

381093

修正
87年12月
完成

申請日期	86.4.16
案號	86104919
類別	C07D403/2, A61K31/95

A4
C4

381093

(以上各欄由本局填註)

發 明 專 利 說 明 書

一、發明 名稱	中 文	作為雌激素劑之2-苯基-1-苄基-吲哚化合物 (87年12月修正)
	英 文	2-phenyl-1-benzyl indole Compounds as Estrogenic Agents
二、發明 人	姓 名	1. 克里斯 P. 米勒 Chris P. Miller 2. 麥可 D. 柯里尼 Michael D. Collini 3. 貝屈 D. 特倫 Bach D. Tran 4. 亞瑟 A. 桑地利 Arthur A. Santilli
	國 籍	1. 美國 2. 美國 3. 美國 4. 美國
三、申請人	住、居所	1. 美國賓州19087史翠弗米道布魯克路72號 2. 美國賓州19018克里福頓海茲戴維斯道251號 3. 美國賓州19063米達西倫戴爾路500號 4. 美國賓州19083哈伯鎮蘇艾倫路1737號
	姓 名 (名稱)	美國家庭產品股份有限公司 American Home Products Corporation
三、申請人	國 籍	美國
	住、居所 (事務所)	美國紐澤西州07940-0874曼迪森5 吉拉德農場
三、申請人	代 表 人 姓 名	依岡 E. 貝格 (Egon E. Berg)

裝 訂 線

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

381093

修正
87年12月
完成

申請日期	86.4.16
案號	86104919
類別	C07D403/2, A61K31/95

(以上各欄由本局填註)

A4
C4

381093

發 明 專 利 說 明 書

新 型

一、發明 名稱	中 文	作為雌激素劑之2-苯基-1-苄基-吲哚化合物 (87年12月修正)
	英 文	2-phenyl-1-benzyl indole Compounds as Estrogenic Agents
二、發明 人	姓 名	1. 克里斯 P. 米勒 Chris P. Miller 2. 麥可 D. 柯里尼 Michael D. Collini 3. 貝屈 D. 特倫 Bach D. Tran 4. 亞瑟 A. 桑地利 Arthur A. Santilli
	國 籍	1. 美國 2. 美國 3. 美國 4. 美國
住、居所	住、居所	1. 美國賓州19087史翠弗米道布魯克路72號 2. 美國賓州19018克里福頓海茲戴維斯道251號 3. 美國賓州19063米達西倫戴爾路500號 4. 美國賓州19083哈伯鎮蘇艾倫路1737號
	代 表 人 姓 名	依岡 E. 貝格 (Egon E. Berg)
三、申請人	姓 名 (名稱)	美國家庭產品股份有限公司 American Home Products Corporation
	國 籍	美國
住、居所 (事務所)	住、居所 (事務所)	美國紐澤西州07940-0874曼迪森5 吉拉德農場
	代 表 人 姓 名	依岡 E. 貝格 (Egon E. Berg)

裝 訂 線

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

(由本局填寫)

承辦人代碼：
大類：
IPC分類：

A6
B6

本案已向：

美 國 (地區) 申請專利，申請日期： 案號： 有 無主張優先權
 1996年4月19日 08/633,974 (主張優先權)

有關微生物已寄存於： 寄存日期： 寄存號碼：

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

裝 訂 線

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明(87)

吲哚

製造此化合物之反應類似於該製造編號 147 者。

Oil; $^1\text{H NMR}$ (DMSO) 7.50 - 7.29 (m, 11 H), 7.17 (d, 1 H, $J = 8.4\text{Hz}$), 7.05 (d, 1 H, $J = 2.4\text{Hz}$), 7.02 (d, 1H, $J = 2.4\text{Hz}$), 6.93 - 6.85 (m, 2 H), 6.75 - 6.65 (m, 4H), 5.14 (s, 2H), 5.13 (s, 2H), 5.07 (m, 2 H), 3.92 (t, 2 H, $J = 5.9\text{Hz}$), 2.55 (t, 2H, $J = 5.9\text{Hz}$), 2.42 - 2.29 (m, 4 H), 1.94 (s, 3H), 1.44 - 1.40 (m, 4 H), 1.38 - 1.34 (m, 2H).

