

公告本

| | |
|------|--------------------|
| 申請日期 | 90.10.17 |
| 案號 | 90175627 |
| 類別 | 076 239/46. 403/12 |

A4
C4

A61K 31/505, A61P 25/06

I220144

(以上各欄由本局填註)

發 明 專 利 說 明 書

| | | |
|------------|---------------|--|
| 一、發明 名稱 | 中 文 | 新穎之氰基-芳基(或氰基雜芳基)-羰基-哌啶基-嘧啶類衍生物、其製備及其作為醫藥之應用 |
| | 英 文 | NEW DERIVATIVES OF CYANO-ARYL (OR CYANPHETEROARYL)-CARBONYL-PIPERAZINYL-PYRIMIDINES, THEIR PREPARATION AND APPLICATION AS MEDICATION |
| 二、發明 人 | 姓 名 | 1) 科比拉阿卓納·約迪 CORBERA-ARJONA, Jordi 2) 凡諾多明尼克·大衛 VAÑÓ-DOMENECH, David 3) 美思奇達伊史帝夫·瑪琍亞鈕思 MESQUIDA-ESTEVEZ, Maria Neus 4) 富立格拉康士坦撒·約迪 FRIGOLA-CONSTANSA, Jordi |
| | 國 籍 | 1) 西班牙 2) 西班牙 3) 西班牙 4) 西班牙 |
| | 住、居所 | 1) 西班牙巴塞隆納蒙特色拉特都之馬道 221 號 2) 西班牙巴塞隆納蒙特色拉特都之馬道 221 號 3) 西班牙巴塞隆納蒙特色拉特都之馬道 221 號 4) 西班牙巴塞隆納蒙特色拉特都之馬道 221 號 |
| 三、申請人 | 姓 名 (名稱) | 伊史帝夫博士研究所公司 LABORATORIOS DEL DR. ESTEVE S.A. |
| | 國 籍 | 西班牙 |
| | 住、居所 (事務所) | 西班牙巴塞隆納蒙特色拉特都之馬道 221 號 |
| | 代 表 人 姓 名 | 拉波士賀樂·荷西瑪琍亞 RAPOLS FERRER, José María |

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

裝 訂 線

(由本局填寫)

| |
|--------|
| 承辦人代碼： |
| 大類： |
| IPC分類： |

A6
B6

本案已向：

西班牙 國(地區) 申請專利，申請日期：20/10/00 案號200002532，有 無主張優先權

有關微生物已寄存於： ，寄存日期： ，寄存號碼：

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

裝

訂

線

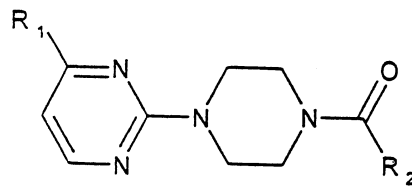
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明(01)

名稱：新穎之氰基-芳基(或氰基雜芳基)-羰基-哌啶基-嘓啶類衍生物、其製備及其作為醫藥之應用

摘要：

一種新穎之氰基芳基(或氰基雜芳基)-羰基-哌啶基-嘓啶類(I)之衍生物，其中 R_1 表示 OR_3 基團，其中 R_3 係表示自飽和烴所衍生之基團，具有 1 至 4 個碳原子之直鏈或分支鏈，且 R_2 係表示至少經一個氰基($-C\equiv N$)所取代之苯基，或至少經一個氰基($-C\equiv N$)所取代之 5 員或 6 員雜芳族環；及其生理上可接受之鹽類，可用於人類及/或獸醫之治療，作為鎮靜劑、抗驚厥劑、安眠劑及一般麻醉劑。

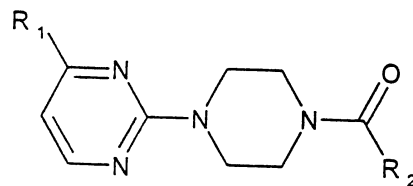


(I)

詳細說明：

發明領域

本發明有關一種新穎之通式(I)氰基芳基(或氰基雜芳基)-羰基哌啶基-嘓啶類，及其生理上可接受之鹽類，有關其製備方法、其於人類及/或獸醫治療用途中作為醫藥之應用，及含有該化合物之藥學組合物。



(I)

五、發明說明⁽⁰²⁾

本發明新穎化合物標的可於醫藥界中作為中間體，且用以製備醫藥。

發明背景

吾人專利申請案 WO 99/05121 中，描述數種醯基-吡啶基嘧啶類之衍生物，其中有具有通式(I)之化合物，作為具有鎮靜、抗驚厥、安眠及一般麻醉活性。該專利中，衍生物係使用通式(I)描述，其中 R_2 特別表示芳基及雜芳基。”芳基”一辭係表示苯基，未經取代或經 1、2 或 3 個相同或相異之取代基諸如氟、氯、溴、胺、乙醯胺、硝基、甲基、三氟甲基或甲氧基所取代。”雜芳基”一辭係表示經取代或未經取代之雜芳族環，具有 5 或 6 個經取代或未經取代之稠合雜芳族系統或成員，具有 9 至 10 個環員，包含雜原子諸如氮、氧或硫，取代基係為諸如氟、氯、溴、胺、乙醯胺、硝基、甲基、三氟甲基或甲氧基之群。

吾人現在發現將氰基(-C≡N)導入芳基或雜芳基中導致具有通式(I)之新穎化合物，其較前述者更有效，具有令人感興趣之生物性質，使其特別適用於人類及/或獸醫治療中。本發明化合物標的可作為對於哺乳類包括人類之中樞神經系統具有活性之藥劑。詳言之，該新穎化合物可作為鎮靜劑、抗驚厥劑、安眠劑及一般麻醉劑。

發明詳述

本發明提出一種新穎而於哺乳類包括人類體內具有以下性質之化合物：鎮靜、抗驚厥、止痛、肌肉鬆弛、止咳、抗焦慮、抗精神病、抗抑鬱、抗腦部局部缺血、抗偏頭痛，

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

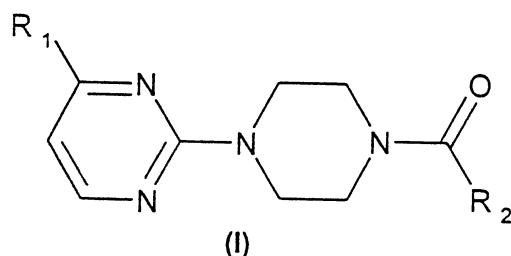
裝

訂

五、發明說明 (03)

用以治療睡眠障礙，使用於神經變性疾病、認知障礙及阿爾茲海默氏症 (Alzheimer's disease)、安眠劑及一般麻醉劑。詳言之，本發明新穎化合物可導致清醒鎮靜劑，作為安眠劑及可產生或保持一般麻醉之藥劑，視劑量及投藥形式而定。

本發明之化合物標的具有通式 (I)



其中 R_1 表示烷氧基，且 R_2 表示氰基芳基或氰基雜芳基。

本發明中，“烷氧基”係表示 OR_3 基團，其中 R_3 係為烷基 C_1-C_4 (即，自具有 1 至 4 個碳原子之直鏈或分支鏈之飽和烴所衍生之烷基)，諸如甲氧基、乙氧基、丙氧基、異丙氧基、丁氧基、第二丁氧基或第三丁氧基。

“氰基芳基”一辭係表示經至少一個氰基 ($-C \equiv N$) 所取代之苯基。

“氰基雜芳基”一辭係表示具有 5 或 6 員之雜芳族環基團或稠合雜芳族員或系統之基團，其經取代或未經取代，具有 9 至 10 成員，包含 1 或 2 個雜原子諸如氮、氧或硫，所有成員皆至少被氰基 ($-C \equiv N$) 所取代，諸如 3-氰基-2-咪喃基、3-氰基-2-噻吩基、5-氰基-2-噻吩基、3-氰基-2-吡咯基、3-氰基-吡啶基、2-氰基-3-吡啶基、2-氰基-4-吡啶基、

五、發明說明(04)

3-氰基-2-吡啶基、2-氰基-3-吡啶基、3-氰基-2-苯并[b]噻吩基或2-氰基-3-苯并[b]噻吩基。

本發明亦有關一種具有通式(I)之化合物之生理上可接受之鹽，尤其有關來自無機酸之加成所得之鹽，諸如鹽酸、氫溴酸、磷酸、硫酸、硝酸、及有機酸諸如對-甲苯磺酸或偏磺酸。

具有通式(I)之新穎衍生物可藉著以下所述之方法 A-G 製備：

方法 A:

具有通式(I)之化合物可藉著具有通式(II)之胺，其中 R_1 係如前文定義，與具有通式 R_2COOH (III) 之羧酸進行反應而製得，其中 R_2 具有前述定義，或與該酸之鹽或反應衍生物 R_2COX (IV) 進行反應而製得(圖 1)。

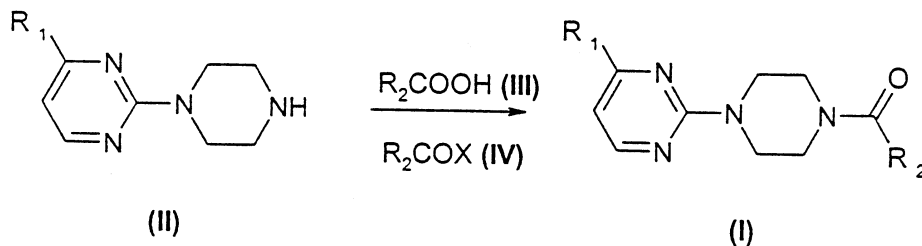


Diagram1

此等鹽類之實例係包括鹼金屬之鹽類，諸如鈉及鉀鹽，鹼土金屬諸如鈣及鎂鹽，有機鹼諸如三乙胺、三甲胺、吡啶及甲基吡啶之鹽類。

具有通式 R_2COX (IV) 之反應衍生物的實例係包括其中 X 係為鹵原子--較佳氯或溴原子、疊氮基(-N₃)、1-咪唑基、OR-CO-R₄ 基團--其中 R₄ 可為具有 1 至 6 個碳原子之

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (05)

烷基或芳基，視情況經一或多個鹵原子所取代—或 OR₅ 基團--其中 R₅ 表示具有一或兩個環之芳族基團，經一或多個鹵原子或硝基所取代，較佳係為 4-硝基苯基，2,4-二硝基苯基，五氯苯基，五氟苯基，1-苯并三唑基或 N-琥珀醯亞胺。相同地，不使用前述反應衍生物下，具有通式 (I) 之化合物可直接藉著胺 (II) 與具有通式 R₂COOH (III) 之羧酸進行反應而製備，其中較佳係於羰基活化試劑諸如 N,N'-二環己基碳化二醯亞胺、N,N'-二異丙基碳化二醯亞胺或 3-(3-二甲胺基)丙基-1-乙基碳化二醯亞胺存在下進行反應。此反應亦可使用前述碳化二醯亞胺於 1-苯并三唑或 N-羥基琥珀醯亞胺存在下進行。具有通式 (III) 之酸及具有通式 (II) 之胺亦於 N,N'-羰基二咪唑或丙膦酸酐存在下直接進行反應。

該反應係於有機溶劑如有機氯化烴諸如二氯甲烷或氯仿、直鏈或環狀醚諸如 1,2-二甲氧基乙烷、四氫呋喃或二噁烷、極性非質子性溶劑諸如吡啶、二甲基亞砷、乙腈或二甲基甲醯胺、或任何其他適當之溶劑中進行。該反應可於無機或有機鹼諸如脂族胺，較佳三乙胺或 N-甲基嗎啉中進行，且於介於室溫及該溶劑沸點之間的溫度下攪拌，歷經介於十分鐘及二十四小時之間的時間，較佳條件係介於三十分鐘及五小時之間。

方法 B:

具有通式 (I) 之新穎衍生物，其中 R₁ 係如前文所述且 R₂ 係表示氫基芳基，可根據圖 2 所示之方法製備。

五、發明說明 (06)

具有通式(II)之胺，其中 R_1 如前文定義，與 3-溴苯 (V) 之反應產生具有通式(VI)之醛，其中 R_1 係如前文所述 (Alonso, R., Castedo, L., Dominguez, D., J. Org. Chem. 1989, 54 (2), 424)。

該反應係於有機溶劑如有機氯化烴諸如二氯甲烷或氯仿、直鏈或環狀醚諸如 1,2-二甲氧乙烷、四氫呋喃或二噁烷、極性非質子性溶劑諸如吡啶、二甲基亞砷、乙腈或二甲基甲醯胺、或任何其他適當之溶劑中進行。該反應可於無機或有機鹼諸如脂族胺，較佳三乙胺或 N-甲基嗎啉中進行，且於介於室溫及該溶劑沸點之間的溫度下攪拌，歷經介於十分鐘及二十四小時之間的時間，較佳條件係介於三十分鐘及五小時之間。

