

發明專利說明書

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※申請案號：92119477

※申請日期：92-7-17

※IPC 分類：

C07D209/085
A61K31/404

壹、發明名稱：(中文/英文)

新穎吲哚啉化合物及其醫藥用途

A NOVEL INDOLINE COMPOUND AND THE PHARMACEUTICAL USES
THEREOF

貳、申請人：(共 1 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

京都藥品工業股份有限公司(京都藥品工業株式会社)

Kyoto Pharmaceutical Industries, Ltd.

代表人：(中文/英文)

北尾和彥/Kazuhiko KITAO

住居所或營業所地址：(中文/英文)

日本國京都府京都市中京區西ノ京月輪町 38 番地

38, Nishinokyo Tsukinowa-cho, Nakakyo-ku, Kyoto-shi, Kyoto 604-8444 Japan

國籍：(中文/英文)

日本/Japan

參、發明人：(共 7 人)

姓名：(中文/英文)

1. 神谷尚治/Shouji KAMIYA

2. 井貝美穗/Miho IKAI

3. 高橋健司/Kenji TAKAHASHI

4. 樽見忠亞(樽見忠亞)/Tadatsugu TARUMI

5. 笠井正恭/Masayasu KASAI

6. 吉見彰久/Akihisa YOSHIMI

7.白波瀬弘明/Hiroaki SHIRAHASE

住居所地址：(中文/英文)

1.日本國京都府京都市中京區西ノ京月輪町 38 番地 京都薬品工業株式会社内
c/o Kyoto Pharmaceutical Industries, Ltd.,

38, Nishinokyo Tsukinowa-cho, Nakakyo-ku, Kyoto-shi, Kyoto 604-8444 Japan

2.~7.同上 1.

國 籍：(中文/英文)

1.~7.日本/Japan

肆、聲明事項：

本案係符合專利法第二十條第一項 第一款但書或 第二款但書規定之期間，其日期為： 年 月 日。

◎本案申請前已向下列國家（地區）申請專利 主張國際優先權：

【格式請依：受理國家（地區）；申請日；申請案號數 順序註記】

1. 日本 2002.07.17 特願 2002-208878

2.

3.

4.

5.

主張國內優先權(專利法第二十五條之一)：

【格式請依：申請日；申請案號數 順序註記】

1.

2.

主張專利法第二十六條微生物：

國內微生物 【格式請依：寄存機構；日期；號碼 順序註記】

國外微生物 【格式請依：寄存國名；機構；日期；號碼 順序註記】

熟習該項技術者易於獲得，不須寄存。

玖、發明說明：

(發明所屬之技術領域)

本發明為有關新穎吡啶化合物及其醫藥用途。詳言之，係有關醯基輔助酶 A；膽固醇醯基轉移酶(以下簡稱為 ACAT)有抑制作用及脂質過氧化抑制作用之新穎吡啶化合物或其醫藥容許鹽。

(先前技術)

動脈硬化症係種種循環器疾病之要因而極其重要乃為眾所周知，因而對抑制動脈硬化進展或以減輕動脈硬化為目標，有積極的研究。

近年，引起粥狀動脈硬化症的主要原因之一為如血管內皮細胞下的泡沫細胞累積膽固醇酯。因此，降低血液中膽固醇量可有效降低動脈壁中膽固醇酯之累積，而可有效抑制動脈硬化症之進展。降低血液中膽固醇量之藥劑可使用如膽固醇合成抑制劑及膽汁酸吸收抑制劑等，但未被確認有效、臨床效果明確、副作用少之理想藥劑尚未成事實。

食物中膽固醇在小腸黏膜中酯化後，由乳糜微粒吸收，轉移到血液中。已知小腸黏膜膽固醇酯之生成中 ACAT 扮演著重要角色。再者，肝臟合成之膽固醇經 ACAT 酯化後，超低比重脂蛋白(VLDL)分泌至血液中。因此在小腸黏膜及肝臟中抑制 ACAT，抑制膽固醇酯化，應可以使血液中膽固醇量降低。

作為動脈硬化有效預防～治療的藥劑，更期待可直接抑制動脈壁中膽固醇沈澱的藥劑，雖有廣泛性研究，但尚無

亦可抑制活體內脂質過氧化，對因之而起的各種血管病變的預防與治療時，可極富醫藥品的實用性。

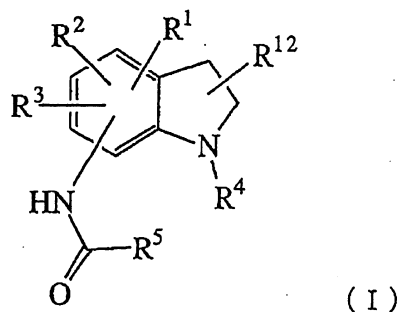
本發明目的為提供具有 ACAT 抑制作用及脂質過氧化抑制作用化合物，及其醫藥用途(特指，ACAT 抑制劑、脂質過氧化抑制劑)。

(發明內容)

本發明者為達成上述目的致力研究結果，發現本發明新穎吡啶啉化合物具有強力 ACAT 抑制作用，並有脂質過氧化抑制作用，優良經口吸收性，有優異抗高脂血症作用及抗動脈硬化作用，因而完成本發明。

本發明為提供：

1) 如一般式 (I) 之新穎吡啶啉化合物或其醫藥容許鹽



{式中， R^1 及 R^3 為相同或不同，各為氫、低烷基或低烷氧基， R^2 為 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{NHSO}_2\text{R}^6$ [R^6 為烷基、芳基或 $-\text{NHR}^7$ (R^7 為氫、 $-\text{COR}^{13}$ (R^{13} 為氫或低烷基) 或低烷氧羰基)]、 $-\text{NHCONH}_2$ 或 $-\text{NHSO}_2\text{R}^6$ [R^6 為烷基、芳基或 $-\text{NHR}^7$ (R^7 為氫、 $-\text{COR}^{13}$ (R^{13} 為氫或低烷基) 或低烷氧羰基)] 取代之低烷基， R^4 為氫、可被羥基取代之烷基、 $-\text{COR}^{13}$ (R^{13} 為氫或低烷基)、低烯基、低烷氧低烷基、低烷硫低烷基、環烷基或環烷基烷基， R^5 為烷基、環烷基或芳基， R^{12} 為氫、低烷基、低烷氧低烷基

或低烷硫低烷基}，

2)如上述 1)之新穎吡啶啉化合物或其醫藥容許鹽，其中一般式(I)中， R^1 及 R^3 為相同或不同，各為氫、低烷基或低烷氧基， R^2 為 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{NHSO}_2\text{R}^6$ [R^6 為烷基、芳基或 $-\text{NHR}^7$ (R^7 為氫、 $-\text{COR}^{13}$ (R^{13} 為氫或低烷基)或低烷氧羰基)]、 $-\text{NHCONH}_2$ 或 $-\text{NHSO}_2\text{R}^6$ [R^6 為烷基、芳基或 $-\text{NHR}^7$ (R^7 為氫、 $-\text{COR}^{13}$ (R^{13} 為氫或低烷基)或低烷氧羰基)]取代之低烷基， R^4 為氫、烷基、環烷基或環烷基烷基， R^5 為烷基、環烷基或芳基， R^{12} 為氫，

3)如上述 1)之新穎吡啶啉化合物或其醫藥容許鹽，其中一般式(I)中， R^2 為 $-\text{NHSO}_2\text{R}^6$ [R^6 為烷基或 $-\text{NHR}^7$ (R^7 為氫)]， R^4 為可被羥基取代之烷基、 $-\text{COR}^{13}$ (R^{13} 為氫或低烷基)、低烯基、低烷氧低烷基或低烷硫低烷基， R^5 為烷基， R^{12} 為氫、低烷基、烷氧低烷基或低烷硫低烷基，

4)如上述 2)之新穎吡啶啉化合物或其醫藥容許鹽，其中一般式(I)中， R^2 為 $-\text{NHSO}_2\text{R}^6$ [R^6 為烷基或 $-\text{NHR}^7$ (R^7 為氫)]或 $-\text{NHCONH}_2$ ，

5)如上述 2)之新穎吡啶啉化合物或其醫藥容許鹽，其中一般式(I)中， R^2 或 $-\text{NHCOR}^5$ 在吡啶啉之 5 位結合，另一個在吡啶啉之 7 位結合，

6)如上述 3)之新穎吡啶啉化合物或其醫藥容許鹽，其中一般式(I)中， R^2 在吡啶啉 5 位結合， $-\text{NHCOR}^5$ 在吡啶啉 7 位結合，

7)如上述 4)之新穎吡啶啉化合物或其醫藥容許鹽，其中一

般式(I)中， R^2 在吡啶啉5位結合， $-NHCOR^5$ 在吡啶啉7位結合，

8)如上述6)之新穎吡啶啉化合物或其醫藥容許鹽，其中一般式(I)中， R^4 為低烷氧低烷基或低烷硫低烷基， R^{12} 為氫或低烷基，

9)如上述8)之新穎吡啶啉化合物或其醫藥容許鹽，其中一般式(I)中， R^1 及 R^3 為低烷基，

10)如上述6)之新穎吡啶啉化合物或其醫藥容許鹽，其中一般式(I)中， R^{12} 之吡啶啉2位結合，

11)如上述10)之新穎吡啶啉化合物或其醫藥容許鹽，其中一般式(I)中， R^4 為烷基， R^{12} 為低烷氧低烷基或低烷硫低烷基，

12)如上述11)之新穎吡啶啉化合物或其醫藥容許鹽，其中一般式(I)中， R^1 及 R^3 為低烷基，

13)如上述7)之新穎吡啶啉化合物或其醫藥容許鹽，其中一般式(I)中， R^1 及 R^3 為低烷基， R^5 為烷基，

14)如上述13)之新穎吡啶啉化合物或其醫藥容許鹽，其中一般式(I)中， R^2 為 $-NHSO_2R^6$ [R^6 為烷基]，

15)如上述13)之新穎吡啶啉化合物或其醫藥容許鹽，其中一般式(I)中， R^2 為 $-NHSO_2R^6$ [R^6 為 $-NHR^7$ (R^7 為氫)]，

16)如上述13)之新穎吡啶啉化合物或其醫藥容許鹽，其中一般式(I)中， R^2 為 $-NHCONH_2$ ，

17)如上述2)之新穎吡啶啉化合物或其醫藥容許鹽，其中一般式(I)為選自如下(1)~(5)化合物：

(1)N-(5-甲磺醯胺基-4,6-二甲基-1-丙基吡啶啉-7-基)-2,2-二甲基丙醯胺，

(2)N-[5-甲磺醯胺基-4,6-二甲基-1-(2-甲基丙基)吡啶啉-7-基]-2,2-二甲基丙醯胺，

(3)N-(1-丁基-5-甲磺醯胺基-4,6-二甲基吡啶啉-7-基)-2,2-二甲基丙醯胺，

(4)N-[5-甲磺醯胺基-4,6-二甲基-1-(3-甲基丁基)吡啶啉-7-基]-2,2-二甲基丙醯胺，

(5)N-(5-甲磺醯胺基-4,6-二甲基-1-戊基吡啶啉-7-基)-2,2-二甲基丙醯胺。

18)如上述 2)之新穎吡啶啉化合物或其醫藥容許鹽，其中一般式(I)化合物為選自如下(1)~(2)化合物：

(1)N-(5-甲磺醯胺基-4,6-二甲基-1-辛基吡啶啉-7-基)-2,2-二甲基丙醯胺，

(2)N-(1-己基-5-甲磺醯胺基-4,6-二甲基吡啶啉-7-基)-2,2-二甲基丙醯胺。

19)如上述 2)之新穎吡啶啉化合物或其醫藥容許鹽，其中一般式(I)化合物為選自如下(1)~(2)化合物：

(1)N-(1-乙基-5-甲磺醯胺基-4,6-二甲基吡啶啉-7-基)-2,2-二甲基丙醯胺，

(2)N-(5-甲磺醯胺基-1,4,6-三甲基吡啶啉-7-基)-2,2-二甲基丙醯胺。

20)如上述 2)之新穎吡啶啉化合物或其醫藥容許鹽，其中一般式(I)化合物為選自如下(1)~(6)化合物：

(1)N-(4,6-二甲基-1-辛基-5-胺磺醯胺基吡啶啉-7-基)-2,2-二甲基丙醯胺，

(2)N-(4,6-二甲基-1-丙基-5-胺磺醯胺基吡啶啉-7-基)-2,2-二甲基丙醯胺，

(3)N-(4,6-二甲基-1-戊基-5-胺磺醯胺基吡啶啉-7-基)-2,2-二甲基丙醯胺，

(4)N-[4,6-二甲基-1-(2-甲基丙基)-5-胺磺醯胺基吡啶啉-7-基]-2,2-二甲基丙醯胺，

(5)N-(1-丁基-4,6-二甲基-5-胺磺醯胺基吡啶啉-7-基)-2,2-二甲基丙醯胺，

(6)N-[4,6-二甲基-1-(3-甲基丁基)-5-胺磺醯胺基吡啶啉-7-基]-2,2-二甲基丙醯胺。

21)如上述 2)之新穎吡啶啉化合物或其醫藥容許鹽，其中一般式(I)化合物為選自如下(1)~(7)化合物：

(1)N-(7-甲磺醯胺基-1,4,6-三甲基吡啶啉-5-基)-2,2-二甲基十一烷醯胺，

(2)N-(7-甲磺醯胺基-4,6-二甲基吡啶啉-5-基)-2,2-二甲基十一烷醯胺，

(3)N-[7-(2-丙磺醯胺基)-4,6-二甲基吡啶啉-5-基]-2,2-二甲基十一烷醯胺，

(4)N-[7-(2-丙磺醯胺基)-4,6-二甲基吡啶啉-5-基]-2,2-二甲基辛醯胺，

(5)N-[4,6-二甲基-7-(對甲苯基)磺醯胺基吡啶啉-5-基]-2,2-二甲基十一烷醯胺，

(6)N-(4,6-二甲基-7-胺磺醯胺基吡啶啉-5-基)-2,2-二甲基十一烷醯胺，

(7)N-(4,6-二甲基-7-脲吡啶啉-5-基)-2,2-二甲基十一烷醯胺。

22)如上述 2)之新穎吡啶啉化合物或其醫藥容許鹽，其中一般式(I)化合物為選自如下(1)~(5)化合物：

(1)N-(4,6-二甲基-5-硝基-1-辛基吡啶啉-7-基)-2,2-二甲基丙醯胺，

(2)N-(5-甲磺醯胺甲基-4,6-二甲基-1-辛基吡啶啉-7-基)-2,2-二甲基丙醯胺，

(3)N-(4,6-二甲基-1-辛基-5-脲吡啶啉-7-基)-2,2-二甲基丙醯胺，

(4)N-[5-(N-乙醯胺磺醯胺基)-4,6-二甲基-1-辛基吡啶啉-7-基]-2,2-二甲基丙醯胺，

(5)N-[5-(N-甲氧羰胺磺醯胺基)-4,6-二甲基-1-辛基吡啶啉-7-基]-2,2-二甲基丙醯胺。

23)如上述 9)~12)之新穎吡啶啉化合物或其醫藥容許鹽，其中一般式(I)中， R^2 為 $-NHSO_2R^6$ (R^6 為烷基)，

24)如上述 9)~12)之新穎吡啶啉化合物或其醫藥容許鹽，其中一般式(I)中， R^2 為 $-NHSO_2R^6$ [R^6 為 $-NHR^7$ (R^7 為氫)]，

25)如上述 2)之新穎吡啶啉化合物或其醫藥容許鹽，其中一般式(I)化合物為選自如下(1)~(6)化合物：

(1)N-(1-異丙基-5-甲磺醯胺基-4,6-二甲基吡啶啉-7-基)-2,2-二甲基丙醯胺，

(2)N-[1-(2,2-二甲基丙基)-5-甲磺醯胺基-4,6-二甲基吡啶-7-基]-2,2-二甲基丙醯胺，

(3)N-(1-環丁基-5-甲磺醯胺基-4,6-二甲基吡啶-7-基)-2,2-二甲基丙醯胺，

(4)N-(1-環戊基-5-甲磺醯胺基-4,6-二甲基吡啶-7-基)-2,2-二甲基丙醯胺，

(5)N-(1-環戊基-4,6-二甲基-5-胺磺醯胺基吡啶-7-基)-2,2-二甲基丙醯胺，

(6)N-(1-環丙基甲基-5-甲磺醯胺基-4,6-二甲基吡啶-7-基)-2,2-二甲基丙醯胺。

26)如上述 3)之新穎吡啶化合物或其醫藥容許鹽，其中一般式(I)化合物為 N-[5-甲磺醯胺基-4,6-二甲基-1-(3-甲基-2-丁烯基)吡啶-7-基]-2,2-二甲基丙醯胺，

27)如上述 3)之新穎吡啶化合物或其醫藥容許鹽，其中一般式(I)化合物為選自如下(1)~(6)化合物：

(1)N-[1-(2-乙氧乙基)-4,6-二甲基-5-胺磺醯胺基吡啶-7-基]-2,2-二甲基丙醯胺，

(2)N-[1-(2-乙氧乙基)-2,4,6-三甲基-5-胺磺醯胺基吡啶-7-基]-2,2-二甲基丙醯胺，

(3)N-[1-(2-甲氧乙基)-4,6-二甲基-5-胺磺醯胺基吡啶-7-基]-2,2-二甲基丙醯胺，

(4)N-[1-(2-甲氧乙基)-2,4,6-三甲基-5-胺磺醯胺基吡啶-7-基]-2,2-二甲基丙醯胺，

(5)N-[1-(2-乙硫乙基)-4,6-二甲基-5-胺磺醯胺基吡啶-7-

基]-2,2-二甲基丙醯胺鹽酸鹽，

(6)N-[4,6-二甲基-1-(2-甲硫乙基)-5-胺磺醯胺基吡啶啉-7-基]-2,2-二甲基丙醯胺鹽酸鹽。

28)如上述 3)之新穎吡啶啉化合物或其醫藥容許鹽，其中一般式(I)化合物為選自如下(1)~(4)化合物：

(1)N-(2-甲氧甲基-4,6-二甲基-1-丙基-5-胺磺醯胺基吡啶啉-7-基)-2,2-二甲基丙醯胺，

(2)N-(2-乙氧甲基-4,6-二甲基-1-丙基-5-胺磺醯胺基吡啶啉-7-基)-2,2-二甲基丙醯胺，

(3)N-(2-甲硫甲基-4,6-二甲基-1-丙基-5-胺磺醯胺基吡啶啉-7-基)-2,2-二甲基丙醯胺，

(4)N-(2-乙硫甲基-4,6-二甲基-1-丙基-5-胺磺醯胺基吡啶啉-7-基)-2,2-二甲基丙醯胺。

29)如上述 3)之新穎吡啶啉化合物或其醫藥容許鹽，其中一般式(I)化合物為選自如下(1)~(2)化合物：

(1)N-[1-(2-乙氧乙基)-5-甲磺醯胺基-4,6-二甲基吡啶啉-7-基]-2,2-二甲基丙醯胺，

(2)N-[1-(2-甲氧乙基)-5-甲磺醯胺基-4,6-二甲基吡啶啉-7-基]-2,2-二甲基丙醯胺。

30)一種醫藥組成物，係含如上述 1)~29)之新穎吡啶啉化合物或其醫藥容許鹽，

31)一種醯基輔助酶 A 膽固醇醯基轉移酶抑制劑，係含如上述 1)~29)之新穎吡啶啉化合物或其醫藥容許鹽，

32)一種脂質過氧化抑制劑，係含如上述 1)~29)之新穎吡

啉化合物或其醫藥容許鹽。

(實施方式)

本說明書中所用各記號之說明如下。

R^1 、 R^3 及 R^{13} 中低烷基，宜為 C_{1-6} 直鏈或分岐鏈烷基，例如甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、異丁基、第二丁基、第三丁基、戊基、異戊基、新戊基、己基等。

R^1 及 R^3 中低烷氧基，宜為 C_{1-6} 直鏈或分岐鏈烷氧基，例如甲氧基、乙氧基、丙氧基、異丙氧基、丁氧基、異丁氧基、第二丁氧基、第三丁氧基、戊氧基、異戊氧基、新戊氧基、己氧基等。

R^2 中 $-NHSO_2R^6$ 之已取代低烷基之低烷基，宜為 C_{1-6} 直鏈或分岐鏈烷基，例如甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、1-甲基乙基、1,1-二甲基乙基、2,2-二甲丙基等。
 $-NHSO_2R^6$ 為低烷基可能取代位置之 1 個取代基。

R^4 中可有羥基取代之烷基中烷基，宜為 C_{1-20} 直鏈或分岐鏈烷基，例如甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、異丁基、第二丁基、第三丁基、戊基、異戊基、新戊基、己基、庚基、辛基、壬基、癸基、十一烷基、十二烷基、十三烷基、十四烷基、十五烷基、十六烷基、十七烷基、十九烷基、二十烷基、1,1-二甲基丙基、1,1-二甲基丁基、1,1-二甲基己基、1,1-二甲基庚基、3,3-二甲基丁基、4,4-二甲基戊基等。羥基為在低烷基之可取代位置有 1 或 2 個取代。

R^4 中低烯基宜為 C_{3-6} 直鏈或分岐鏈烯基，例如 2-丙烯基、2-丁烯基、3-丁烯基、2-戊烯基、3-戊烯基、4-戊烯基、

2-己烯基、3-己烯基、3-甲基-2-丁烯基等。

R^4 及 R^{12} 之低烷氧低烷基中，其低烷氧基部份宜為如上述 C_{1-6} 直鏈或分岐鏈之低烷基，例如，甲氧甲基、甲氧乙基、甲氧丙基、甲氧丁基、甲氧戊基、甲氧己基、乙氧甲基、乙氧乙基、乙氧丙基、乙氧丁基、丙氧甲基、丙氧乙基、異丙氧甲基、異丙氧乙基、丁氧甲基、丁氧乙基等。

R^4 及 R^{12} 之低烷硫低烷基中，其低烷硫基部份之烷基部份宜為如上述 C_{1-6} 直鏈或分岐鏈低烷基，例如，甲硫甲基、甲硫乙基、甲硫丙基、甲硫丁基、乙硫乙基、乙硫丙基、丙硫甲基、丙硫乙基、異丙硫甲基、異丙硫乙基、丁硫甲基、丁硫乙基、第三丁硫甲基、第三丁硫乙基、戊硫甲基、戊硫乙基、己硫甲基等。

R^4 及 R^5 之環烷基宜為 C_{3-8} 環烷基，例如，環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、環辛基等。

R^4 之環烷基烷基中，其環烷基宜為 C_{3-8} ，烷基部份宜為 C_{1-3} ，例如，環丙基甲基、環丁基甲基、環戊基甲基、環己基甲基、環丙基乙基、環丙基丙基、環庚基甲基、環辛基甲基等。

R^5 及 R^6 之烷基宜為 C_{1-20} 直鏈或分岐鏈者，例如，甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、異丁基、第二丁基、第三丁基、戊基、異戊基、新戊基、己基、庚基、辛基、壬基、癸基、十一烷基、十二烷基、十三烷基、十四烷基、十五烷基、十六烷基、十七烷基、十九烷基、二十烷基、1,1-二甲基丙基、1,1-二甲基丁基、1,1-二甲基己基、1,1-二甲

基庚基、3,3-二甲基丁基、4,4-二甲基戊基等。

R^5 及 R^6 之芳基爲例如苯基、萘基等。

R^7 之低烷氧羰基爲例如甲氧羰基、乙氧羰基、丙氧羰基、異丙氧羰基、丁氧羰基、異丁氧羰基、第二丁氧羰基、第三丁氧羰基等。

一般式(I)新穎吡啶啉化合物之較佳具體例爲例如，N-(5-甲磺醯胺基-4,6-二甲基-1-丙基吡啶啉-7-基)-2,2-二甲基丙醯胺、N-[5-甲磺醯胺基-4,6-二甲基-1-(2-甲基丙基)吡啶啉-7-基]-2,2-二甲基丙醯胺、N-(1-丁基-5-甲磺醯胺基-4,6-二甲基吡啶啉-7-基)-2,2-二甲基丙醯胺、N-[5-甲磺醯胺基-4,6-二甲基-1-(3-甲基丁基)吡啶啉-7-基]-2,2-二甲基丙醯胺、N-(5-甲磺醯胺基-4,6-二甲基-1-丁基吡啶啉-7-基)-2,2-二甲基丙醯胺、N-(5-甲磺醯胺基-4,6-二甲基-1-辛基吡啶啉-7-基)-2,2-二甲基丙醯胺、N-(1-己基-5-甲磺醯胺基-4,6-二甲基吡啶啉-7-基)-2,2-二甲基丙醯胺、N-(1-乙基-5-甲磺醯胺基-4,6-二甲基吡啶啉-7-基)-2,2-二甲基丙醯胺、N-(5-甲磺醯胺基-1,4,6-三甲基吡啶啉-7-基)-2,2-二甲基丙醯胺、N-(4,6-二甲基-1-辛基-5-胺磺醯胺基吡啶啉-7-基)-2,2-二甲基丙醯胺、N-(4,6-二甲基-1-丙基-5-胺磺醯胺基吡啶啉-7-基)-2,2-二甲基丙醯胺、N-(4,6-二甲基-1-戊基-5-胺磺醯胺基吡啶啉-7-基)-2,2-二甲基丙醯胺、N-[4,6-二甲基-1-(2-甲基丙基)-5-胺磺醯胺基吡啶啉-7-基]-2,2-二甲基丙醯胺、N-(1-丁基-4,6-二甲基-5-胺磺醯胺基吡啶啉-7-基)-2,2-二甲基丙醯胺、N-[4,6-二甲基-1-(3-甲基丁基)-5-胺磺醯胺基

基吡啶 -7-基]-2,2-二甲基丙醯胺、N-(7-甲磺醯胺基-1,4,6-三甲基吡啶-5-基)-2,2-二甲基十一烷醯胺、N-(7-甲磺醯胺基-4,6-二甲基吡啶-5-基)-2,2-二甲基十一烷醯胺、N-[7-(2-丙磺醯胺基)-4,6-二甲基吡啶-5-基]-2,2-二甲基十一烷醯胺、N-[7-(2-丙磺醯胺基)-4,6-二甲基吡啶-5-基]-2,2-二甲基辛醯胺、N-[4,6-二甲基-7-(對甲苯基)磺醯胺基吡啶-5-基]-2,2-二甲基十一烷醯胺、N-(4,6-二甲基-7-胺磺醯胺基吡啶-5-基)-2,2-二甲基十一烷醯胺、N-(4,6-二甲基-7-十一烷吡啶-5-基)-2,2-二甲基十一烷醯胺、N-(4,6-二甲基-5-硝基-1-辛基吡啶-7-基)-2,2-二甲基丙醯胺、N-(5-甲磺醯胺甲基-4,6-二甲基-1-辛基吡啶-7-基)-2,2-二甲基丙醯胺、N-(4,6-二甲基-1-辛基-5-脲吡啶-7-基)-2,2-二甲基丙醯胺、N-[5-(N-乙醯胺磺醯胺基)-4,6-二甲基-1-辛基吡啶-7-基]-2,2-二甲基丙醯胺、N-[5-(N-甲氧羰胺磺醯胺基)-4,6-二甲基-1-辛基吡啶-7-基]-2,2-二甲基丙醯胺、N-(1-異丙基-5-甲磺醯胺基-4,6-二甲基吡啶-7-基)-2,2-二甲基丙醯胺、N-[1-(2,2-二甲基丙基)-5-甲磺醯胺基-4,6-二甲基吡啶-7-基]-2,2-二甲基丙醯胺、N-(1-環丁基-5-甲磺醯胺基-4,6-二甲基吡啶-7-基)-2,2-二甲基丙醯胺、N-(1-環戊基-5-甲磺醯胺基-4,6-二甲基吡啶-7-基)-2,2-二甲基丙醯胺、N-[5-甲磺醯胺基-4,6-二甲基-1-(3-甲基-2-丁烯基)吡啶-7-基]-2,2-二甲基丙醯胺、N-(環戊基-4,6-二甲基-5-胺磺醯胺基吡啶-7-基)-2,2-二甲基丙醯胺、N-(1-環丙基甲基-5-甲磺醯胺基-4,6-二甲基