實施例編號 133 3-氯-2-(4-羥基-苯基)-1-[4-(2-吡咯啶-1-基-乙氧基)-苄基]-1H-吲哚-5-醇(HCl)

如實施例編號 134 所合成。

Mp = 233-235°C; $^1\text{H NMR}$ (DMSO) 10.50 (s, 1 H), 9.88 (s, 1 H), 9.01 (s, 1 H), 7.30 - 7.20 (m, 3 H), 6.90 - 6.80 (m, 7 H), 6.68 (dd, 1 H, $J = 2.4, 8.8\text{ Hz}$), 5.20 (s, 2 H), 4.22 (t, 2 H, $J = 4.8\text{ Hz}$), 3.47 (t, 2 H, $J = 4.8\text{ Hz}$), 3.10 (bm, 4 H), 1.90 (s, 4 H); IR (KBr) 3400, 1625, 1475, 825 cm^{-1} ; MS eI m/z 462 (M+);

$\text{C}_{27}\text{H}_{27}\text{ClN}_2\text{O}_3 + 1\text{HCl} + .75\text{H}_2\text{O}$ 之 CHN 計算值。

實施例編號 134 除去苯酯以產生 3-氯-2-(4-羥基-苯基)-1-[4-(2-六氫吡啶-1-基-乙氧基)-苄基]-1H-吲哚-5-醇(HCl)

類似於概述於方法 7 之 3-甲基吲哚之步驟概要除去苯基醚。此化合物然後如前述方法 8 所述轉變成鹽酸鹽；

Mp = 207 - 209°C ; $^1\text{H NMR}$ (DMSO) 10.10

(bs, 1 H), 9.86 (s, 1H), 9.07 (s, 1 H), 7.26 (d, 2 H, $J = 8.6\text{ Hz}$), 7.22 (d, 1 H, $J = 8.8\text{ Hz}$), 6.87 (d, 2 H, $J = 8.6\text{Hz}$), 6.81 - 6.78 (m, 5 H), 6.65 (dd, 1 H, $J = 8.8\text{ Hz}$, $J = 2.2\text{ Hz}$), 5.20 (s, 2 H), 4.27 (t, 2H, $J = 5.0\text{Hz}$), 3.44 - 3.37 (m, 4 H), 3.00 - 2.85 (m, 2 H), 1.81-1.60 (m, 5H), 1.41 - 1.26 (m, 1 H); IR (KBr) 3350, 1470

五、發明說明(1)

本發明係有關新穎 2-苯基-1-[4-(2-胺乙氧基)-苄基]吡啶化合物，其係作為雌激素，以及和利用該等化合物之藥學組合物治療方法。

發明背景

使用激素替代療法預防停經後婦女之骨質流失已有許多前例可循。一般雌激素補充之治療係使用含分離自天然來源之雌酮，雌三醇，乙炔基二醇或共軛雌激素配方 (Premarin 得自惠氏藥廠)。在某些病人中，由於雌激素對於子宮組織之增生效果沒有對抗力量 (雌激素未合併使用黃體素) 故禁忌此種療法。增生伴隨著子宮內膜異位及 / 或子宮內膜癌之風險增高。未經對抗之雌激素對乳房組織的影響不清楚，但也令人擔憂。需要雌激素維持骨質彈性，同時減少對子宮及乳房之增生作用的需求明顯。某些非類固醇抗雌激素曾顯示可用於卵巢切除大鼠模式及人類臨床試驗維持骨質。例如塔摩思芬 (Tamoxifen 由 Zeneca 製藥，德拉威州，威明頓，以 Novadex[®] 品牌販賣之塔摩思芬檸檬酸鹽) 為用於乳癌之緩解治療及用於人體對骨質產生雌激素作用劑類似的效果。但對子宮亦為部份作用劑，故也造成憂慮。瑞羅思芬 (Raloxifen)，苯駢噻吩抗雌激素，曾顯示用於卵巢切除大鼠刺激子宮生長程度比塔摩思芬更低，同時可維持保護骨質能力。組織選擇性雌激素之適當綜覽參見論文：Tissue-Selective Actions Of Estrogen Analogs", Bone Vol.17, No. 4, 1995年10月, 181S-190S。

五、發明說明(2)