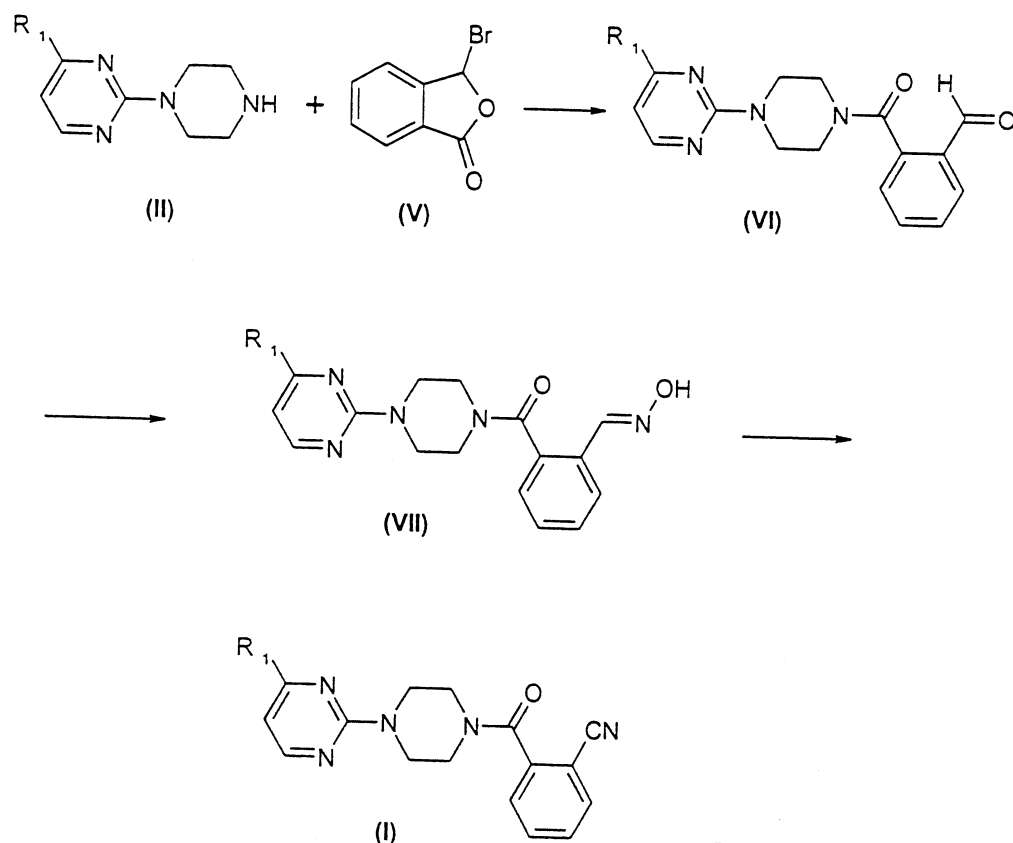


Diagram 2

五、發明說明 (07)

具有通式(VII)且其中 R_1 如前文定義之 係藉著通式(VI)之醛與羥基胺或羥基胺鹽進行反應而製得。該反應係於有機溶劑諸如乙醇、或乙醇與水之混合物或任何適當之溶劑中進行。該反應係於鹼諸如氫氧化鈉、乙酸钠之碳酸鈉、或脂族胺--較佳為吡啶、三乙胺或 N-甲基嗎啉存在下進行，於介於室溫與溶劑沸點之間的溫度下攪拌歷經介於一小時及二十四小時之間的時間。

通式(VII)之肱，其中 R_1 係如前文所述，轉變成通式(I)之經衍化氰，其中 R_1 如前文定義，係藉著 (VII)與數種脫水試劑諸如 $(PhO)_2PHO$ 、 $p-ClC_6H_4OC(=S)Cl$ 、 N,N' -羰基二咪唑於 $Cu(II)$ 離子諸如 $Cu(AcO)_2$ 存在下進行反應而製得，或藉著醛肱乙酐或三氟乙酐進行醞化，之後使用鹼諸如氫氧化鈉、氫氧化鉀、碳酸鈉、碳酸鉀、吡啶或三乙胺形成氰基而製得。該反應係於介於室溫及溶劑沸點之間的溫度下進行，歷經約及 4 日之間的時間。

方法 C:

具有通式(I)之新穎衍生物，其中 R_1 係如前文定義，且 R_2 係表示氰基芳基或氰基吡啶基，可根據圖 3 所表示之方法製備：

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明(08)

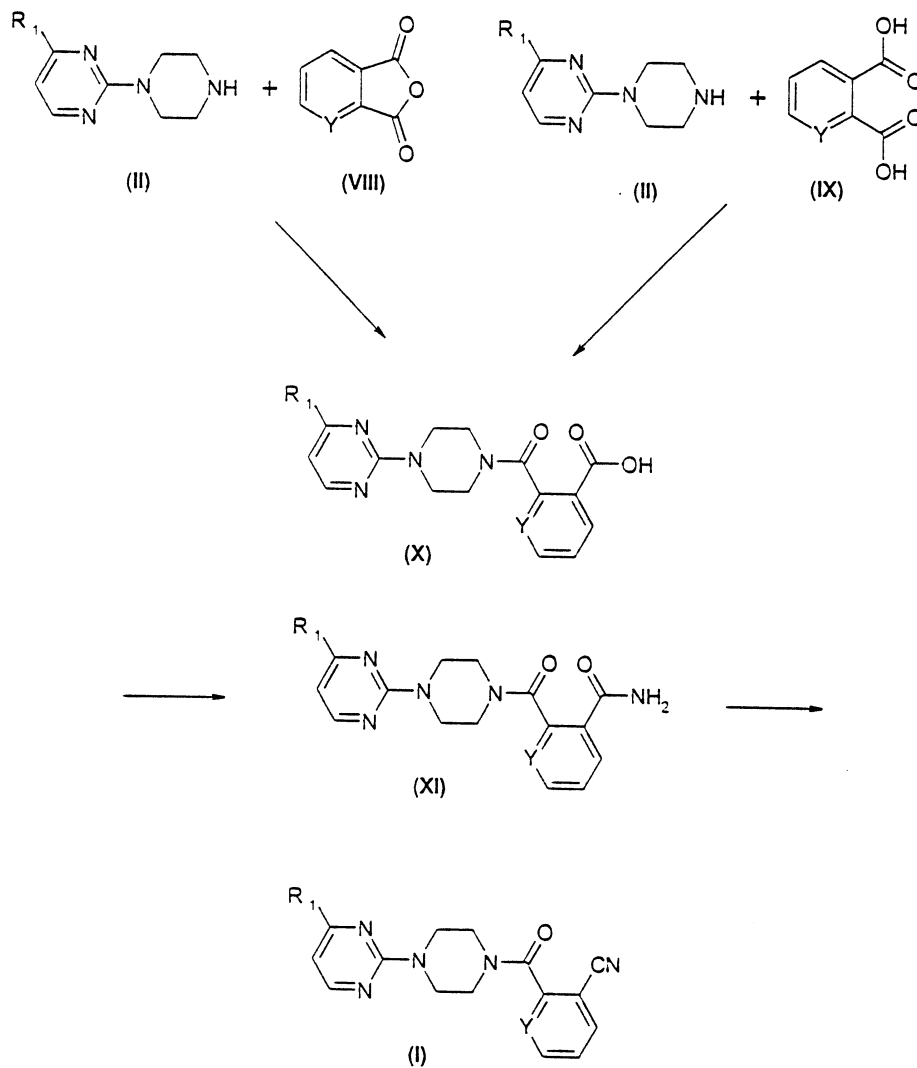


Diagram 3

該通式(II)之胺--其中 R_1 如前文所述，與通式(VIII)之醛--其中 Y 係表示氮原子(N)或鍵結於氮原子之碳原子(CH)--的反應，或通式(II)之胺--其中 R_1 係如前文所述，與通式(IX)之酸--其中 Y 係表示氮原子(N)或鍵結於氮原子之芳族碳原子(CH)--之反應，產生通式(X)之酸，其中 R_1 及 Y 係如前文所定義。

醛(VIII)之反應係於有機溶劑如有機氯化烴，諸如二

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (09)

氯甲烷或氯仿、直鏈或環狀醚諸如 1,2-二甲氧基乙烷、四氫呋喃或二噁烷基、極性非質子性溶劑諸如吡啶、二甲基亞磺、乙腈或二甲基甲醯胺、或任何其他適當之溶劑中進行。該反應可於無機或有機鹼諸如脂族胺，較佳三乙胺或 N-甲基嗎啉中進行，且於介於室溫及該溶劑沸點之間的溫度下攪拌，歷經介於十分鐘及二十四小時之間的時間，較佳條件係介於三十分鐘及五小時之間。

通式 (IX) 之酸的反應係於羰基活化試劑諸如 N,N'-二環己基碳化二醯亞胺、N,N'-二異丙基碳化二醯亞胺或 3-(3-二甲胺基)丙基-1-乙基碳化二醯亞胺存在下進行反應。此反應亦可使用前述碳化二醯亞胺於 1-苯并三唑或 N-羥基琥珀醯亞胺存在下進行，或藉著酸 (IX) 與試劑諸如亞硫酸氯、草醯氯、氯甲酸乙酯、氯甲酸特戊酯或甲磺醯氯進行反應而製得。具有通式 (IX) 之酸及具有通式 (II) 之胺亦於 N,N'-羰基二咪唑或丙膦酸酐存在下直接進行反應。該反應係於有機溶劑諸如二氯甲烷、氯仿、吡啶或任何其他適當之溶劑中進行。該反應係於鹼諸如氫氧化鈉、碳酸鈉或乙酸鈉或脂族胺，較佳吡啶、三乙胺或 N-甲基嗎啉存在下進行，於介於室溫及溶劑沸點間之溫度下攪拌，歷經介於 1 小時及二十四小時之間的時間。

通式 (XI) 之醯胺，其中 R_1 及 Y 係如前文定義，係藉著通式 (X) 之酸與羰基活化試劑進行反應，之後使用氮進行處理而製得。通式 (X) 之酸之羰基的活化係藉著 (X) 與反應物諸如亞硫酸氯、草醯氯、氯甲酸乙酯、氯甲酸特戊酯

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明(10)

或甲磺醯氯進行反應而製得。酸(X)及氯之反應亦於N,N'-二環己基碳化二醯亞胺、N,N'-二異丙基碳化二醯亞胺或3-(3-二甲胺基)丙基-1-乙基碳化二醯亞胺存在下進行。此反應亦可使用前述碳化二醯亞胺於1-苯并三唑或N-羥基琥珀醯亞胺存在下進行。具有通式(X)之酸與氯亦於N,N'-羰基二咪唑存在下直接進行反應。該反應係於有機溶劑諸如二氯甲烷、氯仿、吡啶或任何其他適當之溶劑中進行。該反應係於鹼諸如氫氧化鈉、碳酸鈉或乙酸钠或脂族胺，較佳吡啶、三乙胺或N-甲基嗎啉存在下進行，於介於室溫及溶劑沸點間之溫度下攪拌，歷經介於1小時及二十四小時之間的時間。

通式(XI)之醯胺，其中 R_1 及Y係如前文所定義，轉化成通式(I)之氯基衍生物，其中 R_1 及Y係如前文所定義，係藉著使用數種試劑，諸如亞硫醯氯、草醯氯、三氯乙酐、催化 Bu_2SnO 或較佳甲磺醯氯(A.D. Dunn, M.J. Mills and W. Henry. Org. Prep. Proced. Int., 1982 Vol. 14(6) 396-399)或其他脫水試劑使醯胺(XI)進行脫水而達成。該反應係於有機溶劑諸如二甲基甲醯胺、二氯甲烷、甲苯中且於鹼諸如三乙胺或吡啶存在下，於介於 $0^\circ C$ 及溶劑沸點之間的溫度下進行介於一小時及二十四小時之間的時間。

方法 D:

通式(I)之新穎衍生物，其中 R_1 係如前文所述且 R_2 係表示氯基芳基或氯基吡啶基，可根據圖4所表示之方法製備。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (11)

藉著通式(II)之胺--其中 R_1 係如前文所述，與通式(XII)之羧酸--其中 R_6 表示烷基諸如甲基或乙基且 Y 係表示氮原子(N)或鍵結於氮原子之芳族碳原子(CH)--進行反應，得到通式(XIII)之醯胺，其中 R_1 、 R_6 及 Y 係如前文所定義。

