



(19) 中華民國智慧財產局

(12) 發明說明書公告本

(11) 證書號數：TW I476188 B

(45) 公告日：中華民國 104 (2015) 年 03 月 11 日

- (21) 申請案號：100118266 (22) 申請日：中華民國 100 (2011) 年 05 月 25 日
- (51) Int. Cl. : C07D401/10 (2006.01) A61K31/4439 (2006.01)  
A61K31/416 (2006.01) A61P39/06 (2006.01)
- (30) 優先權：2010/05/27 日本 2010-121822
- (71) 申請人：宇部興產股份有限公司 (日本) UBE INDUSTRIES, LTD. (JP)  
日本
- (72) 發明人：萩原昌彥 HAGIHARA, MASAHIKO (JP)；小森健一 KOMORI, KEN-ICHI (JP)；  
砂本秀利 SUNAMOTO, HIDETOSHI (JP)；西田洋 NISHIDA, HIROSHI (JP)；津崎  
康則 TSUZAKI, YASUNORI (JP)；高間昭 TAKAMA, AKIRA (JP)；木戶一貴  
KIDO, KAZUTAKA (JP)；藤本智和 FUJIMOTO, TOMOKAZU (JP)；松木雄  
MATSUGI, TAKESHI (JP)
- (74) 代理人：何金塗；丁國隆
- (56) 參考文獻：  
CN 1863779A  
Huang L. et al., Improvement of cognitive deficit and neuronal damage in rats with chronic cerebral ischemia via relative long-term inhibition of rho-kinase. Cellular and Molecular Neurobiology, 2008, 28(5), 757-768
- 審查人員：廖彥昱
- 申請專利範圍項數：3 項 圖式數：0 共 28 頁

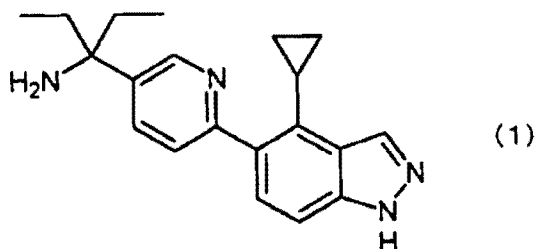
## (54) 名稱

新穎吡啶衍生物或其鹽及其製造中間體、以及使用其之抗氧化劑

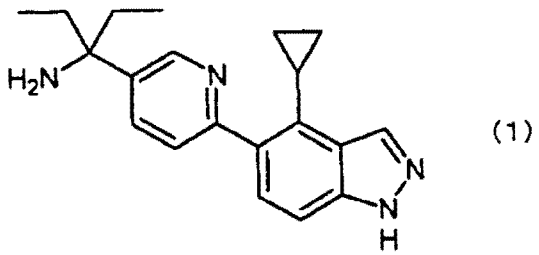
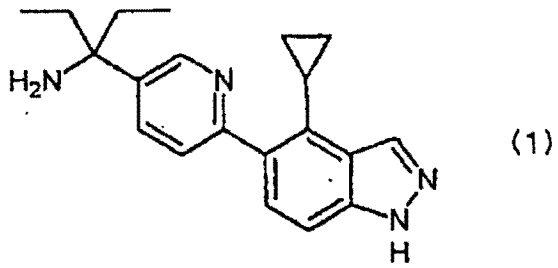
NOVEL INDAZOLE DERIVATIVE OR SALT THEREOF AND PRODUCTION INTERMEDIATE THEREOF, AND ANTIOXIDANT USING SAME

## (57) 摘要

本發明係創製一種式(1)所示之化合物或其鹽及其製造中間體，該化合物於使用大鼠肝微粒體 (microsome) 之微粒體脂質過氧化測定系統中，顯示優異的抗氧化作用，因此，該化合物或其鹽有用於作為抗氧化劑。



A compound represented by formula (1) or salt thereof and a production intermediate thereof are created. The compound exhibited an excellent antioxidation action in a microsome lipid peroxidation measuring system using a rat liver microsome. Therefore, the compound or salt thereof is useful as an antioxidant.



## 發明專利說明書

PD117775(5)

(本說明書格式、順序，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※申請案號：100118266

C07D 401/0 (2006.01)

※申請日：100.5.25

※IPC 分類：

A61K 31/2439 (2006.01)

A61K 31/416 (2006.01)

A61P 39/06 (2006.01)

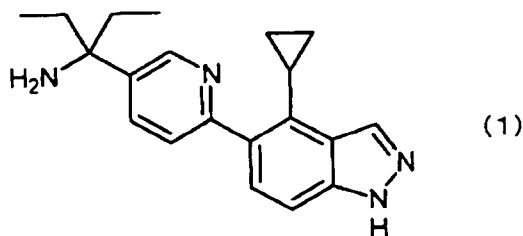
## 一、發明名稱：(中文/英文)

新穎吲唑衍生物或其鹽及其製造中間體、以及使用其之抗氧化劑

NOVEL INDAZOLE DERIVATIVE OR SALT THEREOF AND PRODUCTION INTERMEDIATE THEREOF, AND ANTIOXIDANT USING SAME

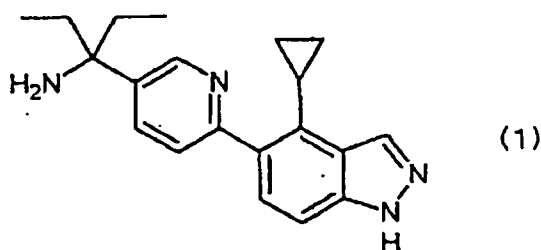
## 二、中文發明摘要：

本發明係創製一種式(1)所示之化合物或其鹽及其製造中間體，該化合物於使用大鼠肝微粒體(microsome)之微粒體脂質過氧化測定系統中，顯示優異的抗氧化作用，因此，該化合物或其鹽有用於作為抗氧化劑。



## 三、英文發明摘要：

A compound represented by formula (1) or salt thereof and a production intermediate thereof are created. The compound exhibited an excellent antioxidation action in a microsome lipid peroxidation measuring system using a rat liver microsome. Therefore, the compound or salt thereof is useful as an antioxidant.



