1H, s), 4.54(1H, t), 6.05(1H, d), 6.91-7.46(13H, m), 8.41(1H, d), 10.27(1H, s)。

實例 10

2-(N'-正-辛基脲基)-N-(1-二苯甲基六氫吡啶-4-基)苯甲醯胺

{2-胺基-N-(1-二苯甲基六氫吡啶-4-基)苯甲醯胺與正-辛胺}: 產率51.0%; 熔點149-151°C;  $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)\text{ppm}$ : 0.87(3H, t), 1.23-1.68(14H, m), 1.92-2.15(4H, m), 2.80-2.88(2H, m), 3.23(2H, q), 3.86-4.02(1H, m), 4.28(1H, s), 4.57(1H, t), 6.06(1H, d), 6.91-7.48(13H, m), 8.41(1H, d), 10.26(1H, s)。

實例 11

2-(N'-正-壬基脲基)-N-(1-二苯甲基六氫吡啶-4-基)苯甲醯胺

{2-胺基-N-(1-二苯甲基六氫吡啶-4-基)苯甲醯胺與正-壬胺}: 產率94.0%; 熔點149-150°C;  $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)\text{ppm}$ : 0.87(3H, t), 1.25(12H, m), 1.56(6H, m), 2.04(4H, m), 2.84(2H, m), 3.23(2H, q), 3.91(1H, m), 4.28(1H, s), 4.54(1H, t), 6.05(1H, d), 6.94(1H, dd), 7.15-7.44(12H, m), 8.40(1H, d), 10.26(1H, s)。

## 五、發明說明(62)

實例 12

2-(N'-正-癸基脲基)-N-(1-二苯甲基六氫吡啶-4-基)苯甲醯胺

{2-胺基-N-(1-二苯甲基六氫吡啶基)苯甲醯胺與正-癸胺}: 產率83.0%; 熔點204-206°C;  $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)\text{ppm}$ : 0.92(3H, t), 1.23-1.67(6H, m), 2.04(4H, m), 2.84(2H, m), 3.24(2H, q), 4.11(1H, m), 4.28(1H, s), 4.53(1H, t), 6.55(1H, d), 6.94(1H, dd), 7.15-7.44(12H, m), 8.40(1H, d), 10.26(1H, s)。

實例 13

3,5-二甲氧基-2-(N'-正-庚基脲基)-N-(1-二苯甲基六氫吡啶-4-基)苯甲醯胺

{2-胺基-3,5-二甲氧基-N-(1-二苯甲基六氫吡啶-4-基)苯甲醯胺與正-庚胺}: 產率64.0%; 熔點195-198°C;  $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)\text{ppm}$ : 0.85(3H, t), 2.78(2H, d), 3.18(2H, d), 3.76(3H, s), 3.81(3H, s), 3.95(1H, m), 4.23(1H, s), 4.86(1H, t), 5.89(1H, s), 6.48(1H, d), 6.84(1H, d), 7.35(1H, d)。

實例 14

5-氟-2-(N'-正-庚基脲基)-N-(1-二苯甲基六氫吡啶-4-基)苯甲醯胺

{2-胺基-5-氟-N-(1-二苯甲基六氫吡啶-4-基)苯甲醯胺與正-庚胺}: 產率67%; 熔點208-210°C;  $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)\text{ppm}$ : 0.87(3H, t), 2.58(2H, d), 3.22(2H, dd), 3.90(

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂



### 五、發明說明(63)

1H, m), 4.23(1H, s), 4.52(1H, t), 5.05(1H, d), 8.34(1H, q), 9.94(1H, s)。

#### 實例 15

2-(N'-正-庚基脲基)-3-異丙基-N-(1-二苯甲基六氫吡啶-4-基)苯甲醯胺

{2-胺基-3-異丙基-N-(1-二苯甲基六氫吡啶-4-基)苯甲醯胺與正-庚胺}：產率71.2%；熔點209-212°C；<sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>)ppm：0.84(3H, t), 1.21(6H, d), 3.02(2H, q), 3.10(1H, m), 3.69(1H, m), 4.29(1H, s), 6.50(1H, t), 7.14-7.42(13H, m), 7.66(1H, s), 8.03(1H, d)。

#### 實例 16

2-(N'-正-庚基脲基)-5-硝基-N-(1-二苯甲基六氫吡啶-4-基)苯甲醯胺

{2-胺基-5-硝基-N-(1-二苯甲基六氫吡啶-4-基)苯甲醯胺與正-庚胺}：產率52.0%；熔點165-166°C；<sup>1</sup>H NMR(CDC1<sub>3</sub>)ppm：0.86(3H, t), 1.27-1.96(12H, m), 2.02(4H, m), 2.89(2H, q), 3.24(2H, q), 3.92(1H, m), 4.30(1H, s), 4.76(1H, t), 6.33(1H, d), 7.16-7.42(10H, m), 8.25(1H, dd), 8.30(1H, d), 8.67(1H, d), 10.86(1H, s)。

#### 實例 17

2-(N'-正-庚基脲基)-N-[3-(1-二苯甲基四氫吡咯-3-基)丙基]苯甲醯胺

{2-胺基-N-[3-(1-二苯甲基四氫吡咯-3-基)丙基]苯甲

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

## 五、發明說明(64)

醯胺與正-庚胺}：產率76.1%；熔點109-111°C；<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>) ppm：0.88(3H, t), 1.24-1.62(15H, m), 1.92-2.08(2H, m), 2.10-2.24(1H, m), 2.31-2.43(1H, m), 2.52-2.63(1H, m), 2.71(1H, d), 3.24(1H, dt), 3.37(2H, dt), 4.16(1H, s), 4.64(1H, t), 6.22(1H, t), 6.92(1H, dd), 7.10-7.50(12H, m), 8.41(1H, d), 10.26(1H, s)。

### 實例 18

#### 2-(N'-正-庚基脲基)-N-(2,6-二異丙基苯基)苯甲醯胺

{2-胺基-N-(2,6-二異丙基苯基)苯甲醯胺與正-庚胺}：產率63.2%；熔點123-125°C；<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>) ppm：0.88(3H, t), 1.16-1.30(20H, m), 1.45-1.51(2H, m), 3.07-3.25(4H, m), 4.59-4.63(1H, t), 7.04-7.10(1H, m), 7.25-7.71(6H, m), 8.52-8.55(1H, d), 10.36(1H, s)。

### 實例 19

#### 2-(N'-正-庚基脲基)-5-羥基-N-(3,3-二苯基丙基)苯甲醯胺

{2-胺基-5-羥基-N-(3,3-二苯基丙基)苯甲醯胺與正-庚胺}：產率81.3%；熔點161.0-161.5°C；<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>) ppm：0.87(3H, t), 1.26(8H, t), 1.39-1.55(2H, m), 2.32(2H, dt), 3.17(2H, dt), 3.30(2H, dt), 3.96(1H, t), 4.69(1H, t), 6.46(1H, t), 6.58(1H, dd), 6.71(1H, d), 7.04(1H, s), 7.13-7.30(10H, m), 7.75(1H, d), 9.41(1H, s)。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

## 五、發明說明(65)

實例 20

2-[N'-(3,5-二-第三-丁基-4-羥苯基)脲基]-N-(1-二苯甲基六氫吡啶-4-基)-苯甲醯胺

{2-胺基-N-(1-二苯甲基六氫吡啶-4-基)苯甲醯胺與4-胺基-2,6-二-第三-丁基酚[G.M. Coppinger, Tetrahedron 18, 61(1962)]}: 產率27.0%; 熔點218-225°C; <sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>) ppm: 1.43(18H, m), 1.55-1.64(2H, m), 1.89-2.13(2H, m), 3.90-3.98(1H, m), 4.37(1H, s), 5.07(1H, s), 5.43(1H, d), 6.33(1H, s), 6.95(1H, t), 7.16-7.46(14H, m), 8.43(1H, d), 10.35(1H, s)。

實例 21

2-[N'-(4-正-庚基苯基)脲基]-N-(1-二苯甲基六氫吡啶-4-基)苯甲醯胺

{2-胺基-N-(1-二苯甲基六氫吡啶-4-基)苯甲醯胺與4-庚胺}: 產率86.0%; 熔點173-175°C; <sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>)ppm: 0.87(3H, t), 1.28(6H, m), 1.58(6H, m), 2.01(4H, m), 2.25(2H, t), 2.83(2H, m), 3.88(1H, bs), 4.26(1H, s), 6.07(1H, d), 6.54(1H, s), 6.90-7.43(18H, m), 8.37(1H, d), 10.41(1H, s)。

實例 22

2-[N'-(2-第三丁氧羰基胺基乙基)脲基]-N-(1-二苯甲基六氫吡啶-4-基)-苯甲醯胺

{2-胺基-N-(1-二苯甲基六氫吡啶-4-基)苯甲醯胺與N-(2-胺基乙基)胺基甲酸第三-丁酯}: 產率89.0%; 熔點226-

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

## 五、發明說明(66)

228°C ;  $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)\text{ppm}$  : 1.41(9H, s), 1.63(2H, m), 1.94-2.12(4H, m), 2.84(2H, m), 3.33(4H, m), 3.92(1H, m), 4.28(1H, s), 4.97(2H, m), 6.10(1H, d), 6.96(1H, t), 7.25(12H, m), 8.36(1H, d), 10.29(1H, s)。

實例 23

1-[2-(N'-正-庚基脲基)苯甲醯基]-4-(2-甲氧苄基)六氫吡啶

{1-(2-胺基苯甲醯基)-4-(2-甲氧苄基)六氫吡啶與正-庚胺} : 產率64.0% ; 熔點209-212°C ;  $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)\text{ppm}$  : 0.88(3H, t), 3.19(2H, q), 3.87(3H, s), 4.96(1H, m), 3.69(1H, m), 4.29(1H, t), 6.87-7.39(7H, m), 8.04(1H, d), 8.09(1H, d)。

實例 24

1-[2-(N'-正-庚基脲基)苯甲醯基]-4-二苯甲基六氫吡啶

{1-(2-胺基苯甲醯基)-4-二苯甲基六氫吡啶與正-庚胺} : 產率86.0% ; 熔點125-127°C ;  $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)\text{ppm}$  : 0.89(3H, t), 1.29-1.31(8H, m), 1.47-1.49(2H, m), 2.32-2.50(4H, m), 3.19(2H, q), 3.41-3.80(4H, m), 4.23(1H, s), 3.90(1H, t), 6.93(1H, t), 7.09-7.41(12H, m), 8.01(1H, s), 8.04(1H, d)。

實例 25

2-[N'-(2-胺基乙基)脲基]-N-(1-二苯甲基六氫吡啶-4-基)苯甲醯胺

{2-胺基-N-(1-二苯甲基六氫吡啶-4-基)苯甲醯胺與1,2-

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

## 五、發明說明(67)

二胺基乙烷}：產率90.0%； $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$  ppm：1.58-2.07(6H, m), 2.83(4H, m), 3.25(2H, m), 3.87(1H, s), 4.25(1H, s), 5.70(1H, s), 6.45(1H, d), 6.92(1H, t), 7.14-7.4(12H, m), 8.30(1H, d), 10.11(1H, s)。

### 實例 26

2-[N'-(2-胺基乙基)脲基]-N-[(1-二苯甲基六氫吡啶-4-基)甲基]苯甲醯胺

{2-胺基-N-[(1-二苯甲基六氫吡啶-4-基)甲基]苯甲醯胺與1,2-二胺基乙烷}：產率97%；熔點101-103°C；

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$  ppm：1.34-1.43(2H, m), 1.54-1.68(3H, m), 1.83(2H, t), 2.81-2.92(6H, m), 3.27-3.31(4H, m), 4.24(1H, s), 5.31(1H, bt), 6.39(1H, bt), 6.82(1H, d), 7.10-7.42(12H, m), 8.33(1H, d,  $J=8.2\text{Hz}$ ), 10.20(1H, s)。

### 實例 27

2-(N'-正-庚基脲基)-N-(1-苯氧羰基六氫吡啶-4-基)苯甲醯胺

將氯甲酸苯酯(5.0毫升, 40毫莫耳)添加至2-胺基-N-(1-苄基六氫吡啶-4-基)苯甲醯胺(3.1克, 10毫莫耳)與氯仿(50毫升)之溶液中。將混合物回流2小時。於冷卻後, 添加醚, 然後以飽和 $\text{NaHCO}_3$ 溶液與鹽水洗滌此溶液。使有機層濃縮而得2-苯氧羰基胺基-N-(1-苯氧羰基六氫吡啶-4-基)苯甲醯胺。

將2-苯氧羰基胺基-N-(1-苯氧羰基六氫吡啶-4-基)苯甲

## 五、發明說明(68)

醯胺(1.6克, 3.5毫莫耳)與正-庚胺(0.45克, 3.9毫莫耳)在甲苯(20毫升)中之溶液, 回流4小時, 然後濃縮。殘留物於矽膠上藉管柱層析純化(50%醋酸乙酯, 在石油醚中), 而得2-(N'-正-庚基脲基)-N-(1-苯氧羰基六氫吡啶-4-基)苯甲醯胺: 產率95.0%; 熔點142-144°C;

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)\text{ppm}$ : 0.88(3H, t), 1.28-1.33(7H, m), 1.19-1.62(4H, m), 2.05-2.17(2H, m), 3.04-3.19(2H, m), 3.25(2H, q), 4.10-4.15(1H, m), 4.24-4.40(2H, m), 4.59(1H, t), 6.35(1H, d), 6.92(1H, t), 6.97-7.44(8H, m), 8.40(1H, d), 10.20(1H, s)。