該反應係藉著使用供羰基使用之活化反應物處理通式(XII)之酸，之後使用通式(II)之胺進行處理而進行。通式(XII)之酸的羰基之活化係藉著試劑諸如亞硫醯氯、草醯氯、氯甲酸乙酯、氯甲酸特戊酯或甲磺醯氯完成。該酸(XII)及通式(II)之胺的反應亦可於羰基活化劑諸如 N,N'-二環己基碳化二醯亞胺、N,N'-二異丙基碳化二醯亞胺或 3-(3-二甲胺基)丙基-1-乙基碳化二醯亞胺存在下進行。此反應亦可使用前述碳化二醯亞胺於 1-苯并三唑或 N-羥基琥珀醯亞胺存在下進行。具有通式(XII)之酸與胺(II)亦於 N,N'-羰基二咪唑或丙烷膦酸酐存在下直接進行反應。該反應係於有機溶劑諸如二氯甲烷、氯仿、嘧啶或任何其他適當之溶劑中進行。該反應係於鹼諸如氫氧化鈉、碳酸鈉或乙酸鈉或脂族胺，較佳嘧啶、三乙胺或 N-甲基嗎啉存在下進行，於介於室溫及溶劑沸點間之溫度下攪拌，歷經介於 1 小時及二十四小時之間的時間。

通式(XIII)之醯胺--其中 R_1 、 R_6 及 Y 係如前文所定義之酯基的水解導致形成通式(XIV)之酸，其中 R_1 及 Y 係如前文所述。水解係藉習用方法達成，諸如使用氫氧化鈉、氫氧化鉀、氫氧化鋰、碳酸鈉或碳酸鉀進行皂化或於酸介

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明(12)

質諸如鹽酸中進行水解。該反應係於溶劑諸如甲醇、乙醇、水、四氫呋喃或此等之混合物中，於介於室溫及溶劑沸點之間的溫度下進行，歷經介於一小時及二十四小時之間的時間。

通式(XV)之醯胺--其中 R_1 及 Y 係如前所述--係藉著通式(XIV)之酸與羰基活化反應物進行反應，之後使用氨進行處理而製得。通式(XIV)之酸的羰基之活化係藉由試劑諸如亞硫醯氯、草醯氯、氯甲酸乙酯、氯甲酸特戊酯或甲磺醯氯而達成。酸(XIV)與氨之反應亦可於羰基活化反應物諸如 N,N'-二環己基碳化二醯亞胺、N,N'-二異丙基碳化二醯亞胺或 3-(3-二甲胺基)丙基-1-乙基碳化二醯亞胺存在下進行反應。此反應亦可使用前述碳化二醯亞胺於 1-苯并三唑或 N-羥基琥珀醯亞胺存在下進行。具有通式(XIV)之酸及氨亦於 N,N'-羰基二咪唑下直接進行反應。該反應係於有機溶劑諸如二氯甲烷、氯仿或吡啶、或任何其他適當之溶劑中進行。該反應係於鹼諸如氫氧化鈉、碳酸鈉或乙酸鈉或脂族胺，較佳吡啶、三乙胺或 N-甲基嗎啉存在下進行，於介於室溫及溶劑沸點間之溫度下攪拌，歷經介於 1 小時及二十四小時之間的時間。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明(13)

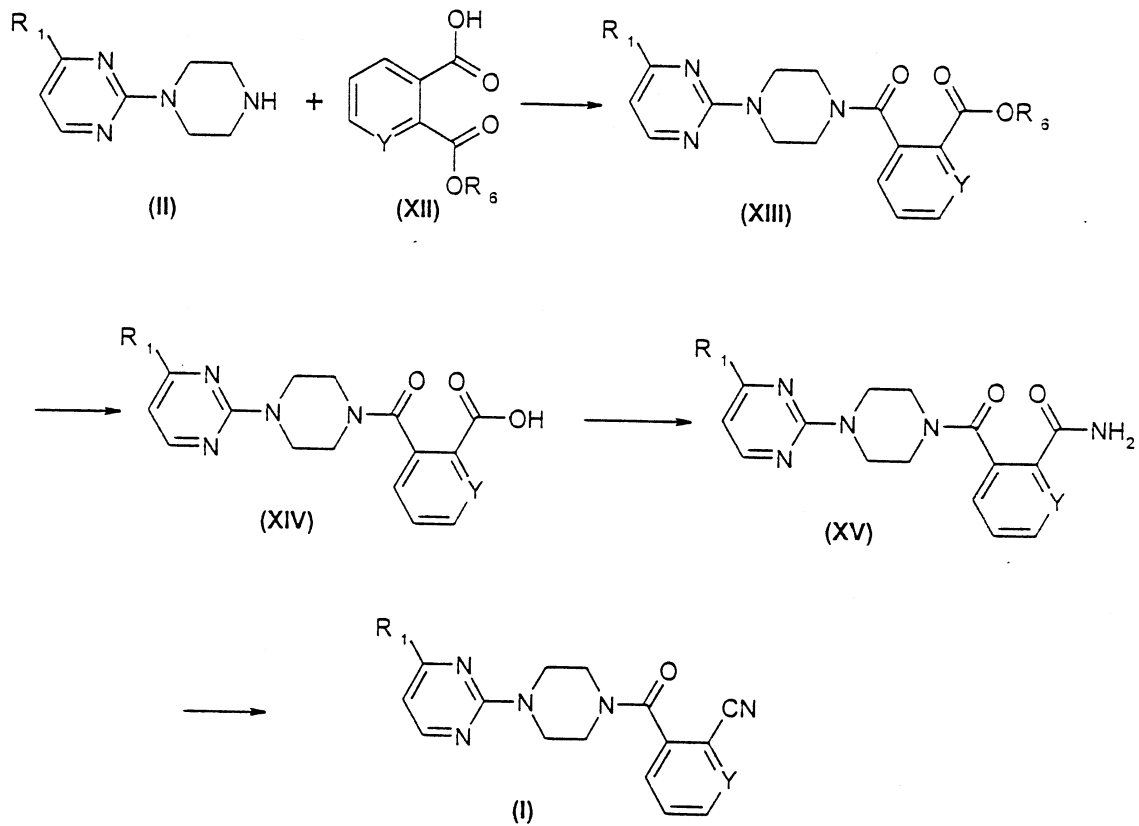


Diagram 4

通式(XV)之醯胺，其中 R_1 及 Y 係如前文所定義，轉化成通式(I)之氰基衍生物，其中 R_1 及 Y 係如前文所定義，係藉著使用數種試劑，諸如亞硫醯氯、草醯氯、三氟乙酐、催化 Bu_2SnO 或較佳甲磺醯氯(A.D. Dunn, M.J. Mills and W. Henry. Org. Prep. Proced. Int., 1982 Vol. 14(6) 396-399)或其他脫水試劑使醯胺(XV)進行脫水而達成。該反應係於有機溶劑諸如二甲基甲醯胺、二氯甲烷或甲苯中且於鹼諸如三乙胺或吡啶存在下，於介於 $0^\circ C$ 及溶劑沸點之間的溫度下進行介於一小時及二十四小時之間的時間。

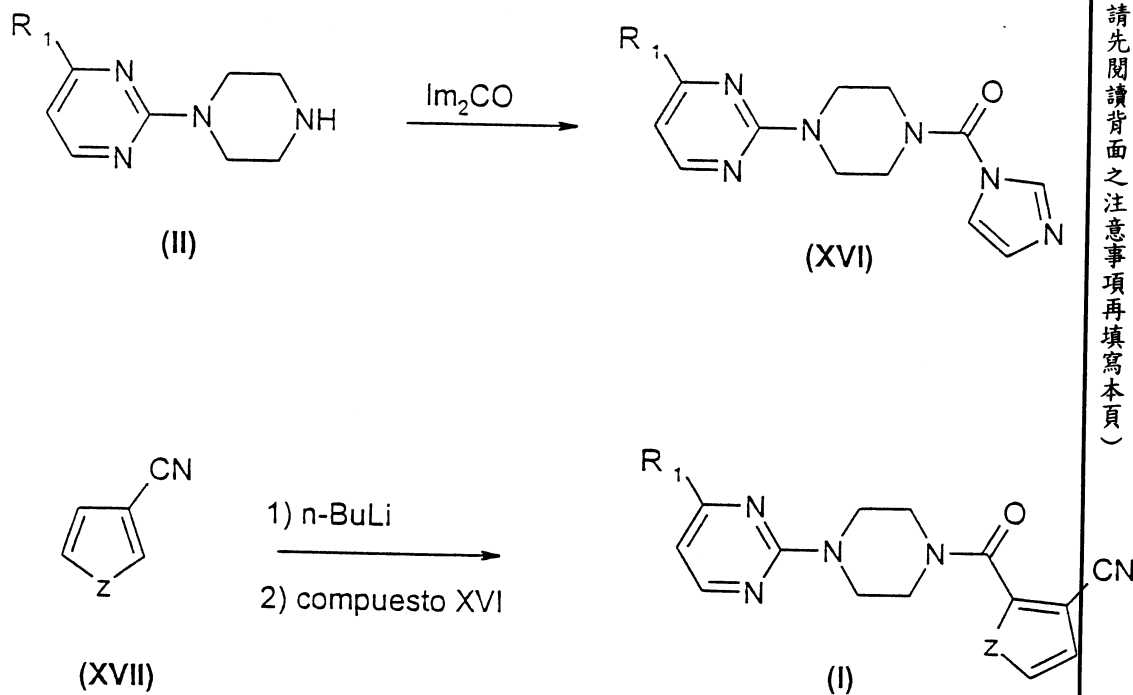
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝 · 訂

五、發明說明(14)

方法 E:

通式(I)之新穎衍生物，其中 R_1 如前文所述且 R_2 表示氰基噻吩基或氰基呋喃基，可藉著圖 5 所示之方法製備：



通式(II)之胺--其中 R_1 係如前文所述--與 N,N' -羰基二咪唑之反應產生通式(XVI)之化合物。該反應係於無水有機溶劑諸如四氫呋喃或二甲基甲醯胺中，於介於 0°C 及室溫之間的溫度下，進行介於 1 及 24 小時間之時間。

通式(XVII)之化合物--其中 Z 表示硫原子(S)或氧原子(OR)--使用 $n\text{-BuLi}$ 、 $sec\text{-BuLi}$ 或 $tert\text{-BuLi}$ 於無水溶劑諸如四氫呋喃中，於 -78°C 之溫度下進行金屬化，之後添加化合物(XVI)產生通式(I)之衍生氰基，其中 R_1 及 Z 係如前文所述。

五、發明說明(15)

方法 F:

新穎之通式(I)衍生物，其中 R_1 及 R_2 係如前文所述，可藉著通式(XVIII)之氯嘧啶衍生物--其中 R_1 如前文所述，與通式(XIX)哌啶衍生物--其中 R_2 係如前文所述--根據圖 6 所示之方法進行反應而製得：

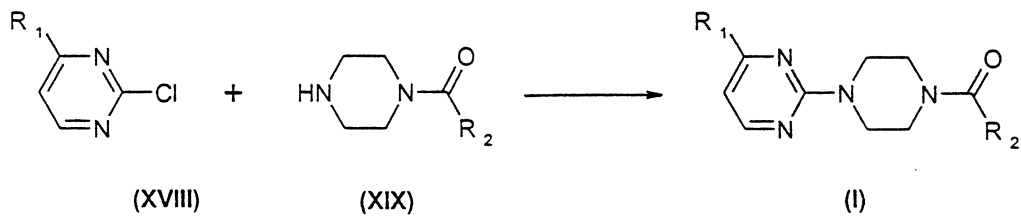


Diagram 6

該反應係於有機溶劑，諸如氯化有機烴，如二氯甲烷或氯仿，直鏈或環狀醚諸如 1,2-二甲氧乙烷、四氫呋喃或二噁烷基，非質子極性溶劑諸如吡啶、二甲基亞砷、二甲基甲醯胺或乙腈，質子性極性溶劑諸如甲醇、乙醇、異丙醇或正丁醇或任何其他適於進行芳族親核性置換反應的溶劑中進行。該反應可於無機鹼諸如碳酸鈉或碳酸鉀、或有機者諸如脂族胺，較佳三乙胺或 N-甲基嗎啉中進行，於介於室溫及該溶劑沸點之間的溫度下攪拌，歷經介於十分鐘及二十四小時之間的時間，以介於三十分鐘及五小時之間的期間為較佳條件。

方法 G:

通式(I)之化合物的鹽類係藉著與無機酸諸如鹽酸、氫溴酸、磷酸、硫酸、硝酸或與有機酸諸如對-甲苯磺酸、或甲磺酸於適當之溶劑諸如甲醇、乙醇、乙醚、乙酸乙酯

五、發明說明 (16)

或丙酮中進行反應而製備，對應之鹽係藉著習用沉澱或結晶技術而製得。

用以根據本發明所述方法製備通式(I)之氰基衍生物--其中 R_1 及 R_2 如前文所述--的羧酸係市售者或藉數種描述於科學文獻中之方法製備 (Keneth A. Hold and Phillip Shadbolt, Br. Polym. J., 1983. 15 (4), 201-207; Carol K. Sauers and Robert J. otter, J. Org. Chem., 1961. 26. 6-10; Louis A. Carpino, J. Am. Chem. Soc., 1962. 84. 2196-2201; A.D. Dunn, M.J. Mills and W. Henry, Org. Prep. Proced. Int., 1982. 14(6), 396-399; Pierre Dubus, Bernard Decroix, Jean Morel et Paul Pastour, Bull. Soc. Chim. Fr., 1976. (3-4. Pt. 2), 628-634; William M. Murray and J. Edward Semple, Synthesis, 1996. 1180-1182; Luc I. M. Spiessens and Marc J. OR. Anteunis, Bull. Soc. Chim. Belg., 1980. 89 (3), 205-231; I. Thunus et M. Dejardin-Duchêne, J. Pharm. Belg., 1969, 51. 3-21; S. Fallab und H. E. rienmeyer, Helv. Chim. Acta, 1951, 34. 488-496).