使用吲哚做為雌激素拮抗劑已報告於 Von Angerer, 化學摘要 (Chemical Abstracts), 第 99 卷, 第 7 號 (1983), 摘要編號 5388u。亦參見, J. Med. Chem. 1990, 33, 2635-2640; J. Med. Chem. 1987, 30, 131-136。亦參見 Ger. Offen., DE 3821148 A1 891228 和 WO 96/03375。該等先前技術化合物與本發明化合物共有一些結構相似性, 但官能不同。對於包含鹼性胺之化合物, 沒有苯基做為側鏈。該等化合物之被報告的數據指出: 其具有比本發明化合物弱之對雌激素受體的結合且所報告之包括鹼性側鏈之化合物顯示顯示大鼠子宮之子宮治療效果。WO 96/03375 號中所列之化合物家族之一個化合物具有苯基, 但不具有鹼性側鏈。該等化合物之多數落於最佳特徵為 "純抗雌激素" 之化合物的類別。多數目前所描述之化合物, 由於它們特定的側鏈, 於子宮作為純抗雌激素, 於骨骼及心與血管系統顯示強的動情作用。本文所述之相關之先前技藝的化合物沒有被證明有該作用。

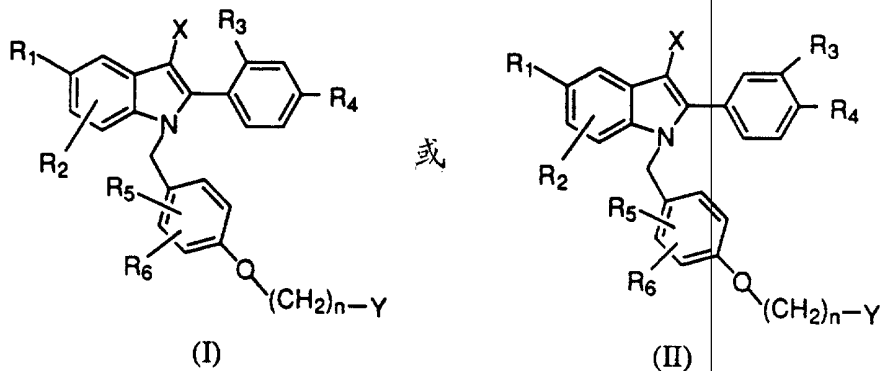
WO A 95 17383 (Kar Bio AB) 敘述具長直鏈之吲哚抗雌激素。另一相關之專利 WO A 93 10741 描述具有合併其他側鏈的 5-羥基吲哚。WO 93/23374 (日本 Otsuka, 製藥) 描述不同於本發明之結構的化合物, 下文式 I 和 II 中之 R₉ 定義為硫烷基及參考資料沒有揭示該具有與本發明所提供者相同結構之得自吲哚之具側鏈化合物, 其中側鏈要求與本文所述相似, 該等化合物為醯胺; 於本發明中沒有申請醯基化吲哚。

五、發明說明()

發明之說明

式(I)及(II)所示之一般結構類型之2-苯基吲哚為用於治療雌激素缺乏之相關疾病的雌激素作用劑/拮抗劑。本發明化合物顯示對雌激素受體之強結合。於活體外分析中，包括石川鹼性磷酸酶分析及ERE轉染分析，顯示該等化合物為極少具有固有雌激素特性的抗雌激素，且其已證明可完全拮抗 17β -雌二醇之作用，同時，在大鼠子宮分析單獨劑量時顯示很少或沒有子宮刺激作用。此外，該等化合物有一些在卵巢切除之大鼠中可抑制骨質流失而顯示很少或沒有子宮刺激作用。該等化合物一般在卵巢切除之動物亦減少重量增加以及減少總膽固醇含量。

本發明包括式I或II之化合物：



其中：

R₁ 係選自 H、OH 或 C₁-C₁₂ 酯(直鏈或支鏈)或其 C₁-C₁₂ (直鏈或支鏈或環)烷醚、或鹵素；或包括三氟甲基醚及三氟甲基醚之 C₁-C₄ 鹵化醚；

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(4)

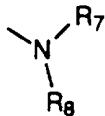
R_2, R_3, R_4, R_5 及 R_6 分別選自 H, OH 或 $C_1 - C_{12}$ 酯 (直鏈或支鏈) 或其 $C_1 - C_{12}$ (直鏈或支鏈或環) 烷醚、鹵素、或包括三氟甲基醚及三氯甲基醚之 $C_1 - C_4$ 鹵化醚、氰基、 $C_1 - C_6$ 烷基 (直鏈或支鏈)、或三氟甲基, 但條件為, 當 R_1 為 H 時, R_2 不為 OH;

X 係選自 H、 $C_1 - C_6$ 烷基、氰基、硝基、三氟甲基、鹵素;

n 為 2 或 3;