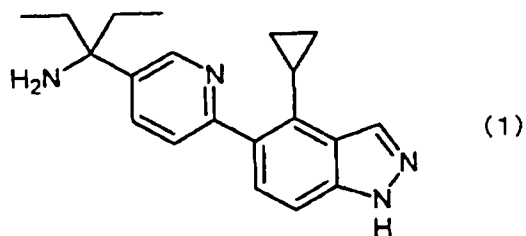
## 四、指定代表圖：

(一) 本案指定代表圖為：無。

(二) 本代表圖之元件符號簡單說明：

無。

## 五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：



## 六、發明說明：

### 【發明所屬之技術領域】

發明之背景

發明之領域

本發明，本發明係關於一種新穎吡啉衍生物或其鹽、以及其製造中間體。又本發明係關於一種抗氧化劑，其係含有至少一種此吡啉衍生物或其鹽作為有效成分。

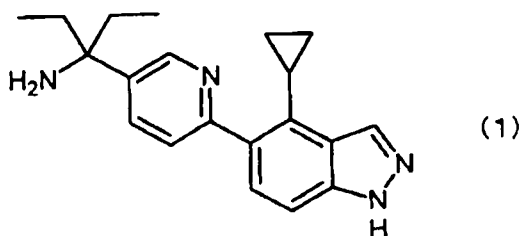
### 【先前技術】

背景技術之說明

近年來，於活體內之過氧化脂質的生成與伴隨此之自由基反應，經由膜損傷或細胞損傷等，對於活體造成種種不良影響已逐漸為人所知。伴隨於此，抗氧化劑或過氧化脂質生成抑制劑之應用於醫藥已業經種種嘗試，而許多關於抗氧化劑的研究正進行中。

例如：作為代表性抗氧化劑之維生素 C、維生素 E、多酚等已使用於食品或化妝品。又，使活性氧成為氧分子與過氧化氫分子的酵素 SOD (superoxide dismutase; 超氧化歧化酵素) 等亦作為抗氧化劑而廣為所知。進一步，依達拉奉 (edaravone) 被使用作為治療藥，藉由其抗氧化作用防止大腦栓塞 (cerebral infarction) 後之栓塞部位擴大；又亦已知高血脂症治療藥之普布可 (Pubucol) 等抑制 LDL (低密度脂蛋白質) 氧化，而具有動脈硬化抑制作用等。惟，作用弱或具有副作用，實用上必定可滿足者並不多。

另一方面，歐洲專利申請案公開第 1679308 號說明書（專利文獻 1）中，記載有包含下述式（1）所所示之化合物的通式所表示的化合物群。又，專利文獻 1 中，揭示有此等之化合物群具有 Rho 激酶抑制作用，而有用於作為青光眼等的治療劑。又歐洲專利申請案公開第 1870099 號說明書（專利文獻 2）中，記載有一種視網膜神經細胞保護劑，其係將包含下述式（1）所示之化合物的通式所表示的化合物群作為有效成分。



惟，此等專利文獻 1、2 中，並未揭示上述式（1）所示之化合物本身，又，亦無上述式（1）所示之化合物之作為抗氧化劑的用途之相關記載、暗示。

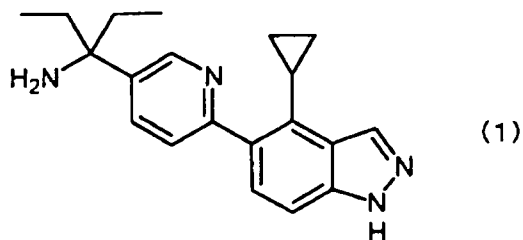
### 【發明內容】

#### 發明之概要

發現新穎抗氧化劑，又，創製具有該作用效果之新穎化合物或其鹽、以及此等新穎化合物之製造中間體係非常頗有意思的課題。

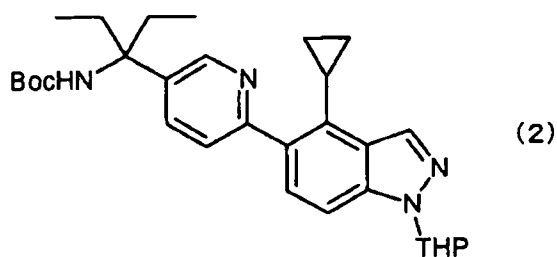
本發明人等為發現新穎抗氧化劑戮力進行研究的結果，成功創製上述式（1）所示之新穎吲唑衍生物或其鹽，並發現此等之新穎化合物於使用大鼠肝微粒體之微粒體脂質過氧化測定系統中具有優異的抗氧化作用。即，本發明如下。

本發明係一種抗氧化劑，其係含有至少一種下述式(1)所示之化合物或其鹽作為有效成分。以下，將下述式(1)所示之化合物或其鹽稱呼為「本發明化合物(1)」。



本發明又亦提供本發明化合物(1)本身。

本發明進一步亦提供下述式(2)所示之化合物或其鹽。以下，將上述本發明化合物(1)之製造中間體的下述式(2)所示之化合物或其鹽稱呼為「本發明化合物(2)」。又，將本發明化合物(1)、本發明化合物(2)總稱為「本發明化合物」。



(式中，Boc表示t-丁氧羰基，THP表示四氫吡喃基)。

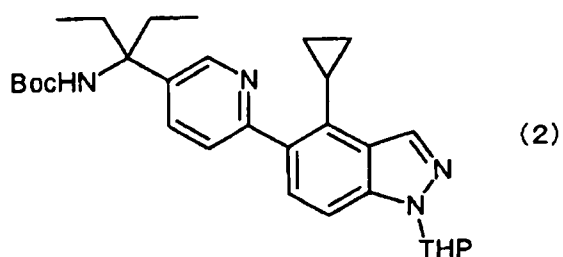
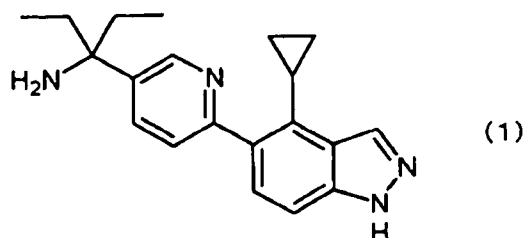
本發明化合物(1)於使用大鼠肝微粒體之微粒體脂質過氧化測定系統中，顯示優異的抗氧化作用。即，本發明化合物(1)有用於作為抗氧化劑。

### 【實施方式】

較佳實施形態之說明

本發明化合物(1)係下述式(1)所示之吡啶衍生物 1-[6-(4-環丙基-1H-吡啶-5-基)吡啶-3-基]-1-乙基丙

胺及其鹽；本發明化合物(2)係下述式(2)所示之本發明化合物(1)的製造中間體 1- { 6- [ 4-環丙基-1-(四氫吡喃-2-基)-1H-吡啶-5-基 ] 吡啶-3-基 } -1-乙丙基胺基甲酸 t-丁酯及其鹽。



本發明化合物中的「鹽」，較佳者為醫藥上可接受之鹽，可列舉例如：與鹽酸、氫溴酸、氫碘酸、硝酸、硫酸、磷酸等之無機酸的鹽；與乙酸、三氟乙酸、草酸、丙二酸、富馬酸、馬來酸、琥珀酸、檸檬酸、酒石酸(D型、L型、消旋型(meso form))、己二酸、葡萄糖酸、葡庚糖酸(glucoheptonic acid)、葡萄糖醛酸、苯甲酸、苯二甲酸、對苯二甲酸、乳酸、馬尿酸、麩胺酸、天冬胺酸、1,2-乙烷二磺酸、2-羥乙磺酸、乳糖酸、油酸、羧萘酸、聚半乳糖醛酸、硬脂酸、單寧酸、甲烷磺酸、乙烷磺酸、三氟甲烷磺酸、苯磺酸、p-甲苯磺酸、硫酸月桂酯、硫酸甲酯、萘磺酸、磺柳酸等之有機酸的鹽；與鋰、鉀等之鹼金屬的鹽；與鈣、鎂等之鹼土類金屬的鹽；與氫等之四級銨的鹽等。較佳者可列舉與鹽酸、氫溴酸、