### 實例 28

#### 2-(N'-正-庚基脲基)-N-[2-(1-二苯甲基六氫吡啶-4-基)乙基]苯甲醯胺

將辛酸(0.5克, 3.5毫莫耳)、疊氮二苯基磷醯(1.0克, 3.6毫莫耳)及 $\text{Et}_3\text{N}$ (0.4克, 4毫莫耳)在乙腈(10毫升)中之溶液回流1小時, 然後濃縮。將殘留物溶於氯仿(10毫升)中。將2-胺基-N-[2-(1-二苯甲基六氫吡啶-4-基)乙基]苯甲醯胺(0.74克, 1.79毫莫耳)添加至該溶液中。使混合物回流50小時, 然後濃縮。殘留物於矽膠上藉管柱層析純化(10%至30%醋酸乙酯, 在己烷中), 而得2-(N'-正-庚基脲基)-N-[2-(1-二苯甲基六氫吡啶-4-基)乙基]苯甲醯胺(0.88克, 88.9%): 熔點125-127°C;  $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)\text{ppm}$ : 0.88(3H, t), 1.09-1.43(10H, m), 1.44-1.77(7H, m), 1.78-1.93(2H, m), 2.88(2H, d), 3.24(2H, dt), 3.42(

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

## 五、發明說明(69)

2H, dt), 4.23(1H, s), 4.58(1H, t), 6.16(1H, t), 6.93(1H, t), 7.13-7.45(12H, m), 8.41(1H, d), 10.28(1H, s)。

下列化合物(實例29至42)係以類似方式，製自其他經適當取代之2-胺基-苯甲醯胺類及其他經適當取代之羧酸類，其係描述於大括弧中：{}，位在此等化合物之標題後。

實例 29

2-(N'-正-戊基脲基)-N-[2-(1-二苯甲基六氫吡啶-4-基)乙基]苯甲醯胺

{2-胺基-N-[2-(1-二苯甲基六氫吡啶-4-基)乙基]苯甲醯胺與正-己酸}：產率40.6%；熔點124-127°C；<sup>1</sup>H NMR(CDC1<sub>3</sub>)ppm：0.90(3H, t)，1.25-1.44(6H, m)，1.47-1.61(5H, m)，1.61-1.71(2H, m)，1.83(2H, t)，2.88(2H, d)，3.27(2H, dt)，3.45(2H, dt)，4.23(1H, s)，4.60(1H, t)，6.15(1H, t)，6.56(1H, t)，7.13-7.44(12H, m)，8.41(1H, d)，10.28(1H, s)。

實例 30

2-(N'-正-己基脲基)-N-[2-(1-二苯甲基六氫吡啶-4-基)乙基]苯甲醯胺

{2-胺基-N-[2-(1-二苯甲基六氫吡啶-4-基)乙基]苯甲醯胺與正-庚酸}：產率91.3%；熔點143-144°C；<sup>1</sup>H NMR(CDC1<sub>3</sub>)ppm：0.88(3H, t)，1.22-1.46(8H, m)，1.46-1.75(7H, m)，1.83(2H, t)，2.88(2H, d)，3.24(2H, dt)，3.42(2H, dt)，4.23(1H, s)，4.58(1H, t)，6.17(1H, t)

## 五、發明說明(70)

), 6.93(1H, t), 7.13-7.44(12H, m), 8.40(1H, d),  
10.24(1H, s)。

實例 31

2-(N'-正-庚基脲基)-5-二甲胺基-N-(1-二苯甲基六氫吡  
啶-4-基)苯甲醯胺

{2-胺基-5-二甲胺基-N-(1-二苯甲基六氫吡啶-4-基)苯  
甲醯胺與正-辛酸}: 產率70.0%; 熔點204-206°C;

<sup>1</sup>H NMR(CDC1<sub>3</sub>)ppm: 0.86(3H, t), 2.86 (6H, m), 3.76(  
1H, m), 4.30(1H, s), 6.81-7.84 (3H, m), 7.15-7.44(  
10H, m), 8.35(1H, d), 9.08(1H, s)。

實例 32

2-(N'-正-庚基脲基)-3-二甲胺基-N-(1-二苯甲基六氫吡  
啶-4-基)苯甲醯胺

{2-胺基-3-二甲胺基-N-(1-二苯甲基六氫吡啶-4-基)苯  
甲醯胺與正-辛酸}: 產率38.0%; 熔點203°C;

<sup>1</sup>H NMR(CDC1<sub>3</sub>)ppm: 0.85(3H, t), 1.12-1.34(8H, m),  
1.35-1.61(4H, m), 1.92(2H, d), 2.03(2H, t), 2.55  
(6H, s), 2.80(2H, d), 3.16(2H, dt), 3.86-4.05(1H,  
m), 4.24(1H, s), 5.56(1H, d), 6.66(1H, d), 6.93(1H,  
s), 7.09-7.41(13H, m)。

實例 33

2-(N'-正-庚基脲基)-N-甲基-N-[(1-二苯甲基六氫吡啶-  
4-基)甲基]苯甲醯胺

{2-胺基-N-甲基-N-[(1-二苯甲基六氫吡啶-4-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 (71)

苯甲醯胺與正-辛酸}：產率68.0%；熔點140°C；<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>)ppm：0.88(3H, t), 1.24-1.78(19H, m), 2.93(3H, s), 2.85-3.20(5H, m), 3.42(1H, d), 4.21(1H, s), 5.07(1H, t), 6.98-7.36(14H, m), 7.98(1H, s)。

### 實例 34

#### 2-(N'-正-庚基脲基)-N-(吡啶-3-基)苯甲醯胺

{2-胺基-N-(吡啶-3-基)苯甲醯胺與正-辛酸}：產率85.2%；熔點144.5°C；<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>)ppm：0.85(3H, t), 1.10-1.34(8H, m), 1.35-1.49(2H, m), 3.03(2H, q), 7.05(1H, t), 7.21(1H, bt), 7.38-7.48(2H, m), 7.72(1H, d), 8.09-8.14(1H, m), 8.22(1H, d), 8.32-8.35(1H, m), 8.90(1H, t), 9.24(1H, s), 10.57(1H, s)。

### 實例 35

#### 2-(N'-正-庚基脲基)-N-(吡啶-2-基)苯甲醯胺

{2-胺基-N-(吡啶-2-基)苯甲醯胺與正-辛酸}：產率84.0%；熔點118.5°C；<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>)ppm：0.88(3H, t), 1.44-1.62(2H, m), 3.27(2H, q), 4.66(1H, t), 6.99-7.11(2H, m), 7.49(1H, t), 7.63(1H, d), 7.76(1H, t), 8.24(1H, d), 8.29-8.33(1H, m), 8.49(1H, d), 8.68(1H, s), 10.11(1H, s)。

### 實例 36

#### 2-[N'-(1,1-二甲基十三基)脲基]-N-(1-二苯甲基六氫吡啶-4-基)苯甲醯胺

{2-胺基-N-(1-二苯甲基六氫吡啶-4-基)苯甲醯胺與2,2-

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

## 五、發明說明(72)

二甲基十四酸}：產率38.0%；熔點146-148°C；

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)\text{ppm}$ ：0.88(3H, t), 1.24-1.32(22H, m), 1.55(6H, s), 1.62-1.66(2H, m), 1.96-2.12(4H, m), 2.83-2.87(2H, m), 3.87-3.94(1H, m), 4.28(1H, s), 4.44(1H, t), 6.08(1H, d), 6.89-6.95(1H, t), 7.16-7.42(12H, m), 8.37(1H, d), 10.04(1H, s)。

實例 37

2-[N'-(2,6-二異丙基苯基)脲基]-N-(1-二苯甲基六氫吡啶-4-基)-苯甲醯胺

{2-胺基-N-(1-二苯甲基六氫吡啶-4-基)苯甲醯胺與2,6-二異丙基苯甲酸}：產率63.0%；熔點118°C； $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)\text{ppm}$ ：1.17(12H, d), 1.43-1.49(2H, m), 1.816(2H, m), 1.96-2.04(2H, m), 2.77-2.81(2H, m), 3.23-3.33(2H, m), 3.75(1H, m), 4.25(1H, s), 5.82-5.91(2H, m), 6.95(1H, t), 7.16-7.41(15H, m), 8.43(1H, d), 9.53-9.54(1H, m)。

實例 38

1-[2-(N'-正-庚基脲基)苯甲醯基]-4-二苯甲基高六氫吡啶

{1-(2-胺基苯甲醯基)-4-二苯甲基高六氫吡啶與正-辛酸}：產率82.0%；熔點125°C； $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)\text{ppm}$ ：0.88(3H, t), 1.29(8H, bs), 1.42-1.56(2H, s), 1.65-1.78(1H, m), 1.83-1.95(4H, m), 2.51-2.82(4H, m), 3.13-3.28(1H, m), 3.35-3.61(2H, m), 3.67-3.88(2H, m),

## 五、發明說明(73)

4.56(1H, d), 4.85-5.00(1H, m), 6.98(1H, dt), 7.09-7.49(12H, m), 7.82-8.16(2H, m)。

實例 39

1-[2-(N'-正-庚基脲基)苯甲醯基]-4-(10,11-二氫-5H-二苯并[a,d]環庚烯-5-基)六氫吡啶

{1-(2-胺基苯甲醯基)-4-(10,11-二氫-5H-二苯并[a,d]環庚烯-5-基)六氫吡啶與正-辛酸}: 產率39.0%; 熔點144°C;  $^1\text{H}(\text{CDCl}_3)\text{ppm}$ : 0.89(3H, t), 1.18-1.43(8H, m), 1.44-1.63(2H, m), 2.18-2.48(4H, m), 2.77-2.88(2H, m), 3.22(2H, q), 3.26-3.93(4H, m), 3.94-4.02(3H, m), 4.67(1H, t), 6.92(1H, t), 7.04-7.35(10H, m), 8.07(2H, t)。

實例 40

2-(N'-正-庚基脲基)-N-[3-(1-二苯甲基六氫吡啶-4-基)丙基]苯甲醯胺

{2-胺基-N-[3-(1-二苯甲基六氫吡啶-4-基)丙基]苯甲醯胺與正-辛酸}: 產率45.3%; 熔點123-124.5°C (AcOEt / 己烷);  $(\text{CDCl}_3)\text{ppm}$ : 0.88(3H, t), 1.14-1.40(13H, m), 1.45-1.66(6H, m), 1.81(2H, t), 2.87(2H, d), 3.24(1H, dt), 3.38(2H, dt), 4.22(1H, s), 4.60(1H, t), 6.24(1H, t), 6.93(1H, t), 7.13-7.32(7H, m), 7.34-7.44(5H, m), 8.40(1H, d), 10.28(1H, s)。

實例 41

N-(1-苄基六氫吡啶-4-基)-2-(N'-正-庚基脲基)苯甲醯胺

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

## 五、發明說明(74)

{2-胺基-N-(1-苄基六氫吡啶-4-基)苯甲醯胺與正-辛酸}：產率48.4%；熔點134°C；<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>) ppm：0.88(3H, t), 1.20-1.40(8H, m), 1.45-1.69(4H, d), 2.18(2H, t), 2.86(2H, d), 3.24(2H, q), 3.25(2H, s), 3.83-4.03(1H, m), 4.62(1H, t), 6.13(1H, d), 6.94(1H, dt), 7.24-7.43(7H, m), 8.40(1H, d), 10.26(1H, s)。

### 實例 42

N-(1-苄基六氫吡啶-4-基)-2-(N'-正-辛基脲基)苯甲醯胺

{2-胺基-N-(1-苄基六氫吡啶-4-基)苯甲醯胺與正-壬酸}：產率81.9%；熔點129°C；<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>) ppm：0.88(3H, t), 1.17-1.41(10H, m), 2.00(2H, d), 2.18(2H, t), 2.86(2H, d), 3.25(2H, q), 3.52(2H, s), 3.83-4.02(1H, m), 4.56(1H, t), 6.06(1H, d), 6.95(1H, dt), 7.24-7.45(7H, m), 8.42(1H, d), 10.29(1H, ,s)。

### 實例 43

N-[1-[2,6-二異丙基-4-(4-氟苯基)-5-(甲氧基甲基)吡啶-3-基]甲基六氫吡啶-4-基]-2-(N'-正-庚基脲基)苯甲醯胺

步驟1)：將10%Pd/C，於氮氣下添加至實例41中所獲得之N-(1-苄基六氫吡啶-4-基)-2-(N'-正-庚基脲基)苯甲醯胺(1.4克，3.1毫莫耳)與甲醇(25毫升)之溶液中。將混合物於50 psi氮壓力下振盪5小時，然後於氮氣下過濾。使濾液濃縮。殘留物於矽膠上藉管柱層析純化(50%甲醇與0.8%NH<sub>4</sub>OH，在二氯甲烷中)，而得N-(六氫吡啶-4-基)-2-(N'-正-庚基脲基)苯甲醯胺：48.4%；熔點159°C。

## 五、發明說明(75)

步驟2)：將N-(六氫吡啶-4-基)-2-(N'-正-庚基脲基)苯甲醯胺(0.96克，2.7毫莫耳)與NaBH<sub>3</sub>CN(0.17克，2.7毫莫耳)添加至2,6-二異丙基-4-(4-氟苯基)-3-甲醯基-5-甲氧基甲基吡啶(0.9克，2.7毫莫耳)與MeOH(30毫升)之溶液中。將混合物於室溫下攪拌72小時，然後於0°C下添加水，以二氯甲烷萃取，乾燥(MgSO<sub>4</sub>)及濃縮。將殘留物於矽膠上藉管柱層析純化(10至50%醋酸乙酯，於己烷中)，而得N-[1-[2,6-二異丙基-4-(4-氟苯基)-5-(甲氧基甲基)吡啶-3-基]甲基六氫吡啶-4-基]-2-(N'-正-庚基脲基)苯甲醯胺(0.65克，35.7%)：熔點123°C；<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>) ppm：0.88(3H, t), 1.17-1.46(22H, m), 1.49-1.66(2H, m), 1.80-2.00(4H, m), 2.57(2H, d), 3.09-3.53(9H, m), 3.68-3.89(1H, m), 3.49(2H, s), 4.53(1H, t), 5.98(1H, d), 6.93(1H, t), 7.05-7.24(4H, m), 7.33-7.48(2H, m), 8.41(1H, d), 10.30(1H, s)。

下列化合物(實例44)係以類似方式製備，但以N-(1-苄基六氫吡啶-4-基)-2-(N'-正-辛基脲基)苯甲醯胺，替代N-(1-苄基六氫吡啶-4-基)-2-(N'-正-庚基脲基)苯甲醯胺。