Y 係選自:

a) 該部份



其中 R_7 及 R_8 分別選自 H、 $C_1 - C_6$ 烷基、或視需要經 CN、 $C_1 - C_6$ 烷基 (直鏈或支鏈)、鹵素、-OH、-CF₃、-OCF₃ 取代之苯基;

b) 一種五員飽和、不飽和或部分飽和之雜環, 其係包含至多二個選自包括 -O-、-NH-、-N($C_1 - C_4$ 烷基)-、-N=、及 -S(O)_m- 之雜原子, 其中 m 為 0-2 之整數, 視需要地以 1-3 個分別選自包括氫、羥基、鹵素、 $C_1 - C_4$ 烷基、三鹵甲基、 $C_1 - C_4$ 烷氧基、三鹵甲氧基、 $C_1 - C_4$ 醯氧基、 $C_1 - C_4$ 烷硫基、 $C_1 - C_4$ 烷亞磺醯基、 $C_1 - C_4$ 烷磺醯基、羥基 ($C_1 - C_4$) 烷基、-CO₂H-、-CN-、CONHR₁-、-NH₂-、 $C_1 - C_4$ 烷胺基、二 ($C_1 - C_4$) 烷胺基、

五、發明說明(5)

-NHSO₂R₁-、-NHCOR₁-、-NO₂-及視需要經1-3個(C₁-C₄)烷基取代之苯基之取代基取代；或

c)一種六員飽和、不飽和或部分飽和之雜環，其係包含至多二個選自包括-O-、-NH-、-N(C₁-C₄烷基)-、-N=、及-S(O)_m-之雜原子，其中m為0-2之整數，視需要地以1-3個分別選自包括氫、羥基、鹵素、C₁-C₄烷基、三鹵甲基、C₁-C₄烷氧基、三鹵甲氧基、C₁-C₄醯氧基、C₁-C₄烷硫基、C₁-C₄烷亞磺醯基、C₁-C₄烷磺醯基、羥基(C₁-C₄)烷基、-CO₂H-、-CN-、-CONHR₁-、-NH₂-、C₁-C₄烷胺基、二(C₁-C₄)烷胺基、-NHSO₂R₁-、-NHCOR₁-、-NO₂-及視需要經1-3個(C₁-C₄)烷基取代之苯基之取代基取代；或

d)一種七員飽和、不飽和或部分飽和之雜環，其係包含至多二個選自包括-O-、-NH-、-N(C₁-C₄烷基)-、-N=、及-S(O)_m-之雜原子，其中m為0-2之整數，視需要地以1-3個分別選自包括氫、羥基、鹵素、C₁-C₄烷基、三鹵甲基、C₁-C₄烷氧基、三鹵甲氧基、C₁-C₄醯氧基、C₁-C₄烷硫基、C₁-C₄烷亞磺醯基、C₁-C₄烷磺醯基、羥基(C₁-C₄)烷基、-CO₂H-、-CN-、-CONHR₁-、-NH₂-、C₁-C₄烷胺基、二(C₁-C₄)烷胺基、-NHSO₂R₁-、-NHCOR₁-、-NO₂-及視需要經1-3個(C₁-C₄)烷基取代之苯基之取代基取代；或

e)一種包含6-12個碳原子之架橋或稠合之雙環雜環，其係包含至多二個選自包括-O-、-NH-、-N(C₁-C₄烷

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (b)

基)-、-N=、及-S(O)_m-之雜原子，其中m為0-2之整數，視需要地以1-3個分別選自包括氫、羥基、鹵素、C₁-C₄烷基、三鹵甲基、C₁-C₄烷氧基、三鹵甲氧基、C₁-C₄醯氧基、C₁-C₄烷硫基、C₁-C₄烷亞磺醯基、C₁-C₄烷磺醯基、羥基(C₁-C₄)烷基、-CO₂H-、-CN-、-CONHR₁-、-NH₂-、C₁-C₄烷胺基，二(C₁-C₄)烷胺基、-NHSO₂R₁-、-NHCOR₁-、-NO₂-及視需要經1-3個(C₁-C₄)烷基取代之苯基之取代基取代；及其藥學上可接受鹽。

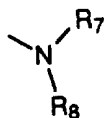
本發明之更佳化合物為該等具有上述一般結構 I 或 II 者，其中：

R₁ 係選自 H、OH 或 C₁-C₁₂ 酯或其烷醚、鹵素；

R₂，R₃，R₄，R₅ 及 R₆ 分別選自 H、OH 或 C₁-C₁₂ 酯或其烷醚、鹵素、氰基、C₁-C₆ 烷基，或三鹵甲基，較佳為三氟甲基，但條件為，當 R₁ 為 H 時，R₂ 不為 OH；