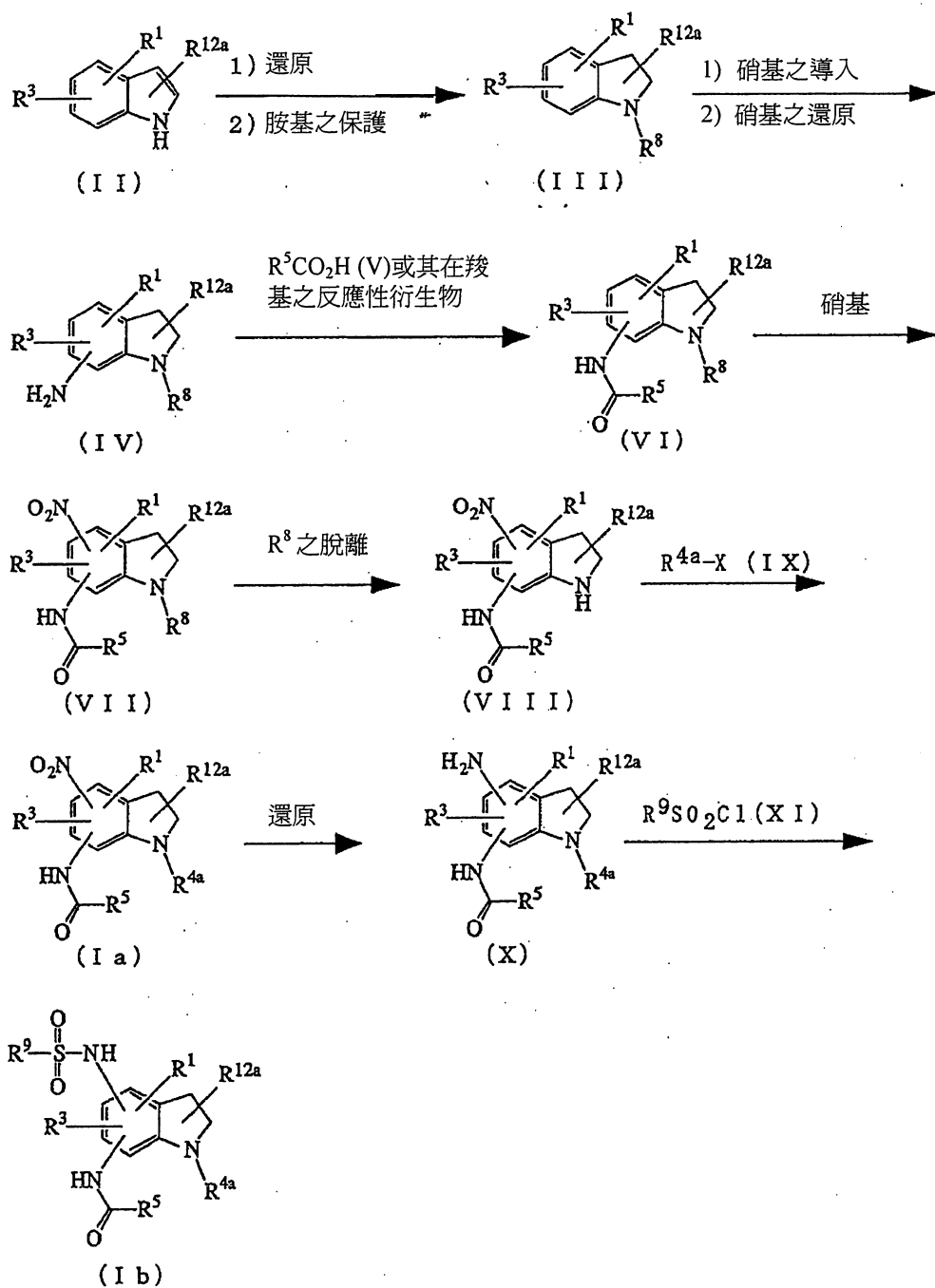
吡啶啉-7-基)-2,2-二甲基丙醯胺、N-[1-(2-乙氧乙基)-4,6-二甲基-5-胺磺醯胺基吡啶啉-7-基]-2,2-二甲基丙醯胺、N-[1-(2-乙氧乙基)-2,4,6-三甲基-5-胺磺醯胺基吡啶啉-7-基]-2,2-二甲基丙醯胺、N-[1-(2-甲氧乙基)-4,6-二甲基-5-胺磺醯胺基吡啶啉-7-基]-2,2-二甲基丙醯胺、N-[1-(2-甲氧乙基)-2,4,6-三甲基-5-胺磺醯胺基吡啶啉-7-基]-2,2-二甲基丙醯胺、N-[1-(2-乙硫乙基)-4,6-二甲基-5-胺磺醯胺基吡啶啉-7-基]-2,2-二甲基丙醯胺鹽酸鹽、N-[4,6-二甲基-1-(2-甲硫乙基)-5-胺磺醯胺基吡啶啉-7-基]-2,2-二甲基丙醯胺鹽酸鹽、N-(2-甲氧甲基-4,6-二甲基-1-丙基-5-胺磺醯胺基吡啶啉-7-基)-2,2-二甲基丙醯胺、N-(2-乙氧甲基-4,6-二甲基-1-丙基-5-胺磺醯胺基吡啶啉-7-基)-2,2-二甲基丙醯胺、N-(2-甲硫甲基-4,6-二甲基-1-丙基-5-胺磺醯胺基吡啶啉-7-基)-2,2-二甲基丙醯胺、N-(2-乙硫甲基-4,6-二甲基-1-丙基-5-胺磺醯胺基吡啶啉-7-基)-2,2-二甲基丙醯胺、N-[1-(2-乙氧乙基)-5-甲磺醯胺基-4,6-二甲基吡啶啉-7-基]-2,2-二甲基丙醯胺、N-[1-(2-甲氧乙基)-5-甲磺醯胺基-4,6-二甲基吡啶啉-7-基]-2,2-二甲基丙醯胺等，或其醫藥容許鹽。

化合物(I)可作成醫藥容許鹽。當化合物(I)有鹼性基之場合可形成酸加成鹽，此酸加成鹽可由鹼性基鹽化而得，所得醫藥容許酸並無特限。如鹽酸、硫酸、磷酸、硝酸等無機酸、草酸、反丁烯二酸、順丁烯二酸、檸檬酸、酒石酸、甲磺酸、對甲苯磺酸等有機酸。

本發明新穎吡啶啉化合物(I)及其醫藥容許鹽可依如下製

法製備。

(製法 1)



[式中， R^1 、 R^3 及 R^6 及定義如上， R^{4a} 為烷基、環烷基、環烷基烷基或低烷氧低烷基， R^8 為胺基保護基， R^9 為烷基或芳基， R^{12a} 為氫、低烷基或低烷氧低烷基，X為如鹵原子(Cl、Br或I)、烷磺醯氧基(例如，甲磺醯氧基、乙磺醯氧基、丙磺醯氧

基或三氟甲磺醯氧基等)或芳磺醯氧基(例如, 苯磺醯氧基或甲苯磺醯氧基等)等之脫離基]。

製法 1 為製造 R^2 為 $-NO_2$ 或 $-NHSO_2R^9$ (R^9 為烷基或芳基) 之新穎吡啶化合物 (Ia) 及 (Ib) 之方法。

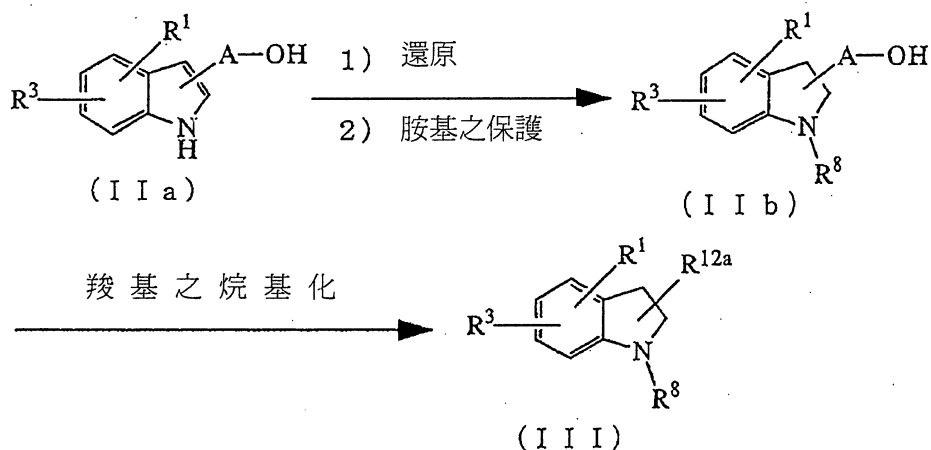
R^8 之胺基保護基為例如甲醯基、乙醯基、單氯乙醯基、二氯乙醯基、三氯乙醯基、三氟乙醯基、甲氧羰基、乙氧羰基、苄氧羰基、對硝苄氧羰基、二苯甲氧羰基、甲氧甲羰基、甲氧甲氧羰基、2,2,2-三氯乙氧羰基、2-甲磺醯乙氧羰基、第三丁氧羰基(以下稱為 Boc)、苄基、三甲矽烷基、三苯甲基等。

R^{12a} 為氫之化合物 (III) 可令 R^{12a} 為氫之化合物 (II) [參照 J. Eric Nordlander, et al, J. Org. Chem., 46, 778-782(1981), Robin D. Clark et al., Heterocycle, 22, 195-221(1984), Vernon H. Brown, et al., J. Heterocycle. Chem., 6(4), 539-543(1969)] 進行還原以引入吡啶骨架, 再令胺基預保護來製造。

R^{12a} 為低烷基之化合物 (III) 可令 R^{12a} 為低烷基之化合物 (II) [參照 Beil 20, 311] 依上述工程來製造。

R^{12a} 為低烷氧低烷基之化合物 (III) 可依製法 1-a 之方法來製造。

(製法 1-a)



[式中， R^1 、 R^3 及 R^8 之定義如上， R^{12a} 為低烷氧低烷基， A 為低伸烷基。]

R^{12a} 為低烷氧低烷基之化合物 (III) 為令化合物 (IIa) [參見 Christopher A. Demerson, et al., J. Med. Chem., 19, 391-395 (1976), Gibverto Spadoni, et al., J. Med. Chem., 41, 3624-3634 (1998)] 還原引至吡啶啉化合物，得胺基被保護之化合物 (IIb) 後，依已知方法將羧基預烷基化來製造。

製法 1 之化合物 (IV) 為令化合物 (III) 之苯環上，依已知方法引入硝基，使用 Pd-C 等觸媒令硝基還原來製造。

化合物 (VI) 為令化合物 (IV) 與化合物 (V) 或其羧基反應性衍生物反應來製造。

反應通常於惰性溶劑中進行。惰性溶劑之具體例為丙酮、二噁烷、乙腈、氯仿、苯、二氯甲烷、二氯乙烷、四氫呋喃、乙酸乙酯、N,N-二甲基甲醯胺、吡啶、水等，或其混合物等。又可使用如三乙胺、吡啶、4-二甲胺吡啶、碳酸鉀等鹼。

反應溫度通常為 $-10 \sim -60^\circ\text{C}$ ，宜為 $0 \sim 60^\circ\text{C}$ ，反應時間通

常為 30 分 ~ 10 小時。

化合物(V)可使用游離羧酸或其反應性衍生物於本反應，本反應亦包含此形態。也即以游離酸或如鈉、鉀、鈣、三乙胺、吡啶等鹽；或以其醯鹵(醯氯、醯溴等)、酞、混合酞[已取代磷酸(二烷磷酸等)、烷碳酸(單乙碳酸等)等]、活性醯胺(咪唑等醯胺)、酯(氰甲酸乙酯、4-硝苯酯等)等反應性衍生物供該反應。

此反應中，當化合物(V)使用游離酸或鹽時，可宜於縮合劑存在下來進行反應，縮合可用如 N,N'-二環己基碳化二亞胺等 N,N'-二取代碳化二亞胺類；1-乙基-3-(3-二甲胺丙基)碳化二亞胺、N-環己基-N'-嗎啉乙基碳化二亞胺、N-環己基-N'-(4-二乙胺環己基)碳化二亞胺等碳化二亞胺化合物；N,N'-羰基二咪唑、N,N'-亞磺醯基二咪唑等咪唑化合物等脫水劑等。當使用縮合劑時，反應則使用羧酸之反應性衍生物來進行。

化合物(VIII)為令化合物(VI)依已知方法硝化得化合物(VII)，將所得化合物(VII)之胺基保護基 R⁸ 離去來製造。

胺基保護基可依已知方法離去，此等離去法視保護基種類而定，例如，甲醯基、第三丁氧羰基、三苯甲基等，可處理以(鹽酸及三氟乙酸等)，例如，乙醯基、二氯乙醯基、三氟乙醯基等，可處理以鹼(氫氧化鈉、氫氧化鉀、碳酸鈉、重碳酸鉀等)；當為如苄基、苄氧羰基等時，使用 Pd-C 等觸媒接觸還原等方法來進行。

化合物(Ia)可令化合物(VIII)與化合物(IX)反應來製造。

該反應可於對反應無不良影響之溶劑，例如丙酮、二噁烷、乙腈、四氫呋喃、氯仿、二氯甲烷、二氯乙烷、苯、甲苯、二甲苯、乙酸乙酯、N,N-二甲基甲醯胺、N,N-二甲基乙醯胺、二甲亞砷、吡啶、水等，或其混合物中，於鹼存在下進行。

化合物(VIII)與化合物(IX)之使用莫耳比例無特限，通常對莫耳化合物(VIII)，可使用1~5莫耳，宜為1~3莫耳之化合物(IX)。

本反應所使用鹼並無特限，如碳酸鈉、碳酸氫鈉、碳酸鉀、碳酸氫鉀等鹼金屬碳酸鹽，及氫氧化鈉、氫氧化鉀等鹼金屬氫氧化物之無機鹼，甲氧化鈉、乙氧化鈉、第三丁氧化鉀等鹼金屬烷氧化物，NaH、KH、氫化鈉之金屬氫化物或三乙胺、二異丙基乙胺等有機鹼。

反應溫度通常為-10~-100℃，宜為0~60℃，反應時間通常為30分~10小時。

化合物(Ib)為令化合物(Ia)之硝基依已知方法還原而得化合物(X)，將所得化合物(X)與化合物(XI)反應來製造。

化合物(X)與化合物(XI)之反應可於對反應無不良影響之溶劑，例如丙酮、二噁烷、乙腈、四氫呋喃、氯仿、二氯甲烷、二氯乙烷、苯、甲苯、二甲苯、乙酸乙酯、N,N-二甲基甲醯胺、N,N-二甲基乙醯胺、二甲亞砷、吡啶、水等，或其混合物中，於鹼之存在下進行。

化合物(X)對化合物(XI)之使用莫耳比例無特限，通常對莫耳化合物(X)，可使用1~5莫耳，宜為1~3莫耳之化合

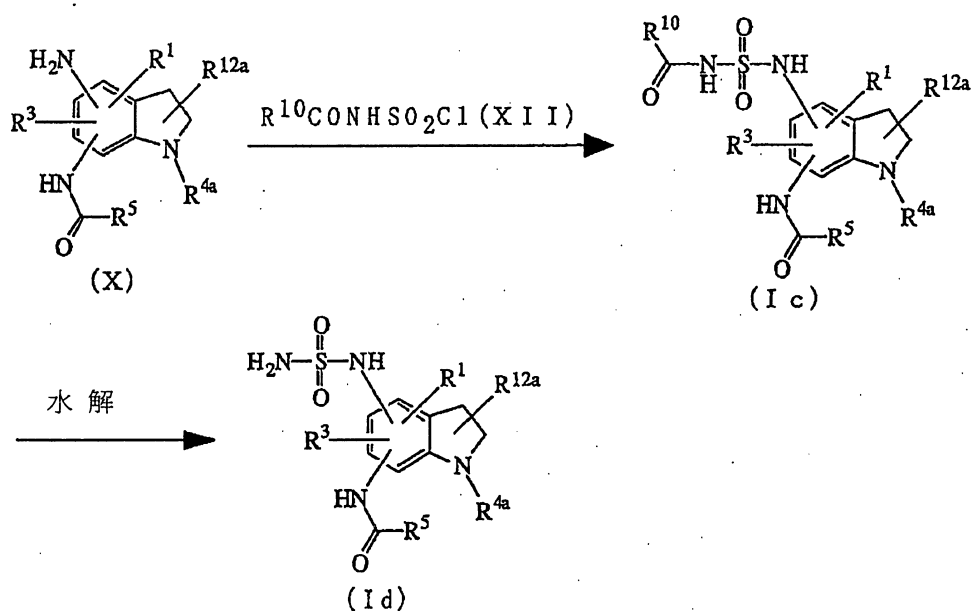
物 (XI)。

本反應所使用鹼並無特限，如碳酸鈉、碳酸氫鈉、碳酸鉀、碳酸氫鉀等鹼金屬碳酸鹽，及氫氧化鈉、氫氧化鉀等鹼金屬氫氧化物之無機鹼，甲氧化鈉、乙氧化鈉、第三丁氧化鉀等鹼金屬烷氧化物，NaH、KH、氫化鈉之金屬氫化物或三乙胺、二異丙基乙胺等有機鹼。

化合物 (X) 對鹼之使用莫耳比例無特限，通常對莫耳化合物 (X)，可使用 1~5 莫耳，宜為 1~3 莫耳之鹼。

反應溫度及反應時間等反應條件可視所用反應試劑、反應溶劑等而異，通常為 -30~150°C，進行 30 分~10 數小時。

(製法 2)



[式中，R¹、R³、R^{4a}、R⁵及R^{12a}之定義如上，R¹⁰為低烷基或低烷氧基。]

製法 2 為製造 R² 為 -NHSO₂NHCOR¹⁰ (R¹⁰ 為低烷基或低烷氧基) 或 -NHSO₂NH₂ 之新穎吡啶啉化合物 (Ic) 及 (Id) 之方法。

化合物(Ic)爲令化合物(X)與化合物(XII)反應來製造。

該反應可於對反應無不良影響之溶劑，例如丙酮、二噁烷、乙腈、四氫呋喃、氯仿、二氯甲烷、二氯乙烷、苯、甲苯、二甲苯、乙酸乙酯、N,N-二甲基甲醯胺、N,N-二甲基乙醯胺、二甲亞砷、吡啶、水等，或其混合物中，於鹼存在下進行。

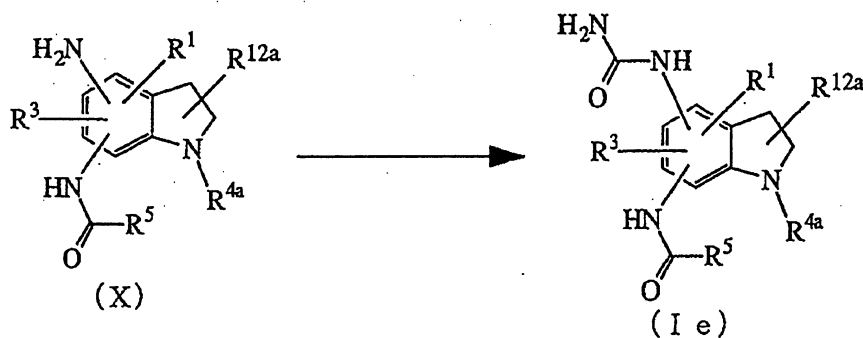
化合物(X)對化合物(XII)之使用莫耳比例無特限，通常對莫耳化合物(X)，可使用1~5莫耳，宜爲1~3莫耳之化合物(XII)。

本反應所使用鹼並無特限，如碳酸鈉、碳酸氫鈉、碳酸鉀、碳酸氫鉀等鹼金屬碳酸鹽，及氫氧化鈉、氫氧化鉀等鹼金屬氫氧化物之無機鹼，甲氧化鈉、乙氧化鈉、第三丁氧化鉀等鹼金屬烷氧化物，NaH、KH、氫化鈉之金屬氫化物或三乙胺、二異丙基乙胺等有機鹼。

應溫度通常爲-10~-100℃，宜爲0~60℃，反應時間通常爲30分~10小時。

化合物(Id)爲令化合物(Ic)之-COR¹⁰基以已知之酸性或鹼性方法水解來製造。

(製法3)

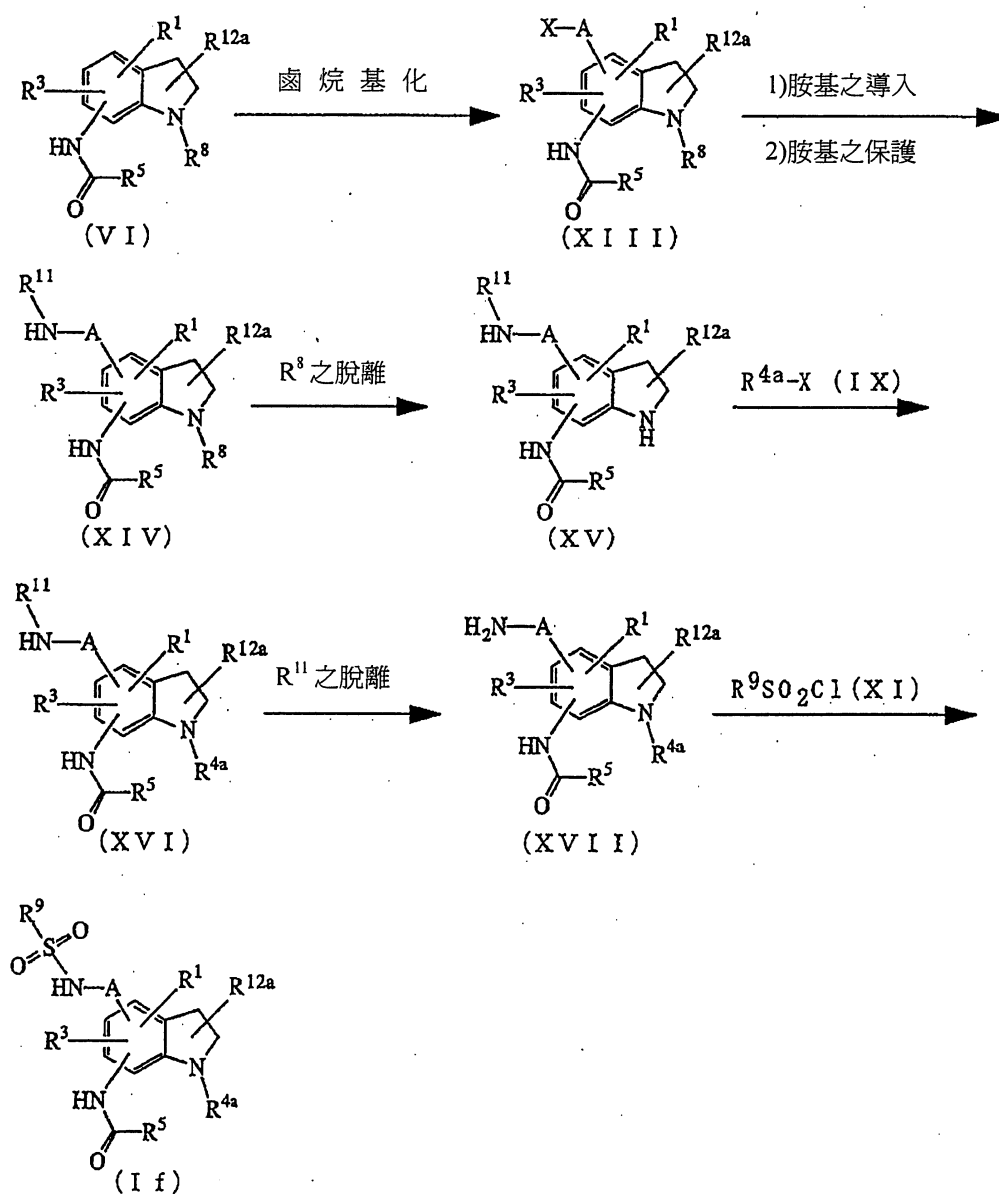


[式中，R¹、R³、R^{4a}、R⁵及R^{12a}之定義如上。]

製法 3 為製造 R^2 為 $-HNCONH_2$ 之新穎吡啶啉化合物 (Ie) 之方法。

化合物 (Ie) 為令氰酸與異氰酸氨磺醯酯等異氰酸鹽類進行加成反應，依合成尿素之縮合反應等一般尿素類之方法 [S. R. Sandler, W. Karo, "Organic Functional Group Preparation", Vol. 2, Academic Press(1971), Chap. 6]，由化合物 (X) 來製造。

(製法 4)



[式中， R^1 、 R^3 、 R^{4a} 、 R^5 、 R^8 、 R^9 、 R^{12a} 及 X 之定義如上， R^{11} 為胺基保護基， A 為低伸烷基。]

製法4為製造 R^2 為 $-NHSO_2R^9$ (R^9 為烷基或芳基)取代之低烷基之新穎吡啶啉化合物(I_f)之方法。

將化合物(VI)鹵甲基化[參見 R. C. Fuson. et al., Org. React., 1, 63(1969), G. A. Olah. et al., "Friedel Crafts and Related Reaction" vol. 2, 659(1964)]以製造有鹵甲基之化合物(XIII)，將所引入鹵甲基之鹵原子依已知方法轉為氰基後，將此氰基水解得羧基或烷氧羰基，將所得羧基或烷氧羰基依已知方法還原引入醇體，將醇體之羥基預鹵化以製造有鹵乙基之化合物(XIII)。依此工程各可製造有鹵丙基、鹵丁基等之化合物(XIII)。

化合物(XIV)為令化合物(XIII)以已知方法之取代基變換反應來引入胺基，此胺基可預以保護來製造。可得 R^8 及 R^{11} 為胺基保護基之化合物(XIV)。 R^8 及 R^{11} 可用如甲醯基、乙醯基、單氯乙醯基、二氯乙醯基、三氯乙醯基、三氟乙醯基、甲氧羰基、乙氧羰基、苄氧羰基、對硝苄氧羰基、二苯甲氧羰基、甲氧甲羰基、甲氧甲氧羰基、2,2,2-三氯乙氧羰基、2-甲磺醯乙氧羰基、Boc、苄基、三甲矽烷基、三苯甲基等， R^8 及 R^{11} 必須為可選擇性脫離之不同胺基保護基。

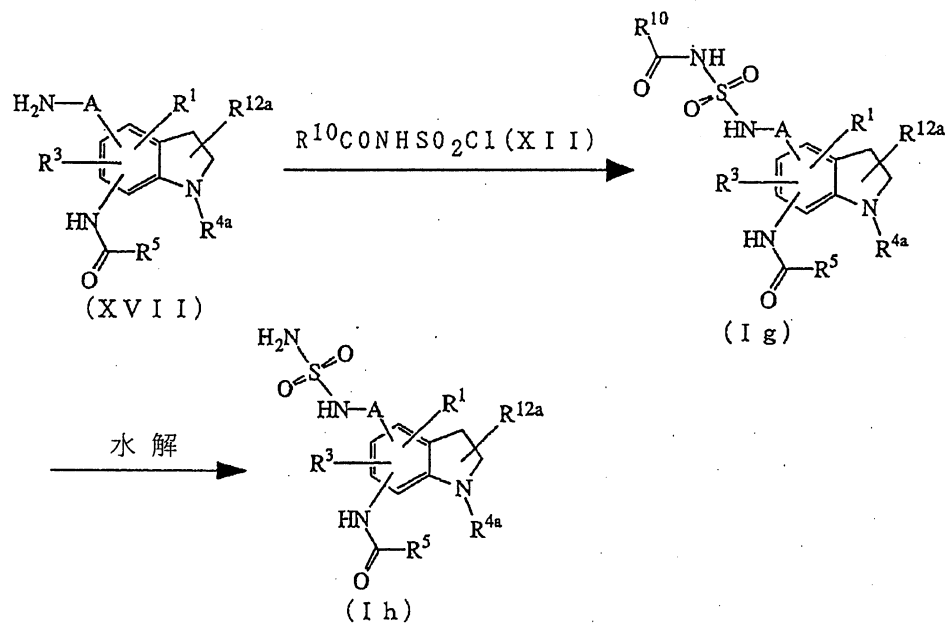
化合物(XVI)可依製法1中由化合物(VII)~化合物(VIII)而製造化合物(I_a)之方法來進行，由化合物(XIV)來製造。

化合物(XVII)為令化合物(XVI)之胺基保護基 R^{11} 依已知

方法離去來製造。

化合物 (If) 可依製法 1 中化合物 (X) 與化合物 (XI) 反應而製造化合物 (Ib) 之方法來進行，由化合物 (XVII) 來製造。

(製法 5)

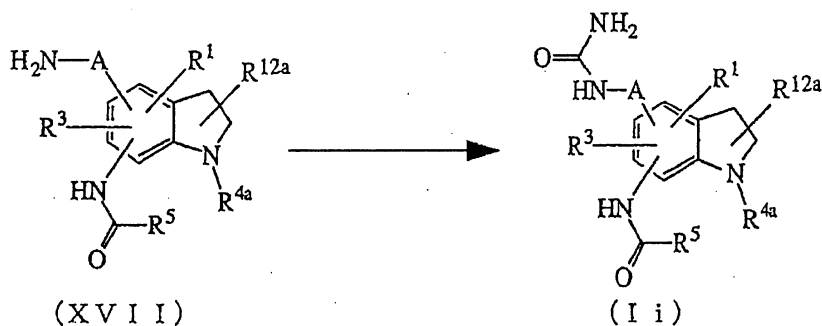


[式中， R^1 、 R^3 、 R^{4a} 、 R^5 、 R^{10} 、 R^{12a} 及 A 之定義如上。]

製法 5 為製造 R^2 為 $-NHSO_4NHCOR^{10}$ (R^{10} 為低烷基或低烷氧基) 或 $-NHSO_2NH_2$ 之已取代低烷基之新穎吡啶啉化合物 (I g) 及 (I h) 之方法。

化合物 (I g) 及 (I h) 可依製法 2 之方法，由化合物 (XVII) 來製造。

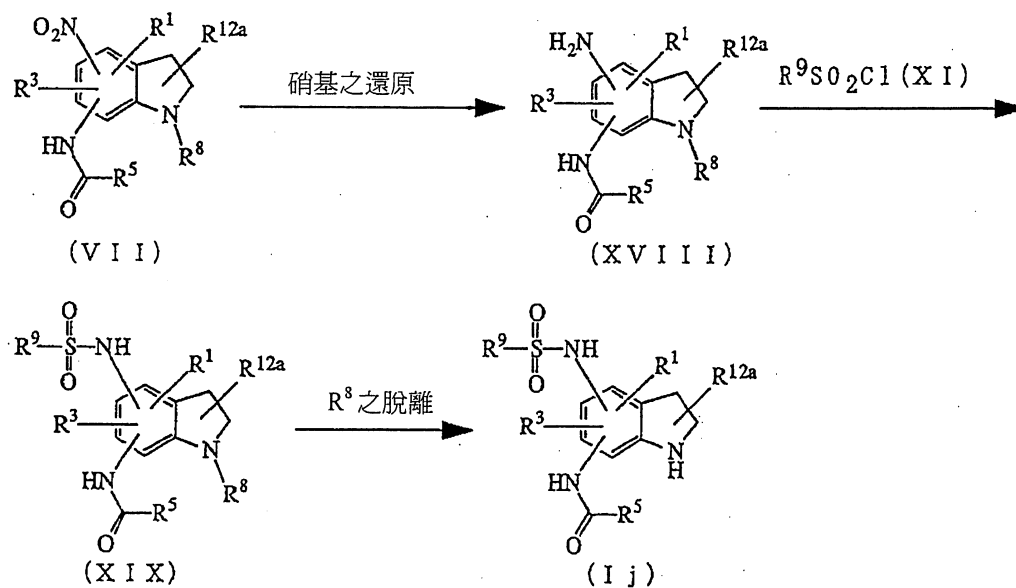
(製法 6)