實例 44

N-[1-(2,6-二異丙基-4-(4-氟苯基)-5-(甲氧基甲基)吡啶-3-基]甲基六氫吡啶-4-基]-2-(N'-正-辛基脲基)苯甲醯胺  
產率34.1%；熔點132°C；<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>) ppm：0.88 (3H, t), 1.17-1.46(24H, m), 1.49-1.66(2H, m), 1.80-

## 五、發明說明(76)

2.00(4H, m), 2.57(2H, d), 3.09-3.55(9H, m), 3.68-3.89(1H, m), 3.49(2H, s), 4.53(1H, t), 5.98(1H, d), 6.93(1H, t), 7.05-7.24(4H, m), 7.33-7.48(2H, m), 8.41(1H, d), 10.30(1H, s)。

實例 45

2-(N'-正-庚基脛基)-N-(1-二苯甲基六氫吡啶-4-基)苯甲  
醯胺

將2-正-庚基胺基-4H-3,1-苯并吡啶-4-酮(3.0克, 10毫莫耳)與4-胺基-1-二苯甲基六氫吡啶(3.0克, 10毫莫耳)在甲苯(20毫升)中之混合物回流3小時, 然後濃縮。將殘留物於矽膠上藉管柱層析純化(20%醋酸乙酯, 在己烷中), 而得2-(N'-正-庚基脛基)-N-(1-二苯甲基六氫吡啶-4-基)苯甲醯胺, (2.3克, 40%): 熔點182°C; <sup>1</sup>H NMR(CDC1<sub>3</sub>)ppm: 0.87(3H, t), 1.27-1.30(8H, m), 1.47-1.67(4H, m), 1.95-2.12(4H, m), 2.84(2H, d), 3.24(2H, q), 3.90-3.94(1H, m), 4.26(1H, s), 4.56(1H, t), 6.09(1H, d), 6.92-6.98(1H, m), 7.16-7.44(12H, m), 8.41(1H, d), 10.26(1H, s)。

下列化合物(實例46至53)係以類似方式, 製自2-正-庚基胺基-4H-3,1-苯并吡啶-4-酮及其他經適當取代之胺類, 其係描述於括弧中: {}, 位在此等化合物之標題後。

實例 46

N-(3,5-二-第三-丁基-4-羥苯基)-2-(N'-正-庚基脛基)苯  
甲醯胺

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

## 五、發明說明(77)

{4-胺基-2,6-第三-丁基酚}: 產率22.0%; 熔點211-214°C;  $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)\text{ppm}$ : 0.86(3H, d), 1.27-1.51(28H, m), 3.16-3.23(2H, q), 5.34(1H, s), 5.60(1H, s), 6.97(1H, d), 7.00-7.45(4H, m), 7.64(1H, d), 8.34(1H, d), 9.17(1H, s), 9.84(1H, s)。

實例 47N-(4-正-庚基苯基)-2-(N'-正-庚基脲基)苯甲醯胺

{4-正-庚基苯胺}: 產率40.0%; 熔點155-157°C;  $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)\text{ppm}$ : 0.85-0.94(6H, d), 1.28-1.32(20H, m), 2.61(2H, t), 3.25(2H, q), 4.61(1H, s), 6.94-7.03(1H, m), 7.19-7.65(6H, m), 8.00(1H, s), 8.40(1H, d), 10.01(1H, s)。

實例 48N-(2-溴基-6,11-二氫二苯并[b,e]氧七園烯-11-基)甲基-2-(N'-正-庚基脲基)苯甲醯胺

{11-胺基甲基-2-溴基-6,11-二氫二苯并[b,e]氧七園烯}: 產率60.0%; 熔點71-76°C;  $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)\text{ppm}$ : 0.88(3H, t), 1.32-1.62(8H, m), 3.23-3.30(2H, m), 4.77與5.69(2H, q), 6.39(1H, s), 6.90-7.43(10H, m), 8.40(1H, d), 10.21(1H, d)。

實例 49N-[1-[2-(4,5-二苯基咪唑-2-基)硫乙基]六氫吡啶-4-基]-2-(N'-正-庚基脲基)苯甲醯胺

{2-[2-(4-胺基六氫吡啶-1-基)乙基]硫基-4,5-二苯基

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

## 五、發明說明(78)

咪唑}：產率45.6%；熔點160-161°C；<sup>1</sup>H NMR(CDC1<sub>3</sub>)ppm  
：0.88(3H, t), 1.08(3H, ddd), 1.28-1.31(8H, m),  
1.51-1.56(2H, m), 1.80(2H, d), 2.16(2H, t), 2.93(  
2H, t), 3.08-3.04(4H, m), 3.24(2H, dt), 3.80(1H, m  
) , 4.63(1H, t), 5.27(1H, d), 7.02-7.54(13H, m),  
8.43(1H, d), 10.10(1H, s)。

實例 50

N-(3,3-二苯基丙基)-2(N'-正-庚基脲基)苯甲醯胺

{3,3-二苯基丙胺}：產率60.0%；熔點118°C；<sup>1</sup>H NMR  
(CDC1<sub>3</sub>)ppm：0.88(3H, t), 1.06-1.72(10H, b), 2.38(  
2H, q), 3.00-3.60(4H, m), 4.00(1H, t), 4.60(1H, t)  
, 6.13(1H, b), 6.64-7.52(13H, m), 8.73(1H, d),  
10.28(1H, s)。

實例 51

N-[1-(2-溴基-6,11-二氫二苯并[b,e]氧七園烯-11-基)六  
氫吡啶-4-基]-2-(N'-正-庚基脲基)苯甲醯胺

{11-(4-胺基六氫吡啶-1-基)-2-溴基-6,11-二氫二苯并  
[b,e]氧七園烯}：產率54.1%；熔點198-199°C；<sup>1</sup>H NMR(  
CDC1<sub>3</sub>)ppm：0.82-0.93(3H, m), 1.27-1.64(12H, m),  
1.93-1.95(2H, m), 2.12(2H, q), 2.70(1H, d), 2.87(  
1H, d), 3.24(2H, q), 3.90-4.00(2H, m), 4.57(2H, t)  
, 6.03(1H, d), 6.77-6.96(4H, m), 7.09-7.45(9H, m),  
8.40(1H, d), 10.26(1H, s)。

實例 52

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂



## 五、發明說明(79)

N-[2-(4,5-二苯基咪唑-2-基)硫乙基]-2-(N'-正-庚基脲基)苯甲醯胺

{2-(2-胺基乙硫基)-4,5-二苯基咪唑}: 產率 35.9%; 熔點 285-288°C; <sup>1</sup>H NMR(CDC1<sub>3</sub>)ppm: 0.97(3H, t), 1.17-1.86(10H, m), 3.24-3.31(2H, m), 3.43(2H, t), 3.86-3.92(2H, m), 4.62-4.66(1H, m), 6.36(1H, t), 7.18-7.70(13H, m), 8.36(1H, d), 8.71-8.74(1H, m), 10.53(1H, s)。

實例 53N-[2-(4,5-二苯基咪唑-1-基)乙基]-2-(N'-正-庚基脲基)苯甲醯胺

{1-(2-胺基苯甲醯基)-4-二苯基六氫吡啶}: 產率 86.0%; 熔點 169.7°C; <sup>1</sup>H NMR(CDC1<sub>3</sub>)ppm: 0.89(3H, t), 1.18-1.59(10H, m), 3.20-3.7(2H, dt), 3.45-3.51(2H, dt), 4.06(2H, t), 5.09-5.15(1H, m), 6.45(1H, t), 6.88-6.93(1H, m), 7.15-7.46(12H, m), 7.59(1H, s), 8.45(1H, d), 9.69-9.70(1H, m)。

實例 542-(N'-正-庚基脲基)-N-(1-二苯基六氫吡啶-3-基)苯甲醯胺

步驟1): 將實例34中所獲得之2-(N'-正-庚基脲基)-N-(吡啶-3-基)苯甲醯胺(5.0克, 14毫莫耳)與PtO<sub>2</sub>在醋酸(70毫升)中之混合物, 於40°C及氫大氣(50 psi)下攪拌17小時, 然後過濾。將濾液以30%NaOH溶液中中和, 以醋酸乙酯

## 五、發明說明(80)

萃取並以飽和 $\text{NaHCO}_3$ 溶液洗滌。使有機層乾燥( $\text{MgSO}_4$ )及濃縮。將殘留物於矽膠上藉管柱層析純化(20%甲醇與0.8% $\text{NH}_4\text{OH}$ ，在二氯甲烷中)，而得2-(N'-正-庚基脲基)-N-(六氫吡啶-3-基)苯甲醯胺(83.8%)：熔點 $165^\circ\text{C}$ 。

步驟2)：將溴基二苯甲烷(1.4克，5.6毫莫耳)添加至2-(N'-正-庚基脲基)-N-(六氫吡啶-3-基)苯甲醯胺(1.0克，2.8毫莫耳)、 $\text{K}_2\text{CO}_3$ (0.4克，2.9毫莫耳)及DMSO(5毫升)在 $0^\circ\text{C}$ 下之溶液中。將混合物回流18小時，倒入1% $\text{NaHCO}_3$ 溶液中，以醋酸乙酯萃取及以1% $\text{NaHCO}_3$ 溶液洗滌。使有機層乾燥( $\text{MgSO}_4$ )及濃縮。殘留物於矽膠上藉管柱層析純化(25%至50%醋酸乙酯，在己烷中)，而得2-(N'-正-庚基脲基)-N-(1-二苯甲基六氫吡啶-3-基)苯甲醯胺(0.3克，20.5%)：熔點 $112^\circ\text{C}$ ， $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)\text{ppm}$ ：0.88(3H, t), 1.23-1.35(8H, m), 1.47-1.85(6H, m), 2.05-2.20(1H, m), 2.35-2.49(1H, m), 2.57-2.80(2H, m), 3.24(2H, q), 4.12-4.23(1H, m), 4.35(1H, s), 4.57-4.65(1H, m), 6.90-7.55(14H, m), 8.48(1H, d), 10.37(1H, s)。

實例 552-(N'-正-庚基脲基)-5-胺基-N-(1-二苯甲基六氫吡啶-4-基)苯甲醯胺

以類似實例54步驟1)之方式，但以2-(N'-正-庚基脲基)-5-硝基-N-(1-二苯甲基六氫吡啶-4-基)苯甲醯胺，替代2-(N'-正-庚基脲基)-N-(吡啶-3-基)苯甲醯胺，製備2-(N'-正-庚基脲基)-5-胺基-N-(1-二苯甲基-六氫吡啶-4-基)苯

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

## 五、發明說明(81)

甲醯胺：產率84.0%；熔點190-192°C；<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>)ppm：0.84(3H, t), 1.26(8H, m), 1.53(8H, m), 1.92-2.11(4H, m), 2.82(2H, m), 3.19(2H, td), 3.55(2H, m), 3.91(1H, s), 4.27(1H, s), 4.46(1H, m), 6.08(1H, d), 6.71(1H, d), 6.78(1H, dd), 7.15-7.41(10H, m), 8.00(1H, d), 9.27(1H, s)。

實例 56

2-(N'-正-庚基脲基)-5-甲基磺醯基胺基-N-(1-二苯甲基六氫吡啶-4-基)苯甲醯胺

將氯化甲烷磺醯(0.05毫升, 0.65毫莫耳), 逐滴添加至三乙胺(0.09毫升, 0.6毫莫耳)、2-(N'-正-庚基脲基)-5-胺基-N-(1-二苯甲基六氫吡啶-4-基)苯甲醯胺(0.32克, 0.59毫莫耳)及二氯甲烷(15毫升)在0°C下之溶液中。將混合物攪拌24小時, 然後濃縮。將殘留物於矽膠上藉管柱層析純化(50%醋酸乙酯, 在環己烷中), 而得2-(N'-正-庚基脲基)-5-甲基磺醯基胺基-N-(1-二苯甲基六氫吡啶-4-基)苯甲醯胺(0.29克, 79.0%)：熔點180-182°C；<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>)ppm：0.85(3H, t), 1.28(4H, m), 1.57(6H, m), 2.00(4H, m), 2.85(2H, m), 2.95(3H, s), 3.12(2H, td), 3.90(1H, m), 4.29(1H, s), 4.63(1H, m), 6.22(1H, d), 6.46(1H, d), 7.15-7.41(12H, m), 8.36(1H, d), 10.17(1H, s)。

實例 57

2-(N'-正-庚基脲基)-5-乙醯胺基-N-(1-二苯甲基六氫吡

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

## 五、發明說明(82)

啉-4-基)苯甲醯胺

將三乙胺(0.098毫升, 0.65毫莫耳)與醋酐(0.067 毫升, 0.07毫莫耳), 在室溫下添加至2-(N'-正-庚基脲基)-5-胺基-N-(1-二苯甲基六氫吡啶-4-基)-苯甲醯胺(0.32克, 0.59毫莫耳)與二氯甲烷(3毫升)之溶液中。將混合物攪拌24小時, 然後濃縮。將殘留物於矽膠上藉管柱層析純化(50%醋酸乙酯, 在環己烷中), 而得2-(N'-正-庚基脲基)-5-乙醯胺基-N-(1-二苯甲基六氫吡啶-4-基)苯甲醯胺(0.33克, 96.0%): 熔點113-115°C,  $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)\text{ppm}$ : 0.86(3H, t), 1.27(8H, m), 1.49-1.69(4H, m), 1.92-2.08(4H, m), 2.17(3H, s), 2.85(2H, m), 3.22(2H, q), 3.90(1H, m), 4.28(1H, s), 4.57(1H, t), 6.40(1H, d), 7.03(1H, dd), 7.15-7.40(11H, m), 8.06(1H, d), 8.30(1H, d), 10.10(1H, s)。

實例 582-(N'-正-庚基脲基)-5-(N'-正-丁基脲基)-N-(1-二苯甲基六氫吡啶-4-基)苯甲醯胺

以類似實例28之方式, 將2-(N'-正-庚基脲基)-5-(N'-正-丁基脲基)-N-(1-二苯甲基六氫吡啶-4-基)苯甲醯胺, 製自正-戊酸與2-(N'-正-庚基脲基)-5-胺基-N-(1-二苯甲基六氫吡啶-4-基)苯甲醯胺: 產率79.0%; 熔點209-211°C;  $^1\text{H NMR}(\text{DMSO}-d_6)\text{ppm}$ : 0.83(3H, t), 0.89(3H, t), 3.77(1H, m), 4.29(1H, s), 6.08(1H, t), 7.00(1H, bs), 7.15-7.40(1H, m), 7.91(1H, d), 8.30(1H, s), 8.41