以下實施例係用以描述本發明新穎化合物之製備。亦描述其於各種應用領域之典型用途，及可應用於本發明化合物標的之通式。

下文所描述之方法僅供作說明，應不視為本發明之限制。

方法 A:

實施例 1 · 2-[4-(2-氰基苯甲醯基)-1-哌咭基]-4-甲氧

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝 · 訂

五、發明說明(17)

基嘧啶之製備

2.0 克(14 毫莫耳)2-氟基苄酸於 100 毫升 CH_2Cl_2 中之懸浮液中添加 1.5 毫升(17.5 毫莫耳)草醯氯及催化量之吡啶。懸浮液於室溫下攪拌 3 小時。於減壓下蒸發溶劑，產生粗產物，其懸浮於 100 毫升 CH_2Cl_2 中，其緩緩添加於 2.45 克(12.6 毫莫耳)4-甲氧基-2-(1-哌吡基)嘧啶及 4 毫升(28 毫莫耳)三乙胺於 50 毫升 CH_2Cl_2 中而於冰浴中冷卻至 0°C 的溶液中。該溶液保持於 0°C 歷經一小時，以達到室溫。該反應混合物使用 H_2O 洗滌，使用 Na_2SO_4 乾燥，於減壓下去除溶劑。形成之粗產物於矽膠上層析純化，使用乙酸乙酯作為溶離劑，產生 2.06 克(6.4 毫莫耳)2-[4-(2-氟基苯甲醯基)-1-哌吡基]-4-甲氧基嘧啶，熔點 = $166-168^\circ\text{C}$ 。

方法 B:

實施例 3:2-[4-(2-氟基苯甲醯基)-1-哌吡基]-4-乙氧基嘧啶之製備

2.08 克(10 毫莫耳)4-乙氧基-2-(1-哌吡基)嘧啶及 5 毫升三乙胺於 60 毫升無水四氫呋喃中之溶液中添加 2.15 克(10 毫莫耳)3-溴苯酞，於室溫下保持攪拌 4 小時。濾出三乙胺氫溴酸鹽，以四氫呋喃洗滌，於減壓下去除溶劑，產生粗產物，其於矽膠上層析純化，使用乙酸乙酯作為溶離劑，產生 2.45 克(7.20 毫莫耳)4-乙氧基-2-[4-(2-甲醯基苯甲醯基)-1-哌吡基]嘧啶，熔點 = $134-136^\circ\text{C}$ 。

2.45 克(7.2 毫莫耳)4-乙氧基-2-[4-(2-甲醯基苯甲醯基)-1-哌吡基]嘧啶於乙醇- H_2O (80:20)中之溶液中添加 2.5

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (18)

克(18.4 毫莫耳)之 $\text{AcONax}3\text{H}_2\text{O}$ 及 0.75 克(8.6 毫莫耳)之 羥基胺鹽酸鹽。反應混合物進行回流，使用 TLC 偵測其釋出物。於減壓下去除溶劑，使用 CH_2Cl_2 稀釋，且以 H_2O 洗滌。於減壓下蒸發有機溶劑，產生油，其自乙醚結晶，產生 0.5 克(1.40 毫莫耳)4-乙氧基-2-{4-[2-(羥氨基甲基)苯甲醯基]-1-哌吡基}嘧啶，熔點 = 136-140°C。

0.5 克(1.40 毫莫耳)之 4-乙氧基-2-{4-[2-(羥氨基甲基)苯甲醯基]-1-哌吡基}嘧啶於 30 毫升乙酸乙酯中之溶液中添加 0.15 毫升乙酐，且回流 2 小時。於減壓下蒸發溶劑，產生經乙醯化之。

該經乙醯化之 溶解於 20 毫升乙酐中，添加過量之 K_2CO_3 ，於室溫下攪拌 78 小時。濾出固體，於減壓下去除溶劑，於 CH_2Cl_2 中稀釋，使用 H_2O 洗滌。於減壓下蒸發溶劑，產生粗產物，其於乙醚中結晶，產生 0.2 克(0.60 毫莫耳)之 2-[4-(2-氟基苯甲醯基)-1-哌吡基]-4-乙氧基嘧啶，熔點 = 151-154°C。

方法 C:

實施例 15 · -2-[4-(3-氟基-2-吡啶羧基)-1-哌吡基]-4-乙氧基嘧啶之製備

0.75 克(5.04 毫莫耳)喹啉酐(quinilinic anhydride)於 25 毫升乙腈中之溶液中添加 1.05 克(5.04 毫莫耳) 4-乙氧基-2-(1-哌吡基)嘧啶及 0.8 毫升(5.07 毫莫耳)三乙胺，且回流 18 小時。該溶劑係於減壓下蒸發，形成之粗產物於矽膠上層析純化，使用 $\text{CHCl}_3:\text{MeOH}$ 3:2 作為溶離劑，得到

五、發明說明 (19)

0.6 克 (1.68 毫莫耳) 之 2-[4-(3-羧基-2-吡啶羰基)-1-哌啶基]-4-乙氧基嘧啶，熔點 = 186-189°C。

0.3 克 (0.8 毫莫耳) 2-[4-(3-羧基-2-吡啶羰基)-1-哌啶基]-4-乙氧基嘧啶於 20 毫升二氯甲烷中之懸浮液中添加 0.5 毫升 (3.6 毫莫耳) 三乙胺，調至 0°C，添加 0.1 克 (0.92 毫莫耳) 之氣甲酸乙酯，該溶液於該溫度下保持 30 分鐘。於形成之混合物中通入 NH₃ (氣體) 氣泡歷經 1 分鐘，該溫度於 0°C 下保持 2 小時。溶液達到室溫且使用 H₂O 洗滌，於減壓下去除二氯甲烷，得到糊劑，其固化產生 184 毫克 (0.51 毫莫耳) 之 2-[4-(3-胺基甲醯基-2-吡啶羰基)-1-哌啶基]-4-乙氧基嘧啶，熔點 = 161-163°C。

84 毫克 (0.23 毫莫耳) 2-[4-(3-胺基甲醯基-2-吡啶羰基)-1-哌啶基]-4-乙氧基嘧啶於 15 毫升二氯甲烷中之溶液中添加 0.2 毫升三乙胺及 0.1 毫升甲磺醯氯。形成之混合物保持於室溫下攪拌 18 小時。有機溶液使用 CO₃Na₂ 溶液洗滌，於減壓下去除溶劑，得到粗產物，其於矽膠上層析純化，使用乙酸乙酯作為溶離劑，產生 42 毫克 (0.12 毫莫耳) 2-[4-(3-氟基-2-吡啶羰基)-1-哌啶基]-4-乙氧基嘧啶，熔點 = 137-140°C。

方法 D:

實施例 19 · -2-[4-(2-氟基-3-吡啶羰基)-1-哌啶基]-4-乙氧基嘧啶之製備

1.33 克 (7.45 毫莫耳) 2-甲氧羰基菸酸於 15 毫升二甲基甲醯胺中之溶液於冰浴中冷卻，添加 1.20 克 (7.45 毫莫

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (20)

耳)N,N'-羰基二咪唑，攪拌 40 分鐘。於該反應混合物中
添加 1.53 克(7.45 毫莫耳)4-乙氧基-2-(1-哌吡基)嘧啶，於
室溫下保持兩小時。該溶液使用乙酸乙酯稀釋，使用 H₂O
洗滌，以 Na₂SO₄ 乾燥，於減壓下去除溶劑，得到油狀物，
其自乙醚結晶，產生 1.5 克(4.04 毫莫耳)之 4-乙氧基-1-
[4-(2-甲氧羰基-3-吡啶羰基)-1-哌吡基]嘧啶，熔點 = 126-
128°C。

1.4 克(3.77 毫莫耳)之 4-乙氧基-2-[4-(2-甲氧羰基-3-
吡啶羰基)-1-哌吡基]嘧啶於 25 毫升四氫呋喃及 10 毫升甲
醇中之溶液中添加 0.158 克(3.77 毫莫耳)LiOHxH₂O，於
室溫下保持攪拌兩小時。於溶液中通入 SO₂，於減壓下去
除溶劑。形成之粗產物懸浮於 30 毫升二氯甲烷中，添加
0.45 毫升(3.30 毫莫耳)三乙胺，調至 0°C，添加 0.3 克(2.76
毫莫耳)氯甲酸乙酯，該溶液於該溫度下保持 30 分鐘。於
形成之混合物中通入 NH₃(氣體)氣泡歷經 1 分鐘，溫度保
持於 0°C 歷經 2 小時。使溶液到達室溫，使用 H₂O 洗滌。
於減壓下去除二氯甲烷，得到糊狀物，其固化成粗產物，
以乙酸乙酯形式結晶，產生 0.12 克(0.34 毫莫耳)之 2-[4-(2-
胺基甲醯基-3-吡啶羰基)-1-哌吡基]-4-乙氧基嘧啶，熔點
= 152-156°C。

100 毫克(0.28 毫莫耳)之 2-[4-(2-胺基甲醯基-3-吡啶羰
基)-1-哌吡基]-4-乙氧基嘧啶於 5 毫升吡啶中之溶液中添加
1.0 毫升二氯甲烷。形成之混合物於室溫下攪拌 24 小時。
蒸乾溶劑，分佈於二氯甲烷與水中。使用 NaHCO₃ 洗滌，

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (21)

於減壓下去除溶劑，產生粗產物，其於矽膠上純化，使用乙酸乙酯作為溶離劑，產生 60 毫克 (0.18 毫莫耳) 之 2-[4-(2-氰基-3-吡啶羰基)-1-哌啶基]-4-乙氧基嘧啶，熔點 = 177-178°C。

方法 E:

實施例 9 · - 2-[4-(3-氰基-2-汀尼羰基)-1-哌啶基]-4-甲氧基嘧啶 (2-[4-(3-cyano-2-tienilcarbonyl)-1-piperazinyl]-4-methoxypyrimidine) 之製備

1.5 克 (7.7 毫莫耳) 4-甲氧基-2-(1-哌啶基)嘧啶於 20 毫升四氫 喃中且冷卻至 0°C 之溶液中添加 1.25 克 (7.7 毫莫耳) 之 N,N'-羰基二咪唑。該混合物於室溫下攪拌 3 小時。於減壓下去除溶劑，添加 H₂O，形成沉澱物，過濾得到 1.8 克 (6.24 毫莫耳) 2-[4-(1-咪唑羰基)-1-哌啶基]-4-甲氧基嘧啶，熔點 = 125-126°C。

0.62 毫升 (6.8 毫莫耳) 3-氰基噻吩於 25 毫升無水四氫 喃中且冷卻至 -78°C 之溶液於氬氛圍下緩緩添加 4.26 毫升 (6.8 毫莫耳) *n*-BuLi 於己烷中之 1.6 M 溶液。混合物於 30 分鐘期間保持 -78°C，之後緩緩添加 1.8 克 (6.2 毫莫耳) 2-[4-(1-咪唑羰基)-1-哌啶基]-4-甲氧基嘧啶於 25 毫升無水四氫 喃中之溶液。該混合物緩緩到達室溫，並保持 2 小時。該溶液倒於水上，使用乙酸乙酯萃取，產生粗產物，其於矽膠上層析純化，使用乙酸乙酯:己烷 7:3 混合物作為溶離劑，產生 1.0 克 (3.0 毫莫耳) 之 2-[4-(3-氰基-2-汀尼羰基)-1-哌啶基]-4-甲氧基嘧啶，熔點 = 140-142°C。

五、發明說明 (22)

方法 F:

實施例 1 - 2-[4-(2-氟基苯甲醯基)-1-哌啶基]-4-甲氧基嘧啶之製備

1.0 克 (6.8 毫莫耳) 2-氟基苯甲酸於 20 毫升無水二甲基甲醯胺中而冷卻至 0°C 之溶液中添加 1.1 克 (6.8 毫莫耳) 之 N,N'-羰基二咪唑，保持攪拌 40 分鐘。之後添加 1.26 克 (6.8 毫莫耳) 1-(第三丁氧羰基)哌啶，且保持於室溫下歷經 2 小時。倒於水上，使用乙醚萃取。將有機相乾燥，於減壓下蒸發，產生粗產物，其於石油醚形式下固化，產生 1.24 克 (3.94 毫莫耳) 4-(第三丁氧羰基)-1-(2-氟基苯甲醯基)哌啶，熔點 = 126-128°C。

1.2 克 (3.81 毫莫耳) 4-(第三丁氧羰基)-1-(2-氟基苯甲醯基)哌啶於 10 毫升二氯甲烷中且冷卻至 0°C 之溶液中添加 10 毫升三氟乙酸，於室溫下保持攪拌 2 小時。反應混合物蒸乾，形成之粗產物於二氯甲烷:乙醚中結晶，產生 1.04 克 (3.16 毫莫耳) 1-(2-氟基苯甲醯基)哌啶基三氟乙酸鹽，熔點 = 136-141°C。

1.0 克 (3.04 毫莫耳) 1-(2-氟基苯甲醯基)哌啶基三氟乙酸鹽、0.5 克 (3.35 毫莫耳) 2-氟-4-甲氧基嘧啶及 1.0 克 (6.68 毫莫耳) 碳酸鉀於 20 毫升二甲基甲醯胺中之混合物加熱至 100°C 歷經 1 小時。於減壓下去除溶劑，添加水。過濾形成之固體，以水洗滌，於矽膠上層析純化，使用乙酸乙酯作為溶離劑，產生 0.51 克 (1.58 毫莫耳) 2-[4-(2-氟基苯甲醯基)-1-哌啶基]-4-甲氧基嘧啶。

五、發明說明 (23)

方法 G:

實施例 4 · - 2-[4-(2-氟基苯甲醯基)-1-哌吡基]-4-乙氧基嘧啶鹽酸鹽之製備

4.76 克(14.12 毫莫耳) 2-[4-(2-氟基苯甲醯基)-1-哌吡基]-4-乙氧基嘧啶溶解於丙酮中，添加數滴乙醚/鹽酸及乙醚，形成沉澱物，過濾且乾燥，產生 3.85 克(10.31 毫莫耳)之 2-[4-(2-氟基苯甲醯基)-1-哌吡基]-4-乙氧基嘧啶鹽酸鹽，熔點 147-151°C。

表 1 中描述數個說明本發明之化合物，出示其得到方法、熔點及光譜特徵。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝
訂

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

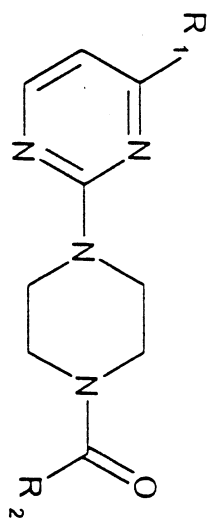


表 1

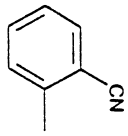
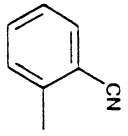
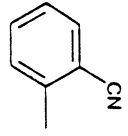
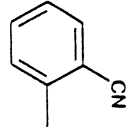
| 實施例 | R ₁ | R ₂ | 鹽或鹼 | METHO D | m.p.(°C) | ¹ H RMN (MHz) (溶劑) δ | IR, cm ⁻¹ |
|-----|------------------------------------|----------------|-----|------------|----------|--|--|
| 1 | CH ₃ O- | | 鹼 | A, B 或 F | 166-168 | (300 MHz) (CDCl ₃) 3.35 (m, 2H) 3.78-4.02 (a.c., 9H, (δ = 3.85, s)), 6.01 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 7.50 (m, 2H), 7.66 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 8.03 (d, J = 5.7 Hz, 1H). | (KBr) 2226. 1632. 1598. 1565. 1431. 1259. 987. |
| 2 | CH ₃ O- | | HCl | G | 154-156 | (300 MHz) (CDCl ₃) 3.52 (寬譜帶, 2H), 3.85-4.38 (a.c., 9H, (δ = 4.05, s)), 6.28 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.56 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.71 (m, 2H), 8.70 (d, J = 6.8 Hz, 1H). | (KBr) 3700-2300 (寬譜帶), 2228. 1644. 1609. 1485. 1257. |
| 3 | CH ₃ CH ₂ O- | | 鹼 | A, B 或 F | 151-154 | (300 MHz) (CDCl ₃) 1.34 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 3.34 (m, 2H), 3.77-3.99 (a.c., 6H), 4.29 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 5.99 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 7.50 (m, 2H), 7.66 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.72 (m, 1H), 8.03 (d, J = 5.8 Hz, 1H). | (KBr) 2220. 1632. 1560. 1491. 1432. 1256. 1002. |

五、發明說明 (24)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝 · 訂

五、發明說明 (25)

| | | | | | | | |
|---|--|--|-----|----------|---------|--|--|
| 4 | CH ₃ CH ₂ O- |  | HCl | G | 147-151 | (300 MHz) (CDCl ₃) 1.43 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 3.52 (l 寬譜帶, 2H), 3.85-4.35 (a.c., 6H), 4.48 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 6.25 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.56 (l, J = 8.0 Hz, 1H), 7.70 (m, 2H), 8.06 (d, J = 6.7 Hz, 1H). | (KBr) 3700-2300 (寬譜帶), 2228, 1638, 1605, 1481, 1433, 1254. |
| 5 | CH ₃ [CH ₂] ₂ O- |  | 鹼 | A, B 或 F | 118-121 | (300 MHz) (CDCl ₃) 0.97 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 1.73 (m, 2H), 3.34 (寬譜帶, 2H), 3.77-3.98 (a.c., 6H), 4.18 (l, J = 6.7 Hz, 2H), 6.00 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 7.50 (m, 2H), 7.66 (l, J = 8.0 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.02 (d, J = 6.7 Hz, 1H). | (KBr) 2220, 1629, 1586, 1559, 1428, 1240, 1005. |
| 6 | CH ₃ [CH ₂] ₂ O- |  | HCl | G | 147-149 | (300 MHz) (CDCl ₃) 1.02 (l, J = 7.0 Hz, 3H), 1.82 (m, 2H), 3.52 (l 寬譜帶, 2H), 3.84-4.17 (a.c., 4H), 4.36 (m, 4H), 6.27 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.56 (l, J = 7.5 Hz, 1H), 7.70 (m, 2H), 8.05 (d, J = 6.6 Hz, 1H). | (KBr) 3300-2300 (寬譜帶), 2235, 1647, 1601, 1485, 1452, 1283, 1261. |
| 7 | CH ₃ [CH ₂] ₃ O- |  | 鹼 | A, B 或 F | 71-73 | (300 MHz) (CDCl ₃) 0.93 (l, J = 7.3 Hz, 3H), 1.42 (m, 2H), 1.69 (m, 2H), 3.35 (寬幅單重線, 2H), 3.75-4.00 (a.c., 6H), 4.23 (l, J = 6.5 Hz, 2H), 5.99 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 7.50 (m, 2H), 7.66 (dl, J = 7.7 Hz, J' = 1.0 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.02 (d, J = 5.7 Hz, 1H). | (KBr) 2966, 2225, 1632, 1561, 1500, 1464, 1240, 1006. |

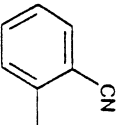
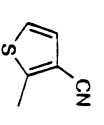
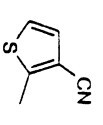
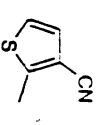
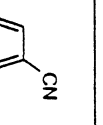
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

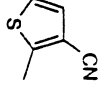
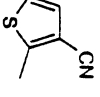
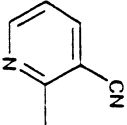
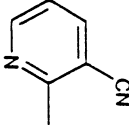
五、發明說明(26)

| | | | | | | | |
|----|--|---|-----|-------|---------|--|--|
| 8 | CH ₃ [CH ₂] ₃ O- |  | HCl | G | 137-138 | (300 MHz) (CDCl ₃) 0.97 (t, J = 7.6 Hz, 3H), 1.45 (m, 2H), 1.78 (m, 2H), 3.52 (寬譜帶, 2H), 3.83-4.50 (a.c., 8H), 6.26 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.56 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.70 (m, 2H), 8.05 (d, J = 7.1 Hz, 1H). | (KBr) 3200-2300 (寬譜帶), 1648, 1609, 1483, 1259, 1005. |
| 9 | CH ₃ O- |  | 鹼 | A 或 E | 140-142 | (300 MHz) (CDCl ₃) 3.58-4.80 (寬譜帶, 4H), 3.86 (s, 3H), 3.93 (m, 4H), 6.02 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 5.6 Hz, 1H). | (KBr) 2220, 1626, 1587, 1563, 1511, 1434, 1340, 1259, 988. |
| 10 | CH ₃ O- |  | HCl | G | 136-138 | (300 MHz) (CDCl ₃) 3.84 (寬幅單重線, 4H), 4.00-4.45 (a.c., 7H, (δ = 4.07, s)), 6.30 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.10 (J = 6.8 Hz, 1H). | (KBr) 3200-2300 (寬譜帶), 2231, 1634, 1612, 1481, 1355, 1259, 1003. |
| 11 | CH ₃ CH ₂ O- |  | 鹼 | A 或 E | 152-155 | (300 MHz) (CDCl ₃) 1.35 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 3.71 (寬譜帶, 4H), 3.92 (road band, 4H), 4.31 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 6.00 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 5.6 Hz, 1H). | (KBr) 2230, 1626, 1436, 1338, 1253, 1002. |
| 12 | CH ₃ CH ₂ O- |  | HCl | G | 171-174 | (300 MHz) (CDCl ₃) 1.44 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 3.83 (寬譜帶, 4H), 4.05 (m, 2H), 4.40 (m, 2H), 4.49 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 6.27 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.07 (d, J = 6.7 Hz, 1H). | (KBr) 3200-2300 (寬譜帶), 2228, 1637, 1610, 1462, 1439, 1257. |

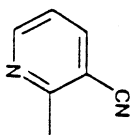
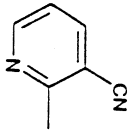
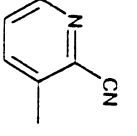
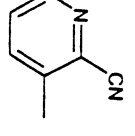
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝 · 訂

五、發明說明(27)

| | | | | | | | |
|----|--|--|-----|-------|---------|---|---|
| 13 | CH ₃ [CH ₂] ₂ O- |  | 鹼 | A 或 E | 106-107 | (300 MHz) (CDCl ₃) 0.96 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 1.75 (m, 2H), 3.71 (寬譜帶, 4H), 3.91 (寬譜帶, 4H), 4.20 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 6.01 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.05 (d, J = 5.8 Hz, 1H). | (KBr) 2230. 1628. 1582. 1560. 1436. 1255. 1003. |
| 14 | CH ₃ [CH ₂] ₂ O- |  | HCl | G | 147-149 | (300 MHz) (CDCl ₃) 1.02 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 1.83 (m, 2H), 3.83 (寬譜帶, 4H), 4.06 (寬譜帶, 2H), 4.37 (寬幅三重線, J = 6.6 Hz, 4H), 6.28 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.07 (d, J = 6.8 Hz, 1H). | (KBr) 2230. 1637. 1607. 1558. 1444. 1341. 1316. 1258. 1002. |
| 15 | CH ₃ CH ₂ O- |  | 鹼 | A 或 C | 137-139 | (300 MHz) (CDCl ₃) 1.34 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 3.42 (m, 2H), 3.78-4.00 (a.c., 6H), 4.30 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 5.99 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.48 (dd, J = 7.8 Hz, J = 4.9 Hz, 1H), 8.03 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.07 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.78 (d, J = 4.9 Hz, 1H). | (KBr) 2230. 1637. 1607. 1558. 1444. 1341. 1316. 1258. 1002. |
| 16 | CH ₃ CH ₂ O- |  | HCl | G | 170-172 | (300 MHz) (CD ₃ OD) 1.43 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 3.67 (寬譜帶, 2H), 3.93 (寬譜帶, 2H), 4.03 (寬幅單重線, 4H), 4.55 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 6.46 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.70 (dd, J = 7.8 Hz, J = 5.0 Hz, 1H), 8.06 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 8.35 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.85 (m, 1H). | (KBr) 3200-2300 (寬譜帶), 2235. 1638. 1612. 1443. 1260. 1210. 997. |