X 係選自 H、C₁-C₆ 烷基，氰基，硝基，三氟甲基，鹵素；

Y 為該部份：



其中 R₇ 及 R₈ 分別選自 H、C₁-C₆ 烷基，或與 -(CH₂)_p 合併，其中 p 為 2 至 6 之整數，以致形成一環，該環視需要地以至多 3 個選自包括氫、羥基、鹵素、C₁-C₄

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

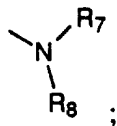
絲

五、發明說明(7)

烷基，三鹵甲基， $C_1 - C_4$ 烷氧基，三鹵甲氧基， $C_1 - C_4$ 烷硫基， $C_1 - C_4$ 烷磺醯基， $C_1 - C_4$ 烷亞磺醯基，羥基 ($C_1 - C_4$) 烷基， $-CO_2H$ ， $-CN$ ， $-CONH(C_1 - C_4)$ ， $-NH_3$ ， $C_1 - C_4$ 烷胺基， $C_1 - C_4$ 二烷胺基， $-NHSO_2(C_1 - C_4)$ ， $-NHCO(C_1 - C_4)$ ，及 $-NO_3$ ，取代基取代；及其藥學上可接受鹽。

如前所述， R_7 和 R_8 一起形成之環可包括(但非限制於)氮丙啶，吡丁啶，吡咯啶，六氫吡啶，六亞甲基胺環或七亞甲基胺環。

本發明之最佳化合物為該等具有上述一般結構 I 或 II 者，其中 R_1 為 OH ； $R_2 - R_6$ 如上所定義； X 係選自 Cl ， NO_2 ， CN ， CF_3 或 CH_3 之基；及 Y 為該部份：



及 R_7 及 R_8 共同為 $-(CH_2)_r-$ ，其中 r 為 4 至 6 之整數，以形成一環，其視需要經至多三個選自包括氫，羥基，鹵素， $C_1 - C_4$ 烷基，三鹵甲基， $C_1 - C_4$ 烷氧基，三鹵甲氧基， $C_1 - C_4$ 烷硫基， $C_1 - C_4$ 烷磺醯基， $C_1 - C_4$ 烷亞磺醯基，羥基 ($C_1 - C_4$) 烷基， $-CO_2H$ ， $-CN$ ， $-CONH(C_1 - C_4)$ 烷基， $-NH_3$ ， $C_1 - C_4$ 烷胺基，二 ($C_1 - C_4$) 烷胺基， $-NHSO_2(C_1 - C_4)$ 烷基， $-NHCO(C_1 - C_4)$ 烷基，及 $-NO_2$ 之取代基取代；及其藥學組成物。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

號

五、發明說明(8)

於本發明之另一具體實施例中，其中 R_7 和 R_8 一起呈 $-(CH_2)_p-$ ，其中 p 為 2 至 6 之整數，較佳為 4 至 6，如此所形成環視需要經 1-3 個選自包含 $C_1 - C_3$ 烷基，三氟甲基、鹵素、氫、苯基、硝基、 $-CN$ 之基的取代基取代。

本發明包括酚基之硫酸鹽、胺基磺酸鹽、硫酸酯、硫酸鹽可藉由自由酚化合物與和胺(例如吡啶，三甲胺，三乙胺等)複合之三氧化硫反應而迅速製得。胺基磺酸鹽可藉由在適當鹼例如吡啶存在下以所要的胺基或烷胺基或二烷基胺基胺磺醯基氯化物處理而製得。硫酸酯可藉由自由酚與所要的烷磺醯基氯化物於適合鹼存在下反應而製得。再者，本發明包括含於酚之磷酸鹽以二烷基磷酸鹽之化合物。磷酸鹽可藉由酚與適當氣磷酸鹽反應而製得。二烷基磷酸鹽可水解產生自由磷酸鹽，亦可申請亞磷酸鹽，其中酚與所要的二烷基磷氯化物反應以產生所要的酚之二烷基磷酸鹽。

本發明包括從與無機酸或有機酸之加成反應而形成之可接受鹽形式。可使用無機酸例如氫氯酸，氫溴酸，氫碘酸，硫酸，磷酸，硝酸，以及有機酸例如乙酸，丙酸，檸檬酸，順丁烯二酸，蘋果酸，酒石酸，酞酸，丁二酸，甲烷磺酸，甲苯磺酸，萘磺酸，樟腦磺酸，苯磺酸。已知具有鹼性氮之化合物可與許多不同酸(質子酸和非質子酸二者)複合，且其通常較佳本發明之化合物以酸加成鹽形式授予。再者，本發明包括化合物之四級