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

## 五、發明說明(83)

(1H, d), 9.06(1H, d)。

實例 59

2-[N'-(2-二-正-丁基胺基乙基)脲基]-N-(1-二苯甲基六氫吡啶-4-基)苯甲醯胺

於實例25中所獲得之1,2-[N'-(2-胺基乙基)脲基]-N-(1-二苯甲基六氫吡啶-4-基)-苯甲醯胺(0.33克, 0.7毫莫耳)、N-丁醛(0.13毫升, 1.44毫莫耳)及甲醇(5 毫升)之溶液中, 於攪拌下分次添加NaBH<sub>3</sub>CN(0.32克, 5.1毫莫耳), 並藉由添加醋酸, 調整pH值為6。然後, 將反應混合物於室溫下攪拌2小時。添加數滴濃HCl, 以使過量之還原劑分解。使混合物濃縮。使殘留物溶解於二氯甲烷中, 然後使用10%NaOH溶液鹼化至pH值10, 並以二氯甲烷萃取。使有機層乾燥(MgSO<sub>4</sub>)及濃縮。將殘留物於矽膠上藉管柱層析純化(醋酸乙酯), 而得2-[N'-(2-二-正-丁基胺基乙基)脲基]-N-(1-二苯甲基六氫吡啶-4-基)苯甲醯胺(0.15克, 35.0%) : 熔點159-161°C ; <sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>)ppm : 0.89(6H, t), 2.10(4H, m), 2.48(4H, t), 2.64(2H, m), 3.84(2H, m), 3.31(2H, q), 3.95(1H, m), 4.28(1H, s), 5.30(1H, bs), 6.06(1H, d), 6.96(1H, t), 7.15-7.44(12H, m), 8.34(1H, d), 10.20(1H, s)。

實例 60

2-[N'-(2-正-丁基胺基乙基)脲基]-N-[(1-二苯甲基六氫吡啶-4-基)甲基]苯甲醯胺

在按實例26中所述而獲得之2-[N'-(2-胺基乙基)脲基]-

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

## 五、發明說明(84)

N-[(1-二苯甲基六氫吡啶-4-基)-甲基]苯甲醯胺(500毫克, 1.0毫莫耳)與N-丁醛(88微升, 1.1毫莫耳)之溶液中, 於室溫下添加醋酸(59微升), 及在數分鐘後添加三醋酸硼氫化鈉(305毫克, 1.4毫莫耳)。於12小時後, 藉10%NaHCO<sub>3</sub>溶液(10毫升)使過量之三醋酸硼氫化鈉分解, 並將混合物以醋酸乙酯萃取。將有機層乾燥(MgSO<sub>4</sub>)及濃縮。將殘留物於矽膠上藉急驟式管柱層析純化(AcOEt 90 / MeOH 10 / NH<sub>4</sub>OH 1), 而得2-[N'-(2-正-丁基胺基乙基)脲基]-N-[(1-二苯甲基六氫吡啶-4-基)甲基]苯甲醯胺(110毫克, 20%) : 熔點148-150°C ; <sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>)ppm : 0.91(3H, t), 1.28-1.61(9H, m), 1.7(2H, t), 2.35(1H, bs), 2.61(2H, t), 2.78(2H, t), 2.88-2.92(2H, m), 3.27-3.38(4H, m), 4.24(1H, s), 5.37(1H, bt), 6.39(1H, bt), 6.92(1H, t), 7.13-7.40(12H, m), 8.35(1H, d), 10.19(1H, s)。

下列化合物(實例61)係以類似方式製成, 但以丙酮替代正-丁醛。

實例 61

2-[N'-(2-異丙胺基乙基)脲基]-N-[(1-二苯甲基六氫吡啶-4-基)甲基]-苯甲醯胺

產率59.0% ; <sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>)ppm : 1.06(6H, d), 1.35-1.88(8H, m), 2.75-2.93(2H, 1H, 2H, m, h, t), 2.93-3.37(4H, m), 4.24(1H, s), 5.20(1H, bt), 6.31(1H, bt), 6.94(1H, t), 7.14-7.43(12H, m), 8.37(1H, d),

## 五、發明說明(85)

10.23(1H, s)。

## 實例 62

2-(N'-正-丁基脲基)-5-二乙胺基-N-[(1-二苯甲基六氫吡啶-4-基)甲基]苯甲醯胺

步驟1)：於5-氟-2-硝基-N-[(1-二苯甲基六氫吡啶-4-基)甲基]苯甲醯胺(根據製備24製成)(2.1克，4.68毫莫耳)與DMF(30毫升)之溶液中，添加二乙胺(1.46毫升，14.06毫莫耳)。將此溶液回流過夜，並在減壓下蒸發而得5-二乙胺基-2-硝基-N-[(1-二苯甲基六氫吡啶-4-基)甲基]苯甲醯胺(2.28克，97.5%)：熔點167-168°C。

步驟2)：於5-二乙胺基-2-硝基-N-[(1-二苯甲基六氫吡啶-4-基)甲基]苯甲醯胺(1.0克，1.99毫莫耳)之溶液中，添加PtO<sub>2</sub>(30毫克)。將此溶液在H<sub>2</sub>大氣(3公斤/平方公分)下攪拌3小時。過濾觸媒並將濾液蒸發而得2-胺基-5-二乙胺基-N-[(1-二苯甲基六氫吡啶-4-基)甲基]苯甲醯胺，930毫克(100%)：熔點161-163°C。

步驟3)：於2-胺基-5-二乙胺基-N-[(1-二苯甲基六氫吡啶-4-基)甲基]苯甲醯胺(593毫克，1.259毫莫耳)與CHCl<sub>3</sub>(20毫升)之溶液中，添加異氰酸正-丁酯(374毫克，3.779毫莫耳)。將此溶液回流過夜，並蒸發。殘留物於矽膠上藉管柱層析純化而得5-二乙胺基-2-(N'-正-丁基脲基)-N-[(1-二苯甲基六氫吡啶-4-基)甲基]苯甲醯胺，366毫克(51%)：熔點158-160°C；

<sup>1</sup>H NMR(CDC1<sub>3</sub>)ppm：0.90(3H, t), 1.12(6H, t), 1.35-

## 五、發明說明(86)

1.64(9H, m), 1.84(2H, t), 2.90(2H, d), 3.19-3.31(8H, m), 4.24(1H, s), 4.47(1H, bt), 6.38(1H, bt), 6.75-6.82(2H, m), 7.16-7.40(10H, m), 7.87(1H, d), 8.66(1H, s)。

以類似實例62之方式，但在步驟1)中使用其他胺類(二甲胺、二-正-丙胺、二-正-丁胺、四氫吡咯、六氫吡啶、嗎福啉、咪唑、吡唑)、金屬烷氧化物(甲醇鈉、乙醇鈉、環丙基甲醇鈉)、金屬硫代烷氧化物(硫代甲醇鈉、硫代乙醇鈉)，替代二乙胺，於步驟2)中使用PtO<sub>2</sub>、阮尼-Ni作為觸媒，或使用Fe粉末/HCl，並於步驟3)中使用異氰酸正-丁酯或異氰酸正-丙酯，製備實例63至78中所述之化合物。

### 實例 63

2-(N'-正-丁基脲基)-5-二甲胺基-N-[(1-二苯甲基六氫吡啶-4-基)甲基]-苯甲醯胺

{二甲胺，異氰酸正-丁酯}：熔點201-203°C；<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>)ppm：0.90(3H, t), 1.29-1.84(12H, m), 2.89(6H, s), 3.18(2H, q), 3.28(2H, t), 4.24(1H, s), 4.62(1H, bt), 6.46(1H, bt), 6.73-6.82(2H, m), 7.14-7.41(11H, m), 7.86(1H, d), 8.82(1H, s)。

### 實例 64

2-(N'-正-丁基脲基)-5-(咪唑-1-基)-N-[(1-二苯甲基六氫吡啶-4-基)甲基]-苯甲醯胺

{咪唑，異氰酸正-丁酯}：熔點197-199°C；  
<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>)ppm：0.92(3H, t), 1.33-1.87(11H, m),

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂



## 五、發明說明(87)

2.84(2H, m), 3.17-3.28(4H, m), 4.23(1H, s), 6.18(1H, bs), 7.12-7.40(13H, m), 7.73(1H, d), 7.93(1H, s), 8.32(1H, bt), 8.50(1H, d), 10.33(1H, s)。

實例 65

2-(N'-正-丁基脲基)-5-(四氫吡咯-1-基)-N-[(1-二苯甲基六氫吡啶-4-基)甲基]-苯甲醯胺

{四氫吡咯，異氰酸正-丁酯}：熔點200-202°C；<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>)ppm：0.90(3H, t), 1.21-1.88(9H, m), 1.99(4H, m), 2.90(2H, m), 3.15-3.32(8H, m), 4.24(1H, s), 4.88(1H, bt), 6.47(1H, bt), 6.55(1H, d), 6.64(1H, dd), 7.13-7.40(10H, m), 7.85(1H, d), 8.63(1H, bs)。

實例 66

5-二甲胺基-2-(N'-正-丙基脲基)-N-1(1-二苯甲基六氫吡啶-4-基)甲基]-苯甲醯胺

{二甲胺，異氰酸正-丙酯}：熔點 199-201°C；<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>)ppm：0.91(3H, t), 1.25-1.90(9H, m), 2.9(8H, s+m), 3.17(2H, q), 3.31(2H, t), 4.25(1H, s), 4.51(1H, bt), 6.35(1H, bt), 6.74(1H, d), 6.85(1H, dd), 7.14-7.41(10H, m), 7.97(1H, d), 8.93(1H, bs)。

實例 67

2-(N'-丁基脲基)-5-甲氧基-N-[(1-二苯甲基六氫吡啶-4-基)甲基]-苯甲醯胺

{甲醇鈉，異氰酸正-丁酯}：熔點 206-208°C；<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>)ppm：0.92(3H, t), 1.34-1.89(11H, m), 2.91(2H

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

## 五、發明說明(88)

, m), 3.23(2H, q), 3.33(2H, t), 3.78(3H, s), 4.24(1H, s), 4.49(1H, bt), 6.22(1H, bt), 6.89(1H, d), 6.99(1H, dd), 7.14-7.40(10H, m), 8.22(1H, d), 9.61(1H, s)。

### 實例 68

2-(N'-正-丁基脲基)-5-乙氧基-N-[(1-二苯甲基六氫吡啶-4-基)甲基]苯甲醯胺

{乙醇鈉，異氰酸正-丁酯}：熔點 191-193°C；<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>)ppm：0.85(3H, t), 1.19-1.81(14H, m), 2.83(2H, d), 3.12-3.25(4H, m), 3.92(2H, q), 4.17(1H, s), 4.45(1H, .t), 6.21(1H, t), 6.82(1H, d), 6.90(1H, dd), 7.07-7.34(10H, m), 8.12(1H, d), 9.54(1H, s)。

### 實例 69

2-(N'-正-丁基脲基)-5-環丙基甲氧基-N-[(1-二苯甲基六氫吡啶-4-基)甲基]-苯甲醯胺

{環丙基甲醇鈉，異氰酸正-丁酯}：熔點 190-192°C；<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>)ppm：0.33(2H, m), 0.62(2H, m), 0.91(3H, t), 1.23-1.69(9H, m), 1.83(3H, m), 2.90(2H, m), 3.17-3.30(4H, m), 3.75(2H, m), 4.24(1H, s), 4.60(1H, bt), 6.35(1H, bt), 6.96(2H, m), 7.13-7.41(10H, m), 8.16(1H, d), 9.55(1H, s)。

### 實例 70

2-(N'-正-丁基脲基)-5-(嗎福啉-4-基)-N-[(1-二苯甲基六氫吡啶-4-基)甲基]-苯甲醯胺

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

## 五、發明說明(89)

{嗎福啉，異氰酸正-丁酯}：熔點 208-210°C；<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>)ppm：0.91(3H, t), 1.31-1.88(11H, m), 2.90(2H, m), 3.06(4H, m), 3.19(2H, m), 3.30(2H, m), 3.84(4H, m), 4.25(1H, s), 4.58(1H, bt), 6.36(1H, bt), 6.88(1H, d), 7.00(1H, dd), 7.14-7.40(10H, m), 8.13(1H, d), 9.41(1H, s)。

實例 71

5-(嗎福啉-4-基)-2-(N'-正-丙基脲基)-N-[(1-二苯甲基六氫吡啶-4-基)甲基]苯甲醯胺

{嗎福啉，異氰酸正-丙酯}：熔點 215-217°C；<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>)ppm：0.92(3H, t), 1.34-1.88(9H, m), 2.90(2H, m), 3.06(4H, m), 3.18(2H, m), 3.30(2H, m), 3.84(4H, m), 4.24(1H, s), 4.59(1H, bt), 6.34(1H, bt), 6.88(1H, d), 7.01(1H, dd), 7.14-7.40(10H, m), 8.13(1H, d), 9.42(1H, s)。

實例 72

5-甲硫基-2-(N'-正-丙基脲基)-N-[(1-二苯甲基六氫吡啶-4-基)甲基]苯甲醯胺

{硫代甲醇鈉，異氰酸正-丙酯}：熔點 196-198°C；<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>) ppm：0.94(3H, t), 1.36-1.70(7H, m), 1.89(2H, t), 2.45(3H, s), 2.72(2H, d), 3.20(2H, q), 3.30(2H, t), 4.25(1H, s), 4.63(1H, bt), 6.31(1H, bt), 7.17-7.41(12H, m), 8.34(1H, d), 10.07(1H, s)。

實例 73

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

## 五、發明說明(90)

2-(N'-正-丁基脲基)-5-甲硫基-N-[(1-二苯甲基六氫吡啶-4-基)甲基]苯甲醯胺

{硫代甲醇鈉，異氰酸正-丁酯}：熔點206-208°C；

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$  ppm: 0.92(3H, t), 1.30-1.89(11H, m), 2.44(3H, s), 2.91(2H, m), 3.20-3.32(4H, m), 4.25(1H, s), 4.62(1H, bt), 6.32(1H, bt), 7.14-7.40(12H, m), 7.91(1H, d), 8.33(1H, d), 10.05(1H, s)。