硝酸、硫酸、磷酸、富馬酸、馬來酸、琥珀酸、檸檬酸、酒石酸（D型、L型、消旋型）、甲烷磺酸的鹽，特別佳者可列舉鹽酸、氫溴酸、硫酸、磷酸、富馬酸、馬來酸、琥珀酸、酒石酸（L型）、甲烷磺酸。又，本發明化合物（1）係可與無機酸、有機酸、鹼金屬、或鹼土類金屬等形成任意比例的鹽，而其各自或此等之混合物包含於本發明。

再者，本發明化合物存在有水合物及/或溶媒合物之情形時，此等之水合物及/或溶媒合物亦包含於本發明化合物之範圍內。

本發明化合物存在有同質多晶及同質多晶群（同質多晶系）之情形時，此等之同質多晶體及同質多晶群（同質多晶系）亦包含於本發明化合物之範圍內。在此，同質多晶群（同質多晶系）係意指：由於此等結晶之製造、晶化、保存等的條件及狀態（再者，本狀態亦包含經製劑化之狀態），而於結晶形產生種種變化之情形的各段階中之結晶形及其整體過程。

作為本發明化合物之較佳的具體例，可列舉以下之化合物或其鹽。

- 1-〔6-(4-環丙基-1H-吡啶-5-基)吡啶-3-基〕-1-乙基丙胺、

- 1-〔6-(4-環丙基-1H-吡啶-5-基)吡啶-3-基〕-1-乙基丙胺鹽酸鹽（以下亦稱作「化合物A」）、

- 1-〔6-(4-環丙基-1H-吡啶-5-基)吡啶-3-基〕-1-乙基丙胺氫溴酸鹽、

• 1- [ 6-(4-環丙基-1H-吡啶-5-基)吡啶-3-基 ] -1-  
乙基丙胺硫酸鹽、

• 1- [ 6-(4-環丙基-1H-吡啶-5-基)吡啶-3-基 ] -1-  
乙基丙胺磷酸鹽、

• 1- [ 6-(4-環丙基-1H-吡啶-5-基)吡啶-3-基 ] -1-  
乙基丙胺富馬酸鹽、

• 1- [ 6-(4-環丙基-1H-吡啶-5-基)吡啶-3-基 ] -1-  
乙基丙胺馬來酸鹽、

• 1- [ 6-(4-環丙基-1H-吡啶-5-基)吡啶-3-基 ] -1-  
乙基丙胺琥珀酸鹽、

• 1- [ 6-(4-環丙基-1H-吡啶-5-基)吡啶-3-基 ] -1-  
乙基丙胺L-酒石酸鹽、

• 1- [ 6-(4-環丙基-1H-吡啶-5-基)吡啶-3-基 ] -1-  
乙基丙胺甲烷磺酸鹽、

• 1- { 6- [ 4-環丙基-1-(四氫吡喃-2-基)-1H-吡啶-5-  
基 ] 吡啶-3-基 } -1-乙丙基胺基甲酸 t-丁酯。

作為本發明化合物之更佳的具體例，可列舉以下之  
化合物或其鹽。

• 1- [ 6-(4-環丙基-1H-吡啶-5-基)吡啶-3-基 ] -1-  
乙基丙胺、

• 1- [ 6-(4-環丙基-1H-吡啶-5-基)吡啶-3-基 ] -1-  
乙基丙胺一鹽酸鹽、

• 1- [ 6-(4-環丙基-1H-吡啶-5-基)吡啶-3-基 ] -1-  
乙基丙胺二鹽酸鹽、

• 1-〔6-(4-環丙基-1H-吡啶-5-基)吡啶-3-基〕-1-  
乙基丙胺三鹽酸鹽、

• 1-〔6-(4-環丙基-1H-吡啶-5-基)吡啶-3-基〕-1-  
乙基丙胺一氫溴酸鹽、

• 1-〔6-(4-環丙基-1H-吡啶-5-基)吡啶-3-基〕-1-  
乙基丙胺二氫溴酸鹽、

• 1-〔6-(4-環丙基-1H-吡啶-5-基)吡啶-3-基〕-1-  
乙基丙胺三氫溴酸鹽、

• 1-〔6-(4-環丙基-1H-吡啶-5-基)吡啶-3-基〕-1-  
乙基丙胺一硫酸鹽、

• 1-〔6-(4-環丙基-1H-吡啶-5-基)吡啶-3-基〕-1-  
乙基丙胺一磷酸鹽、

• 1-〔6-(4-環丙基-1H-吡啶-5-基)吡啶-3-基〕-1-  
乙基丙胺半富馬酸鹽、

• 1-〔6-(4-環丙基-1H-吡啶-5-基)吡啶-3-基〕-1-  
乙基丙胺一富馬酸鹽、

• 1-〔6-(4-環丙基-1H-吡啶-5-基)吡啶-3-基〕-1-  
乙基丙胺 1.5 富馬酸鹽、

• 1-〔6-(4-環丙基-1H-吡啶-5-基)吡啶-3-基〕-1-  
乙基丙胺半馬來酸鹽、

• 1-〔6-(4-環丙基-1H-吡啶-5-基)吡啶-3-基〕-1-  
乙基丙胺一馬來酸鹽、

• 1-〔6-(4-環丙基-1H-吡啶-5-基)吡啶-3-基〕-1-  
乙基丙胺 1.5 馬來酸鹽、

• 1-〔6-(4-環丙基-1H-吡啶-5-基)吡啶-3-基〕-1-  
乙基丙胺半琥珀酸鹽、

• 1- [ 6-(4-環丙基-1H-吡啶-5-基)吡啶-3-基 ] -1-  
乙基丙胺一琥珀酸鹽、

• 1- [ 6-(4-環丙基-1H-吡啶-5-基)吡啶-3-基 ] -1-  
乙基丙胺 1.5 琥珀酸鹽、

• 1- [ 6-(4-環丙基-1H-吡啶-5-基)吡啶-3-基 ] -1-  
乙基丙胺半 L-酒石酸鹽、

• 1- [ 6-(4-環丙基-1H-吡啶-5-基)吡啶-3-基 ] -1-  
乙基丙胺一 L-酒石酸鹽、

• 1- [ 6-(4-環丙基-1H-吡啶-5-基)吡啶-3-基 ] -1-  
乙基丙胺 1.5 L-酒石酸鹽、

• 1- [ 6-(4-環丙基-1H-吡啶-5-基)吡啶-3-基 ] -1-  
乙基丙胺一甲烷磺酸鹽、

• 1- [ 6-(4-環丙基-1H-吡啶-5-基)吡啶-3-基 ] -1-  
乙基丙胺二甲烷磺酸鹽、

• 1- [ 6-(4-環丙基-1H-吡啶-5-基)吡啶-3-基 ] -1-  
乙基丙胺三甲烷磺酸鹽、

• 1- { 6- [ 4-環丙基-1-(四氫吡喃-2-基)-1H-吡啶-5-  
基 ] 吡啶-3-基 } -1-乙丙基胺基甲酸 t-丁酯。

再者，關於本發明化合物之具體製造方法，雖將於後述之實施例〔製造例〕項目中加以詳細說明，但作為代表性製造方法係根據國際公開第 2007/142323 號所記載的方法，於製造本發明化合物(2)後，藉由廣為所用的方法將該化合物予以去保護及/或與其同時及/或接著使成為鹽，而得以製造本發明化合物(1)。