[式中， R^1 、 R^3 、 R^{4a} 、 R^5 、 R^{12a} 及 A 之定義如上。]

製法 6 為製造 R^2 為 $-NHCONH_2$ 之已取代低烷基之新穎吡啶啉化合物 (Ii) 之方法。

化合物 (Ii) 可依製法 3 之方法，由化合物 (XVII) 來製造。
(製法 7)



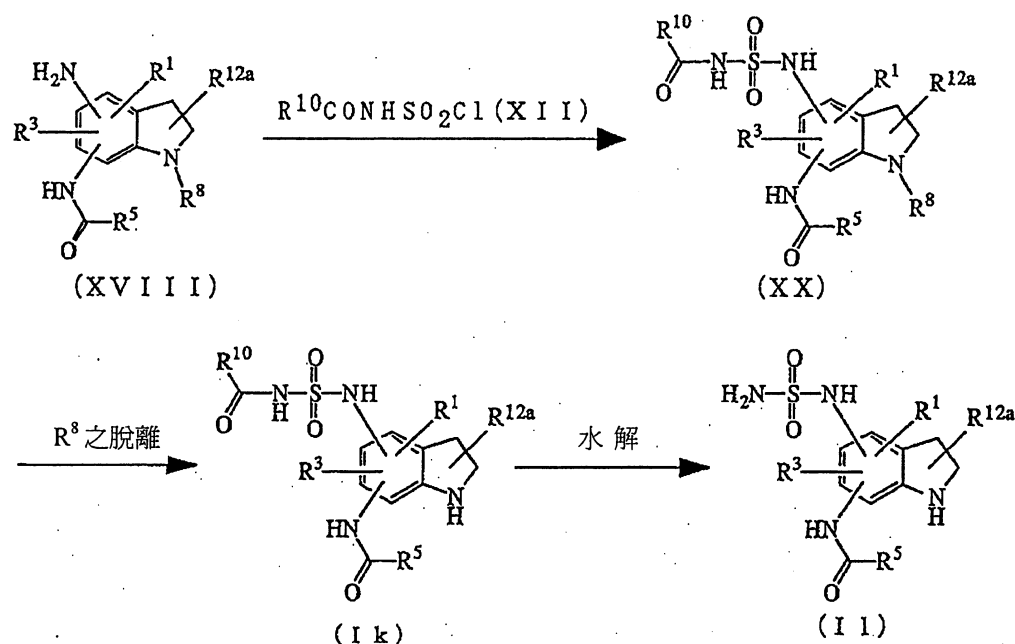
[式中， R^1 、 R^3 、 R^5 、 R^8 、 R^9 及 R^{12a} 之定義如上。]

製法 7 為製造 R^2 為 $-NHSO_2R^9$ (R^9 為烷基或芳基)， R^4 為氫之新穎吡啶啉化合物 (Ij) 之方法。

化合物 (XIX) 可依製法 1 中自化合物 (Ia)，經化合物 (X) 以製造化合物 (Ib) 之方法，自化合物 (VII) 來製造。

化合物 (Ij) 可令化合物 (XIX) 之胺基保護基 R^8 依已知方法離去來製造。

(製法 8)



[式中， R^1 、 R^3 、 R^5 、 R^8 、 R^{10} 及 R^{12a} 之定義如上。]

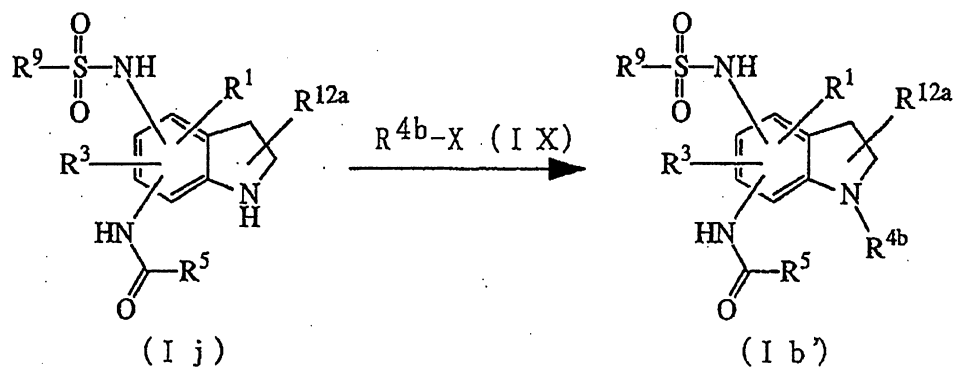
製法 8 為製造 R^2 為 $-NHSO_2NHCOR^{10}$ (R^{10} 為低烷基或低烷氧基) 或 $-NHSO_2NH_2$ ， R^4 為氫之新穎吡啶啉化合物 (Ik) 及 (II) 之方法。

化合物 (XX) 可依製法 2 中自化合物 (X) 以製造化合物 (Ic) 之方法，自化合物 (XVIII) 來製造。

化合物 (Ik) 可令化合物 (XX) 之胺基保護基 R^8 依已知方法脫去來製造。

化合物 (II) 為令化合物 (Ik) 之 $-COR^{10}$ 基以已知之酸性或鹼性方法水解來製造。

(製法 9)



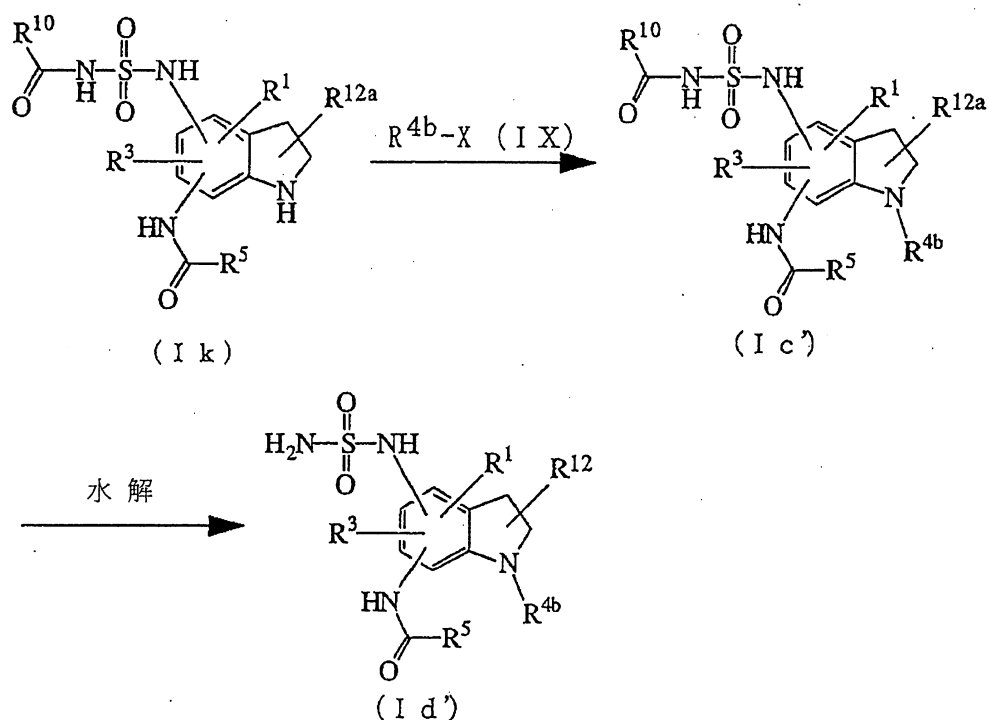
[式中， R^1 、 R^3 、 R^5 、 R^9 及 R^{12a} 之定義如上， R^{4b} 為烷基、

環烷基、環烷基烷基、低烯基或低烷氧低烷基。]

製法 9 為自化合物 (Ij) 以製造新穎吡啶啉化合物 (Ib') 之方法。

化合物 (Ib') 可依製法 1 中由化合物 (VIII) 與化合物 (IX) 反應以製造化合物 (Ia) 之方法來製造。

(製法 10)



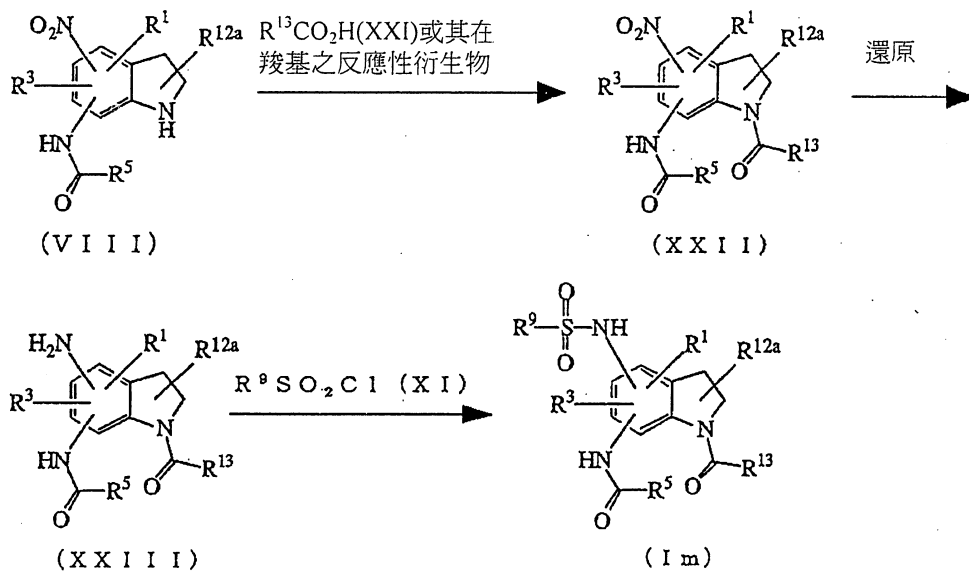
[式中，R¹、R³、R^{4a}、R⁵、R¹⁰ 及 R^{12a} 之定義如上。]

製法 10 為自化合物 (Ik) 以製造新穎吡啶啉化合物 (Ic') 及 (Id') 之方法。

化合物 (Ic') 可依製法 9 中，由化合物 (VIII) 與化合物 (IX) 反應以製造化合物 (Ia) 之方法來製造。

化合物 (Id') 為令化合物 (Ic') 之 -COR¹⁰ 基以已知之酸性或鹼性方法水解來製造。

(製法 11)



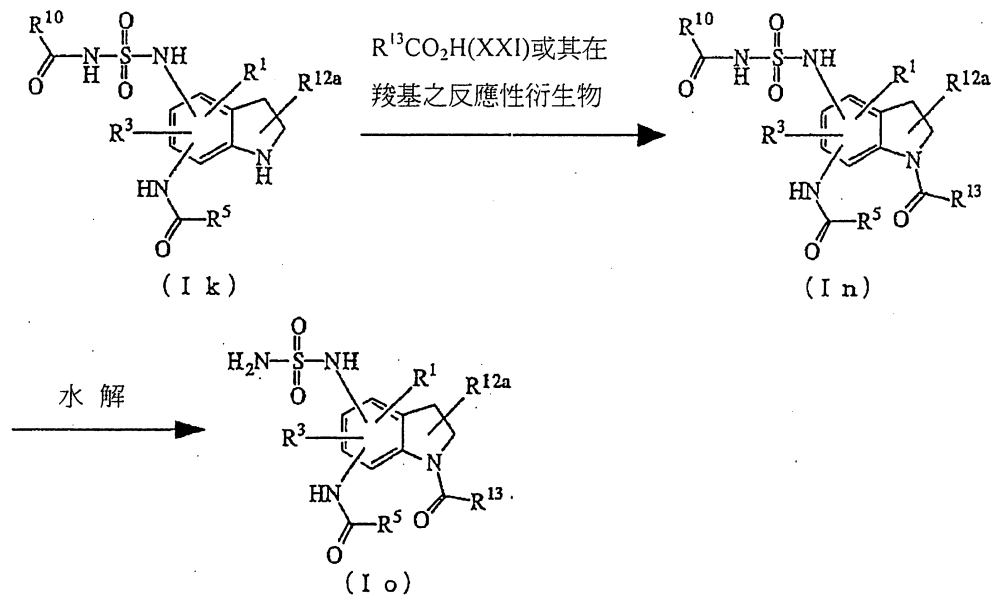
[式中， R^1 、 R^3 、 R^5 、 R^9 及 R^{12a} 之定義如上， R^{13} 為氫或低烷基。]

製法 11 為製造 R^2 為 $-NHSO_2R^9$ (R^9 為烷基或芳基)， R^4 為 $-COR^{13}$ (R^{13} 為氫或低烷基。) 之新穎吡啶啉化合物 (Im) 之方法。

化合物 (XXII) 可依製法 1 中自化合物 (IV) 之製造化合物 (VI) 之方法，由化合物 (VIII) 及化合物 (XXI) 來製造。

化合物 (Im) 可依製法 1 中自化合物 (Ia)，經化合物 (X) 以製造化合物 (Ib) 之方法，自化合物 (XXII) 來製造。

(製法 12)



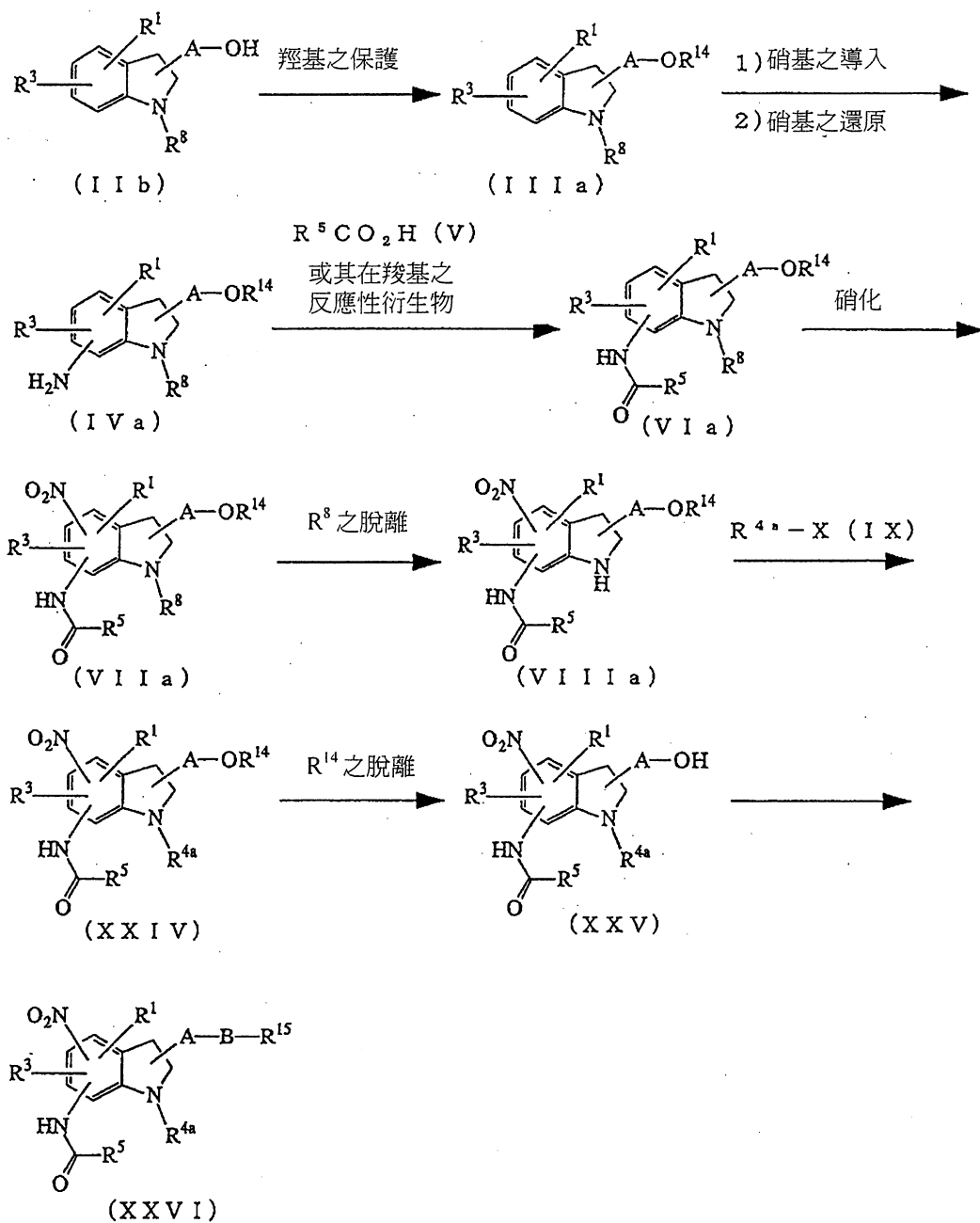
[式中，R¹、R³、R⁵、R⁸、R¹⁰、R^{12a}及R¹³之定義如上。]

製法 12 為製造一般式(I)中，R²為-NHSO₂NHCOR¹⁰(R¹⁰為低烷基或低烷氧基。)或-NHSO₂NH₂，R⁴為-COR¹³(R¹³為氫或低烷基。)之新穎吡啶啉化合物(In)及(Io)之方法。

化合物(In)可依製法 1 中，自化合物(IV)以製造化合物(VI)之方法，自化合物(Ik)及化合物(XXI)來製造。

化合物(Io)為令化合物(In)之-COR¹⁰基以已知之酸性或鹼性方法水解來製造。

(製法 13)



[式中， R^1 、 R^3 、 R^{4a} 、 R^5 及 A 之定義如上， R^{14} 為羟基保護基， R^{15} 為低烷基， B 為氧原子或硫原子。]

製法 13 為製造 R^{12} 為低烷氧低烷基或低烷硫低烷基之新穎吡啶啉化合物 (I) 中間體化合物 (XXVI) 之方法。

R^{14} 中羟基保護基為例如，甲醚、異丙醚、第三丁醚、苄醚、烯丙醚、甲氧甲醚、四氫吡喃醚、對-溴苯甲醚甲醚、

三甲矽烷醚等醚及醛類、甲醯基、乙醯基、單氯乙醯基、二氯乙醯基、三氯乙醯基、甲氧羰基、乙氧羰基、苄氧羰基、對-硝苄氧羰基、2,2,2-三氯乙氧羰基、苄醯基、甲磺醯基、苯磺醯基、對甲苯磺醯基等酯類等。

化合物(IVa)為將化合物(IIb)之羥基以已知方法保護得化合物(IIIa)，再依製法1自化合物(III)來製造化合物(IV)之方法來製造。

化合物(XXIV)可依製法1中自化合物(IV)製造化合物(Ia)之方法，由化合物(IVa)來製造。

化合物(XXV)為令化合物(XXIV)之羥基保護基 R^{14} 離去來製造。羥基保護基之離去法可視其種類而異，依習用技術之已知方法而離去。

化合物(XXVI)為令化合物(XXV)之羥基與鹵原子(氯、溴或碘)或烷磺醯氧基(例如，甲磺醯氧基、乙磺醯氧基、丙磺醯氧基或三氟甲磺醯氧基等)、芳磺醯氧基(例如，苯磺醯氧基及甲苯磺醯氧基等)等離去基變換，於鹼存在下，以已知方法與低級醇或低烷硫醇化合物反應，來製造化合物(XXVI)之 $-A-B-R^{15}$ 為低烷氧低烷基或低烷硫低烷基化合物(XXVI)。

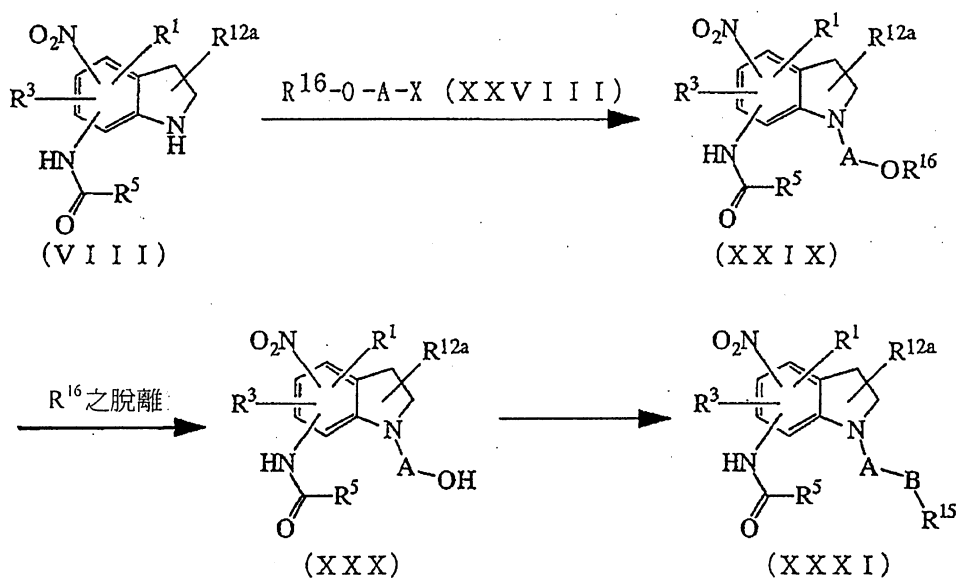
又，化合物(XXVI)之 $-A-B-R^{15}$ 為低烷氧低烷基或低烷硫低烷基化合物(XXVI)，可令化合物(XXV)與 $R^{15}-X$ [化合物(XXVII)][式中， R^{15} 之定義如上。]反應，以已知方法來製造。

化合物(XXVI)之 $-A-B-R^{15}$ 為低烷硫低烷基之化合物(XXVI)為令化合物(XXV)之羥基以已知方法轉為硫醇，與

化合物 (XXVII) 反應來製造。

製法 13 所製造化合物 (XXVI)，可使用製法 1~3 或製法 7~12 用中間體，而製造相對應之新穎吡啶啉化合物 (I)。

(製法 14)



[式中， R^1 、 R^3 、 R^5 、 R^{12a} 、 R^{15} 、 X 、 A 及 B 之定義如上， R^{16} 為氫或羥基保護基。]

製法 14 為製造 R^4 為低烷氧低烷基或低烷硫低烷基之新穎吡啶啉化合物 (I) 中間體化合物 (XXXI) 之方法。

化合物 (XXIX) 可依製法 1 中自化合物 (VIII) 及化合物 (IX) 以製造化合物 (Ia) 之方法，由化合物 (VIII) 及化合物 (XXVIII) 來製造。

當化合物 (XXX) 之 R^{16} 為羥基保護基時，化合物 (XXIX) 羥基保護基 R^{16} 可依已知方法離去來製造。

化合物 (XXX) 可由化合物 (VIII) 與 R^{16} 為氫之化合物 (XXVIII) 而製造。

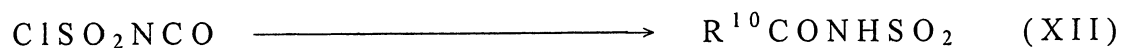
化合物 (XXXI) 可依製法 13 中由化合物 (XXV) 以製造化合

物 (XXVI) 之方法，由化合物 (XXX) 來製造。

製法 14 所製造化合物 (XXXI)，可使用製法 1~3 或製法 7~12 之中間體，而製造相對之新穎吡啶啉化合物 (I)。

(製法 15)

低羧酸或低烷醇



[式中， R^{10} 之定義如上。]

製法 15 為製法 2、5 及 8 所使用化合物 (XII) 之製造方法。

化合物 (XII) 為自異氰酸氯磺醯酯，依已知方法，與低級羧酸反應而製造 R^{10} 為低烷基之化合物 (XII)，與低級醇反應而製造 R^{10} 為低烷氧基之化合物 (XII)。

化合物 (I) 之吡啶啉架構之 5 員環位取代以 R^{12} 為低級烷基、低烷氧低烷基或低烷硫低烷基之場合， R^{12} 之取代碳原子為不對稱碳原子。此時，化合物 (I) 亦含因不對稱碳原子之立體異構物，亦包含於本發明中。

依上所得本發明化合物 (I)，可以習知方法 (例如，層析、再結晶等) 精製。

且該化合物 (I)，可依本身已知方法，製得醫藥容許鹽。

本發明化合物 (I) 及其醫藥容許鹽之投與量因投與對象、症狀及其他狀況而異，例如，對於高膽固醇血症患者，經口投與時，以每次 0.1 毫克 ~ 50 毫克 / 公斤體重之量每日 1 ~ 3 回的程度投與成人。

實施例

以下所舉實施例詳細說明本發明，但本發明並不在此限。

實施例 1

N-(4,6-二甲基-5-硝基-1-辛基吡啶-7-基)-2,2-二甲基丙醯胺

(1) 將 4,6-二甲基吡啶 160 克溶在乙酸 800 毫升，於冰冷下將氰硼氫化鈉 138 克於 1 小時內分次加入，同溫度下攪拌 2 小時。將反應溶液加入冰水 3L 中，再加入乙酸乙酯 2L，於 20°C 以下以氫氧化鈉水溶液中中和後，將水層以氯化銨飽和。分離乙酸乙酯層，以硫酸鈉乾燥，減壓下除去乙酸乙酯。將所得殘渣溶於苯 600 毫升，加入乙酐 135 克，於室溫下攪拌 1 小時後，濾取析出晶體。減壓蒸除濾液溶劑後，將殘渣溶在氯仿，依次以飽和重碳酸鈉溶液、飽和食鹽水洗淨，以硫酸鈉乾燥。減壓蒸除氯仿，與先前結晶結合得 1-乙醯基-4,6-二甲基吡啶結晶 208 克。

IR ν (Nujol) cm^{-1} ; 1655, 1595.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm); 2.18 (6H, s), 2.30 (3H, s), 3.00 (2H, t, $J=8.5\text{Hz}$), 4.03 (2H, t, $J=8.5\text{Hz}$), 6.66 (1H, s), 7.89 (1H, s).

(2) 將(1)中所得化合物 200 克溶在乙酸 4L，於冰冷下滴入溴 85 毫升，室溫下攪拌 30 分鐘。將反應溶液加入冰水 20L 中，加入次硫酸氫鈉 5 克，攪拌 30 分鐘。將濾取析出晶體溶在氯仿 2L 後依次以水、飽和食鹽水洗淨，以硫酸鈉乾燥。減壓蒸除氯仿，將所得結晶性殘渣溶在甲醇後再結晶得 1-乙醯基-5-溴-4,6-二甲基吡啶白色結晶 185 克。

IR ν (Nujol) cm^{-1} ; 1660.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm); 2.19 (3H, s), 2.27 (3H, s), 2.39 (3H, s), 3.06 (2H, t, $J=8.5\text{Hz}$), 4.03 (2H, t, $J=8.5\text{Hz}$), 7.99 (1H, s).

(3) 於發煙硝酸 44 毫升、乙酸 500 毫升及濃硫酸 500 毫升之混液中，於 $-5 \sim 0^{\circ}\text{C}$ 下將(2)所得化合物 185 克於 1 小時內分次加入後，於冰冷下攪拌 3 小時。將反應溶液加入冰水 6L 中後，濾取析出結晶。將所得結晶溶在氯仿 3L 後，依次以水、飽和食鹽水洗淨，以硫酸鈉乾燥。減壓蒸除氯仿得 1-乙醯基-5-溴-4,6-二甲基-7-硝吡啶結晶 209 克。

IR ν (Nujol) cm^{-1} ; 1672, 1654.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm); 2.20 (3H, s), 2.35 (3H, s), 2.45 (3H, s), 3.12 (2H, t, $J=8.5\text{Hz}$), 4.16 (2H, t, $J=8.5\text{Hz}$).

(4) 將(3)中所得化合物 75 克溶在氯仿-甲醇(1:1)混液 1L 中，加入 5% Pd-C 10 克，於 40°C 及常壓下，在 2 日中加入接觸氫。將析出之 1-乙醯基-7-胺基-4,6-二甲基吡啶之氫溴酸鹽與 Pd-C 共同過濾，將所得固體以飽和重碳酸鈉溶液中和，以氯仿 0.5L 萃取。減壓蒸除濾液之溶劑，殘渣同樣以飽和重碳酸鈉溶液中和，以氯仿 1L 萃取。結合先前之氯仿層，以飽和食鹽水洗淨，以硫酸鈉乾燥，減壓蒸除氯仿。將所得殘渣溶在氯仿 300 毫升，加入新戊醯氯 27.7 克，於 20°C 以下滴加三乙胺 29.1 克，室溫下攪拌 1 小時。加入氯仿 1L，依次以 5% 檸檬酸溶液、飽和食鹽水各 500 毫升洗淨，以硫酸鈉乾燥，減壓蒸除氯仿。將所得結晶性殘渣加入正己烷 200 毫升，攪拌，洗淨後，濾得 N-(1-乙醯基-4,6-二甲基吡啶-7-基)-2,2-二甲基丙醯胺結晶 49 克。

IR ν (Nujol) cm^{-1} ; 1677, 1639.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm); 1.27 (9H, s), 2.17 (6H, s), 2.29 (3H, s), 2.94 (2H, t, $J=8.5\text{Hz}$), 4.09 (2H, t, $J=8.5\text{Hz}$), 6.87 (1H, s), 9.09 (1H, br-s).