實例 742-(N'-正-丁基脲基)-5-乙硫基-N-[(1-二苯甲基六氫吡啶-4-基)甲基]苯甲醯胺

{硫代乙醇鈉，異氰酸正-丁酯}：熔點159-160°C；

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$  ppm: 0.92(3H, t), 1.24(3H, t), 1.30-1.76(14H, m), 1.85(2H, t), 2.81-2.94(4H, m), 3.21-3.33(4H, m), 4.25(1H, s), 4.61(1H, bt), 6.28(1H, bt), 7.14-7.45(12H, m), 8.37(1H, d), 10.19(1H, s)。

實例 752-(N'-正-丁基脲基)-5-(二-正-丙基)胺基-N-[(二苯甲基六氫吡啶-4-基)甲基]-苯甲醯胺

{二-正-丙胺，異氰酸正-丁酯}：熔點171.5-172.5°C；

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$  ppm: 0.90(9H, t), 1.28-1.65(11H, m), 1.83(2H, t), 2.90(2H, d), 3.16-3.32(8H, m), 4.24(1H, s), 4.55(1H, bt), 6.47(1H, bt), 6.70-6.75(2H, m), 7.13-7.40(12H, m), 7.76(1H, d), 8.48(1H, s)。

實例 76

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明(91)

5-(二-正-丁基)胺基-2-(N'-正-丁基脲基)-N-[(1-二苯甲  
基六氫吡啶-4-基)甲基]-苯甲醯胺

{二-正-丁胺，異氰酸正-丁酯}：熔點181.5-182.5°C；  
<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>)ppm：0.86-0.94(9H, m), 1.27-1.87(17H, m), 2.89(2H, d), 3.13-3.30(8H, m), 4.23(1H, s), 4.64(1H, bt), 6.54(1H, bt), 6.67-6.72(2H, m), 7.13-7.40(12H, m), 7.73(1H, d), 8.49(1H, s)。

實例 77

(a) 2-(N'-正-丁基脲基)-5-羥基-N-[(1-二苯甲基六氫吡  
啶-4-基)甲基]苯甲醯胺與

(b) 5-正-丁基胺甲醯氧基-2-(N'-正-丁基脲基)-N-[(1-  
二苯甲基六氫吡啶-4-基)甲基]苯甲醯胺

{2-胺基-5-羥基-N-[(1-二苯甲基六氫吡啶-4-基)甲基]-  
苯甲醯胺與異氰酸正-丁酯}：個別為熔點197-199°C；  
<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>)ppm：0.90(3H, t), 1.20-1.90(11H, m), 2.88(2H, m), 3.18(2H, td), 3.25(2H, dd), 4.23(1H, s), 5.31(1H, bs), 6.88(1H, dd), 6.97(1H, d), 7.10-7.41(11H, m), 7.95(1H, d), 8.66(1H, s), 9.40(1H, s)；及

熔點 153-155°C；<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>) ppm：0.90(6H, t), 1.30-1.85(15H, m), 2.86(2H, m), 3.21(6H, m), 4.21(1H, s), 4.63(1H, bs), 5.02(1H, bs), 6.54(1H, bs), 7.00-7.40(12H, m), 8.34(1H, d), 10.01(1H, s)。

實例 78

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

## 五、發明說明(92)

2-(N'-正-丁基脲基)-4-氯-N-[(1-二苯甲基六氫吡啶-4-基)甲基]苯甲醯胺

{2-胺基-4-氯-N-[(1-二苯甲基六氫吡啶-4-基)甲基]苯甲醯胺與異氰酸正-丁酯}: 熔點195-197°C; <sup>1</sup>H NMR(CDC1<sub>3</sub>)ppm: 0.93(3H, t), 1.30-1.90(11H, m), 2.91(2H, m), 3.24(2H, td), 3.31(2H, dd), 4.25(1H, s), 4.67(1H, bs), 6.36(1H, bs), 6.87(1H, dd), 7.14-7.41(11H, m), 8.51(1H, d), 10.38(1H, s)。

以類似實例62之方式，但使用實例1之方法，替代步驟3)，製備下列實例79至105之化合物。

實例 792-(N'-正-庚基脲基)-5-(咪唑-1-基)-N-[(1-二苯甲基六氫吡啶-4-基)甲基]-苯甲醯胺

{2-胺基-5-(咪唑-1-基)-N-[(1-二苯甲基六氫吡啶-4-基)甲基]苯甲醯胺與正-庚胺}: 熔點 183-185°C; <sup>1</sup>H NMR(CDC1<sub>3</sub>)ppm: 0.88(3H, t), 1.24-1.86(17H, m), 2.89(2H, m), 3.21(2H, q), 3.34(2H, m), 4.22(1H, s), 4.97(1H, t), 7.00(1H, s), 7.07-7.40(13H, m), 7.55(1H, d), 8.48(1H, d), 8.74(1H, t), 10.55(1H, s)。

實例 802-(N'-正-癸基脲基)-5-二甲胺基-N-[(1-二苯甲基六氫吡啶-4-基)甲基]-苯甲醯胺

{2-胺基-5-二甲胺基-N-[(1-二苯甲基六氫吡啶-4-基)甲基]苯甲醯胺與正-癸胺}: 熔點145-147°C;

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

## 五、發明說明(93)

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$  ppm: 0.88(3H, t), 1.26-1.86(27H, m), 2.87(6H, s), 3.14(2H, q), 3.26(2H, t), 4.23(1H, s), 4.76(1H, bt), 6.73-6.78(2H, m), 7.13-7.40(11H, m), 7.77(1H, d), 8.72(1H, s)。

實例 81

2-(N'-正-庚基脲基)-5-甲氧基-N-[(1-二苯甲基六氫吡啶-4-基)甲基]苯甲醯胺

{2-胺基-5-甲氧基-N-[(1-二苯甲基六氫吡啶-4-基)甲基]-苯甲醯胺與正-庚胺}: 熔點189-191°C;  $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$  ppm: 0.88(3H, t), 1.29-1.88(17H, m), 2.90(2H, m), 3.23(2H, q), 3.30(2H, t), 3.78(3H, s), 4.25(1H, s), 4.52(1H, bt), 6.27(1H, bt), 6.90(1H, d), 6.98(1H, dd), 7.14-7.40(10H, m), 9.21(1H, d), 9.61(1H, s)。

實例 82

2-(N'-正-庚基脲基)-5-(嗎福啉-4-基)-N-[(1-二苯甲基六氫吡啶-4-基)甲基]苯甲醯胺

{2-胺基-5-(嗎福啉-4-基)-N-[(1-二苯甲基六氫吡啶-4-基)-甲基]苯甲醯胺與正-庚胺}: 熔點153-155°C;  $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$  ppm: 0.88(3H, t), 1.28-1.88(17H, m), 2.91(2H, m), 3.06(4H, t), 3.20(2H, q), 3.30(2H, t), 3.84(4H, t), 4.24(1H, s), 4.56(1H, bt), 6.35(1H, bt), 6.89(1H, d), 7.01(1H, dd), 7.14-7.40(10H, m), 8.15(1H, d), 9.45(1H, s)。

## 五、發明說明(94)

實例 83

2-(N'-正-庚基脲基)-5-(六氫吡啶-1-基)-N-[(1-二苯甲基六氫吡啶-4-基)甲基]苯甲醯胺

{2-胺基-5-(六氫吡啶-1-基)-N-[(1-二苯甲基六氫吡啶-4-基)甲基]苯甲醯胺與正-庚胺}: 熔點166-168°C; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) ppm: 0.88(3H, t), 1.28-1.89(23H, m), 2.90(2H, m), 3.04(2H, q), 3.23(2H, q), 3.30(2H, t), 4.24(1H, s), 4.48(1H, bt), 6.25(1H, bt), 6.93(1H, d), 7.05(1H, dd), 7.14-7.40(10H, m), 8.12(1H, d), 9.51(1H, s)。

實例 84

2-(N'-正-庚基脲基)-5-(吡啶-1-基)-N-[(1-二苯甲基六氫吡啶-4-基)甲基]-苯甲醯胺

{2-胺基-5-(吡啶-1-基)-N-[(1-二苯甲基六氫吡啶-4-基)甲基]苯甲醯胺與正-庚胺}: 熔點176-178°C; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) ppm: 0.88(3H, t), 1.28-1.87(17H, m), 2.96(2H, m), 3.24(2H, q), 3.34(2H, t), 4.26(1H, s), 4.70(1H, bs), 6.46(1H, dd), 6.66(1H, bs), 7.14-7.42(10H, m), 7.56(1H, dd), 7.69(1H, d), 7.88(2H, m), 8.53(1H, d), 10.28(1H, s)。

實例 85

2-(N'-正-庚基脲基)-5-(四氫吡咯-1-基)-N-[(1-二苯甲基六氫吡啶-4-基)甲基]-苯甲醯胺

{2-胺基-5-(四氫吡咯-1-基)-N-[(1-二苯甲基六氫吡啶

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂



## 五、發明說明(95)

-4-基)甲基]苯甲醯胺與正-庚胺}：熔點182-184°C；

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$  ppm：0.88(3H, t), 1.27-1.98(21H, m), 2.90(2H, m), 3.13-3.29(8H, m), 4.23(1H, s), 4.55(1H, bt), 6.55-6.63(3H, m), 7.13-7.40(10H, m), 7.80(1H, d), 8.57(1H, bs)。

實例 86

5-乙氧基-2-(N'-正-庚基脲基)-N-[(1-二苯甲基六氫吡啶-4-基)甲基]苯甲醯胺

{2-胺基-5-乙氧基-N-[(1-二苯甲基六氫吡啶-4-基)甲基]苯甲醯胺與正-庚胺}：熔點188-189°C； $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$  ppm：0.88(3H, t), 1.28-1.88(20H, m), 2.90(2H, d), 3.20(2H, q), 3.29(2H, t), 3.99(2H, q), 4.24(1H, s), 4.51(1H, t), 6.29(1H, t), 6.89(1H, d), 6.97(1H, dd), 7.14-7.41(10H, m), 8.19(1H, d), 9.62(1H, s)。

實例 87

5-二乙胺基-2-(N'-正-庚基脲基)-N-[(1-二苯甲基六氫吡啶-4-基)甲基]-苯甲醯胺

{2-胺基-5-二乙胺基-N-[(1-二苯甲基六氫吡啶-4-基)甲基]苯甲醯胺與正-庚胺}：熔點149-151°C； $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$  ppm：0.86(3H, t), 1.00-1.80(23H, m), 2.83(2H, m), 3.17(8H, m), 4.17(1H, s), 4.40(1H, bs), 6.30(1H, bs), 6.72(2H, m), 7.10-7.40(10H, m), 7.81(1H, d), 8.60(1H, bs)。

實例 88

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

## 五、發明說明(96)

2-(N'-乙基脲基)-5-二甲胺基-N-[(1-二苯甲基六氫吡啶-4-基)甲基]苯甲醯胺

{2-胺基-5-二甲胺基-N-[(1-二苯甲基六氫吡啶-4-基)甲基]苯甲醯胺與乙胺}: 熔點186-188°C;  $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$  ppm: 1.01(3H, t), 1.20-1.90(7H, m), 2.80(2H, m), 2.87(6H, s), 3.03(2H, m), 3.17(2H, bs), 4.30(1H, s), 6.84(3H, m), 7.18-7.44(10H, m), 7.90(1H, d), 8.53(1H, bs), 9.24(1H, s)。

實例 892-(N'-正-庚基脲基)-5-二甲胺基-N-[(1-二苯甲基六氫吡啶-3-基)甲基]-苯甲醯胺

{2-胺基-5-二甲胺基-N-[(1-二苯甲基六氫吡啶-3-基)甲基]苯甲醯胺與正-庚胺}: 熔點142-144°C;  
 $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$  ppm: 0.88(3H, t), 1.12-2.12(17H, m), 2.53-2.69(2H, m), 2.86(6H, s), 3.19(2H, q), 3.32(2H, t), 4.24(1H, s), 4.60(1H, t), 6.62-6.63(2H, m), 6.81(1H, dd), 7.11-7.37(10H, m), 7.92(1H, d), 8.84(1H, s)。

實例 902-(N'-正-庚基脲基)-5-羥基-N-[(1-二苯甲基六氫吡啶-4-基)甲基]苯甲醯胺

{2-胺基-5-羥基-N-[(1-二苯甲基六氫吡啶-4-基)甲基]-苯甲醯胺與正-庚胺}: 熔點165-167°C;  $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$  ppm: 0.86(3H, t), 1.20-1.90(17H, m), 2.88(2H, m), 3.15

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

## 五、發明說明(97)

(2H, td), 3.23(2H, dd), 4.23(1H, s), 5.20(1H, bt), 6.80(1H, bt), 6.91(2H, m), 7.10-7.40(10H, m), 7.95(1H, d), 8.62(1H, s), 9.42(1H, s)。

實例 91

5-(N-乙醯基-N-甲基)胺基-2-(N'-正-庚基脲基)-N-[(1-二苯甲基六氫吡啶-4-基)-甲基]苯甲醯胺

{2-胺基-5-(N-乙醯基-N-甲基)胺基-N-[(1-二苯甲基六氫吡啶-4-基)甲基]苯甲醯胺與正-庚胺}: 熔點192-193°C ;  $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$  ppm: 0.89(3H, t), 1.29-1.90(20H, m), 1.83(3H, s), 2.92(2H, d), 3.20(3H, s), 3.20-3.29(2H, m), 3.33(2H, t), 4.26(1H, s), 4.65(1H, t), 6.77(1H, bs), 7.14-7.40(11H, m), 8.50(1H, d), 10.49(1H, bs)。