關於其詳細雖將於後述之〔藥理試驗〕項目中加以說明，但本發明化合物（1）係於使用大鼠肝微粒體之微粒體脂質過氧化測定系統中，顯示優異的抗氧化作用。即，本發明化合物（1）有用於作為抗氧化劑。

本發明之抗氧化劑的用途，不限於醫藥，亦可利用於化妝品、食品、工業製品等（塗料等）。較佳為作為醫藥，更佳為作為有用於抗氧化劑被認為有效之疾病的預防或治療的醫藥、特別佳為有用於作為有用於動脈硬化症、粥狀動脈硬化症、心肌梗塞、心律不整、慢性腎衰竭、腎炎、高血壓、高血脂症等之循環系統疾病；腦出血、大腦栓塞、蜘蛛膜下出血、缺血再灌流損傷、阿茲海默症、巴金森症、痴呆症等之腦、神經系統疾病；胃潰瘍、炎症性腸病（inflammatory bowel disease）、逆流性食道炎、潰瘍性大腸炎、克隆氏病、糖尿病、胰臟炎、肝炎、肝硬化、非酒精性脂肪性肝炎等之消化系統疾病；肺炎、肺氣腫、肺纖維症、慢性阻塞性肺部疾病、氣喘等之呼吸系統疾病；膠原病、風濕性疾病、貝西氏病（Behçet's disease）、敗血症等之炎症、自體免疫疾病；異位性皮膚炎、皮膚炎症、乾癬、燒傷等之皮膚疾病；疱疹感染、AIDS等之感染性疾病；癌；阿黴素（adriamycin）引發心臟毒性等之抗癌治療；角膜炎、結膜炎、鞏膜炎、眼瞼炎等之眼炎症疾病；乾眼症；液狀贅肉（pterygium）；白內障；眼睛疲勞等之氧化壓力（oxidative stress）性之眼疾病；老年性黃斑病變、老年性黃斑部水腫（萎縮型、滲出型）、糖尿病性視網膜症等之視網膜疾病；青光眼的預防或治療的醫藥。

又，本發明之抗氧化劑，因應必要，可添加其他活性成分及／或添加劑（較佳為醫藥上可接受之其他活性成分及／或添加劑），作為單獨製劑及／或混合製劑，使用廣為所用之技術予以製劑化。

本發明之抗氧化劑，使用於抗氧化劑被認為有效之疾病的預防或治療之情形時，可針對患者進行經口或非經口投予，而作為投予形態可列舉經口投予、對於眼部之局部投予（點眼投予、結膜囊內投予、玻璃體（vitreous body）內投予、結膜下投予、德農氏囊（Tenon's capsule）下投予等）、靜脈內投予、經皮投予等，且因應必要，與醫藥上可接受之添加劑一併製劑化成為適合投予的劑型。作為適合於經口投予的劑型，可列舉例如：錠劑、膠囊劑、顆粒劑、細粒劑、散劑等，而作為適合於非經口投予的劑型，可列舉例如：注射劑、點眼劑、眼軟膏、貼布劑、凝膠劑、塞劑等。此等可使用於該領域廣為所用的一般技術予以調製。又，本發明之抗氧化劑，除了此等之製劑以外，亦可做成眼內植入用製劑或微球體（microsphere）等之經 DDS（藥物傳遞系統；drug delivery system）化製劑

例如，錠劑可適當選擇使用乳糖、葡萄糖、D-甘露糖醇、無水磷酸氫鈣、澱粉、蔗糖等之賦形劑；羧甲基纖維素、羧甲基纖維素鈣、交聯羧甲基纖維素鈉、交聯聚乙烯吡咯烷酮（crospovidone）、澱粉、部分 $\alpha$ 化澱粉、低取代度羥丙基纖維素等之崩解劑；羥丙基纖維素、乙基纖維素、阿拉伯膠、澱粉、部分 $\alpha$ 化澱粉、聚乙烯吡

咯啉酮 (polyvinylpyrrolidone)、聚乙烯醇等之黏合劑；硬脂酸鎂、硬脂酸鈣、滑石、含水二氧化矽、硬化油等之潤滑劑；精製白糖、羥丙基甲基纖維素、羥基丙基纖維素、甲基纖維素、吡咯啉酮 (pyrrolidone) 等之包衣劑；檸檬酸、阿斯巴甜 (aspartame)、抗壞血酸、薄荷醇等之矯味劑等而調製。

注射劑可因應必要自氯化鈉等之等張化劑；磷酸鈉等之緩衝化劑；聚氧化乙烯山梨醇酐單油酸酯 (polyoxyethylene sorbitan monooleate) 等之界面活性劑；甲基纖維素等之增黏劑等加以選擇使用而調製。

點眼劑雖可因應必要自氯化鈉、濃甘油等之等張化劑；磷酸鈉、乙酸钠等之緩衝化劑；聚氧化乙烯山梨醇酐單油酸酯、聚氧乙烯(40)硬脂酸酯 (polyoxyl 40 stearate)、聚氧乙烯硬化蓖麻油等之界面活性劑；檸檬酸鈉、EDTA 鈉等之安定化劑；氯化苄二甲烴銨 (benzalkonium chloride)、對胺苯甲酸 (p-aminobenzoic acid) 等之防腐劑等加以選擇使用而調製，且 pH 只要係於眼科製劑可接受之範圍內即可，但通常 4~8 的範圍內較佳。又，眼軟膏可使用白色凡士林、流動石蠟等之廣為所用的基劑而調製。

塞劑可藉由將活體分解性聚合物，例如羥基丙基纖維素、羥丙基甲基纖維素、羧乙烯聚合物 (carboxyvinyl polymer)、聚丙烯酸等之活體分解性聚合物與有效成分一併粉碎混合，並將此粉末予以壓縮成型而調製，且因應必要可使用賦形劑、黏合劑、安定化劑、及 pH 調整劑。

眼內植入用製劑可使用活體分解性聚合物，例如聚乳酸、聚乙醇酸 (polyglycolic acid)、乳酸·乙醇酸共聚合物、羥基丙基纖維素等之活體分解性聚合物而調製。