(5) 將(4)中所得化合物 1.99 克溶在乙酸 20 毫升，於冰冷

下滴加發煙硝酸 0.41 毫升。於 50°C 下攪拌 4 小時，將反應液加入冰水中。濾取析出結晶，將所得結晶溶在氯仿 300 毫升，依次以飽和重碳酸鈉溶液、飽和食鹽水洗淨後，以硫酸鈉乾燥。減壓蒸除氯仿，將所得殘渣以矽膠柱層析純化得 N-(1-乙醯基-4,6-二甲基-5-硝吡啶-7-基)-2,2-二甲基丙醯胺 2.2 克。

IR ν (Nujol) cm^{-1} ; 1670, 1641, 1583, 1528.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm); 1.27 (9H, s), 2.11 (3H, s), 2.15 (3H, s), 2.32 (3H, s), 3.04 (2H, t, $J=8.0\text{Hz}$), 4.16 (2H, t, $J=8.0\text{Hz}$), 9.07 (1H, br-s)。

(6) 將(5)中所得化合物 0.8 克溶在甲醇 8 毫升，加入 4M 氫氧化鈉水溶液 3 毫升，於 80°C 下攪拌 15 分鐘。減壓蒸除溶劑後，將所得殘渣溶在氯仿 50 毫升，依次以水、飽和食鹽水洗淨後，以硫酸鈉乾燥。將所得殘渣以矽膠柱層析純化得 N-(4,6-二甲基-5-硝吡啶-7-基)-2,2-二甲基丙醯胺 0.68 克。

IR ν (Nujol) cm^{-1} ; 1643, 1597, 1508.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm); 1.35 (9H, s), 2.14 (3H, s), 2.16 (3H, s), 3.01 (2H, t, $J=8.5\text{Hz}$), 3.67 (2H, t, $J=8.5\text{Hz}$), 4.26 (1H, br), 7.03 (1H, br-s).

(7) 將(6)中所得化合物 3.5 克溶在 N,N-二甲基甲醯胺 40 毫升，於氮氣及冰冷下分次加入 NaH(60%油中)576 毫克。室溫下攪拌 10 分鐘後，加入辛基碘 2.6 毫升，再於同溫度下攪拌 17 小時。加入水 100 毫升後以乙醚 300 毫升萃取，將乙醚層依次以水、飽和食鹽水洗淨後，以硫酸鈉乾燥。

將所得殘渣以矽膠柱層析純化，得標題化合物結晶 3.2 克。

IR ν (Nujol) cm^{-1} ; 1649, 1597, 1560, 1516.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm); 0.88 (3H, br-t), 1.08-1.51 (12H, m), 1.33 (9H, s), 2.03 (3H, s), 2.10 (3H, s), 2.86 (2H, t), 3.23 (2H, br-t), 3.54 (2H, t, $J=8.5\text{Hz}$), 6.74 (1H, br-s).

實施例 2

N-(5-甲磺醯胺基-4,6-二甲基-1-辛基吡啶-7-基)-2,2-二甲基丙醯胺

將實施例 1 所得化合物 3.2 克溶在甲醇-甲苯(3:1)混液 120 毫升，加入 50%Pd-C 0.48 克，於室溫及 2kgf/cm^2 下，於 17 小時內加入接觸氫。濾除 Pd-C，減壓蒸除溶劑後，將所得殘渣溶在氯仿 300 毫升，以飽和食鹽水洗淨，以硫酸鈉乾燥。減壓蒸除氯仿，將所得殘渣溶在氯仿 30 毫升，加入三乙胺 3.32 毫升，於冰冷下滴加甲磺醯氯 1.23 毫升，室溫下攪拌 3 小時。加入氯仿 100 毫升，依次以 5%檸檬酸溶液、水、飽和食鹽水洗淨，以硫酸鈉乾燥後，減壓蒸除氯仿。將所得殘渣以矽膠柱層析純化，得標題化合物結晶 3.0 克。

IR ν (Nujol) cm^{-1} ; 3358, 1665, 1597, 1502.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm); 0.88 (3H, br-t), 1.18-1.58 (12H, m), 1.34 (9H, s), 2.10 (3H, s), 2.15 (3H, s), 2.86 (2H, t, $J=8.3\text{Hz}$), 2.97 (3H, s), 3.15 (2H, br-t), 3.24 (2H, t, $J=8.3\text{Hz}$), 6.10 (1H, br), 6.85 (1H, br-s).

實施例 3

N-[5-(N-乙醯胺磺醯胺基)-4,6-二甲基-1-辛基吡啶-7-基]-2,2-二甲基丙醯胺

(1) 於乙酸 2.0 毫升中，冰冷下滴加異氰酸氯磺醯酯 3.01 毫升，加入正己光。濾取析出結晶，得乙醯胺磺醯氯結晶 5.31 克。

(2) 將實施例 1 中所得化合物 3.0 克溶在甲醇-甲苯 (3:1) 混液 110 毫升，加入 5% Pd-C 0.45 克，於室溫及 2 kgf/cm^2 下，於 17 小時內加入接觸氫。濾除 Pd-C，減壓蒸除溶劑後，將所得殘渣溶在氯仿 300 毫升，以飽和食鹽水洗淨，以硫酸鈉乾燥後，減壓蒸除氯仿。將所得殘渣 (N-(5-胺基-4,6-二甲基-1-辛基吡啶啉-7-基)-2,2-二甲基丙醯胺) 2.67 克溶在氯仿 27 毫升，於 -10°C 下加入三乙胺 1.2 毫升及 (1) 中所得化合物 2.25 克，室溫下攪拌 30 分鐘。反應液加入 5% 檸檬酸溶液，以氯仿 100 毫升萃取。將氯仿依次以飽和重碳酸鈉溶液及飽和食鹽水洗淨，以硫酸鈉乾燥後，減壓蒸除氯仿。將所得殘渣以矽膠柱層析純化。將所得結晶於甲苯 50 毫升再結晶得標題化合物結晶 1.84 克。

IR ν (Nujol) cm^{-1} ; 3302, 1701, 1649, 1163.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm) ; 0.88 (3H, br-t), 1.00-1.70 (12H, m), 1.29 (9H, s), 1.93 (3H, s), 1.97 (3H, s), 2.08 (3H, s), 2.77 (2H, t, $J=8.2\text{Hz}$), 3.14 (2H, t, $J=4.5\text{Hz}$), 3.40 (2H, t, $J=8.2\text{Hz}$), 5.00 (1H, br-s), 6.80 (1H, br-s), 7.09 (1H, s).

實施例 4

N-[5-(N-甲氧羰胺磺醯胺基)-4,6-二甲基-1-辛基吡啶啉-7-基]-2,2-二甲基丙醯胺

於甲醇 0.13 毫升加入二氯甲烷 2.6 毫升，於 -20°C 下加入異氰酸氯磺醯酯 0.29 毫升，於 $-20^\circ\text{C} \sim 10^\circ\text{C}$ 下攪拌 20 分鐘

。於反應液中加入 N-(5-胺基-4,6-二甲基-1-辛基吡啶-7-基)-2,2-二甲基丙醯胺 612 毫克及三乙胺 0.46 毫升，於 -9°C 下攪拌 30 分鐘。於反應液中加入二氯甲烷，依次以 10% 檸檬酸溶液、飽和重碳酸鈉溶液及飽和食鹽水洗淨，以硫酸鈉乾燥後，減壓蒸除二氯甲烷。將所得殘渣以矽膠柱層析純化得標題化合物結晶 601 毫克。

IR ν (Nujol) cm^{-1} ; 3300, 1736, 1655, 1597.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm) ; 0.87 (3H, br-t), 1.00-1.60 (12H, m), 1.95 (3H, s), 2.10 (3H, s), 2.77 (2H, t, $J=8.0\text{Hz}$), 3.15 (2H, br-t), 3.42 (2H, t, $J=8.0\text{Hz}$), 3.78 (3H, s), 6.70 (1H, br-s), 7.03 (1H, br-s), 7.26 (1H, br-s).

實施例 5

N-[5-(N-第三丁氧羰胺磺醯胺基)-4,6-二甲基-1-辛基吡啶-7-基]-2,2-二甲基丙醯胺

將第三丁醇 0.85 毫升溶在二氯甲烷 17 毫升，於 -18°C 下加入異氰酸氯磺醯酯 0.77 毫升，同溫度下攪拌 30 分鐘後，加入 N-(5-胺基-4,6-二甲基-1-辛基吡啶-7-基)-2,2-二甲基丙醯胺 1.66 克及三乙胺 1.24 毫升，於 -5°C 下攪拌 30 分鐘。加入二氯甲烷 50 毫升，依次以 10% 檸檬酸溶液、飽和重碳酸鈉溶液、飽和食鹽水各 50 毫升洗淨，以硫酸鈉乾燥後，減壓蒸除二氯甲烷。將所得殘渣以矽膠柱層析純化得標題化合物結晶 1.9 克。

IR ν (Nujol) cm^{-1} ; 3371, 3167, 1755, 1728, 1655, 1597.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ (ppm) ; 0.88 (3H, br-t), 1.05-1.80 (21H, m), 1.49 (9H, s), 1.98 (3H, s), 2.14 (3H, s), 2.78 (2H, br-t), 3.17 (2H, br-t), 3.39 (2H, br-t), 6.69 (1H, br-s), 7.16 (2H, br-s).

實施例 6

N-(4,6-二甲基-1-辛基-5-胺磺醯胺基吡啶-7-基)-2,2-二甲基丙醯胺鹽酸鹽

將實施例 5 所得化合物 1.86 克溶在甲酸 7.5 毫升，於冰冷下加入 8.51M 氯化氫 2-丙醇溶液 1.98 毫升，同溫度下攪拌 20 分鐘。加入乙醚 50 毫升，濾取析出結晶得標題化合物結晶 1.34 克。

IR ν (Nujol) cm^{-1} ; 3290, 3225, 3059, 1676, 1508.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ (ppm) ; 0.84 (3H, br-t), 1.00-1.95 (21H, m), 2.13 (3H, s), 2.30 (3H, s), 2.95-3.50 (4H, m), 3.81 (2H, br-t), 5.50-9.00 (3H, br), 8.55 (1H, br-s), 9.37 (1H, br-s).

實施例 7

N-(4,6-二甲基-1-辛基-5-胺吡啶-7-基)-2,2-二甲基丙醯胺鹽酸鹽

將 N-(5-胺基-4,6-二甲基-1-辛基吡啶-7-基)-2,2-二甲基丙醯胺 500 毫克溶在二氯甲烷 5.0 毫升，於 -60°C 下滴加異氰酸氯磺醯酯 0.14 毫升，同溫度下攪拌 3 小時後，加入 6M 鹽酸 0.45 毫升，室溫下攪拌 30 分鐘。反應溶液中加入 50 毫升，以氯仿 100 毫升萃取。氯仿層以飽和食鹽水洗淨，以硫酸鈉乾燥後，減壓蒸除氯仿。將所得結晶性殘渣以氯仿-異丙醚混液再結晶得標題化合物結晶 407 毫克。

IR ν (Nujol) cm^{-1} ; 3510, 3364, 1701, 1672, 1654, 1516.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm) ; 0.87 (3H, br-t), 1.00-1.60 (12H, m), 1.41 (9H, s), 2.04 (3H, s), 2.16 (3H, s), 2.90-3.40 (4H, br), 3.60-4.10 (2H, br), 4.00-5.60 (3H, br), 7.10 (1H, s), 9.35 (1H, br).

實施例 8

N-(7-甲磺醯胺基-4,6-二甲基吡啶-5-基)-2,2-二甲基十一烷醯胺

(1) 將實施例 1(1)中所得化合物 11.0 克溶在乙酸 55 毫升，反應溫度在低於 50°C，適時冷卻下加入發煙硝酸 3.7 毫升。同溫度下攪拌 30 分鐘後，加入乙醚 200 毫升，冰冷下攪拌 20 分鐘。濾取析出結晶得 1-乙醯基-4,6-二甲基-5-硝吡啶結晶 10.7 克。

IR ν (Nujol) cm^{-1} ; 1663, 1520.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm); 2.17 (3H, s), 2.24 (3H, s), 2.30 (3H, s), 3.08 (2H, t, $J=8.5\text{Hz}$), 4.12 (2H, t, $J=8.5\text{Hz}$), 8.00 (1H, s).

(2) 將 10%Pd-C 1.4 克溶在甲醇 300 毫升，加入(1)中所得化合物 10.3 克，於 40°C 及 4 kgf/cm² 下，在 4 小時內加入接觸氫。將析出結晶溶在氯仿後，濾除 Pd-C，減壓濃縮濾液。將所得殘渣加以氯仿 50 毫升，依次以飽和重碳酸鈉溶液 125 毫升、飽和食鹽水 100 毫升洗淨，以硫酸鈉乾燥。減壓蒸除氯仿得 1-乙醯基-5-胺基-4,6-二甲基吡啶結晶 8.74 克。

IR ν (Nujol) cm^{-1} ; 1626.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm); 2.06 (3H, s), 2.16 (6H, s), 3.03 (2H, t, $J=8.5\text{Hz}$), 3.42 (2H, br-s), 3.97 (2H, t, $J=8.5\text{Hz}$), 7.87 (1H, s).

(3) 將(2)所得化合物 5.0 克溶在氯仿 50 毫升，於冰冷下加入三乙胺 4.4 毫升及 2,2-二甲基十一烷醯胺 6.4 克，室溫下攪拌 30 分鐘。將反應液加入氯仿 50 毫升，依次以 5%檸檬酸溶液 100 毫升、飽和食鹽水 50 毫升洗淨，以硫酸鈉乾燥

，減壓蒸除氯仿得 N-(1-乙醯基-4,6-二甲基吡啶-5-基)-2,2-二甲基十一烷醯胺油狀物 10.7 克。將所得油狀物 10.7 克溶在乙酸 50 毫升，冰冷下加入發煙硝酸 1.5 毫升後，於室溫下攪拌 1 小時。反應終了後，加入水 250 毫升，攪拌 30 分鐘。濾取析出結晶，將結晶溶在氯仿 100 毫升，以飽和重碳酸鈉溶液 100 毫升、飽和食鹽水 50 毫升洗淨，以硫酸鈉乾燥，減壓蒸除氯仿。將所得結晶性殘渣加入異丙醚 50 毫升，過濾得 N-(1-乙醯基-4,6-二甲基-7-硝吡啶-5-基)-2,2-二甲基十一烷醯胺結晶 8.73 克。

IR ν (Nujol) cm^{-1} ; 1659, 1532.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm) ; 0.81-0.93 (3H, m), 1.18-1.72 (22H, m), 2.08 (6H, s), 2.21 (3H, s), 3.04 (2H, t, $J=8.0\text{Hz}$), 4.14 (2H, t, $J=8.0\text{Hz}$), 7.21 (1H, br-s).

(4) 將 10% Pd-C 1.2 克溶在甲醇 250 毫升，加入 (3) 所得化合物 8.73 克，於 40°C 及 4kgf/cm^2 下，在 24 小時內加入接觸氫。濾除 Pd-C，減壓蒸除甲醇。將所得殘渣加以氯仿 50 毫升，以飽和重碳酸鈉溶液 50 毫升、飽和食鹽水 50 毫升洗淨，以硫酸鈉乾燥，減壓蒸除氯仿。將所得結晶性殘渣加入異丙醚 40 毫升後濾取，得 N-(1-乙醯基-7-胺基-4,6-二甲基吡啶-5-基)-2,2-二甲基十一烷醯胺結晶 7.49 克。

IR ν (Nujol) cm^{-1} ; 1643, 1620, 1589, 1512.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm) ; 0.81-0.93 (3H, m), 1.19-1.64 (22H, m), 2.00 (6H, s), 2.21 (3H, s), 2.92 (2H, t, $J=8.0\text{Hz}$), 4.03 (2H, t, $J=8.0\text{Hz}$), 4.20-4.90 (2H, br), 6.93 (1H, br-s).

(5) 將 (4) 所得化合物 1.6 克溶在二氯甲烷 10 毫升，冰冷下

加入三乙胺 0.37 毫升及甲磺醯氯 0.2 毫升，室溫下攪拌 1 小時。將反應液加入氯仿 20 毫升，依次以 5% 檸檬酸溶液 20 毫升、飽和食鹽水 20 毫升洗淨後，以硫酸鈉乾燥。減壓蒸除溶劑得 N-(1-乙醯基-7-甲磺醯胺基-4,6-二甲基吡啶-5-基)-2,2-二甲基十一烷醯胺粉末 1.16 克。

IR ν (Nujol) cm^{-1} ; 1651, 1645, 1634, 1155.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm); 0.81-0.93 (3H, m), 1.18-1.70 (22H, m), 2.08 (3H, s), 2.33 (6H, s), 2.79 (3H, s), 3.04 (2H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 4.15 (2H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 6.96 (1H, br-s), 8.77-8.92 (1H, br).

(6) 將(5)所得化合物 1.04 克溶在甲醇 10 毫升，於室溫下加入氫氧化鈉 0.42 克之水溶液 2.5 毫升，於氮氣下回流 18 小時。冷卻後，蒸除甲醇，加入乙酸乙酯 50 毫升，依次以 5% 檸檬酸溶液 50 毫升、飽和重碳酸鈉溶液 50 毫升、飽和食鹽水 50 毫升洗淨，以硫酸鈉乾燥後，減壓蒸除乙酸乙酯。將所得殘渣加熱溶在乙酸乙酯 10 毫升後，加入正己烷 10 毫升，於冷凍庫靜置 1 小時析出結晶，濾取析出結晶，得標題化合物結晶 767 毫克。

IR ν (Nujol) cm^{-1} ; 1636, 1609, 1508, 1151.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm); 0.81-0.94 (3H, m), 1.17-1.64 (22H, m), 1.98 (3H, s), 2.02 (3H, s), 2.90-3.00 (5H, m), 3.45 (2H, t, $J=8.0\text{Hz}$), 3.60-4.40 (1H, br), 6.99 (2H, br-s).

實施例 9

N-(7-甲磺醯胺基-1,4,6-三甲基吡啶-5-基)-2,2-二甲基十一烷醯胺

(1) 將 N-(1-乙醯基-7-胺基-4,6-二甲基吡啶-5-基)-2,2-

二甲基十一烷醯胺 5.0 克溶在氯仿 50 毫升，於室溫下加入二碳酸二第三丁酯 5.3 克，同溫度下攪拌 17 小時。減壓蒸除氯仿，將所得殘渣以柱層析純化得 N-(1-乙醯基-7-第三丁氧羰胺基-4,6-二甲基吡啶啉-5-基)-2,2-二甲基十一烷醯胺粉末 6.22 克。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm) ; 0.81-0.93 (3H, m), 1.07-1.77 (31H, m), 2.04 (3H, s), 2.13 (3H, s), 2.30 (3H, s), 3.00 (2H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 4.11 (2H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 6.91 (1H, br-s), 8.20 (1H, br-s).

(2) 將(1)所得化合物 6.22 克溶在甲醇 60 毫升，室溫下加入氫氧化鈉 2.4 克水溶液 15 毫升，於氮氣下回流 1.5 小時。冷卻後蒸除甲醇，將所得殘渣加入氯仿 100 毫升，依次以 5%檸檬酸溶液 80 毫升、飽和重碳酸鈉溶液 30 毫升、飽和食鹽水 30 毫升洗淨，以硫酸鈉乾燥，減壓蒸除氯仿。將所得結晶性殘渣加入正己烷 30 毫升濾取，得 N-(7-第三丁氧羰胺基-4,6-二甲基吡啶啉-5-基)-2,2-二甲基十一烷醯胺結晶 4.81 克。

IR ν (Nujol) cm^{-1} ; 1672, 1639, 1543, 1514.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm) ; 0.81-0.94 (3H, m), 1.29-1.77 (31H, m), 1.95 (3H, s), 2.01 (3H, s), 2.50-4.60 (1H, br), 2.96 (2H, t, $J=8.0\text{Hz}$), 3.58 (2H, t, $J=8.0\text{Hz}$), 6.13 (1H, br-s), 6.88 (1H, br-s).

(3) 將(2)所得化合物 2.03 克溶在丙酮 20 毫升，於氮氣及室溫下加入碳酸鉀 1.18 克及甲基碘 0.4 毫升，同溫度攪拌 2 小時。加入 5%檸檬酸溶液 10 毫升，減壓蒸除丙酮。將所得殘渣加入乙酸乙酯 50 毫升，依次以 5%檸檬酸水 20 毫升、飽和食鹽水 20 毫升洗淨，以硫酸鈉乾燥，減壓蒸除乙

酸乙酯。將所得殘渣以柱層析純化得 N-(7-第三丁氧羰胺基-1,4,6-三甲基吡啶-5-基)-2,2-二甲基十一烷醯胺結晶 1.25 克。

IR ν (Nujol) cm^{-1} ; 1672, 1639, 1603, 1520.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm) ; 0.80-0.93 (3H, m), 1.28-1.64 (31H, m), 1.96 (3H, s), 1.98 (3H, s), 2.82 (2H, t, $J=8.0\text{Hz}$), 2.89 (3H, s), 3.33 (2H, t, $J=8.0\text{Hz}$), 5.96 (1H, br-s), 6.82 (1H, br-s).

(4) 將(3)所得化合物 1.23 克溶在甲酸 6 毫升，於氮氣及冰冷下加入 8.51M HCl/2-丙醇溶液 1.5 毫升，於同溫度下攪拌 15 分鐘。以飽和重碳酸鈉溶液中中和，以氯仿 50 毫升萃取，以飽和食鹽水 20 毫升洗淨，於硫酸鈉乾燥後，減壓蒸除氯仿。將所得殘渣以柱層析純化，將所得結晶性殘渣加入正己烷濾取得 N-(7-胺基-1,4,6-三甲基吡啶-5-基)-2,2-二甲基十一烷醯胺結晶 713 毫克。

IR ν (Nujol) cm^{-1} ; 1641, 1522.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm) ; 0.80-0.93 (3H, m), 1.17-1.66 (22H, m), 2.01 (6H, s), 2.75-2.99 (4H, m), 2.79 (3H, s), 3.37 (2H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 6.80 (1H, br-s).

(5) 將(4)所得化合物 703 毫克溶在二氯甲烷 7 毫升，於氮氣及冰冷下加入甲磺醯氯 0.18 毫升及三乙胺 1.0 毫升，於同溫度下攪拌 10 分鐘。反應液中加入氯仿 30 毫升，依次以 5%檸檬酸溶液 30 毫升(2回)、及飽和食鹽水 20 毫升洗淨，以硫酸鈉乾燥，減壓蒸除溶劑。將所得殘渣以柱層析純化，得標題化合物結晶 510 毫克。

IR ν (Nujol) cm^{-1} ; 1641, 1528, 1148.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm) ; 0.81-0.94 (3H, m), 1.20-1.72 (22H, m), 2.01 (3H, s), 2.13 (3H, s), 2.82-3.03 (2H, m), 2.97 (3H, s), 3.02 (3H, s), 3.43 (2H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 6.13 (1H, br-s), 6.80 (1H, br-s).

實施例 10

N-(5-甲磺醯胺基-4,6-二甲基-1-辛基吡啶-7-基)-2,2-二甲基丙醯胺鹽酸鹽

(1) 將實施例 1(4)所得化合物 10.0 克溶在濃鹽酸 50 毫升，加入 35%福馬林 4.2 克及氯化鋅 900 毫克，注入氯化氫氣後於 50°C 下攪拌 2 小時。反應溶液中加入冰水 200 毫升，以氯仿 150 毫升萃取 2 次。結合氯仿層並以飽和食鹽水 150 毫升洗淨，以硫酸鈉乾燥，減壓蒸除氯仿。將所得 N-(1-乙醯基-5-氯甲基-4,6-二甲基吡啶-7-基)-2,2-二甲基丙醯胺 10.0 克溶在 N,N-二甲基甲醯胺 50 毫升，加入酞醯亞胺鉀 6.7 克，於室溫攪拌 20 小時。加入乙酸乙酯 700 毫升，以水 500 毫升，及飽和食鹽水 300 毫升洗淨，以硫酸鈉乾燥，減壓濃縮。濾取析出結晶，得 N-(1-乙醯基-4,6-二甲基-5-酞醯亞胺甲吡啶-7-基)-2,2-二甲基丙醯胺 12.4 克。

IR ν (Nujol) cm^{-1} ; 1770, 1708, 1674, 1647.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm) ; 1.25 (9H, s), 2.23 (3H, s), 2.28 (3H, s), 2.36 (3H, s), 2.80-3.30 (2H, br), 3.90-4.30 (2H, br), 4.98 (2H, s), 7.50-7.90 (4H, m), 9.13 (1H, br-s).

(2) 將(1)所得化合物 12.0 克溶在甲醇 100 毫升及氯仿 50 毫升，加入胼-水合物 2.1 克，回流 3 小時。減壓蒸除溶劑，將所得殘油溶在氯仿 200 毫升。依次以飽和重碳酸鈉溶

液 100 毫升、飽和食鹽水 100 毫升洗淨，以硫酸鈉乾燥，減壓蒸除氯仿。將所得 N-(1-乙醯基-5-胺甲基-4,6-二甲基吡啶-7-基)-2,2-二甲基丙醯胺溶在氯仿 100 毫升，加入二碳酸二第三丁酯 6.0 克，於室溫下攪拌 1 小時。以飽和食鹽水 100 毫升洗淨，以硫酸鈉乾燥，減壓蒸除氯仿。將所得殘渣以柱層析純化，得 N-(1-乙醯基-5-第三丁氧羰胺甲基-4,6-二甲基吡啶-7-基)-2,2-二甲基丙醯胺結晶 11.5 克。

IR ν (Nujol) cm^{-1} ; 1678, 1645, 1514.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm) ; 1.27 (9H, s), 1.44 (9H, s), 2.19 (3H, s), 2.24 (3H, s), 2.30 (3H, s), 2.80-3.30 (2H, br), 3.90-4.30 (2H, br), 4.36 (2H, s), 4.40 (1H, br), 9.12 (1H, br-s).

(3) 將(2)所得化合物 11.5 克溶在甲醇 200 毫升，加入 2.42M 氫氧化鈉水溶液 60 毫升，於 50°C 下攪拌 15 小時。減壓蒸除甲醇後，將殘渣溶在氯仿 200 毫升，以水 100 毫升、飽和食鹽水 100 毫升以洗淨，以硫酸鈉乾燥，減壓蒸除氯仿。將所得 N-(5-第三丁氧羰胺甲基-4,6-二甲基吡啶-7-基)-2,2-二甲基丙醯胺溶在 N,N-二甲基甲醯胺 50 毫升，加入辛基碘 11.4 克及碳酸鉀 6.6 克，於 40°C 下攪拌 15 小時。加入乙酸乙酯 300 毫升，依次以水 100 毫升、飽和食鹽水 100 毫升洗淨，以硫酸鈉乾燥，減壓蒸除乙酸乙酯。將所得殘渣以柱層析純化，得 N-(5-第三丁氧羰胺甲基-4,6-二甲基-1-辛基吡啶-7-基)-2,2-二甲基丙醯胺結晶 7.9 克。

IR ν (Nujol) cm^{-1} ; 1695, 1674, 1649, 1541.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm) ; 0.88 (3H, br-t), 1.10-1.90 (12H, m), 1.34 (9H, s), 1.44 (9H, s), 2.08 (3H, s), 2.16 (3H, s), 2.83 (2H, t, $J=8.5\text{Hz}$), 3.13 (2H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 3.42 (2H, t, $J=8.5\text{Hz}$), 4.26 (2H, s), 4.30 (1H, br-s), 6.80 (1H, br-s).

(4) 將(3)所得化合物 4.0 克溶在氯仿 100 毫升，於冰冷卻下加入 8M HCl/2-丙醇溶液 11 毫升，於室溫下攪拌 1 小時。依次以飽和重碳酸鈉溶液 70 毫升、飽和食鹽水 70 毫升洗淨，以硫酸鈉乾燥。將所得溶液於冰冷卻下加入甲磺醯氯 939 毫克及三乙胺 830 毫克，於同溫下攪拌 30 分鐘。依次以 5%檸檬酸溶液 70 毫升、飽和食鹽水 70 毫升洗淨，以硫酸鈉乾燥，減壓蒸除氯仿。將所得殘渣以柱層析純化，將所得油狀物 1.5 克溶在氯仿 30 毫升，於冰冷卻下加入 8M HCl/2-丙醇溶液 0.48 毫升。減壓蒸除氯仿，得標題化合物粉末 1.2 克。

IR ν (Nujol) cm^{-1} ; 1666.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm) ; 0.79 (3H, br-t), 1.10-1.90 (12H, m), 1.34 (9H, s), 2.18 (3H, s), 2.29 (3H, s), 2.60-3.20 (4H, m), 2.89 (3H, s), 3.40-4.20 (3H, br), 4.29 (2H, s), 4.98 (1H, br-s), 9.34 (1H, br-s).

依實施例 1~10 之方法，可合成實施例 11~45 之化合物。

實施例 11

N-(5-甲磺醯胺基-4,6-二甲基-1-丁基吡啶-7-基)-2,2-二
甲基丙醯胺

IR ν (Nujol) cm^{-1} ; 3203, 1666, 1510.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm) ; 0.90 (3H, br-t), 1.10-1.80 (6H, m), 1.33 (9H, s), 2.10 (3H, s), 2.15 (3H, s), 2.83 (2H, t, $J=8.4\text{Hz}$), 2.97 (3H, s), 3.18 (2H, t, $J=8.0\text{Hz}$), 3.45 (2H, t, $J=8.4\text{Hz}$), 6.04 (1H, br-s), 6.83 (1H, br-s).

實施例 12

N-(1-丁基-5-甲磺醯胺基-4,6-二甲基吡啶-7-基)-2,2-二
甲基丙醯胺

IR ν (Nujol) cm^{-1} ; 3124, 1652, 1506.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm) ; 0.93 (3H, br-t), 1.10-1.70 (4H, m), 1.33 (9H, s), 2.10 (3H, s), 2.14 (3H, s), 2.83 (2H, t, $J=8.4\text{Hz}$), 2.97 (3H, s), 3.18 (2H, t, $J=8.0\text{Hz}$), 3.45 (2H, t, $J=8.4\text{Hz}$), 6.09 (1H, br-s), 6.84 (1H, br-s).