實例 92

2-(N'-正-庚基脲基)-5-二甲胺基-N-[[1-雙(4-氯苯基)甲基六氫吡啶-4-基]-甲基]苯甲醯胺

{2-胺基-5-二甲胺基-N-[[1-雙(4-氯苯基)甲基六氫吡啶-4-基]甲基]苯甲醯胺與正-庚胺}: 熔點216°C ;  $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$  ppm: 0.88(3H, t), 1.20-1.90(17H, m), 2.80-3.05(2H, m), 2.90(6H, s), 3.19(2H, d), 3.30(2H, t), 4.21(1H, s), 4.53(1H, bt), 6.53(1H, bt), 6.65-6.92(2H, m), 7.17-7.47(8H, m), 7.76-8.00(1H, m), 8.88(1H, s)。

實例 93

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

## 五、發明說明(98)

2-(N'-正-庚基脲基)-5-二甲胺基-N-[[1-雙(4-氟苯基)甲基六氫吡啶-4-基]甲基]苯甲醯胺

{2-胺基-5-二甲胺基-N-[[1-雙(4-氟基苯基)甲基六氫吡啶-4-基]甲基]苯甲醯胺與正-庚胺}: 熔點220°C;

<sup>1</sup>H NMR(CDC1<sub>3</sub>)ppm: 0.88(3H, t), 1.15-1.90(17H, m), 2.78-3.02(2H, m), 2.90(6H, s), 3.19(2H, q), 3.30(2H, t), 4.23(1H, s), 4.52(1H, bt), 6.48(1H, bt), 6.74(1H, m), 6.84(1H, d), 6.93-6.99(4H, m), 7.29-7.34(4H, m), 7.92(1H, d), 8.88(1H, s)。

實例 942-(N'-正-庚基脲基)-5-二甲胺基-N-[[1-雙(4-甲氧基苯基)甲基六氫吡啶-4-基]甲基]苯甲醯胺

{2-胺基-5-二甲胺基-N-[[1-雙(4-甲氧基苯基)甲基六氫吡啶-4-基]甲基]苯甲醯胺與正-庚胺}: 熔點163°C;

<sup>1</sup>H NMR(CDC1<sub>3</sub>)ppm: 0.88(3H, t), 1.12-1.96(17H, m), 2.77-3.01(2H, m), 2.90(6H, s), 3.19(2H, q), 3.29(2H, t), 3.76(6H, s), 4.17(1H, s), 4.48(1H, s), 6.40(1H, s), 6.62-6.95(6H, m), 7.17-7.40(4H, m), 7.96(1H, d), 8.95(1H, s)。

實例 952-(N'-正-庚基脲基)-5-二甲胺基-N-[1-(4-聯苯基)甲基六氫吡啶-4-基]甲基]-苯甲醯胺

{2-胺基-5-二甲胺基-N-[1-(4-聯苯基)甲基六氫吡啶-4-基]-甲基]苯甲醯胺與正-庚胺}: 熔點186°C;

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

## 五、發明說明(99)

$^1\text{H NMR}(\text{DMSO}-\text{D}_6)\text{ppm}$  : 0.86(3H, t), 1.27(8H, m), 1.40(2H, t), 1.58-1.63(1H, m), 1.68(2H, d), 2.02(2H, t), 2.85(6H, s), 3.02(2H, q), 3.17(2H, t), 3.50(2H, s), 6.34(1H, bt), 6.77(1H, dd), 6.86(1H, d), 7.28-7.45(5H, m), 7.54-7.62(4H, m), 7.79(1H, d), 8.04(1H, bt), 8.86(1H, s)。

實例 96

2-(N'-正-庚基脲基)-5-二甲胺基-N-[1-(2-聯苯基甲基六氫吡啶-4-基)甲基]-苯甲醯胺

{2-胺基-5-二甲胺基-N-[1-(2-聯苯基)甲基六氫吡啶-4-基)甲基]苯甲醯胺與正-庚胺} : 熔點 $160^\circ\text{C}$  ;  $^1\text{H NMR}(\text{DMSO}-\text{d}_6)\text{ppm}$  : 0.84(3H, t), 1.10-1.63(15H, m), 1.78(2H, t), 2.71(2H, d), 2.84(6H, s), 2.98(2H, q), 3.11(2H, t), 3.32(2H, s), 6.80(1H, d), 6.84(1H, d), 6.91(1H, bt), 7.21(1H, dd), 7.28-7.44(7H, m), 7.50(1H, dd), 7.87(1H, d), 8.52(1H, bt), 9.22(1H, s)。

實例 97

2-(N'-正-庚基脲基)-5-二甲胺基-N-[[1-(二苯并環庚烷-5-基)六氫吡啶-4-基]甲基]苯甲醯胺

{2-胺基-5-二甲胺基-N-[[1-(二苯并環庚烷-5-基)六氫吡啶-4-基]甲基]苯甲醯胺與正-庚胺} : 熔點 $207^\circ\text{C}$  ;  $^1\text{H NMR}(\text{DMSO}-\text{d}_6)\text{ppm}$  : 0.86(3H, t), 0.98-1.96(17H, m), 2.60(2H, d), 2.74(2H, q), 2.83(6H, s), 2.96(2H, q), 3.10(2H, bt), 3.92(4H, q), 3.98(1H, s), 6.81(

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

## 五、發明說明(100)

2H, d), 6.89(1H, bt), 6.98-7.29(8H, m), 7.84(1H, d), 8.51(1H, bt), 9.13(1H, s)。

實例 98

2-(N'-正-庚基脲基)-5-二甲胺基-N-[(8-二苯甲基-8-氮雙環并[3,2,1]辛-3-基)甲基]苯甲醯胺

{2-胺基-5-二甲胺基-N-[(8-二苯甲基-8-氮雙環并[3,2,1]辛-3-基)甲基]苯甲醯胺與正-庚胺}：熔點195°C；

<sup>1</sup>H NMR(CDC1<sub>3</sub>)ppm：0.88(3H, t), 1.27(8H, m), 1.49-1.61(8H, m), 1.90-2.00(1H, m), 1.99-2.02(2H, m), 2.91(6H, s), 3.17-3.22(4H, m), 3.29-3.33(2H, m), 4.44(1H, s), 4.51(1H, bt), 6.41(1H, bt), 6.73(1H, d), 6.85(1H, dd), 7.13-7.28(6H, m), 7.47(4H, d), 7.96(1H, d), 8.94(1H, s)。

實例 99

2-(N'-正-庚基脲基)-5-二甲胺基-N-[1-甲基-1-(1-二苯甲基六氫吡啶-4-基)-乙基]苯甲醯胺

{2-胺基-5-二甲胺基-N-[1-甲基-1-(1-二苯甲基六氫吡啶-4-基)乙基]苯甲醯胺與正-庚胺}：熔點190°C；<sup>1</sup>H NMR(CDC1<sub>3</sub>)ppm：0.88(3H, t), 1.27(8H, m), 1.49-1.61(8H, m), 1.90-2.00(1H, m), 1.99-2.02(2H, m), 2.91(6H, s), 3.17-3.22(4H, m), 3.29-3.33(2H, m), 4.44(1H, s), 4.51(1H, bt), 6.41(1H, bt), 6.73(1H, d), 6.85(1H, dd), 7.13-7.28(6H, m), 7.47(4H, d), 7.96(1H, d), 8.94(1H, s)。

## 五、發明說明(101)

實例 100

5-二甲胺基-2-(N'-正-戊基脲基)-N-[(1-二苯甲基六氫吡啶基-4-基)甲基]苯甲醯胺

{2-胺基-5-二甲胺基-N-[(二苯甲基六氫吡啶-4-基)甲基]苯甲醯胺與正-戊胺}: 熔點218°C;  $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)\text{ppm}$ : (3H, t), 1.08-1.96(13H, m), 2.75-3.00(2H, m), 2.90(6H, m), 3.18(2H, q), 3.30(2H, t), 4.25(1H, s), 4.59(1H, bt), 6.53(1H, bt), 6.74(1H, d), 6.82(1H, dd), 7.05-7.52(10H, m), 7.90(1H, d), 8.92(1H, s)

實例 101

2-(N'-環丁基脲基)-5-二甲胺基-N-[(1-二苯甲基六氫吡啶-4-基)甲基]苯甲醯胺

{2-胺基-5-二甲胺基-N-[(1-二苯甲基六氫吡啶-4-基)甲基]苯甲醯胺與環丁胺}: 熔點210-212°C;  $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)\text{ppm}$ : 1.30-1.90(11H, m), 2.32(2H, m), 2.89(8H, s+m), 3.30(2H, dd), 4.18(1H, m), 4.26(1H, s), 4.88(1H, bs), 6.57(1H, bs), 6.73(1H, d), 6.81(1H, d), 7.14-7.45(10H, m), 7.89(1H, d), 8.88(1H, bs)。

實例 102

2-(N'-環戊基脲基)-5-二甲胺基-N-[(1-二苯甲基六氫吡啶-4-基)甲基]苯甲醯胺

{2-胺基-5-二甲胺基-N-[(1-二苯甲基六氫吡啶-4-基)甲基]苯甲醯胺與環戊基胺}: 熔點211-213°C;  
 $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)\text{ppm}$ : 1.30-2.00(15H, m), 2.90(8H, s+m)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

## 五、發明說明(102)

, 3.30(2H, dd), 4.02(1H, m), 4.24(1H, s), 4.54(1H, bs), 6.41(1H, bs), 6.71(1H, s), 6.83(1H, d), 7.16-7.40(10H, m), 7.97(1H, d), 8.95(1H, s)。

實例 103

2-(N'-3-甲氧基丙基脲基)-5-二甲胺基-N-[(1-二苯甲基六氫吡啶-4-基)甲基]苯甲醯胺

{2-胺基-5-二甲胺基-N-[(1-二苯甲基六氫吡啶-4-基)甲基]苯甲醯胺與3-甲氧基丙胺}：熔點191-193°C；<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>)ppm：1.27-1.88(9H, m), 2.92(8H, m), 3.28(7H, q+s), 3.41(2H, t), 4.24(1H, s), 4.88(1H, bt), 6.60(1H, bt), 6.77(1H, d), 6.81(1H, dd), 7.13-7.40(10H, m), 8.00(1H, d), 8.64(1H, bs)。

實例 104

2-(N'-3-甲氧基丙基脲基)-5-(嗎福啉-4-基)-N-[(1-二苯甲基六氫吡啶-4-基)甲基]苯甲醯胺

{2-胺基-5-(嗎福啉-4-基)-N-[(1-二苯甲基六氫吡啶-4-基)甲基]苯甲醯胺與3-甲氧基丙胺}：熔點175-176°C；<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>)ppm：1.34-1.88(9H, m), 2.90(2H, m), 3.06(4H, m), 3.31(7H, m+s), 3.44(2H, t), 3.84(4H, m), 4.24(1H, s), 4.96(1H, bt), 6.37(1H, bt), 7.00(1H, dd), 7.14-7.40(10H, m), 8.10(1H, d), 9.32(1H, s)。

實例 105

2-(N'-環丙基甲基脲基)-5-(嗎福啉-4-基)-N-[(1-二苯基

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂



## 五、發明說明(103)

六氫吡啶-4-基)甲基]苯甲醯胺

{2-胺基-5-(嗎福啉-4-基)-N-[(1-二苯甲基六氫吡啶-4-基)-甲基]苯甲醯胺與環丙基甲胺): 熔點218-220°C ;  
<sup>1</sup>H NMR(CDC1<sub>3</sub>)ppm: 0.19(2H, m), 0.48(2H, m), 0.93(1H, m), 1.34-1.88(7H, m), 2.90(2H, m), 3.06(6H, m), 3.32(2H, t), 3.84(4H, m), 4.24(1H, s), 4.69(1H, bt), 6.34(1H, bt), 6.89(1H, d), 6.99(1H, dd), 7.14-7.40(10H, m), 8.15(1H, d), 9.48(1H, s)。

下列描述於實例106至108中之化合物，係根據實例26製成。

實例 1062-(N'-正-庚基脲基)-5-異丙基-N-[(1-二苯甲基六氫吡啶-4-基)甲基]苯甲醯胺

{2-胺基-5-異丙基-N-[(1-二苯甲基六氫吡啶-4-基)甲基]苯甲醯胺與正-辛酸}: 熔點179-180.5°C ;  
<sup>1</sup>H NMR(CDC1<sub>3</sub>)ppm: 0.88(3H, t), 1.22(6H, d), 1.20-1.67(13H, m), 1.69(2H, d), 1.86(2H, t), 2.84(1H, m), 2.92(2H, d), 3.23(2H, dd), 3.32(2H, t), 4.25(1H, s), 4.53(1H, t), 6.24(1H, t), 7.14-7.42(12H, m), 8.28(1H, d), 10.03(1H, s)。

實例 1072-(N'-正-庚基脲基)-6-二甲胺基-N-(1-二苯甲基六氫吡啶-4-基)苯甲醯胺

{2-胺基-6-二甲胺基-N-(1-二苯甲基六氫吡啶-4-基)苯

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

## 五、發明說明(104)

甲醯胺與正-辛酸}：熔點77°C；<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>)ppm：0.88 (3H, t), 1.10-1.30(8H, m), 1.51(2H, t), 1.61(2H, m), 1.95(2H, d), 2.13(2H, t), 2.66(6H, s), 2.76(2H, d), 3.23(2H, q), 3.97-4.05(1H, m), 4.29(1H, s), 4.52(1H, bt), 6.74(1H, d), 7.19(1H, t), 7.26-7.43(9H, m), 8.19(1H, d), 9.82(1H, bt), 11.10(1H, s)。

實例 108

2-(N'-正-庚基脲基)-4-二甲胺基-N-(1-二苯甲基六氫吡啶-4-基)苯甲醯胺

{2-胺基-4-二甲胺基-N-(1-二苯甲基六氫吡啶-4-基)苯甲醯胺與正-辛酸}：熔點87°C；<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>)ppm：0.87 (3H, t), 1.18-1.70(12H, m), 1.96(2H, d), 2.07(2H, t), 2.83(2H, d), 3.02(6H, s), 3.24(2H, q), 3.88-3.91(1H, m), 4.27(1H, s), 4.54(1H, bt), 5.88(1H, d), 6.23(1H, dd), 7.10-7.51(11H, m), 7.94(1H, d), 11.01(1H, s)。