五、發明說明(28)

| | | | | | | | |
|----|--------------------------------------|---|-----|-----|---------|---|---|
| 17 | $\text{CH}_3[\text{CH}_2]_2\text{O}$ |  | 鹼 | A或C | 93-95 | (300 MHz) (CDCl_3) 0.98 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 1.75 (m, 2H), 3.43 (m, 2H), 3.81-4.01 (a.c., 6H), 4.19 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 6.01 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.48 (dd, J = 7.8 Hz, J' = 5.0 Hz, 1H), 8.03 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.08 (dd, J = 7.8 Hz, J' = 1.1 Hz, 1H), 8.79 (dd, J = 5.0 Hz, J' = 1.1 Hz, 1H). | (KBr) 2234, 1640, 1583, 1561, 1441, 1236, 1009. |
| 18 | $\text{CH}_3[\text{CH}_2]_2\text{O}$ |  | HCl | G | 152-155 | (300 MHz) (CDCl_3) 1.02 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 1.80 (m, 2H), 3.63 (寬譜帶, 2H), 3.90-4.20 (a.c., 4H), 4.38 (m, 4H), 6.27 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.52 (dd, J = 7.8 Hz, J' = 4.9 Hz, 1H), 8.09 (m, 2H), 8.78 (d, J = 4.9 Hz, 1H). | (KBr) 3200-2000 (寬譜帶), 2239, 1643, 1606, 1442, 1415, 1260, 1210, 999. |
| 19 | $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$ |  | 鹼 | A或D | 177-178 | (300 MHz) (CDCl_3) 1.34 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 3.37 (寬譜帶, 2H), 3.81-3.99 (a.c., 6H), 4.30 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 6.01 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.60 (dd, J = 8.0 Hz, J' = 4.8 Hz, 1H), 7.84 (dd, J = 8.0 Hz, J' = 1.5 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.76 (dd, J = 4.8 Hz, J' = 1.5 Hz, 1H). | (KBr) 2235, 1628, 1601, 1544, 1433. |
| 20 | $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$ |  | HCl | G | 173-176 | (300 MHz) (CDCl_3) 1.42 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 3.53 (寬幅單重線, 2H), 3.95 (寬幅單重線, 2H), 4.11 (寬幅單重線, 2H), 4.23 (寬幅單重線, 2H), 4.46 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 6.24 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 7.62 (dd, J = 7.6 Hz, J' = 4.7 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.05 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 8.78 (d, J = 4.7 Hz, 1H). | (KBr) 3600-2300 (寬譜帶), 2228, 1637, 1616, 1464, 1437, 1000. |

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

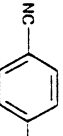
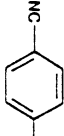
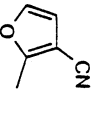
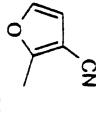
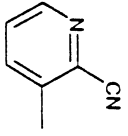
線

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明(29)

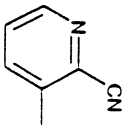
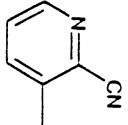
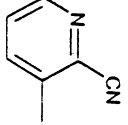
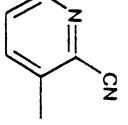
| | | | | | | | |
|----|------------------------------------|---|-----|-----|---------|--|--|
| 21 | CH ₃ CH ₂ O- |  | 鹼 | A | 132-134 | (300 MHz) (CDCl ₃) 1.34 (t, J=7.1 Hz, 3H), 3.40 (m, 2H), 3.65-4.00 (a.c., 6H), 4.29 (q, J=7.1 Hz, 2H), 6.00 (d, J=5.9 Hz, 1H), 7.52 and 7.72 (系統 AB, J _{AB} =8.3 Hz, 4H), 8.04 (d, J=5.9 Hz, 1H). | (KBr) 2228. 1623. 1554. 1430. 1265. |
| 22 | CH ₃ CH ₂ O- |  | HCl | G | 167-169 | (300 MHz) (CDCl ₃) 1.44 (t, J=6.8 Hz, 3H), 3.50-4.35 (a.c., 8H), 4.49 (m, 2H), 7.51 and 7.74 (系統 AB, J _{AB} =7.8 Hz, 4H), 8.07 (d, J=6.9 Hz, 1H). | (KBr) 3200-2300 (寬譜帶), 1628. 1483. 1457. 1343. 1262. 1213. 1007. |
| 23 | CH ₃ O- |  | 鹼 | A或E | 139-142 | (300 MHz) (CDCl ₃) 3.80 (m, 4H), 3.87 (s, 3H), 3.91 (m, 4H), 6.03 (d, J=5.6 Hz, 1H), 6.73 (d, J=1.7 Hz, 1H), 7.54 (d, J=1.7 Hz, 1H), 8.05 (d, J=5.6 Hz, 1H). | (KBr) 2239. 1626. 1650. 1438. 1340. 1306. 1239. 987. 794. |
| 24 | CH ₃ O- |  | HCl | G | 143-145 | (300 MHz) (CDCl ₃) 3.80-4.45 (a.c., 11H, δ=4.07. s)), 6.31 (d, J=6.8 Hz, 1H), 6.77 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 8.11 (d, J=6.8 Hz, 1H). | (KBr) 3600-2300 (寬譜帶), 2228. 1629. 1490. 1444. 1267. 1001. |
| 25 | CH ₃ O- |  | 鹼 | A或D | 153-156 | (300 MHz) (CDCl ₃) 3.37 (m, 2H), 3.82-4.05 (a.c., 9H, δ=3.86. s)), 6.03 (d, J=5.6 Hz, 1H), 7.60 (dd, J=8.0 Hz, J'=4.8 Hz, 1H), 7.84 (dd, J=8.0 Hz, J'=1.5 Hz, 1H), 8.04 (d, J=5.6 Hz, 1H), 8.76 (dd, J=4.8 Hz, J'=1.5 Hz, 1H). | (KBr) 2239. 1628. 1560. 1414. 1265. 1008. 797. |

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

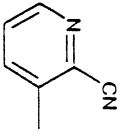
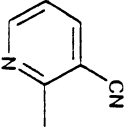
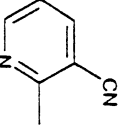
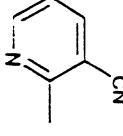
五、發明說明(30)

| | | | | | | | |
|----|--|---|-----|-----|---------|--|--|
| 26 | CH ₃ O- |  | HCl | G | 152-164 | (300 MHz) (CDCl ₃) 3.56 (寬幅單重線, 2H), 3.90-4.30 (a.c., 9H, (δ = 4.08, s)), 6.31 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.63 (dd, J = 7.8 Hz, J' = 4.7 Hz, 1H), 7.83 (m, 1H), 8.07 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 8.80 (dd, J = 4.7 Hz, J' = 1.5 Hz, 1H). | (KBr) 3600-2300 (寬譜帶), 2232, 1618, 1498, 1413, 1287. |
| 27 | CH ₃ [CH ₂] ₂ O- |  | 鹼 | A或D | 165-168 | (300 MHz) (CDCl ₃) 0.97 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 1.74 (m, 2H), 3.37 (m, 2H), 3.80-4.00 (a.c., 6H), 4.19 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 6.01 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 7.60 (dd, J = 8.0 Hz, J' = 4.9 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.03 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 8.76 (d, J = 4.9 Hz, 1H). | (KBr) 2964, 2240, 1627, 1555, 1433, 1037, 1242, 1009, 790. |
| 28 | CH ₃ [CH ₂] ₂ O- |  | HCl | G | 168-171 | (300 MHz) (CDCl ₃) 1.02 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 1.81 (m, 2H), 3.52 (m, 2H), 3.90-4.42 (a.c., 8H), 6.24 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 7.62 (dd, J = 7.8 Hz, J' = 4.8 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.06 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 8.80 (m, 1H). | (KBr) 3600-2300 (寬譜帶), 2232, 1637, 1483, 1436, 1267, 1000. |
| 29 | CH ₃ [CH ₂] ₃ O- |  | 鹼 | A或D | 163-164 | (300 MHz) (CDCl ₃) 0.93 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 1.42 (m, 2H), 1.70 (m, 2H), 3.37 (m, 2H), 3.80-4.00 (a.c., 6H), 4.23 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 6.00 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.60 (dd, J = 7.8 Hz, J' = 4.9 Hz, 1H), 7.84 (dd, J = 7.8 Hz, J' = 1.5 Hz, 1H), 8.03 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.76 (dd, J = 4.9 Hz, J' = 1.5 Hz, 1H). | (KBr) 2956, 2241, 1627, 1557, 1433, 1009, 791. |

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝 · 訂

五、發明說明(31)

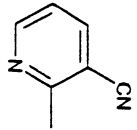
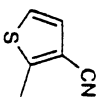
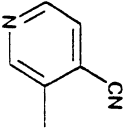
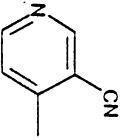
| | | | | | | | |
|----|--|---|-----|-----|---------|--|--|
| 30 | CH ₃ [CH ₂] ₃ O- |  | HCl | G | 141-143 | (300 MHz) (CDCl ₃) 0.95 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 1.44 (m, 2H), 1.76 (m, 2H), 3.55 (寬幅單重線, 2H), 3.80-4.53 (a.c., 8H), 6.27 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.62 (dd, J = 7.8 Hz, J' = 4.8 Hz, 1H), 7.82 (m, 1H), 8.05 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 8.79 (dd, J = 4.8 Hz, J' = 1.5 Hz, 1H). | (KBr) 3700-2300 (寬譜帶), 2236, 1640, 1608, 1488, 1437, 1257, 998. |
| 31 | CH ₃ O- |  | 鹼 | A或C | 137-139 | (300 MHz) (CDCl ₃) 3.42 (m, 2H), 3.80-4.06 (a.c., 9H, (δ = 3.86 s)), 6.02 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.48 (dd, J = 7.8 Hz, J' = 4.9 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.79 (d, J = 4.9 Hz, 1H). | (KBr) 2230, 1647, 1560, 1471, 1415, 1288, 1256, 1014, 989. |
| 32 | CH ₃ O- |  | HCl | G | 170-172 | (300 MHz) (CDCl ₃) 3.65 (m, 2H), 3.98 (m, 2H), 4.08 (寬幅單重線, 5H), 4.35 (m, 2H), 6.30 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.54 (dd, J = 8.0 Hz, J' = 4.9 Hz, 1H), 8.10 (m, 2H), 8.79 (m, 2H). | (KBr) 3600-2300 (寬譜帶), 2231, 1630, 1604, 1482, 1406, 1354, 1265, 1009, 988, 806. |
| 33 | CH ₃ [CH ₂] ₃ O- |  | 鹼 | A或C | 73-75 | (300 MHz) (CDCl ₃) 0.93 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 1.42 (m, 2H), 1.70 (m, 2H), 3.41 (m, 2H), 3.80-4.01 (a.c., 6H), 4.24 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 5.99 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.48 (dd, J = 8.0 Hz, J' = 4.9 Hz, 1H), 8.03 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.78 (m, 1H). | (KBr) 2957, 2233, 1640, 1560, 1439, 1255, 1008, 793. |

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

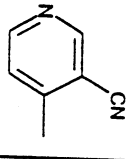
裝

訂

五、發明說明(32)

| | | | | | | | |
|----|--|---|------|-----|---------|--|---|
| 34 | CH ₃ [CH ₂] ₃ O- |  | HCl | G | 129-131 | (300 MHz) (CDCl ₃) 0.97 (t, J=7.3 Hz, 3H), 1.46 (m, 2H), 1.78 (m, 2H), 3.64 (寬幅單重線, 2H), 3.90-4.18 (a.c., 4H), 4.21-4.50 (a.c., 4H), 6.26 (d, J=6.8 Hz, 1H), 7.53 (dd, J=7.8 Hz, J'=4.8 Hz, 1H), 8.09 (m, 2H), 8.78 (d, J=4.8 Hz, 1H). | (KBr) 3600-2300 (寬譜帶), 2238, 1617, 1480, 1458, 1261, 1217, 1004, 799. |
| 35 | CH ₃ [CH ₂] ₃ O- |  | 鹼 | A或E | 79-82 | (300 MHz) (CDCl ₃) 0.94 (t, J=7.3 Hz, 3H), 1.42 (m, 2H), 1.70 (m, 2H), 3.71 (寬譜帶, 4H), 3.91 (m, 4H), 4.24 (t, J=6.6 Hz, 2H), 6.00 (d, J=5.9 Hz, 1H), 7.25 (d, J=5.2 Hz, 1H), 7.49 (d, J=5.2 Hz, 1H), 8.03 (d, J=5.9 Hz, 1H). | (KBr) 2957, 2231, 1637, 1582, 1438, 1338, 1237, 1001. |
| 36 | CH ₃ [CH ₂] ₃ O- |  | Base | A | 97-100 | (300 MHz) (CDCl ₃) 0.96 (t, J=7.3 Hz, 3H), 1.44 (m, 2H), 1.72 (m, 2H), 3.39 (寬譜帶, 2H), 3.80-4.05 (a.c., 6H), 4.25 (t, J=6.6 Hz, 2H), 6.03 (d, J=5.7 Hz, 1H), 7.61 (d, J=4.9 Hz, 1H), 8.05 (d, J=5.7 Hz, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.85 (d, J=4.9 Hz, 1H). | (KBr) 2957, 2236, 1627, 1556, 1434, 1307, 1265, 1008, 790. |
| 37 | CH ₃ [CH ₂] ₃ O- |  | 鹼 | A | 124-127 | (300 MHz) (CDCl ₃) 0.95 (t, J=7.5 Hz, 3H), 1.44 (m, 2H), 1.72 (m, 2H), 3.34 (m, 2H), 3.80-4.02 (a.c., 6H), 4.25 (t, J=6.6 Hz, 2H), 6.03 (d, J=5.7 Hz, 1H), 7.43 (d, J=5.0 Hz, 1H), 8.05 (d, J=5.7 Hz, 1H), 8.90 (d, J=5.0 Hz, 1H), 8.96 (s, 1H). | (KBr) 2956, 2238, 1630, 1602, 1556, 1434, 1308, 1265, 1012, 790. |