實施例 13

N-[5-甲磺醯胺基-4,6-二甲基-1-(3-甲基丁基)吡啶-7-基]
-2,2-二甲基丙醯胺

IR ν (Nujol) cm^{-1} ; 3205, 1666, 1504.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm) ; 0.92 (6H, d, $J=6.0\text{Hz}$), 1.20-1.60 (3H, m), 1.34 (9H, s), 2.09 (3H, s), 2.14 (3H, s), 2.81 (2H, t, $J=8.3\text{Hz}$), 2.96 (3H, s), 3.19 (2H, br-t), 3.43 (2H, t, $J=8.3\text{Hz}$), 6.15 (1H, br-s), 6.86 (1H, br-s).

實施例 14

N-(5-甲磺醯胺基-4,6-二甲基-1-丙基吡啶-7-基)-2,2-二
甲基丙醯胺

IR ν (Nujol) cm^{-1} ; 3205, 1662, 1506.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm) ; 0.90 (3H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 1.30-1.80 (2H, m), 1.34 (9H, s), 2.07 (3H, s), 2.10 (3H, s), 2.81 (2H, t, $J=8.4\text{Hz}$), 2.95 (3H, s), 3.14 (2H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 3.44 (2H, t, $J=8.4\text{Hz}$), 6.23 (1H, br-s), 6.88 (1H, br-s).

實施例 15

N-[5-甲磺醯胺基-4,6-二甲基-1-(2-甲基丙基)吡啶-7-基]-2,2-二甲基丙醯胺

IR ν (Nujol) cm^{-1} ; 3269, 1658, 1596.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm) ; 0.93 (6H, d, $J=6.4\text{Hz}$), 1.20-1.60 (1H, m), 1.34 (9H, s), 2.06 (3H, s), 2.09 (3H, s), 2.82 (2H, t, $J=8.4\text{Hz}$), 2.96 (3H, s), 3.01 (2H, d, $J=6.4\text{Hz}$), 3.41 (2H, t, $J=8.4\text{Hz}$), 6.27 (1H, br-s), 6.81 (1H, br-s).

實施例 16

N-(1-乙基-5-甲磺醯胺基-4,6-二甲基吡啶-7-基)-2,2-二甲基丙醯胺

IR ν (Nujol) cm^{-1} ; 3197, 1664, 1506.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm) ; 0.94 (3H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 1.21 (9H, s), 1.99 (3H, s), 2.11 (3H, s), 2.77 (2H, br-t), 2.88 (3H, s), 3.19 (2H, br-t), 3.37 (2H, br-t), 8.52 (1H, br-s), 8.67 (1H, br-s).

實施例 17

N-(4,6-二甲基-1-丙基-5-甲磺醯胺基吡啶-7-基)-2,2-二甲基丙醯胺鹽酸鹽

IR ν (Nujol) cm^{-1} ; 3448, 3336, 3240, 3163, 2501, 1674, 1340, 1180, 1163.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ (ppm) ; 0.86 (3H, t, $J=7.4\text{Hz}$), 1.30 (9H, s), 1.50-2.00 (2H, m), 2.14 (3H, s), 2.30 (3H, s), 2.90-3.40 (4H, m), 3.60-4.00 (2H, br-t), 5.00-8.00 (3H, br), 8.53 (1H, br-s), 9.32 (1H, br-s).

實施例 18

N-(4,6-二甲基-1-戊基-5-胺磺醯胺基吡啶-7-基)-2,2-二
甲基丙醯胺鹽酸鹽

IR ν (Nujol) cm^{-1} ; 3589, 3471, 3340, 3230, 3138, 2528, 1672, 1340, 1186, 1164.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ (ppm) ; 0.85 (3H, t, $J=5.7\text{Hz}$), 1.00-2.00 (6H, m), 1.30 (9H, s), 2.14 (3H, s), 2.30 (3H, s), 2.90-3.40 (4H, m), 3.60-4.00 (2H, br-t), 5.00-8.00 (3H, br), 8.54 (1H, br-s), 9.32 (1H, br-s).

實施例 19

N-(1-丁基-4,6-二甲基-5-胺磺醯胺基吡啶-7-基)-2,2-二
甲基丙醯胺鹽酸鹽

IR ν (Nujol) cm^{-1} ; 3456, 3340, 3244, 3136, 2732, 2522, 1674, 1627, 1377, 1338, 1180, 1163.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ (ppm) ; 0.87 (3H, br-t), 0.90-2.00 (4H, m), 1.30 (9H, s), 2.14 (3H, s), 2.30 (3H, s), 2.90-3.40 (4H, m), 3.60-4.00 (2H, br-t), 4.20-8.20 (3H, br), 8.55 (1H, br-s), 9.33 (1H, br-s).

實施例 20

N-[1-(3-甲基丁基)-4,6-二甲基-5-胺磺醯胺基吡啶-7-基]
-2,2-二甲基丙醯胺鹽酸鹽

IR ν (Nujol) cm^{-1} ; 3233, 3105, 2472, 2362, 1672, 1629, 1165.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ (ppm) ; 0.85 (6H, d, $J=5.0\text{Hz}$), 1.30 (9H, s), 1.30-1.80 (3H, m), 2.14 (3H, s), 2.30 (3H, s), 2.90-3.40 (4H, m), 3.60-4.00 (2H, br), 5.00-8.50 (3H, br), 8.54 (1H, br-s), 9.30 (1H, br-s).

實施例 21

N-[1-(2-甲基丙基)-4,6-二甲基-5-胺磺醯胺基吡啶-7-基]-2,2-二甲基丙醯胺鹽酸鹽

IR ν (Nujol) cm^{-1} ; 3608, 3446, 3342, 3249, 3141, 2729, 2567, 2526, 1668, 1627, 1377, 1338, 1180, 1163.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ (ppm) ; 0.98 (6H, d, $J=5.0\text{Hz}$), 1.29 (9H, s), 1.80-2.50 (1H, m), 2.12 (3H, s), 2.29 (3H, s), 2.80-3.40 (4H, m), 3.60-3.90 (2H, br), 5.00-8.00 (3H, br), 8.48 (1H, br-s), 9.27 (1H, br-s).

實施例 22

N-(1-己基-5-甲磺醯胺基-4,6-二甲基吡啶-7-基)-2,2-二甲基丙醯胺

IR ν (Nujol) cm^{-1} ; 3360, 1665.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm) ; 0.88 (3H, br-t), 1.16-1.69 (8H, m), 1.33 (9H, s), 2.10 (3H, s), 2.14 (3H, s), 2.73-3.55 (6H, m), 2.97 (3H, s), 6.09 (1H, br-s), 6.83 (1H, br-s).

實施例 23

N-[4,6-二甲基-7-(2-丙磺醯胺基)吡啶-5-基]-2,2-二甲基十一烷醯胺鹽酸鹽

IR ν (Nujol) cm^{-1} ; 1647, 1142.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ (ppm) ; 0.80-0.95 (3H, m), 1.00-1.80 (28H, m), 2.03 (3H, s), 2.14 (3H, s), 3.00-3.80 (5H, m), 3.50-7.50 (2H, br), 8.95 (1H, br-s), 9.29 (1H, br-s).

實施例 24

N-[4,6-二甲基-7-(2-丙磺醯胺基)吡啶啉-5-基]-2,2-二甲基
十一烷醯胺

IR ν (Nujol) cm^{-1} ; 1643, 1620.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm) ; 0.80-0.95 (3H, m), 1.00-1.80 (16H, m),
1.40 (6H, d, $J=7.0\text{Hz}$), 1.97 (3H, s), 2.00 (3H, s), 2.60-3.80 (6H,
m), 6.70-7.10 (1H, br), 6.98 (1H, br-s).

實施例 25

N-[4,6-二甲基-7-(對甲苯基)磺醯胺基吡啶啉-5-基]-2,2-二
甲基十一烷醯胺

IR ν (Nujol) cm^{-1} ; 1639, 1165.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm) ; 0.81-0.94 (3H, m), 1.20-1.80 (22H, m),
1.46 (3H, s), 1.94 (3H, s), 2.38 (3H, s), 2.60-4.20 (2H, br),
2.88 (2H, t, $J=8.0\text{Hz}$), 3.34 (2H, t, $J=8.0\text{Hz}$), 6.86 (1H, br-s),
7.21 (2H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.64 (2H, d, $J=8.0\text{Hz}$).

實施例 26

N-(4,6-二甲基-7-胺磺醯胺基吡啶啉-5-基)-2,2-二甲基十
一烷醯胺鹽酸鹽

IR ν (Nujol) cm^{-1} ; 1645, 1159.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ (ppm) ; 0.80-0.95 (3H, m), 1.10-1.80 (22H, m),
2.03 (3H, s), 2.15 (3H, s), 3.00-3.20 (2H, m), 3.20-7.80 (4H, br),
3.60-3.80 (2H, m), 8.80-9.00 (2H, br-s).

實施例 27

N-(4,6-二甲基-7-脲吡啶啉-5-基)-2,2-二甲基十一烷醯胺

IR ν (Nujol) cm^{-1} ; 1670, 1638.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm) ; 0.80-0.95 (3H, m), 1.10-1.80 (22H, m), 1.72 (3H, s), 1.88 (3H, s), 2.80-3.80 (5H, m), 5.06 (2H, br-s), 6.70-6.90 (1H, br), 7.35 (1H, br-s).

實施例 28

N-[4,6-二甲基-7-(2-丙磺醯胺基)吡啶-5-基]環己羧醯胺

IR ν (Nujol) cm^{-1} ; 3330, 3204, 1649, 1512, 1377, 1145, 1136.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm) ; 1.20-2.50 (11H, m), 1.40 (6H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 1.96 (6H, s), 2.91 (2H, t, $J=8.2\text{Hz}$), 3.25 (1H, septet, $J=6.8\text{Hz}$), 3.49 (2H, t, $J=8.2\text{Hz}$), 4.74 (1H, br), 6.64 (1H, br), 7.26 (1H, br).

實施例 29

N-[4,6-二甲基-7-(1-辛磺醯胺基)吡啶-5-基]-2,2-二甲基丙醯胺

IR ν (Nujol) cm^{-1} ; 3327, 3165, 1632, 1607, 1510.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm) ; 0.87 (3H, br-t), 1.10-1.60 (12H, m), 1.36 (9H, s), 1.96 (3H, s), 2.03 (3H, s), 2.70-3.20 (4H, m), 3.43 (2H, t, $J=8.1\text{Hz}$), 4.80 (1H, br), 6.83 (1H, br), 7.00 (1H, br).

實施例 30

N-[4,6-二甲基-7-(2-丙磺醯胺基)吡啶-5-基]-苄醯胺

IR ν (Nujol) cm^{-1} ; 1645, 1528, 1138.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ (ppm) ; 1.31 (6H, d, $J=6.5\text{Hz}$), 1.98 (3H, s), 2.10 (3H, s), 2.80-3.70 (5H, m), 4.80-5.20 (1H, br), 7.40-7.70 (3H, m), 7.80-8.10 (2H, m), 8.42 (1H, br-s), 9.53 (1H, br-s).

實施例 31

N-(5-甲磺醯胺基-1,4,6-三甲基吡啶-7-基)-2,2-二甲基丙醯胺

IR ν (Nujol) cm^{-1} ; 3193, 1662, 1506.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ (ppm) ; 1.20 (9H, s), 1.98 (3H, s), 2.12 (3H, s), 2.60-3.00 (2H, m), 2.80 (3H, s), 2.87 (3H, s), 3.26 (2H, br-t), 8.53 (1H, s), 8.67 (1H, s).

實施例 32

N-(1-丁基-5-甲磺醯胺基-4,6-二甲基吡啶-7-基)-2,2-二

甲基丙醯胺鹽酸鹽

IR ν (Nujol) cm^{-1} ; 3184, 3099, 1690, 1510, 1329, 1180, 1155.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm) ; 0.96 (3H, br-t), 1.10-2.30 (5H, m), 1.44 (9H, s), 2.18 (3H, s), 2.21 (3H, s), 2.90-3.40 (4H, m), 3.02 (3H, s), 3.50-4.20 (2H, m), 7.34 (1H, br-s), 9.59 (1H, br-s).

實施例 33

N-[5-甲磺醯胺基-4,6-二甲基-1-(2-甲基丙基)吡啶-7-基]

-2,2-二甲基丙醯胺鹽酸鹽

IR ν (Nujol) cm^{-1} ; 3236, 3032, 1692, 1506, 1321, 1175, 1155.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm) ; 0.95-1.35 (6H, m), 1.43 (9H, s), 1.60-2.00 (1H, br), 2.10-2.55 (1H, m), 2.16 (3H, s), 2.19 (3H, s), 2.85-3.40 (4H, m), 3.01 (3H, s), 3.60-4.30 (2H, m), 7.50 (1H, br-s), 9.66 (1H, br-s).

實施例 34

N-(5-甲磺醯胺基-4,6-二甲基-1-丁基吡啶-7-基)-2,2-二

甲基丙醯胺鹽酸鹽

IR ν (Nujol) cm^{-1} ; 3211, 3148, 1670, 1508, 1325, 1157.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm) ; 0.91 (3H, br-t), 1.20-2.40 (7H, m), 1.44 (9H, s), 2.18 (3H, s), 2.21 (3H, s), 2.90-3.40 (4H, m), 3.02 (3H, s), 3.60-4.20 (2H, m), 7.36 (1H, br-s), 9.58 (1H, br-s).

實施例 35

N-[5-甲磺醯胺基-4,6-二甲基-1-(3-甲基丁基)吡啶-7-基]-2,2-二甲基丙醯胺鹽酸鹽

IR ν (Nujol) cm^{-1} ; 3219, 3080, 1686, 1666, 1506, 1325, 1157.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm) ; 0.94 (6H, d, $J=5.7\text{Hz}$), 1.20-2.40 (4H, m), 1.43 (9H, s), 2.18 (3H, s), 2.26 (3H, s), 2.90-3.40 (4H, m), 3.03 (3H, s), 3.60-4.20 (2H, m), 7.12 (1H, br-s), 9.52 (1H, br-s).

實施例 36

N-(1-丁基-5-甲磺醯胺基-4,6-二甲基吡啶-7-基)-2,2-二甲基丁醯胺

IR ν (Nujol) cm^{-1} ; 3360, 3202, 1661, 1504, 1377, 1321, 1151.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm) ; 0.70-1.10 (6H, m), 1.10-1.90 (6H, m), 1.29 (6H, s), 2.11 (3H, s), 2.13 (3H, s), 2.84 (2H, t, $J=8.4\text{Hz}$), 2.96 (3H, s), 3.18 (2H, t, $J=6.8\text{Hz}$), 3.44 (2H, t, $J=8.4\text{Hz}$), 6.16 (1H, br-s), 6.85 (1H, br-s).

實施例 37

N-(1-丁基-5-甲磺醯胺基-4,6-二甲基吡啶-7-基)-2-甲基丙醯胺

IR ν (Nujol) cm^{-1} ; 3263, 1657, 1520, 1377, 1310, 1155, 1144.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ (ppm) ; 0.77-1.90 (7H, m), 1.10 (6H, d, $J=6.6\text{Hz}$), 1.90-2.35 (1H, m), 2.00 (3H, s), 2.11 (3H, s), 2.40-3.60 (6H, m), 2.89 (3H, s), 8.51 (1H, br-s), 8.93 (1H, br-s).

實施例 38

N-(1-異丙基-5-甲磺醯胺基-4,6-二甲基吡啶-7-基)-2,2-二甲基丙醯胺

IR ν (Nujol) cm^{-1} ; 3176, 1656.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm) ; 1.03 (6H, d, $J=6.6\text{Hz}$), 1.21 (9H, s), 2.00 (3H, s), 2.12 (3H, s), 2.76 (2H, br-t), 2.89 (3H, s), 3.37 (2H, br-t), 4.00-4.20 (1H, m), 8.53 (1H, br-s), 8.70 (1H, br-s).

實施例 39

N-[1-(2,2-二甲基丙基)-5-甲磺醯胺基-4,6-二甲基吡啶啉-7-基]-2,2-二甲基丙醯胺鹽酸鹽

IR ν (Nujol) cm^{-1} ; 3348, 2467, 2361, 1668, 1319, 1184, 1150.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm) ; 1.21 (9H, s), 1.48 (9H, s), 1.50-1.70 (1H, br), 2.16 (3H, s), 2.26 (3H, s), 3.03 (5H, br-s), 3.10-3.40 (2H, m), 3.80-4.30 (2H, m), 7.27 (1H, br-s), 9.50-7.70 (1H, br).

實施例 40

N-(1-環丁基甲基-5-甲磺醯胺基-4,6-二甲基吡啶啉-7-基)-2,2-二甲基丙醯胺

IR ν (Nujol) cm^{-1} ; 3205, 1662.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ (ppm) ; 1.21 (9H, s), 1.50-2.10 (7H, m), 1.99 (3H, s), 2.11 (3H, s), 2.75 (2H, br-t), 2.88 (3H, s), 3.10-3.60 (4H, m), 8.52 (1H, br-s), 8.63 (1H, br-s).

實施例 41

N-(1-環戊基-5-甲磺醯胺基-4,6-二甲基吡啶啉-7-基)-2,2-二甲基丙醯胺

IR ν (Nujol) cm^{-1} ; 3219, 1647.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ (ppm) ; 1.21 (9H, s), 1.30-1.80 (8H, m), 1.98 (3H, s), 2.10 (3H, s), 2.70 (2H, br-t), 2.77 (3H, s), 3.37 (2H, br-t), 4.20-4.60 (1H, m), 8.51 (1H, br-s), 8.68 (1H, br-s).

實施例 42

N-(1-環丙基甲基-5-甲磺醯胺基-4,6-二甲基吡啶啉-7-基)-

2,2-二甲基丙醯胺

IR ν (Nujol) cm^{-1} ; 3258, 1655.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ (ppm) ; 0.10-1.10 (5H, m), 1.21 (9H, s), 1.99 (3H, s), 2.10 (3H, s), 2.78 (2H, t, $J=8.1\text{Hz}$), 2.78 (3H, s), 3.48 (2H, d, $J=6.5\text{Hz}$), 3.07 (2H, t, $J=8.1\text{Hz}$), 8.52 (1H, br-s), 8.68 (1H, br-s).

實施例 43

N-(1-環戊基-4,6-二甲基-5-胺磺醯胺基吡啶-7-基)-2,2-二甲基丙醯胺鹽酸鹽

IR ν (Nujol) cm^{-1} ; 3200, 2480, 1705, 1665, 1502, 1335, 1151.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ (ppm) ; 1.28 (9H, s), 1.37-1.85 (8H, m), 2.13 (3H, s), 2.27 (3H, s), 3.00-4.00 (3H, br), 3.11 (2H, br-t), 3.78 (2H, br-t), 6.70-7.00 (1H, br), 8.50 (1H, br-s), 9.23 (1H, br-s).

實施例 44

N-[5-(N-乙醯胺磺醯胺基)-4,6-二甲基-1-丙基吡啶-7-基]-2,2-二甲基丙醯胺

IR ν (Nujol) cm^{-1} ; 3350, 3080, 1699, 1639, 1514, 1344, 1231, 1159.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ (ppm) ; 0.82 (3H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 1.21 (9H, s), 1.92 (6H, s), 1.46 (2H, sextet, $J=8.1\text{Hz}$), 2.04 (3H, s), 2.77 (2H, t, $J=8.3\text{Hz}$), 3.08 (2H, t, $J=8.3\text{Hz}$), 3.28-3.39 (2H, m), 8.67 (1H, br-s), 9.26 (1H, br-s), 11.29 (1H, br-s).

實施例 45

N-[5-甲磺醯胺基-4,6-二甲基-1-(3-甲基-2-丁烯基)吡啶-7-基]-2,2-二甲基丙醯胺

IR ν (Nujol) cm^{-1} ; 3130, 1641, 1600.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ (ppm) ; 1.19 (9H, s), 1.61 (3H, s), 1.65 (3H, s), 2.00 (3H, s), 2.10 (3H, s), 2.74 (2H, br-t), 2.89 (3H, s), 3.34 (2H, br-t), 3.78 (2H, d, $J=6.3\text{Hz}$), 5.00-5.30 (1H, m), 8.53 (1H, br-s), 8.69 (1H, br-s).

實施例 46

N-[1-(2-乙氧乙基)-4,6-二甲基-5-胺磺醯胺基吡啶-7-基]-2,2-二甲基丙醯胺鹽酸鹽

(1) 將 N-(4,6-二甲基-5-硝吡啶-7-基)-2,2-二甲基丙醯胺 800 毫克溶在 N,N-二甲基甲醯胺 8.0 毫升，於氮氣下，加入二異丙基乙胺 0.93 毫升、溴乙醚 0.62 毫升，於 100°C 下攪拌 16 小時。反應液中加入乙酸乙酯 100 毫升，依次清洗以 5% 檸檬酸溶液、水、飽和食鹽水各 50 毫升，以硫酸鈉乾燥。將所得殘渣以矽膠柱層析純化，得 N-[1-(2-乙氧乙基)-4,6-二甲基-5-硝吡啶-7-基]-2,2-二甲基丙醯胺結晶 820 毫克。

IR ν (Nujol) cm^{-1} ; 3279, 1651, 1593, 1512.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm) ; 1.16 (3H, t, $J=6.8\text{Hz}$), 1.31 (9H, s), 2.01 (3H, s), 2.10 (3H, s), 2.70-3.00 (2H, m), 3.40-3.70 (8H, m), 7.97 (1H, br-s).

(2) 將(1)所得化合物 800 毫克溶在甲醇 6 毫升，加入 5% Pd-C 200 毫克，於 35°C 及 3kgf/cm^2 下，加入接觸氫 11 小時。濾除 Pd-C，減壓蒸除溶劑，將所得結晶性殘渣加入乙醚 20 毫升，攪拌洗淨後，濾取，得 N-[5-胺基-1-(2-乙氧乙基)-4,6-二甲基吡啶-7-基]-2,2-二甲基丙醯胺之結晶 570 毫克。

IR ν (Nujol) cm^{-1} ; 3273, 1651, 1504, 1481.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm); 1.16 (3H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 1.34 (9H, s), 1.90 (3H, s), 2.03 (3H, s), 2.70-3.00 (2H, m), 3.00-3.70 (10H, m), 7.45 (1H, br-s).

(3) 將第三丁醇 0.23 毫升溶在二氯甲烷 4 毫升醇，於 -10°C 下滴加入異氰酸氯磺醯酯 0.21 毫升，於同溫度下攪拌 20 分鐘。加入(2)所得化合物 400 毫克、三乙胺 0.33 毫升，於同溫度下攪拌 15 分鐘，反應液中加入乙酸乙酯 50 毫升，依次清洗以 5%檸檬酸溶液、5%重碳酸鈉溶液、飽和食鹽水各 50 毫升，以硫酸鈉乾燥。減壓蒸除溶劑，將所得殘渣以矽膠柱層析純化，得 N-[5-(N-第三丁氧羰基)胺磺醯胺基-1-(2-乙氧乙基)-4,6-二甲基吡啶-7-基]-2,2-二甲基丙醯胺 440 毫克。

IR ν (Nujol) cm^{-1} ; 3263, 3103, 1728, 1660, 1597.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm); 1.13 (3H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 1.31 (9H, s), 1.49 (9H, s), 2.03 (3H, s), 2.15 (3H, s), 2.70-3.00 (2H, m), 3.30-3.70 (8H, m), 6.47 (1H, br-s), 6.50-8.40 (1H, br), 7.80 (1H, br-s).

(4) 使用(3)所得化合物 420 毫克，依實施例 6 之方法可得標題化合物結晶 235 毫克。

IR ν (Nujol) cm^{-1} ; 3543, 3226, 3115, 1676, 1657, 1630, 1504.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ (ppm); 1.12 (3H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 1.26 (9H, s), 2.11 (3H, s), 2.26 (3H, s), 3.05-3.15 (2H, m), 3.30-3.40 (2H, m), 3.44 (2H, q, $J=7.1\text{Hz}$), 3.50-5.00 (1H, br), 3.66 (2H, br-t), 3.78 (2H, br-t), 6.50-7.50 (2H, br), 8.46 (1H, br-s), 9.15 (1H, br-s).

實施例 47

N-[1-(2-甲氧乙基)-4,6-二甲基-5-胺磺醯胺基吡啶-7-基]
-2,2-二甲基丙醯胺鹽酸鹽

IR ν (Nujol) cm^{-1} ; 3363, 3136, 1680, 1628, 1504, 1339, 1178, 1161, 1126.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ (ppm) ; 1.25 (9H, s), 2.10 (3H, s), 2.24 (3H, s), 2.96-3.11 (2H, m), 3.27 (3H, s), 3.20-4.40 (8H, m), 6.50-7.10 (1H, br), 8.30-8.50 (1H, br), 8.90-9.10 (1H, m).

實施例 48

N-[1-(2-乙氧乙基)-5-甲磺醯胺基-4,6-二甲基吡啶-7-基]
-2,2-二甲基丙醯胺

IR ν (Nujol) cm^{-1} ; 3350, 3200, 1663, 1506, 1317, 1190, 1151, 1123, 1109.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm) ; 1.16 (3H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 1.32 (9H, s), 2.10 (3H, s), 2.19 (3H, s), 2.88 (2H, t, $J=8.6\text{Hz}$), 2.98 (3H, s), 3.49 (2H, q, $J=7.1\text{Hz}$), 3.50 (2H, t, $J=8.6\text{Hz}$), 3.47-3.60 (4H, m), 5.70-5.90 (1H, m), 7.87 (1H, br-s).

實施例 49

N-[1-(2-甲氧乙基)-5-甲磺醯胺基-4,6-二甲基吡啶-7-基]
-2,2-二甲基丙醯胺

IR ν (Nujol) cm^{-1} ; 3360, 3200, 1662, 1600, 1505, 1318, 1190, 1151, 1114.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm) ; 1.31 (9H, s), 2.09 (3H, s), 2.17 (3H, s), 2.88 (2H, t, $J=8.8\text{Hz}$), 2.98 (3H, s), 3.36 (3H, s), 3.43-3.62 (6H, m), 5.78-6.00 (1H, m), 7.73 (1H, br-s).

實施例 50

N-(2-甲氧甲基-4,6-二甲基-1-丙基-5-胺磺醯胺基吡啶啉-7-基)-2,2-二甲基丙醯胺鹽酸鹽

(1) 將 2-羥甲基-4,6-二甲基吡啶啉 14.5 克溶在乙酸 145 毫升，於 10°C 下分批加入氰硼氫化鈉 11.6 克，於同溫下攪拌 1 小時。滴加入氫氧化鈉 101 克之水 400 毫升溶液，以乙酸乙酯 1L 萃取。依次清洗以水、飽和食鹽水各 500 毫升，以硫酸鈉乾燥。減壓蒸除乙酸乙酯，得 2-羥甲基-4,6-二甲基吡啶啉之油狀物 13.8 克。將所得油狀物溶在氯仿 138 毫升，於冰冷卻下加入乙醚 22 毫升、三乙胺 32.6 毫升，於室溫下攪拌 2 天。反應液依次清洗以 5%檸檬酸溶液、水、飽和食鹽水各 200 毫升，以硫酸鈉乾燥。減壓蒸除氯仿，得 2-乙醯氧甲基-1-乙醯基-4,6-二甲基吡啶啉之油狀物 18.3 克。將所得油狀物溶在甲醇 200 毫升，於冰冷卻下加入 1M 氫氧化鋰水溶液 93 毫升，於同溫下攪拌 30 分鐘。以 2M 鹽酸調至 pH4，減壓蒸除甲醇。將所得殘渣加入乙醚 10.0 毫升，於冰冷卻下攪拌 30 分，濾取析出結晶，得 1-乙醯基-2-羥甲基-4,6-二甲基吡啶啉 12.18 克。

IR ν (Nujol) cm^{-1} ; 3327, 1626, 1589.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm) ; 1.50-2.20 (1H, br), 2.19 (3H, s), 2.31 (3H, s), 2.40 (3H, s), 2.30-2.80 (1H, m), 3.00-3.40 (1H, m), 3.65 (2H, d, $J=6.4\text{Hz}$), 4.50-5.20 (1H, br), 6.20-8.00 (1H, br), 6.70 (1H, s)。

(2) 將(1)所得化合物 8.34 克溶在 N,N-二甲基甲醯胺 83 毫升，於氮氣及冰冷卻下分批加入 NaH(60%油中)1.39 克。於

室溫下攪拌 10 分鐘後，加入甲基碘 11.8 毫升，於 80°C 下攪拌 2 小時。加入乙酸乙酯 500 毫升，依次清洗以 5% 檸檬酸溶液、水、飽和食鹽水各 500 毫升，以硫酸鈉乾燥。減壓蒸除乙酸乙酯，將所得殘渣以矽膠柱層析純化，得 1-乙醯基-2-甲氧甲基-4,6-二甲基吡啶之結晶 3.95 克。

IR ν (Nujol) cm^{-1} ; 1660, 1597.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm) ; 2.20 (3H, s), 2.31 (6H, s), 2.70-2.90 (1H, m), 3.00-3.20 (1H, m), 3.25-3.35 (1H, m), 3.34 (3H, s), 3.40-3.65 (1H, m), 4.54, 4.98 (1H, br-s, br-s), 6.69 (1H, s), 6.60-6.90, 7.70-7.90 (1H, br, br).

(3) 將(2)所得化合物 4.17 克溶在氯仿 60 毫升，冰冷下滴加入溴 1.0 毫升，於同溫下攪拌 20 分鐘。反應溶液依次清洗以 5% 次硫酸氫鈉水、5% 重碳酸鈉溶液、飽和食鹽水各 50 毫升，以硫酸鈉乾燥。減壓蒸除氯仿，得 1-乙醯基-5-溴-2-甲氧甲基-4,6-二甲基吡啶 5.21 克。

IR ν (Nujol) cm^{-1} ; 1662, 1585.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm) ; 2.31 (6H, s), 2.40 (3H, s), 2.70-3.00 (1H, m), 3.10-3.25 (1H, m), 3.25-3.35 (1H, m), 3.34 (3H, s), 3.35-3.50 (1H, m), 4.50-4.60, 4.80-5.10 (1H, br, br), 6.70-7.00, 7.80-8.00 (1H, br, br).