本發明之抗氧化劑的投予量，雖因應劑型、應投予之患者的症狀之輕重、年齡、體重、醫師的判斷等而可予以適當改變，但經口投予之情形時，一般而言，可針對成人每日 0.01~5000mg、較佳為 0.1~2500mg、更佳為 0.5~1000mg，以 1 次或分為數次投予。注射劑之情形時，一般而言，可針對成人將 0.0001~2000mg 以 1 次或分為數次投予。又，點眼劑或塞劑之情形時，可將 0.000001~10% (w/v)、較佳為 0.00001~1% (w/v)、更佳為 0.0001~0.1% (w/v) 之有效成分濃度者，以 1 日 1 次或數次投予。進一步，貼布劑之情形時，可針對成人貼布含有 0.0001~2000mg 的貼布劑。眼內植入用製劑之情形時，可針對成人將含有 0.0001~2000mg 的眼內植入用製劑植入於眼內。

以下雖例示製造例、藥理試驗例及製劑例，但此等之例係為更佳理解本發明者，而非限定本發明之範圍者。

[ 製造例 ]

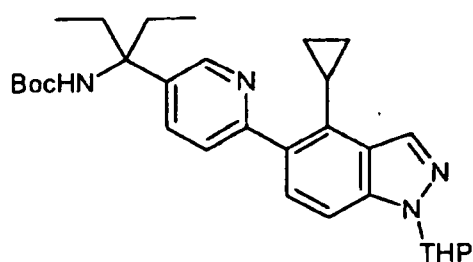
< 實施例 1: 1-{ 6-[ 4-環丙基-1-(四氫吡喃-2-基)-1H-吡啶-3-基 ] -1-乙丙基胺基甲酸 t-丁酯之合成 >

於 4-環丙基-1-(四氫吡喃-2-基)-5-(4,4,5,5-四甲基 [ 1,3,2 ] 二氧雜戊硼烷基 (dioxaborolanyl))-1H-吡啶 (130g、353mmol、參照國際公開第 2007/142323 號)的



甲苯 (720g) 溶液中，於氫氣流下，添加乙醇 (140ml)、水 (140ml)、磷酸鉀二水合物 (230g、933mmol) 及 2-溴-5-(1-t-丁氧羰基氨基-1-乙丙基)吡啶 (100g、291mmol、參照國際公開第 2005/035506 號)。使氫氣通氣於反應溶液中 10 分鐘。其次，於氫氣流下，添加 20 重量%三環己磷/甲苯溶液 (10ml、6.22mmol) 及乙酸鈣 (700mg、3.11mmol) 並於 75°C 下加熱攪拌 6 小時。

反應結束後，於反應溶液中添加水 (200ml) 予以分液。將有機層以飽和食鹽水 (300ml) 洗淨並通過矽藻土 (商品名 Celite) (20g) 後，予以減壓濃縮。於得到的殘渣中添加庚烷 (1000ml)，濾取生成固體並以庚烷洗淨。藉由將得到的固體於 48°C 下減壓乾燥，得到作為白色粉末並以下式表示的 1-{6-[4-環丙基-1-(四氫吡喃-2-基)-1H-吡啶-3-基]-1-乙丙基氨基甲酸 t-丁酯 (實施例化合物 1) (104g) (收率 66%)。



質譜 (CI,  $m/z$ ): 505 ( $[M+H]^+$ )。

$^1\text{H-NMR}$  譜 ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  0.50-0.55(m, 2H), 0.75-0.87(m, 8H), 1.40(brs, 9H), 1.63-2.37(m, 10H), 2.53-2.66(m, 1H), 3.71-3.79(m, 1H), 4.01-4.07(m, 1H), 4.81(brs, 1H), 5.72(dd,  $J=9.3, 2, 7$ , 1H), 7.47-7.59(m, 3H), 7.68(dd,  $J=8.2, 2.4$ Hz, 1H), 8.21(s, 1H), 8.69(dd,  $J=2.4, 0.7$ Hz, 1H)。

< 實施例 2：1-[6-(4-環丙基-1H-吡啶-5-基)吡啶-3-基]-1-乙基丙胺鹽酸鹽之合成 >

於 1- { 6- [ 4-環丙基-1-(四氫吡喃-2-基)-1H-吡啶-5-基 ] 吡啶-3-基 } -1-乙丙基胺基甲酸 t-丁酯 ( 實施例化合物 1、100g、198mmol ) 中，添加乙醇 ( 250ml )、水 ( 11ml ) 及 38 重量 % 氯化氫 / 乙醇溶液 ( 179ml )，於氫氣流下，於 30°C ~ 43°C 下攪拌 5 小時。

將反應溶液冷卻至 12°C 並於該溫度下攪拌 0.3 小時。濾取析出的固體後，以乙醇 ( 100ml ) 洗淨。於得到的固體 ( 90g ) 中添加乙醇 ( 270ml ) 並加熱至 75°C。其次，添加水 ( 35ml ) 並加熱攪拌 0.5 小時。冷卻至 10°C，濾取生成的固體並以乙醇 ( 200ml ) 洗淨後，於 40°C 下乾燥 10 小時而得到白色固體 ( 71g )。

於得到的固體 ( 70g ) 中添加乙醇 / 水 = 2/1 ( v/v ) 的混合溶液 ( 234ml )，於氫氣流下，於 70°C ~ 75°C 下加熱攪拌 0.5 小時。冷卻至 10°C，濾取析出的固體後，以乙醇 90ml 洗淨。藉由於 50°C 下乾燥 2 小時，得到作為白色粉末的 1- [ 6-(4-環丙基-1H-吡啶-5-基)吡啶-3-基 ] -1-乙基丙胺鹽酸鹽 ( 實施例化合物 2 ) ( 46g ) ( 收率 62% )。

熔點：> 250°C ( 分解 )。

質譜 (CI, m/z)：321 ( [ M+H ]<sup>+</sup> )。

<sup>1</sup>H-NMR 譜 (CD<sub>3</sub>OD)：δ 0.44-0.50(m, 2H), 0.97-1.04 (m, 8H), 2.16-2.54(m, 5H), 7.58-7.69(m, 2H), 8.38-8.41 (m, 2H), 8.73(dd, J=8.5, 2.4Hz, 1H), 9.02(dd, J=2.4, 0.5Hz, 1H)。

< 實施例 3：1-[6-(4-環丙基-1H-吡啶-5-基)吡啶-3-基]-1-乙基丙胺氫溴酸鹽之合成 >

於 1-{6-[4-環丙基-1-(四氫吡喃-2-基)-1H-吡啶-5-基]吡啶-3-基}-1-乙丙基胺基甲酸 t-丁酯 (實施例化合物 1、2.1g、4.2mmol) 中，添加乙醇 (20ml) 及 48 重量 % 溴化氫溶液 (10ml)，並於 40°C 下加熱攪拌 4 小時。減壓餾去溶媒，於 50°C 下將乙醇 (10ml) 及水 (2ml) 添加於殘渣中。冰水冷卻後，濾取析出的固體，藉由以乙醇洗淨而得到白色固體 (883mg)。