五、發明說明 (33)

| | | | | | | | |
|----|---------------------------------------|--|-----|---|---------|---|--|
| 38 | $\text{CH}_3[\text{CH}_2]_3\text{O}-$ |  | HCl | G | 171-173 | (300 MHz) (CDCl_3) 0.99 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 1.47 (m, 2H), 1.80 (m, 2H), 3.54 (m, 2H), 3.80-4.50 (a.c., 8H), 6.30 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 7.44 (寬譜帶, 1H), 8.08 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 8.94 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 9.00 (s, 1H). | (KBr) 寬譜帶), 3600-2300, 2229, 1637, 1609, 1437, 1288, 1264, 1029, 1003. |
|----|---------------------------------------|--|-----|---|---------|---|--|

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明(34)

一般麻醉活性

使用下文描述之方法於三個物種老鼠、大白鼠及狗身上進行研究。

a)於老鼠體內之麻醉活性

在老鼠之尾部靜脈靜脈內(IV)投藥三種不同劑量(15、10及5毫克/公斤)之該產物之後，測定麻醉活性。記錄被麻醉之動的百分比，且計算麻醉之平均時間。當老鼠喪失以下三種反射性時，即視為麻醉：位置反射、疼痛刺激反射之反應(針刺尾部)及眼瞼反射。

此試驗所得之結果顯示本發明之產物係為較廣泛使用於人類臨床用途之普若波弗(propofol)強效麻醉劑(表2)。

表2—於老鼠體內之麻醉活性

| 實施例 | 麻醉%(麻醉時間) | | |
|--------------------|---------------|------------|-----------|
| | 劑量(毫克/公斤, iv) | | |
| | 15 | 10 | 5 |
| 4 | 100 (5.8') | 100 (2.6') | 0 |
| 6 | 100 (9.6') | 100 (7.6') | 90 (1.2') |
| 8 | 100 (13.3') | 100 (6.8') | 60 (0.9') |
| 12 | 100 (5.4') | 100 (1.6') | 0 |
| 14 | 100 (8.9') | 100 (2.2') | 0 |
| 18 | 100 (4.6') | 100 (3.9') | 0 |
| 普若波弗 (propofol) | 80 (1.3') | 80 (1') | 0 |

五、發明說明 (35)

b) 於狗體內之麻醉活性

進行研究之產物的鹽水溶液藉灌流泵於 5 毫克/毫升/分鐘之濃度及速率下經由插於前腿靜脈中之套管灌流。該 IV 輸注係於該動物完全麻醉時停止(喪失運動協調性、鎮靜、喪失對疼痛刺之反應-於前腿腳趾針刺-及喪失眼瞼反射)，測定麻醉劑量(表 3)。

表 3. - 於狗體內之麻醉活性

(IV 輸注法)

| 實施例 | 麻醉劑量(毫克/公斤) |
|----------------|-------------|
| 4 | 10.1 |
| 6 | 17.4 |
| 8 | 21.2 |
| 18 | 14 |
| 普若波弗(propofol) | 21.6* |

*使用普若波弗(propofol)處理之動物僅入睡，因其保持眼瞼及疼痛反射。

針對犬隻所得之結果顯示本發明產物顯然優於普若波弗(propofol)，因其達到完全麻醉之效果。

c) 於大白鼠體內之麻醉活性

此試驗中，於 10 毫克/公斤濃度下，經由大白鼠插有套管之尾部靜脈灌流所研究之產物的溶液。改變灌流速率，以保持大白鼠麻醉一小時。測定投藥之總劑量，顯示本發明化合物具有高於普若波弗(propofol)之活性(表 4)。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝
訂

五、發明說明(36)

表 4· -於大白鼠體內之麻醉活性:保持完全麻醉歷經 1 小時所需之 IV 輸注

| 實施例 | 總劑量(毫克/公斤) |
|----------------|------------|
| 4 | 56.8 |
| 6 | 42.1 |
| 8 | 33.1 |
| 18 | 66.2 |
| 普若波弗(propofol) | 67 |

抗驚厥活性

此試驗研究產物於 45 毫克/公斤劑量下，於老鼠尾部靜脈中，拮抗由五亞甲基四唑(pentamethylentetrazol)(卡迪阿唑(cardiazol))之 IV 注射所誘發之驚厥的能力。結果顯示所研究之產物具有高於普若波弗(propofol)之抗驚厥活性。

表 5-於老鼠體內之抗驚厥活性(因卡迪阿唑(cardiazol)所致之驚厥)

| | %活性(毫克/公斤, i.p.) | | | | |
|----------------|------------------|----|----|----|-------|
| | 80 | 40 | 20 | 10 | ED-50 |
| 2 | 100 | 73 | 36 | - | 26.1 |
| 4 | 87 | 69 | 40 | - | 25.1 |
| 6 | 93 | 63 | 69 | 0 | 24.1 |
| 8 | 100 | 70 | 56 | 25 | 25.0 |
| 普若波弗(propofol) | 100 | 46 | 33 | - | 32.5 |

五、發明說明 (37)

鎮靜活性

鎮靜活性係藉著於腹膜內(i.p.)投藥劑量 80 毫克/公斤之後觀察動物行為而進行研究。此項觀察係於不同時間進行，以測知鎮靜效果及其持續時間。所得結果顯示所研究之產物具有鎮靜效果，於部分情況下，同等於若皮登(zolpidem)，另一些情況之持續時間較長(表 6)。

表 6-老鼠體內之鎮靜活性(80 毫克/公斤，i.p.)

| 實施例 | 30' | 1h | 2h | 3h | 4h | 5h | 24h |
|-------------------|-----|-----|----|----|----|----|-----|
| 4 | 90 | 75 | 75 | 35 | 2 | 0 | 0 |
| 8 | 98 | 100 | 98 | 27 | 27 | 22 | 0 |
| 14 | 30 | 33 | 38 | 35 | 20 | 10 | 0 |
| 16 | 100 | 100 | 20 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 若皮登 (zolpidem) | 100 | 90 | 30 | 0 | 0 | 0 | 0 |

作為肌肉鬆弛劑之活性

研究本發明產物作為肌肉鬆弛劑之活性，評估對於大白鼠之身體張力及腹部張力之影響，使用 S. IRWIN (Gordon Res.Conf. on Medicinal Chem., 1959. P.133)所述之方法。大白鼠接受劑量為 80 毫克/公斤 ip 之所研究產物，在投藥之後評估身體及腹部張力，肌肉張力與對照組動物比較。表 7 之結果顯示許多產物具有作為肌肉鬆弛劑之明顯活性，此效果維持得較作為參考產物之普若波弗(propofol)久。

五、發明說明(38)

表 7-在 IRWIN 試驗中於大白鼠體內之肌肉鬆弛活性
(80 毫克/公斤, ip)

| 實施例 | 在以下時間之後的肌肉鬆弛度% | | | | | |
|--------------------|----------------|-----|-----|----|----|----|
| | 1/2h | 1h | 2h | 3h | 4h | 5h |
| 4 | 100 | 100 | 100 | 70 | 33 | 0 |
| 8 | 100 | 100 | 100 | 0 | 0 | 0 |
| 16 | 100 | 100 | 100 | 66 | 44 | 0 |
| 普若波弗 (propofol) | 100 | 100 | 70 | 0 | 0 | 0 |

藥學調配物

1. 肌內/靜脈內注射(im/iv):

| | |
|-----------------------|------|
| 實施例 4 | 5 毫克 |
| 氯化鈉 | c.s. |
| HCl 0.1 N 或 NaOH 0.1N | c.s. |
| 注射用水 c.s.p. | 3 毫升 |

2. 膠囊

| | |
|-----------|--------------|
| 實施例 4 | 0.5 至 4.0 毫升 |
| 膠態二氧化矽 | 0.5 毫克 |
| 硬脂酸鎂 | 1.0 毫克 |
| 乳糖 c.s.p. | 100 毫克 |

3. 丸劑

調配物 A(直接壓製)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝
訂

五、發明說明 (39)

| | |
|-------------------------------------|-----------------|
| 實施例 4 | 0.5 至 4.0 毫克膠態二 |
| 氧化矽 | 0.5 毫克 |
| 硬脂酸鎂 | 1.0 毫克 |
| 克若司卡美羅司鈉 (Sodium Croscarmellose) | 3.0 毫克 |
| 微晶纖維素 | 60 毫克 |
| 乳糖 c.s.p. | 100 毫克 |

調配物 B(濕式造粒法)

| | |
|-------------------------|--------------|
| 實施例 4 | 0.5 至 4.0 毫克 |
| 膠態二氧化矽 | 0.5 毫克 |
| 硬脂酸鎂 | 1.0 毫克 |
| 波唯酮 K-30(Povidone K-30) | 5.0 毫克 |
| 羧甲基澱粉鈉 | 5.0 毫克 |
| 微晶纖維素 | 20 毫克 |
| 乳糖 c.s.p. | 100 毫克 |

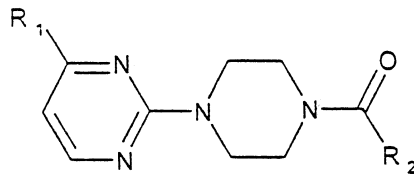
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

四、中文發明摘要 (發明之名稱:新穎之氰基-芳基(或氰基雜芳基)-羰基-哌啶基-嘓啶類衍生物、其製備及其作為醫藥之應用)

一種新穎之氰基芳基(或氰基雜芳基)-羰基-哌啶基-嘓啶類(I)之衍生物,其中 R_1 表示 OR_3 基團,其中 R_3 係表示自飽和烴所衍生之基團,具有 1 至 4 個碳原子之直鏈或分支鏈,且 R_2 係表示至少經一個氰基($-C\equiv N$)所取代之苯基,或至少經一個氰基($-C\equiv N$)所取代之 5 員或 6 員雜芳族環;及其生理上可接受之鹽類,可用於人類及/或獸醫之治療,作為鎮靜劑、抗驚厥劑、安眠劑及一般麻醉劑。

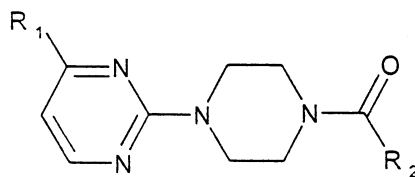


(I)

英文發明摘要 (發明之名稱:

NEW DERIVATIVES OF CYANO-ARYL (OR CYANPHETEROARYL)-CARBONYL-PIPERAZINYL-PYRIMIDINES, THEIR PREPARATION AND APPLICATION AS MEDICATION

New derivatives of cyanoaryl (or cyanoheteroaryl)- carbonyl-piperazinyl-pyrimidines (I), where R_1 represents an OR_3 radical, here R_3 represents a radical derived from a saturated hydrocarbon, with a linear or branched chain of 1 to 4 carbon atoms, and R_2 represents a phenyl radical substituted at least by by one cyan radical ($-C\equiv N$), or a radical of a heteroaromatic ring of 5 to 6 members substituted at least by one cyan radical ($-C\equiv N$); and their physiologically acceptable salts, are useful for application in human and/or veterinary therapeutics as sedatives, anticonvulsants, hypnotics and general anaesthetics.