(4) 將(3)所得化合物 5.21 克溶在乙酸 52 毫升，於 15°C 下加入濃硫酸 1.78 毫升、發煙硝酸 1.12 毫升，於同溫下攪拌 20 分鐘。反應溶液注至冰水 300 毫升中，濾集結晶。將所得結晶溶在氯仿 100 毫升，依次清洗以 5% 重碳酸鈉溶液、飽和食鹽水，以硫酸鈉乾燥。減壓蒸除氯仿，得 1-乙醯基-5-溴-2-甲氧甲基-4,6-二甲基-7-硝吡啶結晶 5.9 克。

IR ν (Nujol) cm^{-1} ; 1672, 1537.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm) ; 2.29 (3H, s), 2.37 (3H, s), 2.49 (3H, s), 2.82 (1H, d, $J=16.1\text{Hz}$), 3.30 (1H, dd, $J=16.1, 8.6\text{Hz}$), 3.35-3.45 (1H, m), 3.39 (3H, s), 3.49 (1H, dd, $J=9.8, 6.8\text{Hz}$), 4.55-4.65 (1H, m).

(5) 將(4)所得化合物 5.9 克溶在甲醇 185 毫升，加入 5% Pd-C 1.78 克，於 35°C 及 3kgf/cm^2 下，在 16 小時加入接觸氫，濾除 Pd-C，減壓蒸除溶劑，將所得結晶性殘渣加入乙酸乙酯 50 毫升，攪拌洗淨濾取，得 1-乙醯基-2-甲氧甲基-4,6-二甲基吡啶啉氫溴酸鹽結晶 4.95 克。將所得結晶溶在二氯甲烷 50 毫升，加入特戊醯氯 1.94 毫升，於冰冷卻下滴加入三乙胺 4.4 毫升，於同溫下攪拌 1 小時。反應液依次清洗以 5% 檸檬酸溶液、水、飽和食鹽水各 50 毫升，以硫酸鈉乾燥，減壓蒸除二氯甲烷。將所得殘渣以矽膠柱層析純化，得 N-(1-乙醯基-2-甲氧甲基-4,6-二甲基吡啶啉-7-基)-2,2-二甲基丙醯胺 4.87 克。

IR ν (Nujol) cm^{-1} ; 3253, 1739, 1676, 1647, 1589.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm) ; 1.26 (9H, s), 2.17 (3H, s), 2.19 (3H, s), 2.38 (3H, s), 2.54 (1H, d, $J=15.6\text{Hz}$), 3.18 (1H, dd, $J=15.6, 8.0\text{Hz}$), 3.29 (3H, s), 3.30-3.37 (2H, m), 4.55-4.65 (1H, m), 6.88 (1H, s), 8.93 (1H, s).

(6) 將(5)所得化合物 1.5 克溶在乙酸 7.5 毫升，於 15°C 下加入濃硫酸 6.48 毫升、發煙硝酸 0.28 毫升，於同溫下攪拌 20 分鐘。反應溶液注至冰水 150 毫升中，濾集結晶。將所得結晶溶在氯仿 50 毫升，依次清洗以 5% 重碳酸鈉溶液、飽和食鹽水各 50 毫升，以硫酸鈉乾燥。減壓蒸除氯仿，得

N-(1-乙醯基-2-甲氧甲基-4,6-二甲基-5-硝吡啶-7-基)-2,2-二甲基丙醯胺結晶 1.44 克。

IR ν (Nujol) cm^{-1} ; 3253, 1684, 1649, 1585, 1520.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm) ; 1.26 (9H, s), 2.13 (3H, s), 2.16 (3H, s), 2.41 (3H, s), 2.62 (1H, d, $J=16.1\text{Hz}$), 3.26 (1H, dd, $J=16.1, 8.3\text{Hz}$), 3.30 (3H, s), 3.30-3.40 (2H, m), 4.65-4.70 (1H, m), 8.92 (1H, s).

(7) 將(6)所得化合物 1.44 克溶在乙醇 14.4 毫升，加入 2M 氫氧化鈉水溶液 4.7 毫升，於 60°C 下攪拌 1 小時。減壓蒸除溶劑後，將所得殘渣溶在乙酸乙酯 50 毫升，依次清洗以 5% 重碳酸鈉溶液、飽和食鹽水各 50 毫升，以硫酸鈉乾燥，減壓蒸除乙酸乙酯。將所得結晶性殘渣加入異丙醚 20 毫升，攪拌洗淨後過濾，得 N-(2-甲氧甲基-4,6-二甲基-5-硝吡啶-7-基)-2,2-二甲基丙醯胺結晶 1.26 克。

IR ν (Nujol) cm^{-1} ; 3369, 3282, 1639, 1600, 1518.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm) ; 1.35 (9H, s), 2.13 (3H, s), 2.15 (3H, s), 2.74 (1H, dd, $J=16.1, 6.4\text{Hz}$), 3.12 (1H, dd, $J=16.1, 9.5\text{Hz}$), 3.35-3.45 (2H, m), 3.40 (3H, s), 4.10-4.20 (1H, m), 4.74 (1H, br-s), 6.99 (1H, s).

(8) 將(7)所得化合物 1.25 克溶在 N,N-二甲基甲醯胺 6.25 毫升，於氮氣下加入二異丙基乙胺 0.95 毫升、丙基碘 0.73 毫升，於 90°C 下攪拌 14 小時。反應液加入乙酸乙酯 50 毫升，依次清洗以 5% 檸檬酸溶液、水、飽和食鹽水各 50 毫升，以硫酸鈉乾燥。將所得殘渣以矽膠柱層析純化，得 N-(2-甲氧甲基-4,6-二甲基-5-硝基-1-丙基吡啶-7-基)-2,2-二甲基丙醯胺結晶 840 毫克。

IR ν (Nujol) cm^{-1} ; 3279, 1647, 1591, 1508.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm) ; 0.85 (3H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 1.34 (9H, s), 1.40-1.60 (2H, m), 2.02 (3H, s), 2.10 (3H, s), 2.66 (1H, dd, $J=16.6, 5.6\text{Hz}$), 3.00-3.10 (1H, m), 3.12 (1H, dd, $J=16.6, 10.0\text{Hz}$), 3.35-3.45 (2H, m), 3.38 (3H, s), 3.47 (1H, dd, $J=9.3, 5.1\text{Hz}$), 3.85-3.90 (1H, m), 6.76 (1H, s).

(9) 將(8)所得化合物 830 毫克溶在甲醇 16.6 毫升，加入 5% Pd-C 170 毫克，於 30°C 及 3kgf/cm^2 ，在 11 小時加入接觸氫。濾除 Pd-C，減壓蒸除溶劑，將所得結晶性殘渣加入二異丙醚 20 毫升，攪拌洗淨後過濾，得 N-(5-胺基-2-甲氧甲基-4,6-二甲基-1-丙基吡啶-7-基)-2,2-二甲基丙醯胺結晶 590 毫克。

IR ν (Nujol) cm^{-1} ; 3265, 1652, 1508.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm) ; 0.83 (3H, t, $J=7.4\text{Hz}$), 1.34 (9H, s), 1.40-1.55 (2H, m), 1.91 (3H, s), 2.04 (3H, s), 2.62 (1H, dd, $J=16.1, 3.9\text{Hz}$), 2.75-2.85 (1H, m), 2.90-3.00 (1H, m), 3.15-3.25 (2H, m), 3.32 (2H, br-s), 3.36 (3H, s), 3.38-3.44 (1H, m), 3.55-3.65 (1H, m), 6.94 (1H, s).

(10) 將第三丁醇 0.295 毫升溶在二氯甲烷 7.2 毫升，於 -10°C 下滴加入異氰酸氯磺醯酯 0.27 毫升，於同溫下攪拌 20 分鐘。加入(9)所得化合物 540 毫克之二氯甲烷 7.2 毫升溶液，加入三乙胺 0.43 毫升，於同溫下攪拌 15 分鐘。反應液中加入乙酸乙酯 50 毫升，依次清洗以 5% 檸檬酸溶液、5% 重碳酸鈉溶液、飽和食鹽水各 50 毫升，以硫酸鈉乾燥。減壓蒸除溶劑，將所得殘渣以矽膠柱層析純化，得 N-[5-(N-第三丁氧羰基)胺磺醯胺基-2-甲氧甲基-4,6-二甲基-1-丙基

吡啶啉-7-基]-2,2-二甲基丙醯胺 560 毫克。

IR ν (Nujol) cm^{-1} ; 3285, 1728, 1654, 1597.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm) ; 0.83 (3H, d, $J=7.4\text{Hz}$), 1.33 (9H, s), 1.40-1.60 (2H, m), 1.50 (9H, s), 2.08 (3H, s), 2.17 (3H, s), 2.61 (1H, dd, $J=16.3, 6.1\text{Hz}$), 2.95-3.05 (1H, m), 3.13 (1H, dd, $J=16.3, 10.2\text{Hz}$), 3.25-3.30 (1H, m), 3.30-3.35 (1H, m), 3.37 (3H, s), 3.47 (1H, dd, $J=9.5, 5.4\text{Hz}$), 3.75-3.85 (1H, m), 6.45 (1H, s), 6.84 (1H, s), 7.52 (1H, br-s).

(11) 將(10)所得化合物 550 毫克溶在甲酸 2.2 毫升，冰冷下加入 8.7M HCl/2-丙醇溶液 0.38 毫升，於同溫下攪拌 20 分鐘。加入乙醚，濾取析出結晶，得標題化合物之結晶 330 毫克。

IR ν (Nujol) cm^{-1} ; 3321, 3204, 1649, 1527.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ (ppm) ; 0.80 (3H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 1.26 (9H, s), 1.40-1.70 (2H, m), 2.09 (3H, s), 2.20 (3H, s), 2.60-2.80 (1H, m), 2.95-3.05 (1H, m), 3.20-3.35 (2H, m), 3.30 (3H, s), 3.40-3.55 (2H, m), 3.50-4.50 (4H, m), 8.20-8.50 (1H, br), 9.00-9.40 (1H, br).

依實施例 50 之方法可合成實施例 51 之化合物。

實施例 51

N-(2-乙氧甲基-4,6-二甲基-1-丙基-5-胺磺醯胺基吡啶啉-7-基)-2,2-二甲基丙醯胺鹽酸鹽

IR ν (Nujol) cm^{-1} ; 3322, 3197, 2789, 2716, 1652, 1532, 1323, 1218, 1197, 1155, 1123.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ (ppm) ; 0.82 (3H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 1.14 (3H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 1.26 (9H, s), 1.45-1.65 (2H, m), 2.12 (3H, s), 2.21 (3H, s), 2.63-2.78 (1H, m), 2.99 (0.5H, dd, $J=10.3, 5.9\text{Hz}$), 3.02 (0.5H,

dd, $J=10.3, 6.4\text{Hz}$), 3.20-3.35 (2H, m), 3.50 (2H, d, $J=7.1\text{Hz}$), 3.50 (2H, q, $J=7.1\text{Hz}$), 3.50-4.60 (3H, br), 6.60-7.00 (1H, br), 8.20-8.45 (1H, br), 9.05-9.40 (1H, m).

實施例 52

N-(1-丁醯基-4,6-二甲基-5-胺磺醯胺基吡啶啉-7-基)-2,2-二甲基丙醯胺

(1) 將 N-(4,6-二甲基-5-硝吡啶啉-7-基)-2,2-二甲基丙醯胺 1.0 克溶在氯仿 10 毫升，於冰冷下加入三乙胺 0.69 毫升、丁醯氯 0.52 毫升，於同溫下攪拌 15 分鐘。反應液中加入乙酸乙酯 100 毫升，依次清洗以 5% 檸檬酸溶液、水、飽和食鹽水各 100 毫升，以硫酸鈉乾燥，減壓蒸除乙酸乙酯。將所得殘渣以矽膠柱層析純化，得 N-(1-丁醯基-4,6-二甲基-5-胺磺醯胺基吡啶啉-7-基)-2,2-二甲基丙醯胺之結晶 0.94 克。

IR ν (Nujol) cm^{-1} ; 3194, 1670, 1645, 1583, 1529.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm); 1.03 (3H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 1.27 (9H, s), 1.50-2.00 (2H, m), 2.10 (3H, s), 2.15 (3H, s), 2.52 (2H, t, $J=7.7\text{Hz}$), 2.90-3.20 (2H, m), 4.16 (2H, br-t), 9.05 (1H, b-s).

(2) 將 (1) 所得化合物 0.9 克溶在甲醇 20 毫升，加入 5% Pd-C 200 毫克，於 30°C 及 3kgf/cm^2 ，在 11 小時加入接觸氫。濾除 Pd-C，減壓蒸除溶劑，將所得結晶性殘渣加入乙醚 20 毫升，攪拌洗淨後過濾，得 N-(5-胺基-1-丁醯基-4,6-二甲基吡啶啉-7-基)-2,2-二甲基丙醯胺結晶 0.79 克。

IR ν (Nujol) cm^{-1} ; 3356, 3192, 1676, 1626, 1593.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm) ; 1.02 (3H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 1.28 (9H, s), 1.50-2.00 (2H, m), 1.97 (3H, s), 2.05 (3H, s), 2.48 (2H, t, $J=6.8\text{Hz}$), 2.80-3.20 (2H, m), 3.57 (2H, br-s), 3.80-4.20 (2H, m), 9.37 (1H, br-s).

(3) 將(2)所得化合物 400 毫克，依實施例 50(10)之方法處理，可得 N-[5-(N-第三丁氧羰基)胺磺醯胺基-1-丁醯基-4,6-二甲基吡啶-7-基]-2,2-二甲基丙醯胺結晶 548 毫克。

IR ν (Nujol) cm^{-1} ; 3283, 3141, 1741, 1720, 1676, 1625, 1583.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm) ; 1.02 (3H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 1.26 (9H, s), 1.51 (9H, s), 1.50-1.90 (2H, m), 2.19 (3H, s), 2.29 (3H, s), 2.45-2.55 (2H, m), 2.70-2.90, 3.10-3.40 (2H, br, br), 3.95-4.10, 4.15-4.30 (2H, br, br), 6.60 (1H, br-s), 7.50-7.80 (1H, s), 9.19 (1H, s).

(4) 將(3)所得化合物 1.36 克，依實施例 6 之方法處理，可得標題化合物結晶 618 毫克。

IR ν (Nujol) cm^{-1} ; 3315, 3217, 1666, 1627, 1583.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ (ppm) ; 0.96 (3H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 1.17 (9H, s), 1.55-1.70 (2H, m), 2.12 (3H, s), 2.24 (3H, s), 2.45-2.60 (2H, m), 2.75-3.20 (2H, br), 3.80-4.10, 4.20-4.40 (2H, br, br), 6.72 (2H, s), 8.36 (1H, br-s), 9.07 (1H, s).

實施例 53

N-(2,4,6-三甲基-1-丙基-5-胺磺醯胺基吡啶-7-基)-2,2-二甲基丙醯胺鹽酸鹽

(1) 使用 2,4,6-三甲基吡啶 480 毫克，依實施例 1(1)之方法處理，可得 1-乙醯基-2,4,6-三甲基吡啶結晶 520 毫克。

IR ν (Nujol) cm^{-1} ; 1653, 1593.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm) ; 1.28 (3H, d, $J=6.4\text{Hz}$), 2.19 (3H, s), 2.30 (6H, s), 2.40-3.40 (2H, m), 4.52 (1H, br), 6.83 (1H, s), 7.81 (1H, s).

(2) 將(1)所得化合物 8.3 克，依實施例 50(3)之方法處理，可得 1-乙醯基-5-溴-2,4,6-三甲基吡啶 10.85 克。

IR ν (Nujol) cm^{-1} ; 3651, 1655.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm) ; 1.29 (3H, d, $J=6.4\text{Hz}$), 2.30 (6H, s), 2.41 (3H, s), 2.47-3.48 (2H, m), 4.54 (1H, br), 7.95 (1H, s).

(3) 將(2)所得化合物 540 毫克，依實施例 50(4)之方法處理，可得 1-乙醯基-5-溴-2,4,6-三甲基-7-硝吡啶結晶 440 毫克。

IR ν (Nujol) cm^{-1} ; 1676, 1533.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm) ; 1.37 (3H, d, $J=6.6\text{Hz}$), 2.23 (3H, s), 2.36 (3H, s), 2.48 (3H, s), 2.48-3.54 (2H, m), 4.48-4.64 (1H, m).

(4) 將(3)所得化合物 1.0 克，依實施例 50(5)之方法處理，可得 N-(1-乙醯基-2,4,6-三甲基吡啶-7-基)-2,2-二甲基丙醯胺 951 毫克。

IR ν (Nujol) cm^{-1} ; 3242, 1645.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm) ; 1.27 (3H, d, $J=6.6\text{Hz}$), 1.27 (9H, s), 2.18 (6H, s), 2.30 (3H, s), 2.35-3.45 (2H, m), 4.44-4.59 (1H, m), 6.88 (1H, s), 8.98 (1H, br).

(5) 將(4)所得化合物 6.94 克，依實施例 50(6)之方法處理，可得 N-(1-乙醯基-2,4,6-三甲基-5-硝吡啶-7-基)-2,2-二甲基丙醯胺結晶 6.68 克。

(6) 將(5)所得化合物 3.0 克，依實施例 50(7)之方法處理，可得 N-(2,4,6-三甲基-5-硝吡啶-7-基)-2,2-二甲基丙醯胺

2.56 克。

IR ν (Nujol) cm^{-1} ; 3269, 1643, 1519.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm) ; 1.29 (3H, d, $J=6.6\text{Hz}$), 1.27 (9H, s), 2.11 (3H, s), 2.12 (3H, s), 2.33 (3H, s), 2.40-3.40 (2H, m), 4.40-4.60 (1H, m), 4.58 (1H, s), 7.03 (1H, s), 8.97 (1H, s).

(7) 將(6)所得化合物 700 毫克，依實施例 50(8)之方法處理，可得 N-(2,4,6-三甲基-5-硝基-1-丙基吡啶-7-基)-2,2-二甲基丙醯胺結晶 710 毫克。

IR ν (Nujol) cm^{-1} ; 3274, 1651, 1593, 1512.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm) ; 0.88 (3H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 1.26 (3H, d, $J=6.1\text{Hz}$), 1.34 (9H, s), 1.40-1.65 (2H, m), 2.03 (3H, s), 2.10 (3H, s), 2.44 (1H, dd, $J=16.1, 7.1\text{Hz}$), 2.95-3.05 (1H, m), 3.16 (1H, dd, $J=16.1, 9.5\text{Hz}$), 3.35-3.45 (1H, m), 3.75-3.85 (1H, m), 6.73 (1H, s).

(8) 將(7)所得化合物 686 毫克溶在甲醇 15 毫升，加入 5% Pd-C 170 毫克，於 30°C 及 3kgf/cm^2 下，在 11 小時加入接觸氫。濾除 Pd-C，減壓蒸除溶劑後，將所得結晶性殘渣加入二異丙醚 20 毫升，攪拌洗淨後過濾，得 N-(5-胺基-2,4,6-三甲基-1-丙基吡啶-7-基)-2,2-二甲基丙醯胺結晶 513 毫克。將第三丁醇 0.18 毫升溶在二氯甲烷 1.8 毫升，於 -10°C 下滴加入異氰酸氯磺醯酯 0.16 毫升，於同溫下攪拌 20 分鐘。加入先前之結晶 500 毫克、三乙胺 0.26 毫升，於同溫下攪拌 1 小時。反應液加入乙酸乙酯 50 毫升，依次清洗以 5% 檸檬酸溶液、5% 重碳酸鈉溶液、飽和食鹽水各 50 毫升，以硫酸鈉乾燥。減壓蒸除溶劑，將所得殘渣以矽膠柱層

析純化，得 N-[5-(N-第三丁氧羰基)胺磺醯胺基-2,4,6-三甲基-1-丙基吡啶-7-基]-2,2-二甲基丙醯胺 680 毫克。

IR ν (Nujol) cm^{-1} ; 3283, 3233, 1726, 1651, 1514.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ (ppm) ; 0.79 (3H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 1.19 (3H, d, $J=6.4\text{Hz}$), 1.22 (9H, s), 1.30-1.50 (2H, m), 1.43 (9H, s), 1.95 (3H, s), 2.05 (3H, s), 2.25-2.35 (1H, m), 2.85-2.95 (1H, m), 3.00-3.15 (1H, m), 3.20-3.40 (1H, m), 3.60-3.75 (1H, br), 8.65 (1H, s), 9.11 (1H, s), 10.77 (1H, br-s).

(9) 將(8)所得化合物 660 毫克，依實施例 6 之方法處理，可得標題化合物結晶 384 毫克。

IR ν (Nujol) cm^{-1} ; 3204, 1666, 1504.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ (ppm) ; 0.83 (3H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 1.29 (9H, s), 1.39 (3H, d, $J=6.1\text{Hz}$), 1.50-1.90 (2H, m), 2.12 (3H, s), 2.26 (3H, s), 2.65-2.80 (1H, m), 2.95-3.05 (1H, m), 3.20-3.30 (1H, m), 3.35-4.00 (2H, m), 4.15-4.40 (1H, br), 6.50-7.50 (2H, br), 8.49 (1H, br-s), 9.30-9.70 (1H, br).

依實施例 53 之方法，可合成實施例 54 及實施例 55 之化合物。

實施例 54

N-[1-(2-乙氧乙基)-2,4,6-三甲基-5-胺磺醯胺基吡啶-7-基]-2,2-二甲基丙醯胺鹽酸鹽

IR ν (Nujol) cm^{-1} ; 3366, 3279, 1655, 1626, 1522, 1329, 1194, 1157.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ (ppm) ; 1.12 (3H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 1.26 (9H, s), 1.34 (3H, d, $J=5.9\text{Hz}$), 2.10 (3H, s), 2.22 (3H, s), 2.50-2.69 (1H, m), 3.16-3.28 (1H, m), 3.28-3.72 (7H, m), 3.72-4.60 (2H, br), 6.40-7.20 (1H, br), 8.25-8.50 (1H, br), 9.10-9.35 (1H, m).

實施例 55

N-[1-(2-甲氧乙基)-2,4,6-三甲基-5-胺磺醯胺基吡啶-7-基]-2,2-二甲基丙醯胺鹽酸鹽

IR ν (Nujol) cm^{-1} ; 3339, 3258, 3180, 3040, 1653, 1624, 1528, 1339, 1165.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ (ppm) ; 1.25 (9H, s), 1.34 (3H, d, $J=6.1\text{Hz}$), 2.10 (3H, s), 2.22 (3H, s), 2.50-2.69 (1H, m), 3.15-3.70 (6H, m), 3.26 (3H, s), 3.40-4.70 (2H, br), 6.20-7.20 (1H, br), 8.25-8.50 (1H, br), 9.10-9.35 (1H, m).

實施例 56

N-[3-(2-甲氧乙基)-4,6-二甲基-1-丙基-5-胺磺醯胺基吡啶-7-基]-2,2-二甲基丙醯胺鹽酸鹽

(1) 將 4,6-二甲基色醇 16.53 克溶在乙酸 83 毫升，於 10°C 下將氰硼氫化鈉 10.7 克分次加入，同溫度下攪拌 1 小時。滴加入氫氧化鈉 60 克之水 200 毫升溶液，以乙酸乙酯 1L 萃取。依次清洗以水、飽和食鹽水各 500 毫升，以硫酸鈉乾燥。減壓蒸除乙酸乙酯，得 3-(2-羥乙基)-4,6-二甲基吡啶結晶 16.34 克。將所得結晶 16.34 克溶在四氫呋喃 160 毫升，加入二碳酸二第三丁酯 22.39 克，於室溫下攪拌 2 小時。減壓蒸除四氫呋喃，將所得殘渣以矽膠柱層析純化，得 1-第三丁羰基-3-(2-羥乙基)-4,6-二甲基吡啶 22.14 克。

IR ν (Nujol) cm^{-1} ; 3439, 1739, 1705, 1596.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm) ; 1.56 (9H, s), 1.37 (1H, br-s), 1.65-1.77 (1H, m), 1.85-1.95 (1H, m), 2.25 (3H, s), 2.29 (3H, s), 3.30-3.40 (1H, m), 3.70-3.80 (2H, m), 3.80-3.95 (2H, m), 6.60 (1H, s), 7.10-7.70 (1H, br).

(2) 將(1)所得化合物 22.1 克、甲基碘 9.47 毫升溶在 N,N-二甲基甲醯胺 110 毫升，於冰冷下分次加入 NaH(60%油中) 3.92 克。同溫度下攪拌 30 分鐘，加入乙酸乙酯 500 毫升，依次清洗以 5%檸檬酸溶液、水、飽和食鹽水各 500 毫升，以硫酸鈉乾燥。減壓蒸除乙酸乙酯，得 1-第三丁氧羰基-3-(2-甲氧乙基)-4,6-二甲基吡啶 22.8 克。

IR ν (Nujol) cm^{-1} ; 1741, 1705.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm); 1.57 (9H, s), 1.60-1.70 (1H, m), 1.90-2.00 (1H, m), 2.24 (3H, s), 2.29 (3H, s), 3.25-3.35 (1H, m), 3.34 (3H, s), 3.35-3.45 (2H, m), 3.80-3.90 (2H, m), 6.60 (1H, s), 7.10-7.70 (1H, br).

(3) 將(2)所得化合物 22.7 克溶在甲酸 72 毫升，於冰冷下加入 8.7M HCl/2-丙醇溶液 29 毫升，同溫度下攪拌 15 分鐘。加入正己烷-異丙醚(5:1)混液 500 毫升，分離油狀物。將所得油狀物溶在水 500 毫升，以重曹中和。以乙酸乙酯 500 毫升萃取，依次清洗以水、飽和食鹽水各 500 毫升，以硫酸鈉乾燥。減壓蒸除乙酸乙酯，得 3-(2-甲氧乙基)-4,6-二甲基吡啶油狀物 14.0 克。將所得油狀物溶在氯仿 155 毫升，於冰冷下加入乙酐 10.7 毫升、三乙胺 15.8 毫升，於室溫下攪拌 1 小時。反應液依次清洗以 5%檸檬酸溶液、5%重碳酸鈉溶液、飽和食鹽水各 200 毫升，以硫酸鈉乾燥。減壓蒸除氯仿，將所得殘渣以矽膠柱層析純化，得 1-乙醯基-3-(2-甲氧乙基)-4,6-二甲基吡啶油狀物 19.7 克。

IR ν (Nujol) cm^{-1} ; 1662, 1593.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm) ; 1.60-1.75 (1H, m), 1.85-2.00 (1H, m), 2.22 (3H, s), 2.25 (3H, s), 2.31 (3H, s), 3.20-3.35 (1H, m), 3.32 (3H, s), 3.35-3.45 (2H, m), 3.85-3.95 (1H, m), 3.95-4.05 (1H, m), 6.68 (1H, s), 7.89 (1H, s).

(4) 將(3)所得化合物 19.6 克，依實施例 50(3)之方法處理，可得 1-乙醯基-5-溴-3-(2-甲氧乙基)-4,6-二甲基吡啶 26.7 克。

IR ν (Nujol) cm^{-1} ; 1645, 1581.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm) ; 1.60-1.75 (1H, m), 1.85-1.95 (1H, m), 2.21 (3H, s), 2.33 (3H, s), 2.40 (3H, s), 3.32 (3H, s), 3.35-3.50 (3H, m), 3.90-4.10 (2H, m), 8.00 (1H, s).

(5) 將(4)所得化合物 26.6 克，依實施例 50(4)之方法處理，可得 1-乙醯基-5-溴-3-(2-甲氧乙基)-4,6-二甲基-7-硝吡啶結晶 19.4 克。

IR ν (Nujol) cm^{-1} ; 1737, 1681, 1533.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm) ; 1.65-1.75 (1H, m), 1.80-1.90 (1H, m), 2.23 (3H, s), 2.39 (3H, s), 2.48 (3H, s), 3.25-3.45 (3H, m), 3.30 (3H, s), 4.10-4.20 (2H, m).

(6) 將(5)所得化合物 10 克，依實施例 50(5)之方法處理，可得 N-[1-乙醯基-3-(2-甲氧乙基)-4,6-二甲基吡啶-7-基]-2,2-二甲基丙醯胺 9.09 克。

IR ν (Nujol) cm^{-1} ; 3234, 1668, 1641, 1585.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm) ; 1.27 (9H, s), 1.65-1.80 (1H, m), 1.85-1.95 (1H, m), 2.18 (3H, s), 2.21 (3H, s), 2.28 (3H, s), 3.15-3.25 (1H, m), 3.29 (3H, s), 3.30-3.35 (1H, m), 3.35-3.45 (1H, m), 4.05-4.15 (2H, m), 6.88 (1H, s), 9.07 (1H, br-s).

(7) 將(6)所得化合物 9.0 克，依實施例 50(6)之方法處理，

可得 N-[1-乙醯基-3-(2-甲氧乙基)-4,6-二甲基-5-硝吡啶-7-基]-2,2-二甲基丙醯胺結晶 10.96 克。

IR ν (Nujol) cm^{-1} ; 3219, 1683, 1649, 1583, 1529.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm) ; 1.27 (9H, s), 1.70-1.80 (1H, m), 1.85-1.95 (1H, m), 2.11 (3H, s), 2.22 (3H, s), 2.31 (3H, s), 3.20-3.35 (2H, m), 3.28 (3H, s), 3.40-3.45 (1H, m), 4.05-4.25 (2H, m), 9.09 (1H, br-s).