實例 109

5-胺基-2-(N'-正-丁基脲基)-N-[(1-二苯甲基六氫吡啶-4-基)甲基]苯甲醯胺

步驟1)：於2-胺基-5-硝基-N-[(1-二苯甲基六氫吡啶-4-基)甲基]苯甲醯胺(製備 28)(1.2 克, 2.69 毫莫耳)與 CHCl<sub>3</sub>(15毫升)之溶液中，添加異氰酸正-丁酯(802毫克, 8.09 毫莫耳)。在將溶液回流24小時後，蒸發溶劑。殘留物於矽膠上藉管柱層析純化，而得5-硝基-2-(N'-正-丁基

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

## 五、發明說明(105)

脲基)-N-[(1-二苯甲基六氫吡啶-4-基)甲基]苯甲醯胺，  
1.1克(75%)。

步驟2)：於5-硝基-2-(N'-正-丁基脲基)-N-[(1-二苯甲基六氫吡啶-4-基)甲基]苯甲醯胺(960毫克，1.76毫莫耳)與MeOH / AcOEt(50毫升 / 50毫升)之溶液中，添加PtO<sub>2</sub>(38毫克)，並於H<sub>2</sub>大氣(3公斤 / 平方公分)下攪拌，直到反應已完成為止。過濾觸媒並蒸發濾液。殘留物於矽膠上藉管柱層析純化，而得5-胺基-2-(N'-正-丁基脲基)-N-[(1-二苯甲基六氫吡啶-4-基)甲基]苯甲醯胺，780毫克(86%)：  
熔點 212-213°C；<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) ppm：0.83(3H, t), 1.21-1.88(11H, m), 2.77(2H, m), 2.95(2H, q), 3.10(2H, t), 4.27(1H, s), 4.80(2H, bs), 6.58(1H, dd), 6.68(1H, d), 6.75(1H, bt), 7.13-7.41(10H, m), 7.58(1H, d), 8.35(1H, bt), 8.74(1H, s)。

以類似實例109之方式，但以異氰酸正-丙酯替代異氰酸正-丁酯，製備下列化合物(實例110)。

實例 110

5-胺基-2-(N'-正-丙基脲基)-N-[(1-二苯甲基六氫吡啶-4-基)甲基]苯甲醯胺

{異氰酸正-丙酯}：熔點213-214°C；<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) ppm：0.80(3H, t), 1.21-1.82(9H, m), 2.77(2H, m), 2.92(2H, q), 3.10(2H, m), 4.27(1H, s), 4.80(2H, bs), 6.58(1H, dd), 6.68(1H, d), 6.78(1H, bt), 7.14-7.41(10H, m), 7.59(1H, d), 8.34(1H, bt), 8.75(1H,

## 五、發明說明(106)

s)。

實例 111(a) 2-(N'-正-丁基脲基)-5-甲亞磺醯基-N-[(1-二苯甲基六氫吡啶-4-基)甲基]苯甲醯胺與(b) 2-(N'-正-丁基脲基)-5-甲磺醯基-N-[(1-二苯甲基六氫吡啶-4-基)甲基]苯甲醯胺

將5-甲磺基-2-(N'-正-丁基脲基)-N-[(1-二苯甲基六氫吡啶-4-基)甲基]苯甲醯胺(實例73)(200毫克, 0.367毫莫耳)於 $\text{CH}_3\text{CN}/\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O}$  (10毫升/2毫升/4毫升/0.5毫升)中之溶液, 與OXONE<sup>®</sup> ( $2\text{KHSO}_5\text{KHSO}_4\text{K}_2\text{SO}_4$ )(142毫克, 0.231毫莫耳), 在室溫下一起攪拌2小時, 然後添加另外之OXONE<sup>®</sup> (15毫克)。以25% $\text{NH}_4\text{OH}$ 使反應混合物呈鹼性, 並以 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 稀釋。將有機層以 $\text{H}_2\text{O}$ 洗滌兩次, 以 $\text{MgSO}_4$ 乾燥及蒸發。殘留物於矽膠上藉管柱層析純化, 而個別獲得2-(N'-正-丁基脲基)-5-甲亞磺醯基-N-[(1-二苯甲基六氫吡啶-4-基)甲基]苯甲醯胺, 130毫克(63%): 熔點 209-211°C;  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) ppm: 0.91(3H, t), 1.33-1.88(11H, m), 2.69(3H, s), 2.88(2H, m), 3.22-3.31(4H, m), 4.24(1H, s), 4.85(1H, bt), 7.03(1H, bt), 7.13-7.42(11H, m), 7.91(1H, d), 8.63(1H, d), 10.71(1H, s);

及2-(N'-正-丁基脲基)-5-甲磺醯基-N-[(1-二苯甲基六氫吡啶-4-基)甲基]苯甲醯胺, 30毫克(14%): 熔點175-179°C;  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) ppm: 0.93(3H, t), 1.31-1.88(11H,

## 五、發明說明(107)

m), 2.90(2H, m), 3.02(3H, s), 3.23-3.34(4H, m), 4.25(1H, s), 4.79(1H, bt), 6.61(1H, bt), 7.13-7.40(10H, m), 7.89(1H, dd), 7.97(1H, d), 8.73(1H, d), 10.82(1H, s)。

實例 1125-甲胺基-2-(N'-正-丁基脲基)-N-[(1-二苯甲基六氫吡啶-4-基)甲基]苯甲醯胺

步驟1)：將2-胺基-5-(N-第三-丁氧羰基-N-甲基)胺基-N-[(1-二苯甲基六氫吡啶-4-基)甲基]苯甲醯胺(製備 25)(1.4克, 2.65 毫莫耳)與異氰酸正-丁酯(1.4克, 14.12毫莫耳)於 $\text{CHCl}_3$ (25毫升)中之混合物回流8小時, 並蒸發。殘留物於矽膠上藉管柱層析純化, 而得5-(N-第三-丁氧羰基-N-甲基)胺基-2-(N'-正-丁基脲基)-N-[(1-二苯甲基六氫吡啶-4-基)甲基]苯甲醯胺, 1.4克(84%)。

步驟2)：將5-(N-第三-丁氧羰基-N-甲基)胺基-2-(N'-正-丁基脲基)-N-[(1-二苯甲基六氫吡啶-4-基)甲基]苯甲醯胺(1.4克, 2.23毫莫耳)與三氟醋酸(3毫升)之混合物, 於冰浴中冷卻下攪拌30分鐘, 並在室溫下攪拌30分鐘。將反應混合物倒入 $\text{H}_2\text{O}$ 中, 以 $\text{NaHCO}_3$ 使其呈鹼性, 並以 $\text{CHCl}_3$ 萃取。將萃液以 $\text{H}_2\text{O}$ 洗滌, 以 $\text{MgSO}_4$ 乾燥並蒸發而得5-甲胺基-2-(N'-正-丁基脲基)-N-[(1-二苯甲基六氫吡啶-4-基)甲基]苯甲醯胺, 310毫克(26.5%)：熔點 $203-204^\circ\text{C}$ ； $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)\text{ppm}$ ：0.90(3H, t), 1.28-1.87(12H, m), 2.79(3H, s), 2.89(2H, d), 3.17(2H, q), 3.27(2H, t)

## 五、發明說明(108)

, 4.23(1H, s), 4.62(1H, t), 6.56-6.67(3H, m), 7.13-7.40(10H, m), 7.82(1H, d), 8.86(1H, s)。

下述實例(實例113與114)係說明根據本發明之醫藥組合物，且在此等實例中之"活性成份"，係為任何如上文定義之式(I)化合物，較佳為實例1至112之化合物之一。

實例113

片劑配方：根據常用程序製備片劑，各含有100毫克活性成份、200毫克乳糖、40毫克纖維素及5毫克硬脂酸鎂。

實例 114

膠囊配方：根據常用程序製備硬殼明膠膠囊，各含有50毫克活性成份、100毫克乳糖、30毫克玉米澱粉及2毫克硬脂酸鎂。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

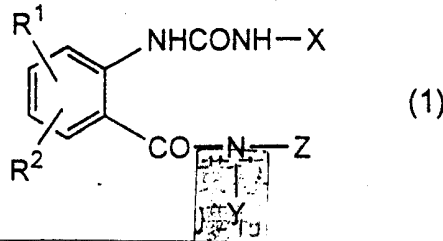
裝

訂

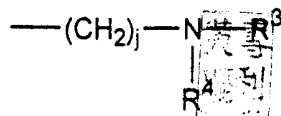
四、中文發明摘要(發明之名稱：

2-脲基-苯醯胺衍生物

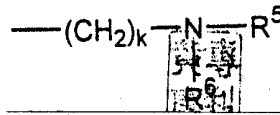
本發明係關於式(1)之2-脲基-苯甲醯胺化合物



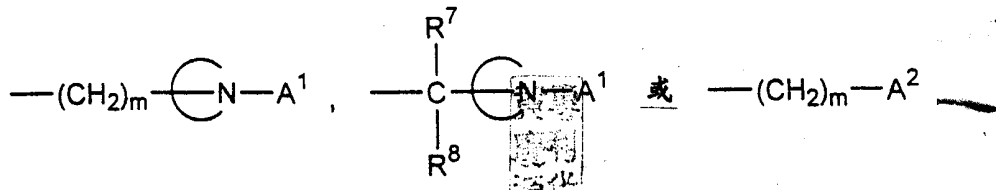
其中R<sup>1</sup>為H、鹵素、烷基、烷氧基或二烷胺基，且R<sup>2</sup>為H、鹵素、羥基、硝基、烷基、烷氧基、環烷甲氧基、烷硫基、烷基亞磺醯基、烷基磺醯基或



其中j、R<sup>3</sup>及R<sup>4</sup>均如揭示內容中所指示之定義；  
X 為烷基、環烷基、環烷甲基、烷氧烷基或



其中k、R<sup>5</sup>及R<sup>6</sup>均如揭示內容中所指示之定義；及  
Y 為H或烷基，且Z 為



其中m 為0至4之整數，且

N—、A<sup>1</sup>及A<sup>2</sup>均如揭示內容中所指示之定義，或  
-NYR 可形成一個環；  
及其藥學上可接受之酸加成鹽。

此等化合物可有效作為ACAT抑制劑。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

裝

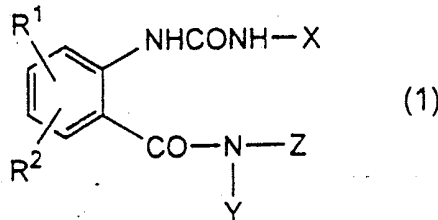
訂

線

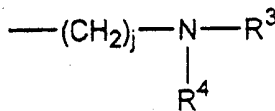
四、發明摘要(發明之名稱:

## 2-UREIDO-BENZAMIDE DERIVATIVES

This invention is concerned with 2-ureido-benzamide compounds of the formula (1)

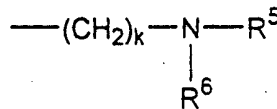


in which R<sup>1</sup> is H, halogen, alkyl, alkoxy or dialkylamino and R<sup>2</sup> is H, halogen, hydroxy, nitro, alkyl, alkoxy, cycloalkylmethoxy, alkylthio, alkylsulfinyl, alkylsulfonyl or



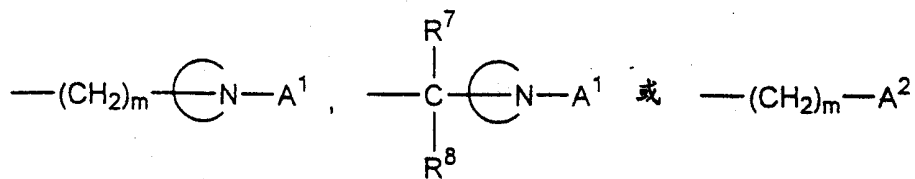
wherein j, R<sup>3</sup> and R<sup>4</sup> are defined as indicated in the disclosure;

X is a alkyl, cycloalkyl, cycloalkylmethyl, alkoxyalkyl or

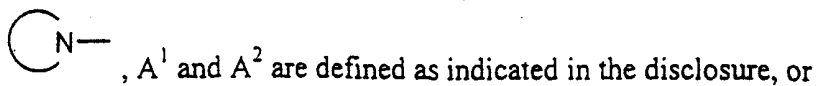


wherein k, R<sup>5</sup> and R<sup>6</sup> are defined as indicated in the disclosure; and

Y is H or alkyl and Z is



wherein m is an integer of from 0 to 4, and



-NYR can form a ring;

and pharmaceutically acceptable acid addition salts thereof.

These compounds are useful as ACAT inhibitors.