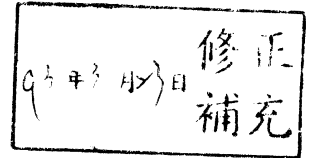
(I)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

裝

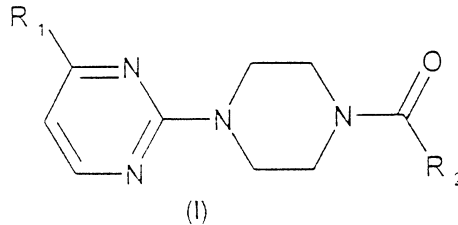
訂

線



申請專利範圍： (01) 第 090125627 號案 (93 年 03 月 23 日) 替換修正本

- 1、一種具有通式(I)之氰基芳基(或氰基雜芳基)-羰基-哌啶基-嘧啶衍生物



其中 R_1 係表示 OR_3 基團，其中 R_3 係表示 C_{1-4} 烷基，且 R_2 係表示經一個氰基 ($-C \equiv N$) 所取代之苯基，或經一個氰基 ($-C \equiv N$) 所取代之吡啶基、呋喃基或噻吩基；及其生理上可接受之鹽。

- 2、如申請專利範圍第 1 項之通式(I)衍生物，選自下列者：

- [1] 2-[4-(2-氰基苯甲醯基)-1-哌啶基]-4-甲氧基嘧啶
- [2] 2-[4-(2-氰基苯甲醯基)-1-哌啶基]-4-甲氧基嘧啶鹽酸鹽
- [3] 2-[4-(2-氰基苯甲醯基)-1-哌啶基]-4-乙氧基嘧啶
- [4] 2-[4-(2-氰基苯甲醯基)-1-哌啶基]-4-乙氧基嘧啶鹽酸鹽
- [5] 2-[4-(2-氰基苯甲醯基)-1-哌啶基]-4-丙氧基嘧啶
- [6] 2-[4-(2-氰基苯甲醯基)-1-哌啶基]-4-丙氧基嘧啶鹽酸鹽
- [7] 4-丁氧基-2-[4-(2-氰基苯甲醯基)-1-哌啶基]嘧啶
- [8] 4-丁氧基-2-[4-(2-氰基苯甲醯基)-1-哌啶基]嘧啶酸鹽

申請專利範圍： (02)

[9] 2-[4-(3-氰基-2-噻吩羰基)-1-哌啶基]-4-甲氧基嘧啶

[10] 2-[4-(3-氰基-2-噻吩羰基)-1-哌啶基]-4-甲氧基嘧啶

鹽酸鹽

[11] 2-[4-(3-氰基-2-噻吩羰基)-1-哌啶基]-4-乙氧基嘧啶

[12] 2-[4-(3-氰基-2-噻吩羰基)-1-哌啶基]-4-乙氧基嘧啶

鹽酸鹽

[13] 2-[4-(3-氰基-2-噻吩羰基)-1-哌啶基]-4-丙氧基嘧啶

[14] 2-[4-(3-氰基-2-噻吩羰基)-1-哌啶基]-4-丙氧基嘧啶

鹽酸鹽

[15] 2-[4-(3-氰基-2-吡啶羰基)-1-哌啶基]-4-乙氧基嘧啶

[16] 2-[4-(3-氰基-2-吡啶羰基)-1-哌啶基]-4-乙氧基嘧啶

單鹽酸鹽

[17] 2-[4-(3-氰基-2-吡啶羰基)-1-哌啶基]-4-丙氧基嘧啶

[18] 2-[4-(3-氰基-2-吡啶羰基)-1-哌啶基]-4-丙氧基嘧啶

單鹽酸鹽

[19] 2-[4-(2-氰基-2-吡啶羰基)-1-哌啶基]-4-乙氧基嘧啶

[20] 2-[4-(2-氰基-2-吡啶羰基)-1-哌啶基]-4-乙氧基嘧啶

單鹽酸鹽

[21] 2-[4-(4-氰基苯甲醯基)-1-哌啶基]-4-乙氧基嘧啶

[22] 2-[4-(4-氰基苯甲醯基)-1-哌啶基]-4-乙氧基嘧啶單

鹽酸鹽

[23] 2-[4-(3-氰基-2-呋喃羰基)-1-哌啶基]-4-甲氧基嘧啶

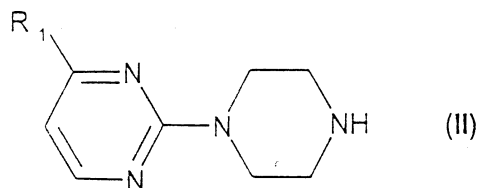
[24] 2-[4-(3-氰基-2-呋喃羰基)-1-哌啶基]-4-甲氧基嘧啶

鹽酸鹽

申請專利範圍： (03)

- [25] 2-[4-(2-氟基-3-吡啶羰基)-1-哌啶基]-4-甲氧基嘧啶
- [26] 2-[4-(2-氟基-3-吡啶羰基)-1-哌啶基]-4-甲氧基嘧啶
單鹽酸鹽
- [27] 2-[4-(2-氟基-3-吡啶羰基)-1-哌啶基]-4-丙氧基嘧啶
- [28] 2-[4-(2-氟基-3-吡啶羰基)-1-哌啶基]-4-丙氧基嘧啶
單鹽酸鹽
- [29] 4-丁氧基-2-[4-(2-氟基-3-吡啶羰基)-1-哌啶基]嘧啶
- [30] 4-丁氧基-2-[4-(2-氟基-3-吡啶羰基)-1-哌啶基]嘧啶
單鹽酸鹽
- [31] 2-[4-(3-氟基-2-吡啶羰基)-1-哌啶基]-4-甲氧基嘧啶
- [32] 2-[4-(3-氟基-2-吡啶羰基)-1-哌啶基]-4-甲氧基嘧啶
單鹽酸鹽
- [33] 4-丁氧基-2-[4-(3-氟基-2-吡啶羰基)-1-哌啶基]嘧啶
- [34] 4-丁氧基-2-[4-(3-氟基-2-吡啶羰基)-1-哌啶基]嘧啶
單鹽酸鹽
- [35] 4-丁氧基-2-[4-(3-氟基-2-噁吩羰基)-1-哌啶基]嘧啶
- [36] 4-丁氧基-2-[4-(4-氟基-3-吡啶羰基)-1-哌啶基]嘧啶
- [37] 4-丁氧基-2-[4-(3-氟基-4-吡啶羰基)-1-哌啶基]嘧啶
- [38] 4-丁氧基-2-[4-(3-氟基-4-吡啶羰基)-1-哌啶基]嘧啶
單鹽酸鹽。

3、一種製備如申請專利範圍第 1 項具有通式(I)之衍生物的方法，其包括具有通式(II)之胺



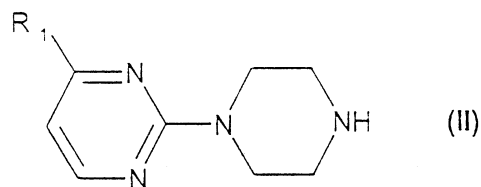
申請專利範圍： (04)

其中 R_1 表示 OR_3 基團，其中 R_3 表示 C_{1-4} 烷基；與具有通式(III)之羧酸或此酸之鹽進行反應



其中 R_2 表示經一氰基($-C\equiv N$)所取代之吡啶基、咪喃基或噻吩基。

4、一種製備如申請專利範圍第 1 項具有通式(I)之衍生物的方法，其包括具有通式(II)之胺



其中 R_1 表示 OR_3 基團，其中 R_3 表示 C_{1-4} 烷基；與具有通式(IV)之羧酸衍生物進行反應

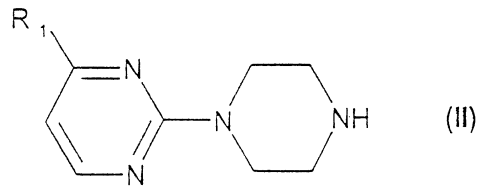


其中 R_2 表示經一氰基($-C\equiv N$)所取代之苯基或經一個氰基($-C\equiv N$)所取代之吡啶基、咪喃基或噻吩基；且

X 係表示鹵原子、疊氮基($-N_3$)、1-咪唑基、 $OR-CO-R_4$ 基團，其中 R_4 表示具有 1 至 6 個碳原子之烷基或視情況經一或數個鹵原子取代之芳基，或 OR_5 基團，其中 R_5 係表示具有一或兩個環且經一或多個鹵原子或氮基團所取代之芳族基、或 N-琥珀醯亞胺。

5、一種製備如申請專利範圍第 1 項具有通式(I)之衍生物的方法，其中 R_2 係表示經一個氰基($-C\equiv N$)所取代之苯基，其包括具有通式(II)之胺

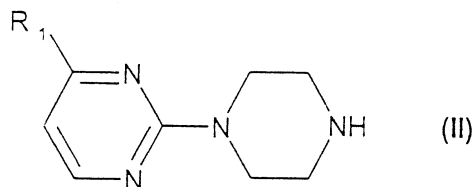
申請專利範圍： (05)



其中 R_1 表示 OR_3 基團，其中 R_3 表示 C_{1-4} 烷基；

與 3-溴苯酐進行反應，得到醛，其與羥基胺或其鹽進行反應，產生肟，其(i)於 $Cu(II)$ 離子存在下與脫水試劑進行反應，或(ii)使用乙酸酐或三氟乙酸酐進行醯化，並使用有機或無機鹼進行處理。

- 6、一種製備如申請專利範圍第 1 項具有通式(I)之衍生物的方法，其中 R_2 係表示經一個氰基($-C\equiv N$)所取代之苯基，或經一個氰基($-C\equiv N$)所取代之吡啶基，其包括具有通式(II)之胺



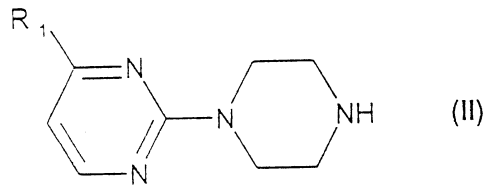
其中 R_1 表示 OR_3 基團，其中 R_3 表示 C_{1-4} 烷基；

與酞酸酐、酞酸、2,3-吡啶二羧酸酐或 2,3-吡啶二羧酸進行反應，產生酸，其與羰基活化試劑進行反應，之後與氨進行反應，以得到醯胺，其與脫水試劑進行反應。

- 7、一種製備如申請專利範圍第 1 項具有通式(I)之衍生物的方法，其中 R_2 係表示經一個氰基($-C\equiv N$)所取代之苯基，或經一個氰基($-C\equiv N$)所取代之吡啶基，其包括具有通式(II)

申請專利範圍： (06)

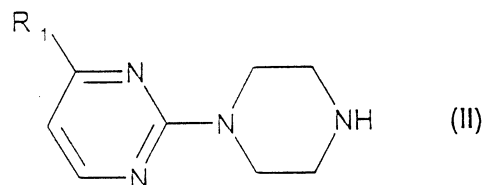
之胺



其中 R_1 表示 OR_3 基團，其中 R_3 表示 C_{1-4} 烷基；

與菸鹼酸單甲酯或與 2-甲氧基羰基菸酸進行反應，之後將先前形成之酯水解以得到酸，其與羰基活化試劑進行反應，之後與氨進行反應，以得到醯胺，其與脫水試劑進行反應。

- 8、一種製備如申請專利範圍第 1 項具有通式(I)之衍生物的方法，其中 R_2 係表示氰基噻吩基或氰基呋喃基，其包括具有通式(II)之胺

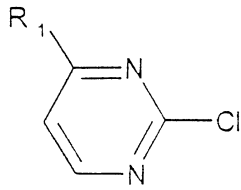


其中 R_1 表示 OR_3 基團，其中 R_3 表示 C_{1-4} 烷基；

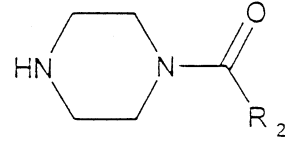
與 1, 1'-羰基二咪唑進行反應，所得之產物與 3-氰基噻吩或 3-氰基呋喃之經鋰化衍生物進行反應。

- 9、一種製備如申請專利範圍第 1 項具有通式(I)之衍生物的方法，其包括通式(XVIII)之氯嘧啶衍生物與通式(XIX)之哌啶衍生物進行反應

申請專利範圍： (07)



(XVIII)



(XIX)

其中 R₁ 表示 OR₃ 基團，其中 R₃ 表示 C₁₋₄ 烷基，且 R₂ 表示經一氰基 (-C≡N) 所取代之苯基或經一個氰基 (-C≡N) 所取代之吡啶基、呋喃基或噻吩基。

- 10、一種製備如申請專利範圍第 1 項具有通式(I)之衍生物的生理上可接受之鹽的方法，其包括使通式(I)之衍生物與無機酸或有機酸於適當之溶劑中進行反應。
- 11、一種用以製備在哺乳類（包括人類）體內具有作為鎮靜、抗驚厥、止痛、肌肉鬆弛、止咳、抗焦慮、抗精神病、抗抑鬱、抗腦部局部缺血、抗偏頭痛、用以治療睡眠障礙、使用於神經變性疾病、認知障礙及阿爾茲海默氏症 (Alzheimer's disease)、安眠或一般麻醉活性的醫藥之藥學組合物，其含有一或多種如申請專利範圍第 1 或 2 項之通式(I)衍生物或其生理上可接受之鹽中之一。