於得到的白色固體 (530mg) 中添加乙醇 (5ml) 及水 (200  $\mu$ l)，並於 70°C 下加熱攪拌 0.5 小時。冷卻至室溫後，濾取析出的固體，以乙醇洗淨後，藉由於 60°C 下乾燥 1.25 小時，得到作為白色粉末的 1-[6-(4-環丙基-1H-吡啶-5-基)吡啶-3-基]-1-乙基丙胺 氫溴酸鹽 (實施例化合物 3) (273mg) (收率 22%)。

熔點：> 221-223°C (分解)。

質譜 (CI, m/z)：321 ([M+H]<sup>+</sup>)。

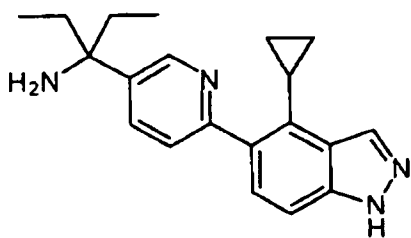
<sup>1</sup>H-NMR 譜 (CD<sub>3</sub>OD)： $\delta$  0.45-0.50(m, 2H), 0.97-1.04(m, 8H), 2.17-2.53(m, 5H), 7.60(d, J=8.8Hz, 1H), 7.65-7.69(m, 1H), 8.39-8.42(m, 2H), 8.72(dd, J=8.8, 2.4Hz, 1H), 9.02(dd, J=2.4, 0.5Hz, 1H)。

< 實施例 4：1-[6-(4-環丙基-1H-吡啶-5-基)吡啶-3-基]-1-乙基丙胺之合成 >

於 1-[6-(4-環丙基-1H-吡啶-5-基)吡啶-3-基]-1-乙基丙胺鹽酸鹽 (實施例化合物 2、30.0g、76.3mmol) 中，

添加 n-丁醇 (300ml) 及 4M 氫化鈉水溶液 (370ml) , 並於室溫下攪拌 1.5 小時。分離有機層並以水 (150ml) 洗淨後, 將有機層予以濃縮而得到固體 (22.6g) 。

於得到的固體 (22.6g) 中, 添加甲醇 (160ml) 並升溫至 60°C。於該溫度下添加水 (160ml) , 攪拌 0.5 小時後, 於 10°C ~ 15°C 下攪拌 1 小時。過濾反應溶液後, 將得到的固體以冰甲醇/水=1/1 (v/v) 混合溶液 (46ml) 洗淨。藉由於 80°C 下減壓乾燥 11 小時, 得到作為白色粉末的下式所示之 1-[6-(4-環丙基-1H-吡啶-5-基)吡啶-3-基]-1-乙基丙胺 (實施例化合物 4) (21.5g) (收率 88%) 。



熔點：208°C。

質譜 (CI, m/z) : 321 ( [ M+H ]<sup>+</sup> ) 。

<sup>1</sup>H-NMR 譜 (CD<sub>3</sub>OD) : δ 0.41-0.47(m, 2H), 0.79-0.86(m, 8H), 1.75-2.04(m, 4H), 2.28-2.37(m, 1H), 7.42-7.49(m, 2H), 7.62(dd, J=8.3, 0.7Hz, 1H), 7.93(dd, J=8.3, 2.4Hz, 1H), 8.24(d, J=0.7Hz, 1H), 8.67(dd, J=2.4, 0.7Hz, 1H) 。

< 實施例 5 : 1-[6-(4-環丙基-1H-吡啶-5-基)吡啶-3-基]-1-乙基丙胺 L-酒石酸鹽之合成 >

於 1-[6-(4-環丙基-1H-吡啶-5-基)吡啶-3-基]-1-乙基丙胺 (實施例化合物 4, 4.0g, 12mmol) 的乙醇 (160ml)

溶液中，將 L-酒石酸 (2.8g、19mmol) 的乙醇 (85ml) 溶液於室溫下以 0.5 小時滴入，並於該溫度下攪拌 0.67 小時。將反應溶液冷卻至 10°C 並濾取析出的固體。以乙醇 (40ml) 洗淨後，於 40°C 下減壓乾燥 1 小時，藉由進一步升溫至 60°C 並減壓乾燥 11 小時，得到作為白色固體的 1-[6-(4-環丙基-1H-吡啶-5-基)吡啶-3-基]-1-乙基丙胺 L-酒石酸鹽 (實施例化合物 5) (5.4g) (收率 92%)。

熔點：215-216°C。

質譜 (CI, m/z)：321 ([M+H]<sup>+</sup>)。

<sup>1</sup>H-NMR 譜 (CD<sub>3</sub>OD)：δ 0.41-0.46(m, 2H), 0.83-0.89(m, 2H), 0.95(t, J=7.4Hz, 6H), 2.10(dq, J=14.8, 7.4Hz, 2H), 2.26(dq, J=14.8, 7.4Hz, 2H), 2.34-2.42(m, 1H), 4.40(s, 2H), 7.46-7.52(m, 2H), 7.81(dd, J=8.3, 0.5Hz, 1H), 7.97(dd, J=8.3, 2.7Hz, 1H), 8.27(d, J=0.7Hz, 1H), 8.66-8.67(m, 1H)。

< 實施例 6：1-[6-(4-環丙基-1H-吡啶-5-基)吡啶-3-基]-1-乙基丙胺馬來酸鹽之合成 >

於馬來酸 (11mg、0.095mmol) 的四氫呋喃 (110 μl) 溶液中，添加 1-[6-(4-環丙基-1H-吡啶-5-基)吡啶-3-基]-1-乙基丙胺 (實施例化合物 4、10mg、0.031mmol) 的四氫呋喃 (800 μl) 溶液，並於室溫下靜置 6 日。濾取析出的固體，藉由於 50°C 下減壓乾燥而得到作為白色固體的 1-[6-(4-環丙基-1H-吡啶-5-基)吡啶-3-基]-1-乙基丙胺馬來酸鹽 (實施例化合物 6) (11mg) (收率 71%)。

熔點：174-178°C。

$^1\text{H-NMR}$  譜 ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )： $\delta$  0.41-0.46(m,2H), 0.83-0.90(m,2H), 0.96(t,  $J=7.5\text{Hz}$ ,6H), 2.10(dq, $J=14.8,7.5\text{Hz}$ ,2H), 2.21-2.42(m,3H), 6.27(s,3H), 7.46-7.53(m,2H), 7.82(dd, $J=8.5,0.6\text{Hz}$ ,1H), 7.94(dd, $J=8.5,2.7\text{Hz}$ ,1H), 8.27(s,1H), 8.65-8.66(m,1H)。