(8) 將(7)所得化合物 9.3 克，依實施例 50(7)之方法處理，可得 N-[3-(2-甲氧乙基)-4,6-二甲基-5-硝吡啶-7-基]-2,2-二甲基丙醯胺結晶 6.08 克。

IR ν (Nujol) cm^{-1} ; 3420, 3282, 1647, 1610, 1595.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm) ; 1.35 (9H, s), 1.70-1.90 (2H, m), 2.14 (3H, s), 2.22 (3H, s), 3.34 (3H, s), 3.35-3.50 (4H, m), 3.69 (1H, d, $J=9.5\text{Hz}$), 4.49 (1H, br-s), 7.03 (1H, br-s).

(9) 將(8)所得化合物 1.5 克，依實施例 50(8)之方法處理，可得 N-[3-(2-甲氧乙基)-4,6-二甲基-5-硝基-1-丙基吡啶-7-基]-2,2-二甲基丙醯胺結晶 1.44 克。

IR ν (Nujol) cm^{-1} ; 3271, 1651, 1591, 1514.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm) ; 0.91 (3H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 1.34 (9H, s), 1.45-1.60 (2H, m), 1.65-1.75 (1H, m), 1.75-1.85 (1H, m), 2.03 (3H, s), 2.17 (3H, s), 3.05-3.15 (1H, m), 3.25-3.50 (5H, m), 3.33 (3H, s), 3.52 (1H, t, $J=9.3\text{Hz}$), 6.76 (1H, br-s).

(10) 將(9)所得化合物 1.4 克，依實施例 50(9)之方法處理，可得 N-[5-胺基-3-(2-甲氧乙基)-4,6-二甲基-1-丙基吡啶-7-基]-2,2-二甲基丙醯胺 1.3 克。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm) ; 0.89 (3H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 1.35 (9H, s), 1.45-1.60 (2H, m), 1.50-2.00 (2H, m), 1.60-1.70 (1H, m), 1.80-1.90 (1H, m), 1.93 (3H, s), 2.10 (3H, s), 2.75-2.85 (1H, m), 3.10-3.20 (1H, m), 3.20-3.30 (2H, m), 3.35 (3H, s), 3.35-3.50 (3H, m), 6.93 (1H, br-s).

(11) 將(10)所得化合物 1.25 克，依實施例 50(10)之方法處理，可得 N-[5-(N-第三丁氧羰基)胺磺醯胺基-3-(2-甲氧乙基)-4,6-二甲基-1-丙基吡啶-7-基]-2,2-二甲基丙醯胺 1.77 克。

IR ν (Nujol) cm^{-1} ; 3294, 1728, 1655, 1595.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm) ; 0.90 (3H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 1.33 (9H, s), 1.40-1.80 (4H, m), 1.50 (9H, s), 2.09 (3H, s), 2.24 (3H, s), 2.95-3.05 (1H, m), 3.20-3.50 (6H, m), 3.33 (3H, s), 6.47 (1H, s), 6.87 (1H, s).

(12) 將(11)所得化合物 1.7 克，依實施例 6 之方法處理，可得標題化合物結晶 1.08 克。

IR ν (Nujol) cm^{-1} ; 3280, 3093, 1678.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ (ppm) ; 0.87 (3H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 1.27 (9H, s), 1.60-1.80 (3H, m), 1.90-2.00 (1H, m), 2.12 (3H, s), 2.31 (3H, s), 3.00-3.10 (1H, m), 3.20-3.30 (1H, m), 3.27 (3H, s), 3.30-3.80 (5H, m), 6.50-7.50 (2H, m), 8.45 (1H, br-s), 9.16 (1H, br-s).

實施例 57

N-(4,6-二甲基-2-甲硫甲基-1-丙基-5-胺磺醯胺基吡啶-7-基)-2,2-二甲基丙醯胺鹽酸鹽

(1) 將 4,6-二甲基-2-羥甲基吡啶 14.5 克溶在乙酸 145 毫升，於 10°C 下將氰硼化鈉 11.6 克分次加入，同溫度下攪拌 1

小時。滴加入氫氧化鈉 101 克之水 400 毫升溶液，以乙酸乙酯 1L 萃取。依次清洗以水、飽和食鹽水各 500 毫升，以硫酸鈉乾燥。減壓蒸除乙酸乙酯，得 2-羥甲基-4,6-二甲基吡啶油狀物 13.8 克。將所得油狀物溶在氯仿 138 毫升，於冰冷下加乙酐 22 毫升、三乙胺 32.6 毫升，於室溫下攪拌 2 天。反應液依次清洗以 5% 檸檬酸溶液、水、飽和食鹽水各 200 毫升，以硫酸鈉乾燥。減壓蒸除氯仿，得 2-乙醯氧甲基-1-乙醯基-4,6-二甲基吡啶之油狀物 18.3 克。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm) ; 2.00 (3H, s), 2.19 (3H, s), 2.31 (3H, s), 2.36 (3H, s), 2.70 (1H, d, $J=16.0\text{Hz}$), 3.15 (1H, dd, $J=16.0, 8.6\text{Hz}$), 3.80-4.30 (2H, m), 4.40-5.20 (1H, m), 6.69 (1H, s), 7.40-8.00 (1H, br).

(2) 將(1)所得化合物 7.43 克，依實施例 50(3)之方法處理，可得 2-乙醯氧甲基-1-乙醯基-5-溴-4,6-二甲基吡啶 9.46 克。

IR ν (Nujol) cm^{-1} ; 1747, 1660, 1651.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm) ; 1.95 (0.9H, br-s), 2.06 (2.1H, br-s), 2.31 (3H, s), 2.35 (3H, s), 2.41 (3H, s), 2.70-2.90 (1H, m), 3.10-3.30 (1H, m), 3.90 (0.6H, br-s), 4.19 (1.4H, br-s), 4.62 (0.7H, br-s), 4.90-5.20 (0.3H, br), 6.80-7.00 (0.3H, br), 7.91 (0.7H, br-s).

(3) 將(2)所得化合物 9.34 克，依實施例 50(4)之方法處理，可得 2-乙醯氧甲基-1-乙醯基-5-溴-4,6-二甲基-7-硝吡啶結晶 104 克。

IR ν (Nujol) cm^{-1} ; 1744, 1672, 1537.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm); 2.09 (3H, s), 2.31 (3H, s), 2.38 (3H, s), 2.50 (3H, s), 2.81 (1H, d, $J=16.1\text{Hz}$), 3.31 (1H, dd, $J=16.1, 8.6\text{Hz}$), 4.00 (1H, dd, $J=11.5, 7.1\text{Hz}$), 4.26 (1H, dd, $J=11.5, 6.8\text{Hz}$), 4.70-4.80 (1H, m).

(4) 將(3)所得化合物 10.0 克，依實施例 50(5)之方法處理，可得 N-(2-乙醯氧甲基-1-乙醯基-4,6-二甲基吡啶-7-基)-2,2-二甲基丙醯胺 7.7 克。

IR ν (Nujol) cm^{-1} ; 3265, 1740, 1674, 1639, 1587.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm); 1.26 (9H, s), 2.01 (3H, s), 2.18 (3H, s), 2.19 (3H, s), 2.38 (3H, s), 2.65 (1H, d, $J=15.9\text{Hz}$), 3.25 (1H, dd, $J=15.9, 8.3\text{Hz}$), 4.00-4.15 (2H, m), 4.60-4.70 (1H, m), 6.90 (1H, s), 8.84 (1H, br-s).

(5) 將(4)所得化合物 7.7 克，依實施例 50(6)之方法處理，可得 N-(2-乙醯氧甲基-1-乙醯基-4,6-二甲基-5-硝吡啶-7-基)-2,2-二甲基丙醯胺 7.7 克。

IR ν (Nujol) cm^{-1} ; 3284, 1735, 1685, 1639, 1585.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm); 1.26 (9H, s), 1.99 (3H, s), 2.12 (3H, s), 2.18 (3H, s), 2.41 (3H, s), 2.65 (1H, d, $J=15.9\text{Hz}$), 3.34 (1H, dd, $J=15.9, 8.0\text{Hz}$), 4.12 (2H, d, $J=6.3\text{Hz}$), 4.65-4.75 (1H, m), 8.82 (1H, b-s).

(6) 將(5)所得化合物 7.87 克溶在甲醇 79 毫升，於冰冷下加入 1M 氫氧化鋰水溶液 29.1 毫升，同溫下攪拌 30 分鐘。反應液中加入氯仿 300 毫升，依次清洗以 10%檸檬酸溶液、飽和重碳酸鈉溶液、飽和食鹽水各 300 毫升，以硫酸鈉乾燥。減壓蒸除氯仿，得 N-(2-羥甲基-4,6-二甲基-5-硝吡

噪啉-7-基)-2,2-二甲基丙醯胺結晶 5.7 克。

IR ν (Nujol) cm^{-1} ; 3273, 1651, 1597, 1515.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm); 1.36 (9H, s), 2.14 (3H, s), 2.15 (3H, s), 2.40-2.50 (1H, m), 2.80 (1H, dd, $J=16.1, 5.6\text{Hz}$), 3.12 (1H, dd, $J=16.1, 9.5\text{Hz}$), 3.50-3.60 (1H, m), 3.68 (1H, dt, $J=11.2, 4.2\text{Hz}$), 4.05-4.15 (1H, m), 4.70 (1H, br-s), 7.12 (1H, br-s).

(7) 將(6)所得化合物 5.34 克溶在 N,N-二甲基甲醯胺 26 毫升，於氮氣下加入二異丙基乙胺 8.48 毫升、丙基碘 6.48 毫升，於 110°C 下攪拌 13 小時。反應液中加入乙酸乙酯 200 毫升，依次清洗以 5% 檸檬酸溶液、水、飽和食鹽水各 200 毫升，以硫酸鈉乾燥。減壓蒸除乙酸乙酯，將所得殘渣以矽膠柱層析純化，得 N-(2-羥甲基-4,6-二甲基-5-硝基-1-丙基吡啉-7-基)-2,2-二甲基丙醯胺 3.72 克。

IR ν (Nujol) cm^{-1} ; 3307, 1739, 1651, 1591, 1506.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm); 0.85 (3H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 1.35 (9H, s), 1.40-1.55 (2H, m), 2.07 (3H, s), 2.12 (3H, s), 2.76 (1H, dd, $J=16.1, 4.4\text{Hz}$), 2.85-3.00 (2H, m), 3.10-3.30 (2H, m), 3.40-3.50 (1H, m), 3.70-3.90 (2H, m), 6.94 (1H, b-s).

(8) 將(6)所得化合物 3.7 克溶在氯仿 37 毫升，冰冷下加入甲磺醯氯 1.57 毫升、三乙胺 2.84 毫升，同溫下攪拌 30 分鐘。反應液依次清洗以 10% 檸檬酸溶液、飽和重碳酸鈉溶液、飽和食鹽水各 50 毫升，以硫酸鈉乾燥。減壓蒸除氯仿。將所得殘渣以矽膠柱層析純化，得得 N-(2-甲磺醯氧甲基-4,6-二甲基-5-硝基-1-丙基吡啉-7-基)-2,2-二甲基丙醯胺油狀物 1.82 克。將所得油狀物溶在 N,N-二甲基甲醯胺 36 毫升，加入硫乙酸鉀 942 毫克，於 70°C 下攪拌 1 小時。

反應液中加入乙酸乙酯 200 毫升，依次清洗以水、飽和食鹽水各 200 毫升，以硫酸鈉乾燥。減壓蒸除乙酸乙酯，得 N-(2-乙醯硫甲基-4,6-二甲基-5-硝基-1-丙基吡啶-7-基)-2,2-二甲基丙醯胺 1.39 克。

IR ν (Nujol) cm^{-1} ; 3319, 1695, 1651, 1593, 1512.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm) ; 0.87 (3H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 1.34 (9H, s), 1.40-1.60 (2H, m), 2.03 (3H, s), 2.10 (3H, s), 2.37 (3H, s), 2.55 (1H, dd, $J=16.4, 4.9\text{Hz}$), 2.85 (1H, dd, $J=13.7, 7.8\text{Hz}$), 3.00-3.10 (1H, m), 3.20 (1H, dd, $J=16.4, 10.0\text{Hz}$), 3.24 (1H, dd, $J=13.7, 4.1\text{Hz}$), 3.30-3.40 (1H, m); 3.80-3.90 (1H, m), 6.76 (1H, br-s).

(9) 將(8)所得化合物 690 毫克溶在甲醇 20.7 毫升，冰冷下加入 1M 氫氧化鈉水溶液 1.96 毫升，同溫下攪拌 1 小時。反應液中加入乙酸乙酯 100 毫升，依次清洗以水、飽和食鹽水各 100 毫升，以硫酸鈉乾燥。減壓蒸除乙酸乙酯，得 N-(2-硫氫甲基-4,6-二甲基-5-硝基-1-丙基吡啶-7-基)-2,2-二甲基丙醯胺 570 毫克。

IR ν (Nujol) cm^{-1} ; 3288, 1651, 1593, 1516.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm) ; 0.86 (3H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 1.34 (9H, s), 1.40-1.65 (2H, m), 1.50-1.80 (1H, br), 2.04 (3H, s), 2.12 (3H, s), 2.60-2.75 (2H, m), 2.79 (1H, dd, $J=16.6, 5.2\text{Hz}$), 2.90-3.00 (1H, m), 3.21 (1H, dd, $J=16.6, 10.0\text{Hz}$), 3.30-3.40 (1H, m), 3.85-3.95 (1H, m), 6.77 (1H, br-s).

(10) 將(9)所得化合物 550 毫克溶在 N,N-二甲基甲醯胺 5.5 毫升，於氮氣下加入二異丙基乙胺 0.32 毫升、甲基碘 0.12 毫升，於室溫下攪拌 30 分鐘。反應液中加入乙酸乙酯 50 毫升，依次清洗以水、飽和食鹽水各 50 毫升，以硫酸鈉乾

燥。減壓蒸除乙酸乙酯，得 N-(4,6-二甲基-2-甲硫甲基-5-硝基-1-丙基吡啶-7-基)-2,2-二甲基丙醯胺 530 毫克。

IR ν (Nujol) cm^{-1} ; 3304, 1651, 1593, 1514.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm); 0.87 (3H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 1.34 (9H, s), 1.40-1.60 (2H, m), 2.02 (3H, s), 2.12 (3H, s), 2.16 (3H, s), 2.57 (1H, dd, $J=12.7, 8.6\text{Hz}$), 2.70-2.80 (2H, m), 2.95-3.05 (1H, m), 3.23 (1H, dd, $J=16.4, 9.7\text{Hz}$), 3.35-3.45 (1H, m), 3.80-3.90 (1H, m), 6.77 (1H, br-s).

(11) 將(10)所得化合物 520 毫克，依實施例 53(8)之方法處理，可得 N-[5-(N-第三丁氧羰基)胺磺醯胺基-4,6-二甲基-2-甲硫甲基-1-丙基吡啶-7-基]-2,2-二甲基丙醯胺 430 毫克。

IR ν (Nujol) cm^{-1} ; 3242, 1728, 1651, 1597, 1514.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ (ppm); 0.85 (3H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 1.33 (9H, s), 1.50 (9H, s), 1.70-1.90 (2H, m), 2.09 (3H, s), 2.16 (3H, s), 2.19 (3H, s), 2.55 (1H, dd, $J=12.7, 8.8\text{Hz}$), 2.69 (1H, dd, $J=16.4, 4.9\text{Hz}$), 2.75 (1H, dd, $J=12.7, 4.2\text{Hz}$), 2.90-3.00 (1H, m), 3.20-3.35 (2H, m), 3.70-3.80 (1H, m), 6.53 (1H, s), 6.89 (1H, s), 7.85-8.15 (1H, br).

(12) 將(11)所得化合物 410 毫克，依實施例 6 之方法處理，可得標題化合物結晶 327 毫克。

IR ν (Nujol) cm^{-1} ; 3155, 1657, 1504, 1344, 1194, 1161.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ (ppm); 0.81 (3H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 1.26 (9H, s), 1.42-1.70 (2H, m), 2.08 (3H, s), 2.14 (3H, s), 2.21 (3H, s), 2.57 (1H, dd, $J=13.7, 8.8\text{Hz}$), 2.73-2.87 (1H, m), 2.89-3.06 (2H, m), 3.20-4.40 (2H, br), 3.22-3.37 (2H, m), 4.00-4.15 (1H, m), 5.80-7.40 (1H, m), 8.20-8.40 (1H, br), 9.00-9.20 (1H, br).

實施例 58

N-[1-(6-羥己基)-4,6-二甲基-5-胺磺醯胺基吡啶啉-7-基]-
2,2-二甲基丙醯胺鹽酸鹽

(1) 將 N-(4,6-二甲基-5-硝吡啶啉-7-基)-2,2-二甲基丙醯胺
3.15 克溶在 N,N-二甲基甲醯胺 30 毫升，於氮氣下加入二
異丙基乙胺 2.2 毫升、6-溴-1-己醇 1.7 毫升，於 100°C 下攪
拌 14 小時。反應液中加入乙酸乙酯 200 毫升，依次清洗以
5%檸檬酸溶液、水、飽和食鹽水各 100 毫升。以硫酸鈉乾
燥，減壓蒸除乙酸乙酯。將所得殘渣以矽膠柱層析純化，
得 N-[1-(6-羥己基)-4,6-二甲基-5-硝吡啶啉-7-基]-2,2-二
甲基丙醯胺結晶 1.6 克。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm) ; 1.25-1.45 (4H, m), 1.33 (9H, s), 1.45-
1.60 (4H, m), 2.02 (3H, s), 2.11 (3H, s), 2.90 (2H, t, $J=9.0\text{Hz}$);
3.24 (2H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 3.54 (2H, t, $J=8.8\text{Hz}$), 3.60-3.70 (2H, m),
6.83 (1H, s).

(2) 將(1)所得化合物 1.57 克溶在 N,N-二甲基甲醯胺 8 毫
升，加入咪唑 600 毫克、第三丁二甲矽烷氧 664 毫克，於
室溫下攪拌 0.5 小時。反應液中加入乙酸乙酯 200 毫升，
依次清洗以、水、飽和食鹽水各 100 毫升，以硫酸鈉乾燥
，減壓蒸除乙酸乙酯。將所得殘渣以矽膠柱層析純化，得
N-[1-(6-第三丁二甲矽烷氧己基)-4,6-二甲基-5-硝吡啶啉-
7-基]-2,2-二甲基丙醯胺 1.89 克。

IR ν (Nujol) cm^{-1} ; 3290, 1647, 1593, 1508.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm) ; 0.05 (6H, s), 0.85 (9H, s), 1.10-1.70
(8H, m), 1.29 (9H, s), 1.98 (3H, s), 2.06 (3H, s), 2.70-3.00 (2H,
m), 3.10-3.30 (2H, m), 3.30-3.70 (4H, m), 6.70 (1H, s).

(3) 將(2)所得化合物 1.85 克溶在甲醇 40 毫升，加入 5% Pd-C 370 毫克，於 35°C 及 3 kgf/cm² 下，在 11 小時內加入接觸氫。濾除 Pd-C，減壓蒸除溶劑，將所得結晶性殘渣加入乙醚 20 毫升，攪拌洗淨後濾取，得 N-[5-胺基-1-(6-第三丁二甲矽烷氧己基)-4,6-二甲基吡啶啉-7-基]-2,2-二甲基丙醯胺結晶 1.60 克。

IR ν (Nujol) cm⁻¹ ; 3284, 1657, 1506.

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm) ; 0.05 (6H, s), 0.90 (9H, s), 1.10-1.70 (8H, m), 1.35 (9H, s), 1.93 (3H, s), 2.06 (3H, s), 2.70-3.10 (4H, m), 3.00-3.80 (2H, br), 3.20-3.50 (2H, m), 3.50-3.70 (2H, m), 6.92 (1H, s).

(4) 將(3)所得化合物 400 毫克，依實施例 5 之方法處理，可得 N-[5-(N-第三丁氧羰基)胺磺醯胺基-1-(6-第三丁二甲矽烷氧己基)-4,6-二甲基吡啶啉-7-基]-2,2-二甲基丙醯胺 440 毫克。

IR ν (Nujol) cm⁻¹ ; 3371, 3184, 1755, 1657, 1512.

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm) ; 0.04 (6H, s), 0.81 (9H, s), 1.20-1.45 (4H, m), 1.38 (9H, s), 1.40-1.70 (4H, m), 1.52 (9H, s), 2.06 (3H, s), 2.17 (3H, s), 2.83 (2H, t, J=8.3Hz), 3.16 (2H, t, J=7.6Hz), 3.40-3.50 (2H, m), 3.58 (2H, t, J=6.6Hz), 6.46 (1H, s), 6.92 (1H, s), 7.70-7.80 (1H, br).

(5) 將(4)所得化合物 1.35 克，依實施例 6 之方法處理，可得標題化合物結晶 650 毫克。

IR ν (Nujol) cm⁻¹ ; 3379, 3244, 3117, 1703, 1682, 1508.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ (ppm) ; 1.20-1.40 (4H, m), 1.28 (9H, s), 1.50-1.60 (2H, m), 1.60-1.75 (2H, br), 2.13 (3H, s), 2.28 (3H, s), 3.05-3.25 (4H, m), 3.30-4.30 (1H, br), 3.70-3.85 (2H, m), 4.06 (2H, t, $J=6.4\text{Hz}$), 6.70-7.00 (2H, br), 8.19 (1H, s), 8.53 (1H, s), 9.24 (1H, s).

依實施例 57 之方法，可合成實施例 59 化合物。

實施例 59

N-(2-乙硫甲基-4,6-二甲基-1-丙基-5-胺磺醯胺基吡啶-7-基)-2,2-二甲基丙醯胺鹽酸鹽

IR ν (Nujol) cm^{-1} ; 3146, 3063, 1651, 1504, 1339, 1192, 1159.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ (ppm) ; 0.81 (3H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 1.20 (3H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 1.25 (9H, s), 1.40-1.70 (2H, m), 2.08 (3H, s), 2.21 (3H, s), 2.50-2.70 (1H, m), 2.61 (2H, q, $J=7.3\text{Hz}$), 2.70-2.90 (1H, m), 2.90-3.10 (2H, m), 3.20-3.40 (2H, m), 3.40-4.40 (1H, br), 4.00-4.20 (1H, m), 6.50-7.50 (2H, br), 8.30 (1H, br-s), 9.08 (1H, br-s).

實施例 60

N-[1-(2-乙硫乙基)-4,6-二甲基-5-胺磺醯胺基吡啶-7-基]-2,2-二甲基丙醯胺鹽酸鹽

(1) 將實施例 1(6)所得化合物 8.0 克、2-溴乙醇 5.8 毫升，依實施例 50(8)之方法處理，可得 N-[1-(2-羥乙基)-4,6-二甲基-5-硝吡啶-7-基]-2,2-二甲基丙醯胺結晶 6.21 克。

IR ν (Nujol) cm^{-1} ; 3346, 3233, 1641, 1587, 1506.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ (ppm) ; 1.21 (9H, s), 1.87 (3H, s), 2.04 (3H, s), 2.89 (2H, t, $J=8.8\text{Hz}$), 3.30-3.40 (2H, m), 3.50-3.60 (2H, br), 4.65 (2H, t, $J=8.8\text{Hz}$), 4.79 (1H, t, $J=4.9\text{Hz}$), 8.85 (1H, s).

(2) 將(1)所得化合物 6.21 克，依實施例 57(8)之方法處理，可得 N-[1-(2-乙醯硫乙基)-4,6-二甲基-5-硝吡啶-7-基]-2,2-二甲基丙醯胺結晶 6.53 克。

IR ν (Nujol) cm^{-1} ; 3267, 1703, 1645, 1589, 1506.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm); 1.32 (9H, s), 2.05 (3H, s), 2.12 (3H, s), 2.35 (3H, s), 2.94 (2H, t, $J=9.0\text{Hz}$), 2.97 (2H, t, $J=7.8\text{Hz}$), 3.35-3.45 (2H, m), 3.63 (2H, t, $J=9.0\text{Hz}$), 7.07 (1H, s).

(3) 將(2)所得化合物 6.5 克，依實施例 57(9)之方法處理，可得 N-[1-(2-乙硫乙基)-4,6-二甲基-5-硝吡啶-7-基]-2,2-二甲基丙醯胺結晶 5.54 克。

IR ν (Nujol) cm^{-1} ; 3279, 1645, 1593, 1506.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm); 1.36 (9H, s), 1.43 (1H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 2.02 (3H, s), 2.11 (3H, s), 2.67 (2H, q, $J=7.0\text{Hz}$), 2.94 (2H, t, $J=9.0\text{Hz}$), 3.50 (2H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 3.57 (2H, t, $J=9.0\text{Hz}$), 6.97 (1H, s).

(4) 將(3)所得化合物 1.5 克、乙基碘 0.65 毫升，依實施例 57(10)之方法處理，可得 N-[1-(2-乙硫乙基)-4,6-二甲基-5-硝吡啶-7-基]-2,2-二甲基丙醯胺結晶 1.4 克。

IR ν (Nujol) cm^{-1} ; 3277, 1645, 1591, 1510.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm); 1.25 (3H, t, $J=7.4\text{Hz}$), 1.36 (9H, s), 2.03 (3H, s), 2.11 (3H, s), 2.55 (2H, q, $J=7.4\text{Hz}$), 2.68 (2H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 2.93 (2H, t, $J=9.0\text{Hz}$), 3.51 (2H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 3.60 (2H, t, $J=9.0\text{ Hz}$), 7.00 (1H, s).

(5) 將(4)所得化合物 780 毫克，依實施例 53(8)之方法處理，可得 N-[5-(N-第三丁氧羰基)胺磺醯胺基-1-(2-乙硫乙基)-4,6-二甲基-7-基]-2,2-二甲基丙醯胺結晶 940 毫克。

IR ν (Nujol) cm^{-1} ; 3346, 1732, 1653, 1518.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm) ; 1.24 (3H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 1.35 (9H, s), 1.50 (9H, s), 2.06 (3H, s), 2.18 (3H, s), 2.54 (2H, q, $J=7.3\text{Hz}$), 2.65 (2H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 2.87 (2H, t, $J=8.8\text{Hz}$), 3.43 (2H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 3.52 (2H, t, $J=8.8\text{Hz}$), 6.56 (1H, s), 7.08 (1H, br-s), 7.90-8.05 (1H, br).

(6) 將(5)所得化合物 920 毫克，依實施例 6 之方法處理，可得標題化合物結晶 680 毫克。

IR ν (Nujol) cm^{-1} ; 3558, 3483, 3246, 3163, 1665, 1630, 1504.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ (ppm) ; 1.16 (3H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 1.27 (9H, s), 2.09 (3H, s), 2.24 (3H, s), 2.53 (2H, q, $J=7.3\text{Hz}$), 2.70-2.80 (2H, m), 3.06 (2H, br-t), 3.30-3.40 (2H, m), 3.40-4.20 (2H, br), 3.70 (2H, t, $J=7.8\text{Hz}$), 6.30-7.20 (1H, br), 8.39 (1H, s), 9.05 (1H, s).

實施例 61

N-[4,6-二甲基-1-(2-甲硫乙基)-5-胺磺醯胺基吡啶-7-基]-2,2-二甲基丙醯胺鹽酸鹽

(1) 將實施例 60(3)所得化合物 1.5 克、甲基碘 0.53 毫升，依實施例 57(10)之方法處理，可得 N-[4,6-二甲基-1-(2-甲硫乙基)-5-硝吡啶-7-基]-2,2-二甲基丙醯胺結晶 1.42 克。

IR ν (Nujol) cm^{-1} ; 3280, 1732, 1647, 1593, 1516.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm) ; 1.36 (9H, s), 2.03 (3H, s), 2.11 (3H, s), 2.13 (3H, s), 2.66 (2H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 2.93 (2H, t, $J=8.8\text{Hz}$), 3.52 (2H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 3.61 (2H, t, $J=8.8\text{Hz}$), 6.98 (1H, s).

(2) 將(1)所得化合物 1.0 克，依實施例 53(8)之方法處理，可得 N-[5-(N-第三丁氧羰基)胺磺醯胺基-4,6-二甲基-1-(2-甲硫乙基)吡啶-7-基]-2,2-二甲基丙醯胺結晶 1.25 克。

IR ν (Nujol) cm^{-1} ; 3254, 1728, 1651, 1599, 1508.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm) ; 1.35 (9H, s), 1.50 (9H, s), 2.05 (3H, s), 2.11 (3H, s), 2.17 (3H, s), 2.62 (2H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 2.86 (2H, t, $J=8.6\text{Hz}$), 3.44 (2H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 3.51 (2H, t, $J=8.6\text{Hz}$), 6.60 (1H, s), 7.12 (1H, br-s), 7.90-8.15 (1H, br).

(3) 將(2)所得化合物 1.22 克，依實施例 6 之方法處理，可得標題化合物結晶 915 毫克。

依實施例 53 之方法，可合成實施例 62 及實施例 63 之化合物。

實施例 62

N-(2-丁基-1,4,6-三甲基-5-胺磺醯胺基吡啶-7-基)-2,2-二甲基丙醯胺鹽酸鹽

IR ν (Nujol) cm^{-1} ; 3361, 3275, 3138, 1672.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm) ; 0.89 (3H, br-t), 1.26 (9H, s), 1.30-1.40 (4H, m), 1.50-1.65 (1H, br), 1.85-2.00 (1H, br), 2.10 (3H, s), 2.25 (3H, s), 2.70-2.90 (1H, m), 2.83 (3H, s), 3.40-4.00 (3H, m), 3.27 (1H, dd, $J=15.6, 7.1\text{Hz}$), 6.40-7.20 (1H, br), 8.44 (1H, br-s), 9.24 (1H, br-s).