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

裝

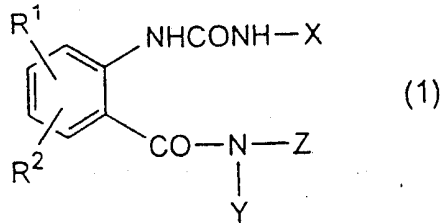
訂

線

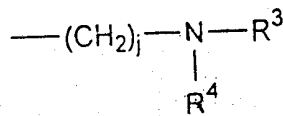


## 六、申請專利範圍

## 1. 一種式(1)之2-脲基-苯甲醯胺化合物

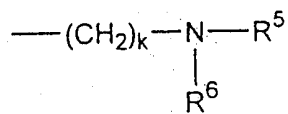


其中R<sup>1</sup>為H、鹵原子、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷基、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷氧基或(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)二烷胺基，且R<sup>2</sup>為H、鹵原子、羥基、硝基、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷基、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷氧基、(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)環烷基甲氧基、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷硫基、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷基亞磺醯基、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷基磺醯基或



其中j為0至2之整數，且R<sup>3</sup>與R<sup>4</sup>各獨立為H、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷基、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷醯基、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷基磺醯基或(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷基胺甲醯基，或NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>可形成四氫吡咯、六氫吡啶、嗎福啉、咪唑或吡唑環；

X為(C<sub>3</sub>-C<sub>15</sub>)烷基、(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)環烷基、(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)環烷基甲基、ω-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷氧基-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷基或



其中k為1至4之整數，且R<sup>5</sup>與R<sup>6</sup>各獨立為H、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基或(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷氧羰基；及

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

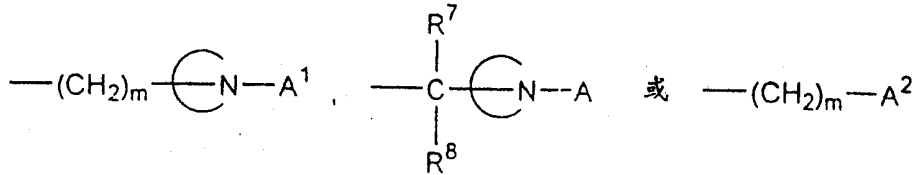
線

修正  
 本 年 月 日  
 補充 86. 8. 11

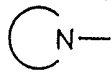
A8  
 B8  
 C8  
 D8

六、申請專利範圍

Y 為H或(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷基，及Z 為

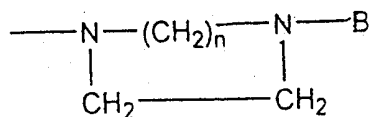


其中m 為0至4之整數，



為四氫吡咯基或六氫吡啶基環，及A<sup>1</sup>為苯基、苄基、二苯甲基、吡啶基、二苯并氧七園烯基、苯氧羰基或聯苯基甲基，其係視需要帶有鹵原子、(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)烷基、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷氧基、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷氧甲基、苯基或鹵苯基，及A<sup>2</sup>為苯基、二苯甲基或二苯并氧七園烯基，其係視需要帶有鹵原子、羥基或(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)烷基，及R<sup>7</sup>為H或(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷基且R<sup>8</sup>為(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷基，或CR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>可形成環戊基、環己基或環庚基環；或

-NYZ 可形成一個環



其中n 為1至3之整數，且B 為苯基、二苯甲基或二苯并環庚烯基，其係視需要帶有鹵原子或(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷氧

(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



修正  
 本 年 月 日  
 補 充 80.8.11

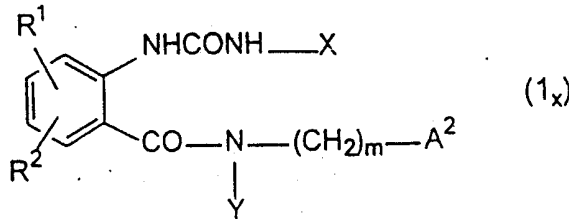
A8  
 B8  
 C8  
 D8

六 申請專利範圍

基；

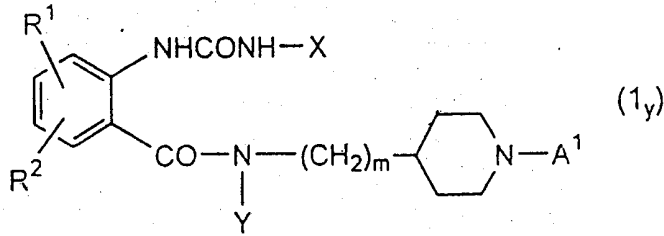
及其藥學上可接受之酸加成鹽類。

2. 根據申請專利範圍第1項之化合物，其中式(1)之2-脲基-  
 苯甲醯胺衍生物，係為式(1<sub>x</sub>)化合物



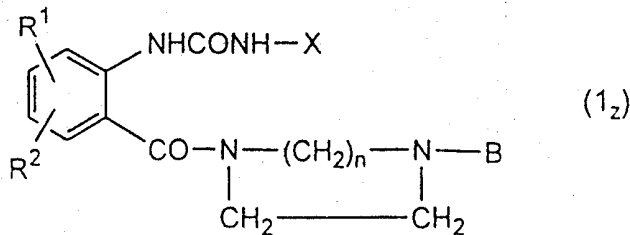
其中R<sup>1</sup>為H；X為(C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>)烷基；及Y為H。

3. 根據申請專利範圍第1項之化合物，其中式(1)之2-脲基-  
 苯甲醯胺衍生物，係為式(1<sub>y</sub>)化合物



其中R<sup>1</sup>為H；X為(C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>)烷基；及Y為H。

4. 根據申請專利範圍第1項之化合物，其中式(1)之2-脲基-  
 苯甲醯胺衍生物，係為式(1<sub>z</sub>)化合物



(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

## 六、申請專利範圍

其中R<sup>1</sup>為H且X為(C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>)烷基。

5. 根據申請專利範圍第2項之化合物，其中式(1x)化合物之R<sup>2</sup>為H；X為(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)烷基；m為1或2；及A<sup>2</sup>為二苯甲基或二苯并氧七元烯基。
6. 根據申請專利範圍第3項之化合物，其中式(1y)化合物之R<sup>2</sup>為H、二(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷胺基或嗎福啉基；X為(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)烷基；m為0、1或2；及A<sup>1</sup>為二苯甲基，其係視需要在苯環上帶有鹵原子或(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷氧基，或為苯氧羰基。
7. 根據申請專利範圍第4項之化合物，其中式(1z)化合物之R<sup>2</sup>為H；n為2或3；及B為二苯甲基或二苯并環庚烯基。
8. 根據申請專利範圍第1至7項中任一項之化合物，其中式(1)之2-脲基-苯甲醯胺衍生物，係為
  - 2-(N'-正-庚基脲基)-5-二甲胺基-N-[(1-二苯甲基六氫吡啶-4-基)甲基]苯甲醯胺；
  - 2-(N'-正-丁基脲基)-N-[(1-二苯甲基六氫吡啶-4-基)甲基]苯甲醯胺；
  - 2-(N'-正-戊基脲基)-N-[(1-二苯甲基六氫吡啶-4-基)甲基]苯甲醯胺；
  - 2-(N'-正-己基脲基)-N-[(1-二苯甲基六氫吡啶-4-基)甲基]苯甲醯胺；
  - 2-(N'-正-庚基脲基)-N-[(1-二苯甲基六氫吡啶-4-基)甲基]苯甲醯胺；
  - 2-(N'-正-辛基脲基)-N-[(1-二苯甲基六氫吡啶-4-基)甲基]苯甲醯胺；

律師  
印

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

1 裝

訂

線

## 六、申請專利範圍

- 2-(N'-正-丁基脲基)-N-(1-二苯甲基六氫吡啶-4-基)苯甲醯胺；
- 2-(N'-正-己基脲基)-N-(1-二苯甲基六氫吡啶-4-基)苯甲醯胺；
- 2-(N'-正-辛基脲基)-N-(1-二苯甲基六氫吡啶-4-基)苯甲醯胺；
- 2-(N'-正-癸基脲基)-N-(1-二苯甲基六氫吡啶-4-基)苯甲醯胺；
- 2-(N'-正-庚基脲基)-N-(1-苯氧基羰基六氫吡啶-4-基)苯甲醯胺；
- 2-(N'-正-庚基脲基)-5-羥基-N-(3,3-二苯基丙基)苯甲醯胺；
- 2-(N'-正-庚基脲基)-N-[2-(1-二苯甲基六氫吡啶-4-基)乙基]苯甲醯胺；
- 2-(N'-正-戊基脲基)-N-[2-(1-二苯甲基六氫吡啶-4-基)乙基]苯甲醯胺；
- 2-(N'-正-己基脲基)-N-[2-(1-二苯甲基六氫吡啶-4-基)乙基]苯甲醯胺；
- 2-(N'-正-庚基脲基)-5-二甲胺基-N-(1-二苯基甲基六氫吡啶-4-基)苯甲醯胺；
- 1-[2-(N'-正-庚基脲基)苯甲醯基]-4-二苯甲基高六氫吡啶；
- 1-[2-(N'-正-庚基脲基)苯甲醯基]-4-(10,11-二氫-5H-二苯并[a,b]環庚烯-5-基)-六氫吡啶；

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

1 裝

訂

線

## 六、申請專利範圍

- 2-(N'-正-庚基脲基)-N-(1-二苯甲基六氫吡啶-4-基)苯甲醯胺；
- N-(2-溴基-6,11-二氫二苯并[b,e]氧七園烯-11-基)甲基-2-(N'-正-庚基脲基)苯甲醯胺；
- 2-(N'-正-庚基脲基)-5-乙醯胺基-N-(1-二苯甲基六氫吡啶-4-基)苯甲醯胺；
- N-(3,3-二苯基丙基)-2-(N'-正-庚基脲基)苯甲醯胺；
- 1-[2-(N'-正-庚基脲基)苯甲醯基]-4-二苯甲基六氫吡啶；
- 2-(N'-正-丁基脲基)-5-二乙胺基-N-[(1-二苯甲基六氫吡啶-4-基)甲基]苯甲醯胺；
- 2-(N'-正-丁基脲基)-5-二甲胺基-N-[(1-二苯甲基六氫吡啶-4-基)甲基]苯甲醯胺；
- 2-(N'-正-丁基脲基)-5-(四氫吡咯-1-基)-N-[(1-二苯甲基六氫吡啶-4-基)甲基]苯甲醯胺；
- ✓ 5-二甲胺基-2-(N'-正-丙基脲基)-N-[(1-二苯甲基六氫吡啶-4-基)甲基]-苯甲醯胺；
- 2-(N'-丁基脲基)-5-甲氧基-N-[(1-二苯甲基六氫吡啶-4-基)甲基]-苯甲醯胺；
- 2-(N'-正-丁基脲基)-5-乙氧基-N-[(1-二苯甲基六氫吡啶-4-基)甲基]苯甲醯胺；
- 2-(N'-正-丁基脲基)-5-環丙基甲氧基-N-[(1-二苯甲基六氫吡啶-4-基)甲基]-苯甲醯胺；
- ✓ 2-(N'-正-丁基脲基)-5-(嗎福啉-4-基)-N-[(1-二苯甲

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

丁裝

訂

線

## 六、申請專利範圍

- 基六氫吡啶-4-基)甲基]-苯甲醯胺；
- 5-(嗎福啉-4-基)-2-(N'-正-丙基脲基)-N-[(1-二苯甲基六氫吡啶-4-基)甲基]-苯甲醯胺；
- √2-(N'-正-丁基脲基)-5-(甲硫基-N-[(1-二苯甲基六氫吡啶-4-基)甲基]苯甲醯胺；
- 5-正-丁基胺甲醯基氧基-2-(N'-正-丁基脲基)-N-[(1-二苯甲基六氫吡啶-4-基)甲基]-苯甲醯胺；
- 2-(N'-正-庚基脲基)-5-甲氧基-N-[(1-二苯甲基六氫吡啶-4-基)甲基]苯甲醯胺；
- 2-(N'-正-庚基脲基)-5-(嗎福啉-4-基)-N-[(1-二苯甲基六氫吡啶-4-基)甲基]-苯甲醯胺；
- 2-(N'-正-庚基脲基)-5-(吡啶-1-基)-N-[(1-二苯甲基六氫吡啶-4-基)甲基]苯甲醯胺；
- 2-(N'-正-庚基脲基)-5-(四氫吡咯-1-基)-N-[(1-二苯甲基六氫吡啶-4-基)甲基]苯甲醯胺；
- 5-乙氧基-2-(N'-正-庚基脲基)-N-[(1-二苯甲基六氫吡啶-4-基)甲基]苯甲醯胺；
- 2-(N'-正-庚基脲基)-5-二甲胺基-N-[(1-二苯甲基六氫吡啶-3-基)甲基]苯甲醯胺；
- 5-(N-乙醯基-N-甲基)胺基-2-(N'-正-庚基脲基)-N-[(1-二苯甲基六氫吡啶-4-基)甲基]苯甲醯胺；
- 2-(N'-正-庚基脲基)-5-二甲胺基-N-[[1-雙(4-氟苯基)甲基六氫吡啶-4-基]甲基]苯甲醯胺；
- 2-(N'-正-庚基脲基)-5-二甲胺基-N-[[1-雙(4-甲氧基

主 師人
---------

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

丁裝

訂

線

## 六、申請專利範圍

- 苯基)甲基六氫吡啶-4-基]-甲基]苯甲醯胺；
- 2-(N'-正-庚基脲基)-5-二甲胺基-N-[1-聯苯基甲基六氫吡啶-4-基)甲基]-苯甲醯胺；
- 5-二甲胺基-2-(N'-正-戊基脲基)-N-[(1-二苯甲基六氫吡啶-4-基)甲基]苯甲醯胺；
- 2-(N'-3-甲氧丙基脲基)-5-二甲胺基-N-[(1-二苯甲基六氫吡啶-4-基)甲基]苯甲醯胺；
- 2-(N'-3-甲氧丙基脲基)-5-(嗎福啉-4-基)-N-[(1-二苯甲基六氫吡啶-4-基)甲基]苯甲醯胺；
- 2-(N'-環丙基甲基脲基)-5-(嗎福啉-4-基)-N-[(1-二苯甲基六氫吡啶-4-基)甲基]苯甲醯胺；
- 一 2-(N'-正-丁基脲基)-5-甲基亞磺醯基-N-[(1-二苯甲基六氫吡啶-4-基)甲基]甲基]苯甲醯胺；
- 2-(N'-正-丁基脲基)-5-甲基磺醯基-N-[(1-二苯甲基六氫吡啶-4-基)甲基]苯甲醯胺。
9. 一種用以抑制醯基-CoA：膽固醇醯基轉移酶之醫藥組合物，其包含根據申請專利範圍第1至8項中任一項之2-脲基-苯甲醯胺衍生物，及藥學上可接受之載劑、賦形劑或稀釋劑。
10. 一種用以抑制巨噬細胞之醯基-CoA：膽固醇醯基轉移酶之醫藥組合物，其包含根據申請專利範圍第1至8項中任一項之2-脲基-苯甲醯胺衍生物，及藥學上可接受之載劑、賦形劑或稀釋劑。
11. 一種用以抑制膽固醇酯在動脈壁中蓄積之醫藥組合物，

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線



318830

修正  
本 年 月 日  
補充 86.8.11

A8  
B8  
C8  
D8

### 六、申請專利範圍

其包含根據申請專利範圍第1至8項中任一項之2-脲基-  
苯甲醯胺衍生物，及藥學上可接受之載劑、賦形劑或稀  
釋劑。

(1)

12. 根據申請專利範圍第1項之式(1) 2-脲基-苯甲醯胺化  
合物，其係用於製造用以預防及治療與醯基-CoA：膽  
固醇醯基轉移酶有關聯之病症或疾病的藥物。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

律師  
師人