< 實施例 7：1-[6-(4-環丙基-1H-吡啶-5-基)吡啶-3-基]-1-乙基丙胺富馬酸鹽之合成 >

於富馬酸 (11mg、0.095mmol) 的四氫呋喃 (275  $\mu\text{l}$ ) 溶液中，添加 1-[6-(4-環丙基-1H-吡啶-5-基)吡啶-3-基]-1-乙基丙胺 (實施例化合物 4、10mg、0.031mmol) 的四氫呋喃 (667  $\mu\text{l}$ ) 溶液，並於室溫下靜置 3 日。濾取析出的固體，藉由於 50°C 下減壓乾燥而得到作為白色固體的 1-[6-(4-環丙基-1H-吡啶-5-基)吡啶-3-基]-1-乙基丙胺富馬酸鹽 (實施例化合物 7) (8.8mg) (收率 75%)。

熔點：257°C。

$^1\text{H-NMR}$  譜 ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )： $\delta$  0.41-0.46(m,2H), 0.82-0.94(m,8H), 1.94-2.07(m,2H), 2.18(dq, $J=14.8,7.3\text{Hz}$ ,2H), 2.31-2.41(m,1H), 6.68(s,1H), 7.45-7.51(m,2H), 7.76(dd, $J=8.3,0.7\text{Hz}$ ,1H), 7.95(dd, $J=8.3,2.4\text{Hz}$ ,1H), 8.26(d, $J=0.7\text{Hz}$ ,1H), 8.66(dd, $J=2.4,0.7\text{Hz}$ ,1H)。

< 實施例 8：1-[6-(4-環丙基-1H-吡啶-5-基)吡啶-3-基]-1-乙基丙胺琥珀酸鹽之合成 >

於琥珀酸 (11mg、0.093mmol) 的四氫呋喃 (275  $\mu$ l) 溶液中，添加 1-[6-(4-環丙基-1H-吡啶-5-基)吡啶-3-基]-1-乙基丙胺 (實施例化合物 4、10mg、0.031mmol) 的四氫呋喃 (667  $\mu$ l) 溶液，並於室溫下靜置 6 日。濾取析出的固體，藉由於 50°C 下減壓乾燥而得到作為白色固體的 1-[6-(4-環丙基-1H-吡啶-5-基)吡啶-3-基]-1-乙基丙胺琥珀酸鹽 (實施例化合物 8) (6.9mg) (收率 58%)。

熔點：218°C。

$^1\text{H-NMR}$  譜 ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  0.41-0.46(m, 2H), 0.82-0.90(m, 8H), 1.94(dq,  $J=14.6, 7.3\text{Hz}$ , 2H), 2.11(dq,  $J=14.6, 7.3\text{Hz}$ , 2H), 2.30-2.40(m, 1H), 2.51(s, 2H), 7.44-7.51(m, 2H), 7.72(d,  $J=8.3\text{Hz}$ , 1H), 7.94(dd,  $J=8.3, 2.4\text{Hz}$ , 1H), 8.25(d,  $J=0.7\text{Hz}$ , 1H), 8.66(d,  $J=2.4\text{Hz}$ , 1H)。

[ 藥理試驗例 ]

#### 1. 大鼠肝微粒體之抗氧化作用試驗

使用微粒體脂質過氧化測定系統，評價試驗化合物的抗氧化作用。此試驗係定量硫代巴比妥酸反應物質 (TBARS)，其係由於針對微粒體添加菸鹼醯胺腺嘌呤二核苷酸磷酸 (NADP) 及硫酸亞鐵所引起之脂質過氧化反應而生成。針對此系統添加試驗化合物，並將因試驗化合物之 TBARS 生成抑制作用作為抗氧化作用予以評價。此方法係用於測定化合物等之抗氧化作用的一般方法 (參考文獻; 藥學雜誌 119, 93-99 (1999); Biochimica et Biophysica Acta, 1046 (1990) 207-213; 化學與生物實驗線 2 脂質過氧化實驗法 (廣川書店))。

< 抗氧化作用試驗用試藥之調製、試驗化合物溶液之調製及評價方法 >

( 試藥之調製 )

1) 緩衝溶液之調製

混合使成為 25mM 參(羥甲)胺基甲烷 ( Tris ) ( pH7.4 ) 、 150mM 氯化鉀 ( KCl ) 而作為緩衝溶液。

2) 5mM 硫酸亞鐵溶液之調製

將硫酸亞鐵 (  $\text{FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$  ) 溶解於蒸餾水中而調製 5mM 溶液。

3) 50mM 菸鹼醯胺腺嘌呤腺二核甘酸磷酸溶液之調製

將菸鹼醯胺腺嘌呤腺二核甘酸磷酸 ( NADPH ) 溶解於蒸餾水中而調製 50mM 溶液。

4) 200mM 乙二胺四乙酸溶液之調製

將乙二胺四乙酸 ( EDTA ) 溶解於蒸餾水中而調製 200mM 溶液。

5) 大鼠肝臟微粒體

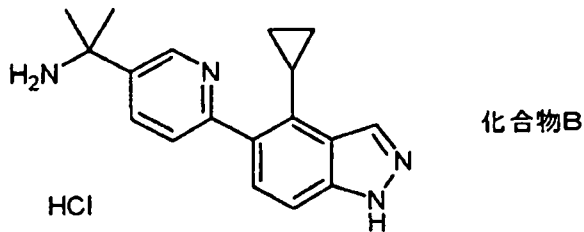
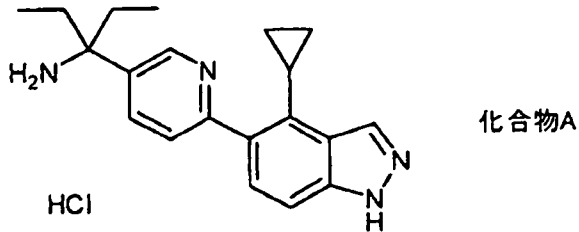
使用市售大鼠肝臟微粒體 [ XENOTECH 公司 , Catalog No. R1000 ( 20mg protein ( 蛋白 ) /ml ) ] 5  $\mu$  l 。

( 試驗化合物溶液之調製 )

作為試驗化合物係使用為本發明化合物之化合物 A [ 1- [ 6-(4-環丙基-1H-吡啶-5-基)吡啶-3-基 ] -1-乙基丙胺鹽酸鹽 ( 實施例化合物 2 ) ] 及與其類似化合構造之化合物 B [ 1- [ 6-(4-環丙基-1H-吡啶-5-基)吡啶-3-基 ] -1-甲基乙胺鹽酸鹽 ( 根據歐洲專利申請案公開第



1679308 號說明書記載的方法合成) ]。化合物 A 係將 1.3mg 溶解於二甲亞砜 (DMSO) 0.315ml 中；化合物 B 係將 2.15mg 溶解於二甲亞砜 (DMSO) 0.554ml 中，作為 10mM 溶液而調製試驗化合物溶液。



( 評價方法 )