實施例 63

N-(2-丁基-4,6-二甲基-5-胺磺醯胺基吡啶-7-基)-2,2-二甲基丙醯胺

IR ν (Nujol) cm^{-1} ; 3337, 3271, 1638.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm) ; 0.91 (3H, br-t), 1.35 (9H, s), 1.50-1.70 (6H, m), 2.02 (3H, s), 2.06 (3H, s), 2.59 (1H, dd, $J=15.4, 8.3\text{Hz}$), 3.12 (1H, dd, $J=15.6, 8.6\text{Hz}$), 3.15-3.35 (2H, br), 3.75-3.85 (1H, m), 3.90-4.30 (1H, br), 7.07 (1H, br-s).

為闡明本發明化合物之優異性質，測定如下肝 ACAT 抑制作用、源自 THP-1 細胞之巨噬細胞泡沫化抑制作用、小白鼠肝脂質分泌抑制作用、活體外 LDL 過氧化抑制作用及經口投與時血液中濃度。

實驗例 1：肝 ACAT 抑制作用

使用體重 2~2.5 公斤雄性日本白兔，每日給高膽固醇飼料(飼料添加 1%膽固醇，日本克力亞)100 克，飼育 4 週後，於麻醉下放血殺死取出肝臟。將肝臟均質化後，於 4℃ 及 10,000rpm 下高速離心 15 分鐘。將所得上清液於 4℃ 及 41,000rpm 下高速離心 60 分鐘，得微粒體層。於 0.15M 磷酸緩衝液中，加入酶樣本之微粒體懸浮液、二甲亞砜(DMSO)或有被驗化合物之 DMSO 溶液 3 微升，加入反應基質及 [1-¹⁴C]-油醯 CoA，至總體積 300 微升。於 37℃ 下培養 20 分鐘後，加入氯仿-甲醇混液中止反應。加入水來混合，收集氯仿層，蒸除溶劑至乾燥後，再溶解於正己烷，以矽膠板以薄層層析。收集矽膠板上之油酸膽固醇酯之點，以液體閃爍計定量。被驗化合物之肝 ACAT 抑制活性以油酸膽固醇酯生成抑制率(%) [與對照組比較之油酸膽固醇酯生成抑制率]來表示。結果列於表 1。

表 1

被驗化合物	肝 ACAT 抑制率 (%)(濃度:10 ⁻⁶ M)	被驗化合物	肝 ACAT 抑制率 (%)(濃度:10 ⁻⁶ M)
實施例 1	97.4	實施例 22	97.9
實施例 2	94.8	實施例 23	96.2
實施例 3	89.3	實施例 24	95.7
實施例 4	75.8	實施例 25	94.3
實施例 6	97.4	實施例 26	95.4
實施例 7	95.7	實施例 27	78.6
實施例 8	96.3	實施例 29	79.5
實施例 10	87.3	實施例 39	97.0
實施例 11	97.4	實施例 40	97.8
實施例 12	96.4	實施例 41	97.3
實施例 13	96.9	實施例 43	90.9
實施例 14	90.6	實施例 45	97.3
實施例 15	96.1	實施例 46	89.2
實施例 16	71.9	實施例 50	86.2
實施例 17	86.4	實施例 57	94.2
實施例 18	96.7	實施例 59	98.1
實施例 19	93.4	實施例 60	97.2
實施例 20	95.7	實施例 61	95.4
實施例 21	92.7		

實驗例 2：源自 THP-1 細胞之巨噬細胞泡沫化抑制作用(膽固醇酯累積作用)

將 THP-1(大日本製藥)細胞於含 10%小牛胎兒血清(FBS)之 RPMI-1640 培養基中培養，使用購入後 6~13 代之細胞。以含 FBS 之 RPMI-1640 培養基製得 4×10^5 細胞/毫升。將細胞懸浮液 1 毫升播種至 12 穴微平板，作為往巨噬細胞分化誘導劑處置 phorbol 12-十四酸酯 13-乙酸酯(PMA)200nM。次加入另途從遺傳性高脂血症兔(KHC 兔，日本醫科學動物資材研究所)血漿由來 LpL 調製之乙醯基 LDL 400 微克/毫升。更適用溶在 DMSO 之以含有 FBS 之 RPMI-1640 培養基稀釋之被驗化合物及對照溶劑。於 CO₂ 培養箱中培養 3 日後，將細胞以磷酸緩衝生理食鹽液(pH7.6)洗淨，以正己烷/異丙醇(3:2)以萃取脂質。以 1M-NaOH 溶解細胞，測定蛋白質量。脂質萃取樣本中游離膽固醇及膽固醇酯可用 Kunitomo 之方法(1983)來測定。將對照細胞中與處理以被驗化合物細胞以膽固醇酯比較，可算出被驗化合物膽固醇酯累積抑制率。結果示於表 2。

表 2

被驗化合物	泡沫化抑制率(%) (濃度:10 ⁻⁶ M)	被驗化合物	泡沫化抑制率(%) (濃度:10 ⁻⁶ M)
實施例 2	92.1	實施例 24	90.5
實施例 6	91.2	實施例 25	89.4
實施例 7	90.9	實施例 26	75.3
實施例 8	89.2	實施例 39	78.7
實施例 9	70.9	實施例 40	80.7
實施例 11	95.2	實施例 41	76.5
實施例 12	77.3	實施例 43	58.7
實施例 13	95.5	實施例 45	86.2
實施例 14	59.0	實施例 46	59.1
實施例 15	84.3	實施例 50	73.6
實施例 18	93.0	實施例 51	86.0
實施例 19	73.3	實施例 53	70.0
實施例 20	74.7	實施例 54	64.5
實施例 21	77.1	實施例 57	79.9
實施例 22	87.7	實施例 59	92.1
實施例 23	90.5		

實驗例 3: 小白鼠肝脂質分泌抑制作用 (Triton WR-1339 法)

將約 5 週齡之雄性 SIC:ICR 小白鼠 (日本 SLC) 只在白天 (9:00~18:00) 給餌, 預備飼育 1 週。其間自來水則夜間也自由攝取。使體重之平均及標準偏差大致相等地分 1 組 6 隻之對照組及被驗化合物組。使用玻璃毛細管麻醉後, 自眼

窩靜脈叢取約 80 微升之血，採血 30 分後，將懸浮於 5%阿拉伯樹膠溶液之被驗化合物以 10 毫克/公斤之用量經口投與。投與 30 分後，將以生理食鹽液調製之 Triton WR-1339 60 毫克/毫升溶液以 5 毫升/公斤之用量自尾靜脈內投與。Triton WR-1339 投與 3 小時後，自眼窩靜脈叢採血。自所採取血液分離血漿，血漿中 TC 可用市售測定組(和光純藥)測定，算出 Triton WR-1339 投與後 3 小時血中濃度之變化，得肝臟膽固醇分泌速度。將對照組與被驗化合物組之分泌速度作比較，可算出被驗化合物之分泌抑制率。

結果示於表 3。

表 3

被驗化合物	膽固醇分泌抑制率(%)10 毫克/公斤/日
實施例 2	39.0
實施例 11	40.7
實施例 12	49.8
實施例 13	53.9
實施例 14	41.7
實施例 15	42.0
實施例 16	40.9
實施例 17	44.4
實施例 18	41.4
實施例 22	39.9
實施例 39	57.7
實施例 41	58.5
實施例 45	54.8

實驗例 4：活體外 LDL 過氧化抑制作用

從體重約 3 公斤之 KHC 兔耳介動脈採血，依常法分離 LDL。於 LDL 懸浮液 (0.5 毫克蛋白質 / 毫升) 0.5 毫升中加入 DMSO 或溶在 DMSO 之被驗化合物溶 5 微升 (終濃度 10^{-5} M)，加入硫酸銅水溶液 5 微升 (終濃度 $5\mu\text{M}$)，於 37°C 下培養 1 小時。培養終了後，加入 EDTA·2Na 溶液 5 微升 (終濃度 1 mM)，立即將試料中之過氧化脂質濃度依八木法測定。也即將試料中之過氧化脂質以硫代巴比妥酸法發色，當作丙二酸酐測定，將被驗化合物之活性以丙二酸酐生成抑制率 (%) [與對照比較有多少丙二酸酐生成被抑制] 來表示。結果示於表 4。

表 4

被驗化合物	LDL 過氧化抑制率 (%) (濃度: 10^{-5} M)
實施例 2	81.9
實施例 11	77.2
實施例 12	68.5
實施例 13	77.1
實施例 14	68.8
實施例 15	69.5
實施例 16	59.5
實施例 22	79.0
丙丁酚	33.8

實驗例 5：經口投與實驗

將體重 200 ~ 250 克之 SD 系雄性大鼠強制經口投與以 5% 阿拉伯樹膠溶液懸浮之被驗化合物 10 毫克 / 公斤。投與 0.5、1、3、5 及 8 小時後於無麻醉下採血，依常法分離肝素加血漿。血漿中被驗化合物之濃度以高速液體層析以測定

， 求出最高血中濃度。結果示於表 5。

表 5

被驗化合物	最高血中濃度(微克/毫升)
實施例 11	1.98
實施例 12	3.05
實施例 13	1.36
實施例 14	2.30
實施例 15	1.68
實施例 16	2.90
實施例 22	1.12
實施例 41	2.03
實施例 53	1.31

產業上利用可能性

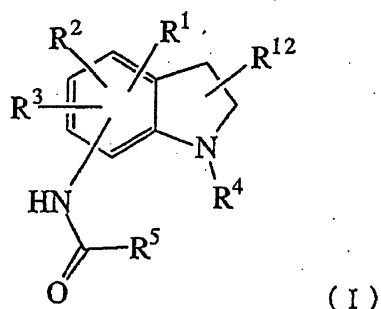
本發明化合物(I)及其醫藥容許鹽，對哺乳動物(人、牛、馬、狗、貓、兔子、大鼠、小白鼠、倉鼠等)，有優異 ACAT 抑制作用及脂質過氧化抑制作用，可作為 ACAT 抑制劑及脂質過氧化抑制劑。可用以預防及治療動脈硬化症、高脂血症、糖尿病及動脈硬化性病變、腦及心臟之缺血性疾病。

本發明為基於日本申請之特願 2002-208878，本說明書亦包含其內容。

(圖式簡單說明) 無

伍、中文發明摘要：

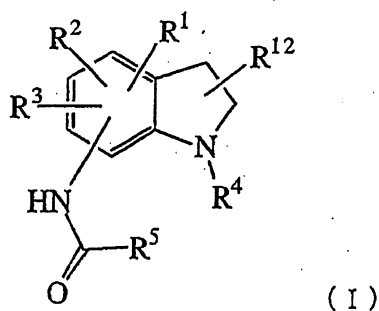
本發明為有關如下式(I)之吲哚啉化合物或其醫藥容許鹽



[式中，各記號之定義同說明書中述]，並提供含該吲哚啉化合物或其醫藥容許鹽之醫藥組成物。本發明化合物有優異 ACAT 抑制作用及脂質過氧化抑制作用，而可作為 ACAT 抑制劑或脂質過氧化抑制劑。

陸、英文發明摘要：

An indoline compound of the formula (I)



[wherein, each symbol is as defined in specification],

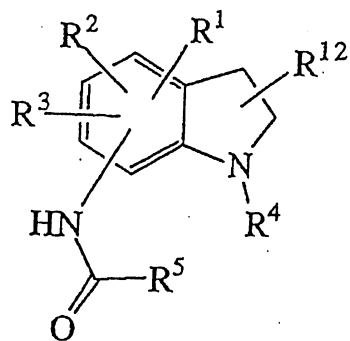
and the pharmaceutical composition containing the indoline compound or the pharmaceutically acceptable salt thereof are provided. The compounds of the present invention have an excellent ACAT inhibiting effect and a lipid peroxidation inhibiting effect, and useful as an ACAT inhibiting agent and a lipid peroxidation agent.

柒、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：第 () 圖。

(二)本代表圖之元件代表符號簡單說明：

捌、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：



(I)

I285196 修正
年 月 日
95 6 21 補充

理想藥劑。動脈壁中，因巨噬細胞及平滑肌細胞之 ACAT 使膽固醇酯化，而以膽固醇酯累積，故藉抑制動脈壁中 ACAT 來期待對膽固醇酯累積有效抑制。

基於以上原因，ACAT 抑制劑抑制在小腸中膽固醇之吸收、自肝臟之膽固醇分泌、及動脈壁中膽固醇的累積，可研發成對高脂血症及動脈硬化症等有效藥劑。

以往關於 ACAT 抑制劑，已發表例如醯胺及尿素衍生物(參見 J. Med. Chem., 29:1311(1986)，特開平 2-117651 號公報、特開平 3-7259 號公報、特開平 4-234839 號公報、特開平 4-327564 號公報、特開平 5-32666 號公報等)。但，此類化合物的創製及藥理學的研究尚未完整而難以判定。首先，此類化合物由其 ACAT 抑制作用之血液中膽固醇降低作用及抑制動脈壁中膽固醇累積作用於臨床上抑制動脈硬化症之進展及減退並未明確顯示十分有效。並且，以往 ACAT 抑制劑多為極高脂溶性而經口吸收性低，若經口吸收性良好時則擔憂對腎上腺、肝臟等臟器引發障礙。且高脂溶性、低吸收性的 ACAT 抑制劑於臨床上恐造成下痢。

另外，動脈壁中以膽固醇酯累積之膽固醇吸入細胞內時，低比重脂蛋白(LDL)的過氧化變性也扮演重要角色。並且已知活體內脂質過氧化，與動脈硬化症及腦及心臟血管系之虛血性疾病的發生有極深之關係。

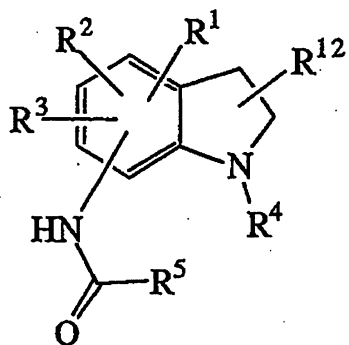
因此，同時兼具 ACAT 抑制作用與脂質過氧化抑制作用之化合物，對動脈壁中膽固醇酯的累積確實有降低效果，

第 92119477 號「新穎吡啶啉化合物及其醫藥用途」專利申請案

(2006 年 12 月 28 日修正)

拾、申請專利範圍：

1. 一種如下式 (I) 之新穎吡啶啉化合物或其醫藥容許鹽，



{式中， R^1 及 R^3 為相同或不同，各為氫、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 烷氧基， R^2 為 $-NO_2$ 、 $-NHSO_2R^6$ [R^6 為 C_{1-20} 烷基、苯基或萘基或 $-NHR^7$ (R^7 為氫、 $-COR^{13}$ (R^{13} 為氫或 C_{1-6} 烷基) 或 C_{1-6} 烷氧羰基)]、 $-NHCONH_2$ 或 $-NHSO_2R^6$ [R^6 為 C_{1-20} 烷基、苯基或萘基或 $-NHR^7$ (R^7 為氫、 $-COR^{13}$ (R^{13} 為氫或 C_{1-6} 烷基) 或 C_{1-6} 烷氧羰基)] 取代之 C_{1-6} 烷基， R^4 為氫、可被羥基取代之 C_{1-20} 烷基、 $-COR^{13}$ (R^{13} 為氫或 C_{1-6} 烷基)、 C_{3-6} 烯基、 C_{1-6} 烷氧 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷硫 C_{1-6} 烷基、 C_{3-8} 環烷基或 C_{3-8} 環烷基 C_{1-3} 烷基， R^5 為 C_{1-20} 烷基、 C_{3-8} 環烷基或苯基或萘基， R^{12} 為氫、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 烷硫 C_{1-6} 烷基}。

2. 如申請專利範圍第 1 項之新穎吡啶啉化合物或其醫藥容許鹽，其式 (I) 中， R^1 及 R^3 為相同或不同，各為氫、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 烷氧基， R^2 為 $-NO_2$ 、 $-NHSO_2R^6$ [R^6 為 C_{1-20} 烷基、苯基或萘基或 $-NHR^7$ (R^7 為氫、 $-COR^{13}$ (R^{13} 為氫或 C_{1-6} 烷基) 或 C_{1-6} 烷氧羰基)]、 $-NHCONH_2$ 或 $-NHSO_2R^6$ [R^6

- 爲 C_{1-20} 烷基、苯基或萘基或 $-NHR^7$ (R^7 爲氫、 $-COR^{13}$ (R^{13} 爲氫或 C_{1-6} 烷基) 或 C_{1-6} 烷氧羰基)] 取代之 C_{1-6} 烷基， R^4 爲氫、 C_{1-20} 烷基、 C_{3-8} 環烷基或 C_{3-8} 環烷基 C_{1-3} 烷基， R^5 爲 C_{1-20} 烷基、 C_{3-8} 環烷基或苯基或萘基， R^{12} 爲氫。
3. 如申請專利範圍第 1 項之新穎吡啶啉化合物或其醫藥容許鹽，其式 (I) 中， R^2 爲 $-NHSO_2R^6$ [R^6 爲 C_{1-20} 烷基或 $-NHR^7$ (R^7 爲氫)]， R^4 爲可被羥基取代之 C_{1-20} 烷基、 $-COR^{13}$ (R^{13} 爲氫或 C_{1-6} 烷基)、 C_{3-6} 烯基、 C_{1-6} 烷氧 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 烷硫 C_{1-6} 烷基， R^5 爲 C_{1-20} 烷基， R^{12} 爲氫、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 烷硫 C_{1-6} 烷基。
 4. 如申請專利範圍第 2 項之新穎吡啶啉化合物或其醫藥容許鹽，其式 (I) 中， R^2 爲 $-NHSO_2R^6$ [R^6 爲 C_{1-20} 烷基或 $-NHR^7$ (R^7 爲氫)] 或 $-NHCONH_2$ 。
 5. 如申請專利範圍第 2 項之新穎吡啶啉化合物或其醫藥容許鹽，其式 (I) 中， R^2 或 $-NHCOR^5$ 在吡啶啉之 5 位結合，另一個在吡啶啉之 7 位結合。
 6. 如申請專利範圍第 3 項之新穎吡啶啉化合物或其醫藥容許鹽，其式 (I) 中， R^2 在吡啶啉 5 位結合， $-NHCOR^5$ 在吡啶啉 7 位結合。
 7. 如申請專利範圍第 4 項之新穎吡啶啉化合物或其醫藥容許鹽，其式 (I) 中， R^2 在吡啶啉 5 位結合， $-NHCOR^5$ 在吡啶啉 7 位結合。
 8. 如申請專利範圍第 6 項之新穎吡啶啉化合物或其醫藥容許鹽，其式 (I) 中， R^4 爲 C_{1-6} 烷氧 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 烷硫

C_{1-6} 烷基， R^{12} 為氫或 C_{1-6} 烷基。

9. 如申請專利範圍第 8 項之新穎吡啶啉化合物或其醫藥容許鹽，其式 (I) 中， R^1 及 R^3 為 C_{1-6} 烷基。
10. 如申請專利範圍第 6 項之新穎吡啶啉化合物或其醫藥容許鹽，其式 (I) 中， R^{12} 之吡啶啉 2 位結合。
11. 如申請專利範圍第 10 項之新穎吡啶啉化合物或其醫藥容許鹽，其式 (I) 中， R^4 為 C_{1-20} 烷基， R^{12} 為 C_{1-6} 烷氧 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 烷硫 C_{1-6} 烷基。
12. 如申請專利範圍第 11 項之新穎吡啶啉化合物或其醫藥容許鹽，其式 (I) 中， R^1 及 R^3 為 C_{1-6} 烷基。
13. 如申請專利範圍第 7 項之新穎吡啶啉化合物或其醫藥容許鹽，其式 (I) 中， R^1 及 R^3 為 C_{1-6} 烷基， R^5 為 C_{1-20} 烷基。
14. 如申請專利範圍第 13 項之新穎吡啶啉化合物或其醫藥容許鹽，其式 (I) 中， R^2 為 $-NHSO_2R^6$ [R^6 為 C_{1-20} 烷基]。
15. 如申請專利範圍第 13 項之新穎吡啶啉化合物或其醫藥容許鹽，其式 (I) 中， R^2 為 $-NHSO_2R^6$ [R^6 為 $-NHR^7$ (R^7 為氫)]。
16. 如申請專利範圍第 13 項之新穎吡啶啉化合物或其醫藥容許鹽，其式 (I) 中， R^2 為 $-NHCONH_2$ 。
17. 如申請專利範圍第 2 項之新穎吡啶啉化合物或其醫藥容許鹽，其中式 (I) 化合物為選自如下 (1)~(5) 化合物：
 - (1) N-(5-甲磺醯胺基-4,6-二甲基-1-丙基吡啶啉-7-基)-2,2-二甲基丙醯胺，
 - (2) N-[5-甲磺醯胺基-4,6-二甲基-1-(2-甲基丙基)吡啶啉

-7-基]-2,2-二甲基丙醯胺，

(3)N-(1-丁基-5-甲磺醯胺基-4,6-二甲基吡啶-7-基)-2,2-二甲基丙醯胺，

(4)N-[5-甲磺醯胺基-4,6-二甲基-1-(3-甲基丁基)吡啶-7-基]-2,2-二甲基丙醯胺，

(5)N-(5-甲磺醯胺基-4,6-二甲基-1-戊基吡啶-7-基)-2,2-二甲基丙醯胺。

18. 如申請專利範圍第 2 項之新穎吡啶化合物或其醫藥容許鹽，其中式(I)化合物為選自如下(1)~(2)化合物：

(1)N-(5-甲磺醯胺基-4,6-二甲基-1-辛基吡啶-7-基)-2,2-二甲基丙醯胺，

(2)N-(1-己基-5-甲磺醯胺基-4,6-二甲基吡啶-7-基)-2,2-二甲基丙醯胺。

19. 如申請專利範圍第 2 項之新穎吡啶化合物或其醫藥容許鹽，其中式(I)化合物為選自如下(1)~(2)化合物：

(1)N-(1-乙基-5-甲磺醯胺基-4,6-二甲基吡啶-7-基)-2,2-二甲基丙醯胺，

(2)N-(5-甲磺醯胺基-1,4,6-三甲基吡啶-7-基)-2,2-二甲基丙醯胺。

20. 如申請專利範圍第 2 項之新穎吡啶化合物或其醫藥容許鹽，其中式(I)化合物為選自如下(1)~(6)化合物：

(1)N-(4,6-二甲基-1-辛基-5-甲磺醯胺基吡啶-7-基)-2,2-二甲基丙醯胺，

(2)N-(4,6-二甲基-1-丙基-5-甲磺醯胺基吡啶-7-基)-2,

2-二甲基丙醯胺，

(3)N-(4,6-二甲基-1-戊基-5-胺磺醯胺基吡啶-7-基)-2,

2-二甲基丙醯胺，

(4)N-[4,6-二甲基-1-(2-甲基丙基)-5-胺磺醯胺基吡啶-7-基]-2,2-二甲基丙醯胺，

(5)N-(1-丁基-4,6-二甲基-5-胺磺醯胺基吡啶-7-基)-2,2-二甲基丙醯胺，

(6)N-[4,6-二甲基-1-(3-甲基丁基)-5-胺磺醯胺基吡啶-7-基]-2,2-二甲基丙醯胺。

21. 如申請專利範圍第 2 項之新穎吡啶化合物或其醫藥容許鹽，其中式(I)化合物為選自如下(1)~(7)化合物：

(1)N-(7-甲磺醯胺基-1,4,6-三甲基吡啶-5-基)-2,2-二甲基十一烷醯胺，

(2)N-(7-甲磺醯胺基-4,6-二甲基吡啶-5-基)-2,2-二甲基十一烷醯胺，

(3)N-[7-(2-丙磺醯胺基)-4,6-二甲基吡啶-5-基]-2,2-二甲基十一烷醯胺，

(4)N-[7-(2-丙磺醯胺基)-4,6-二甲基吡啶-5-基]-2,2-二甲基辛醯胺，

(5)N-[4,6-二甲基-7-(對甲苯基)磺醯胺基吡啶-5-基]-2,2-二甲基十一烷醯胺，

(6)N-(4,6-二甲基-7-胺磺醯胺基吡啶-5-基)-2,2-二甲基十一烷醯胺，

(7)N-(4,6-二甲基-7-脲吡啶-5-基)-2,2-二甲基十一烷

醯胺。

22. 如申請專利範圍第 2 項之新穎吡啶啉化合物或其醫藥容許鹽，其中式 (I) 化合物為選自如下 (1)~(5) 化合物：

(1) N-(4,6-二甲基-5-硝基-1-辛基吡啶啉-7-基)-2,2-二甲基丙醯胺，

(2) N-(5-甲磺醯胺甲基-4,6-二甲基-1-辛基吡啶啉-7-基)-2,2-二甲基丙醯胺，

(3) N-(4,6-二甲基-1-辛基-5-脲吡啶啉-7-基)-2,2-二甲基丙醯胺，

(4) N-[5-(N-乙醯胺磺醯胺基)-4,6-二甲基-1-辛基吡啶啉-7-基]-2,2-二甲基丙醯胺，

(5) N-[5-(N-甲氧羰胺磺醯胺基)-4,6-二甲基-1-辛基吡啶啉-7-基]-2,2-二甲基丙醯胺。

23. 如申請專利範圍第 9 至 12 項中任一項之新穎吡啶啉化合物或其醫藥容許鹽，其中式 (I) 中， R^2 為 $-NHSO_2R^6$ (R^6 為 C_{1-20} 烷基)。

24. 如申請專利範圍第 9 至 12 項中任一項之新穎吡啶啉化合物或其醫藥容許鹽，其中式 (I) 中， R^2 為 $-NHSO_2R^6$ [R^6 為 $-NHR^7$ (R^7 為氫)]。

25. 如申請專利範圍第 2 項之新穎吡啶啉化合物或其醫藥容許鹽，其中式 (I) 化合物為選自如下 (1)~(6) 化合物：

(1) N-(1-異丙基-5-甲磺醯胺基-4,6-二甲基吡啶啉-7-基)-2,2-二甲基丙醯胺，

(2) N-[1-(2,2-二甲基丙基)-5-甲磺醯胺基-4,6-二甲基吡

啞啞 -7-基]-2,2-二甲基丙醯胺，

(3)N-(1-環丁基 -5-甲磺醯胺基 -4,6-二甲基啞啞 -7-基)-2,2-二甲基丙醯胺，

(4)N-(1-環戊基 -5-甲磺醯胺基 -4,6-二甲基啞啞 -7-基)-2,2-二甲基丙醯胺，

(5)N-(1-環戊基 -4,6-二甲基 -5-胺磺醯胺基啞啞 -7-基)-2,2-二甲基丙醯胺，

(6)N-(1-環丙基甲基 -5-甲磺醯胺基 -4,6-二甲基啞啞 -7-基)-2,2-二甲基丙醯胺。

26. 如申請專利範圍第 3 項之新穎啞啞化合物或其醫藥容許鹽，其中式 (I) 化合物為 N-[5-甲磺醯胺基 -4,6-二甲基 -1-(3-甲基 -2-丁烯基)啞啞 -7-基]-2,2-二甲基丙醯胺。

27. 如申請專利範圍第 3 項之新穎啞啞化合物或其醫藥容許鹽，其中式 (I) 化合物為選自如下 (1)~(6) 化合物：

(1)N-[1-(2-乙氧乙基) -4,6-二甲基 -5-胺磺醯胺基啞啞 -7-基]-2,2-二甲基丙醯胺，

(2)N-[1-(2-乙氧乙基) -2,4,6-三甲基 -5-胺磺醯胺基啞啞 -7-基]-2,2-二甲基丙醯胺，

(3)N-[1-(2-甲氧乙基) -4,6-二甲基 -5-胺磺醯胺基啞啞 -7-基]-2,2-二甲基丙醯胺，

(4)N-[1-(2-甲氧乙基) -2,4,6-三甲基 -5-胺磺醯胺基啞啞 -7-基]-2,2-二甲基丙醯胺，

(5)N-[1-(2-乙硫乙基) -4,6-二甲基 -5-胺磺醯胺基啞啞 -7-基]-2,2-二甲基丙醯胺鹽酸鹽，

(6)N-[4,6-二甲基-1-(2-甲硫乙基)-5-胺磺醯胺基吡啶啉-7-基]-2,2-二甲基丙醯胺鹽酸鹽。

28. 如申請專利範圍第 3 項之新穎吡啶啉化合物或其醫藥容許鹽，其中式(I)化合物為選自如下(1)~(4)化合物：

(1)N-(2-甲氧甲基-4,6-二甲基-1-丙基-5-胺磺醯胺基吡啶啉-7-基)-2,2-二甲基丙醯胺，

(2)N-(2-乙氧甲基-4,6-二甲基-1-丙基-5-胺磺醯胺基吡啶啉-7-基)-2,2-二甲基丙醯胺，

(3)N-(2-甲硫甲基-4,6-二甲基-1-丙基-5-胺磺醯胺基吡啶啉-7-基)-2,2-二甲基丙醯胺，

(4)N-(2-乙硫甲基-4,6-二甲基-1-丙基-5-胺磺醯胺基吡啶啉-7-基)-2,2-二甲基丙醯胺。

29. 如申請專利範圍第 3 項之新穎吡啶啉化合物或其醫藥容許鹽，其中式(I)化合物為選自如下(1)~(2)化合物：

(1)N-[1-(2-乙氧乙基)-5-甲磺醯胺基-4,6-二甲基吡啶啉-7-基]-2,2-二甲基丙醯胺，

(2)N-[1-(2-甲氧乙基)-5-甲磺醯胺基-4,6-二甲基吡啶啉-7-基]-2,2-二甲基丙醯胺。

30. 一種醯基輔助酶 A 膽固醇醯基轉移酶抑制劑，係含如申請專利範圍第 1~29 項中任一項之新穎吡啶啉化合物或其醫藥容許鹽。

31. 一種脂質過氧化抑制劑，係含如申請專利範圍第 1~29 項中任一項之新穎吡啶啉化合物或其醫藥容許鹽。