- 1) 於反應管中裝入試驗化合物溶液 (  $5 \mu\text{l}$  ) 。
- 2) 於反應管中添加緩衝溶液 (  $480 \mu\text{l}$  ) 。
- 3) 其次，於各反應管中添加大鼠肝臟微粒體  $5 \mu\text{l}$  並予以混合，置入於培養箱 (  $37^\circ\text{C}$  ) 預培養 5 分鐘。
- 4) 於各反應管中添加 50mM 菸鹼醯胺腺嘌呤二核苷酸磷酸 ( NADP ) 溶液 (  $5 \mu\text{l}$  ) 並使最終濃度成為  $500 \mu\text{M}$  。
- 5) 於各反應管中添加 5mM 硫酸亞鐵溶液 (  $5 \mu\text{l}$  ) 並使最終濃度成為  $50 \mu\text{M}$  而開始反應。
- 6) 反應 20 分鐘後，於各反應管中添加 200mM 乙二胺四乙酸溶液 (  $25 \mu\text{l}$  ) 並使最終濃度成為 10mM 而將反應停止後，靜置於冰水中。

7) 使用市售之 TBARS 測定套組 [ Cayman 公司, Catalog No.10009055 ] 測定反應結束溶液中的硫代巴比妥酸反應物質 (TBARS) 生成值。

又, 取代菸鹼醯胺腺嘌呤二核甘酸磷酸及硫酸亞鐵, 添加蒸餾水而實施試驗, 並將經測定 TBARS 生成值組作為非脂質過氧化反應組。再者, 各組的例數為  $n=2$ , 由  $n=2$  的平均值並根據下述式 1, 算出 TBARS 生成抑制率 (%), 藉由統計分析軟體 (EXSAS) 的非線性回歸算出試驗化合物的  $IC_{50}$ 。

[ 式 1 ]

$$TBARS \text{ 生成抑制率 } (\%) = [ 1 - (T_x - T_0) / (T_n - T_0) ] \times 100$$

$T_0$ : 非脂質過氧化反應組的 TBARS 生成值 ( $\mu M$ )

$T_n$ : 對照溶液添加組的 TBARS 生成值 ( $\mu M$ )

$T_x$ : 試驗化合物添加組的 TBARS 生成值 ( $\mu M$ )

( 化合物添加方法 )

- 試驗化合物添加組: 添加經溶解於二甲亞砜 (DMSO) 溶液中的化合物溶液。

- 對照溶液添加組及非脂質過氧化反應組: 添加二甲亞砜 (DMSO) 溶液。

[ 表 1 ]

	$IC_{50}$
化合物 A	$3.8 \mu M$
化合物 B	$> 100 \mu M$

## ( 考察 )

自以上結果得知：化合物 A 顯示強力的抗氧化作用。另一方面，化合物 B 儘管具有與化合物 A 類似的化學構造卻未顯示強力的抗氧化作用。

## 〔 製劑例 〕

雖列舉製劑例進一步具體說明本發明之藥劑，但本發明非僅限定於此等之製劑例。

## ( 處方例 1：錠劑 )

100mg 中

化合物 A	1mg
乳糖	66.4mg
玉米澱粉	20mg
羧甲基纖維素鈣	6mg
羥基丙基纖維素	6mg
硬脂酸鎂	0.6mg

於混合機中將化合物 A、乳糖予以混合，於該混合物中添加羧甲基纖維素鈣及羥基丙基纖維素並予以造粒，將得到的顆粒乾燥後予以整粒，於該整粒顆粒中添加硬脂酸鎂並予以混合，且以打錠機打錠。又，藉由改變化合物 A 的添加量，得以調製 100mg 中之含有量為 0.1mg、10mg 或 50mg 的錠劑。

## ( 處方例 2：眼軟膏 )

100g 中

化合物 A	0.3g
流動石臘	10.0g
白色凡士林	適量

藉由於均一熔融後之白色凡士林及流動石臘中添加化合物 A，並將此等予以充分混合後緩慢冷卻而調製眼軟膏。藉由改變化合物 A 的添加量，得以調製濃度為 0.05% (w/w)、0.1% (w/w)、0.5% (w/w) 或 1% (w/w) 的眼軟膏。

(處方例 3：注射劑)

10ml 中

化合物 A	10mg
氯化鈉	90mg
聚山梨醇酯 80	適量

( Polysorbate 80 )

滅菌純化水	適量
-------	----

將化合物 A 及氯化鈉添加於滅菌純化水中而調製注射劑。藉由改變化合物 A 的添加量，得以調製為 10ml 中的含有量為 0.1mg、10mg 或 50mg 的注射劑。

(處方例 4：點眼劑)

100ml 中

化合物 A	10mg
氯化鈉	900mg
聚山梨醇酯 80	適量
磷酸氫二鈉	適量
磷酸二氫鈉	適量
滅菌純化水	適量

於滅菌純化水中添加化合物 A 及其以外之上述成分，並將此等予以充分混合而調製點眼液。藉由改變化

合物 A 的添加量，得以調製濃度為 0.05% (w/v)、0.1% (w/v)、0.5% (w/v) 或 1% (w/v) 的點眼劑。

雖已詳細說明並顯示此發明，此僅作為例示之用，而不可視為限定，發明的範圍係藉由所附之申請專利範圍加以解釋，應已明確受到理解。

本發明化合物 (1) 係於使用大鼠肝微粒體之微粒體脂質過氧化測定系統中顯示優異的抗氧化作用。因此，本發明化合物 (1) 係有用於作為抗氧化劑。

#### 【圖式簡單說明】

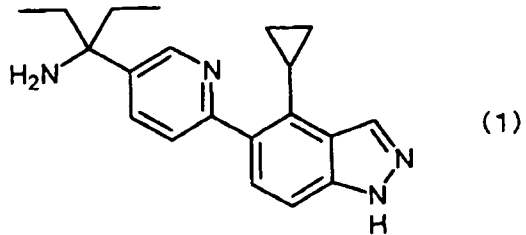
無。

#### 【主要元件符號說明】

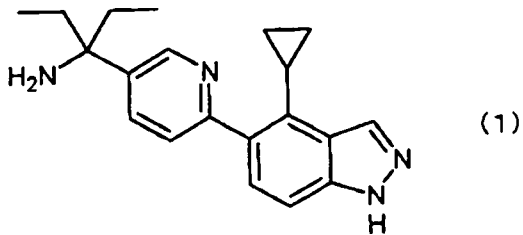
無。

## 七、申請專利範圍：

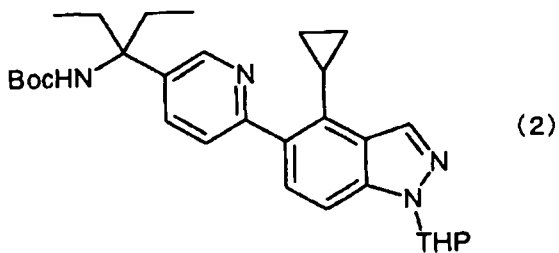
1. 一種抗氧化劑，其係含有至少一種下述式 (1) 所表示之化合物或其鹽作為有效成分



2. 一種如下述式 (1) 所表示之化合物或其鹽



3. 一種如下述式 (2) 所表示之化合物或其鹽，



(式中，Boc 表示 t-丁氧羰基；THP 表示四氫吡喃基)。