五、發明說明(9)

銨鹽。該等可藉由側鏈之親核性胺與適合反應烷化劑例如鹵化烷基或鹵化苄基反應而製得。

方法

本發明之化合物可根據以下流程圖1合成。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

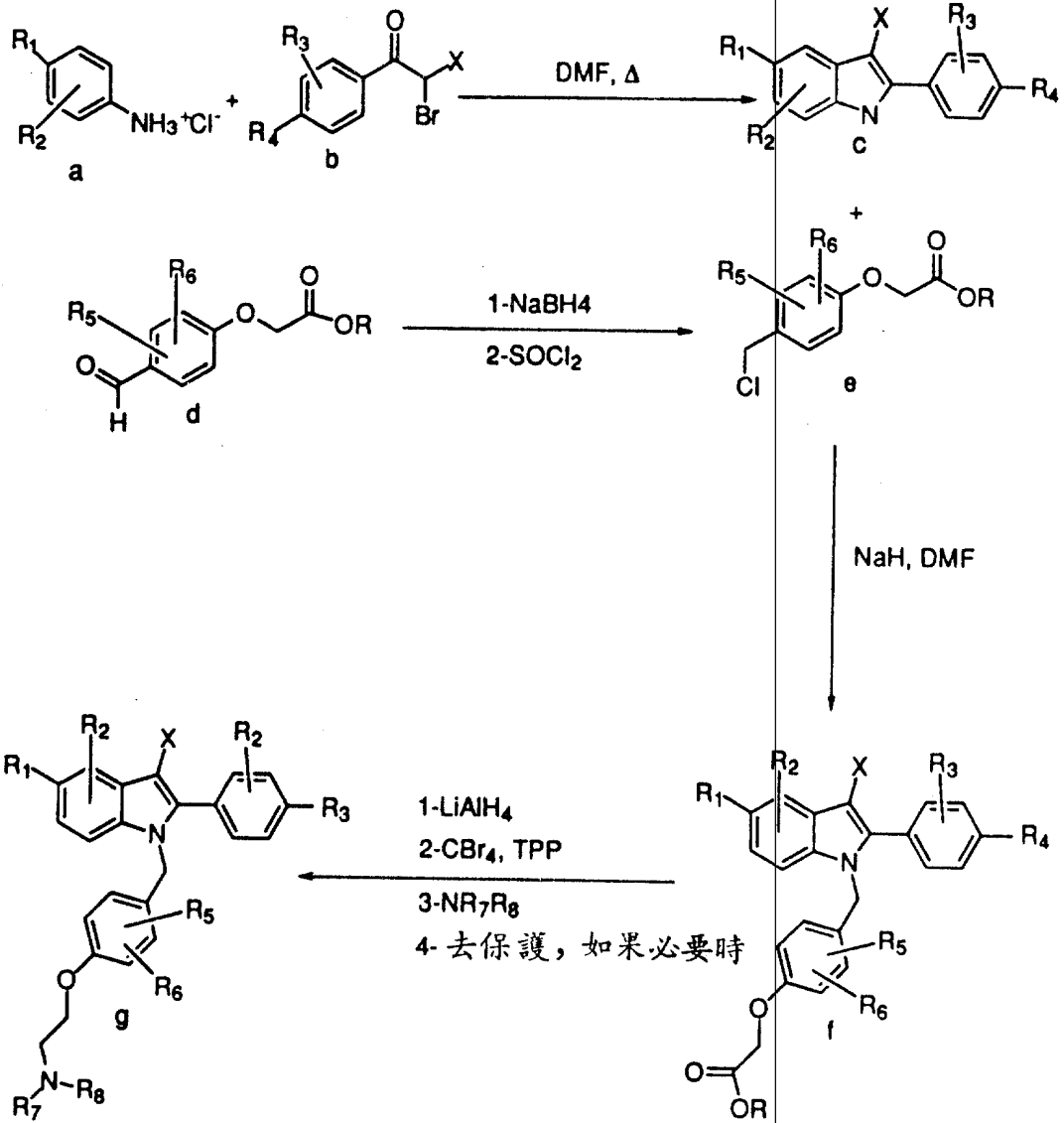
裝

訂

線

五、發明說明(10)

流程圖 1



(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

號

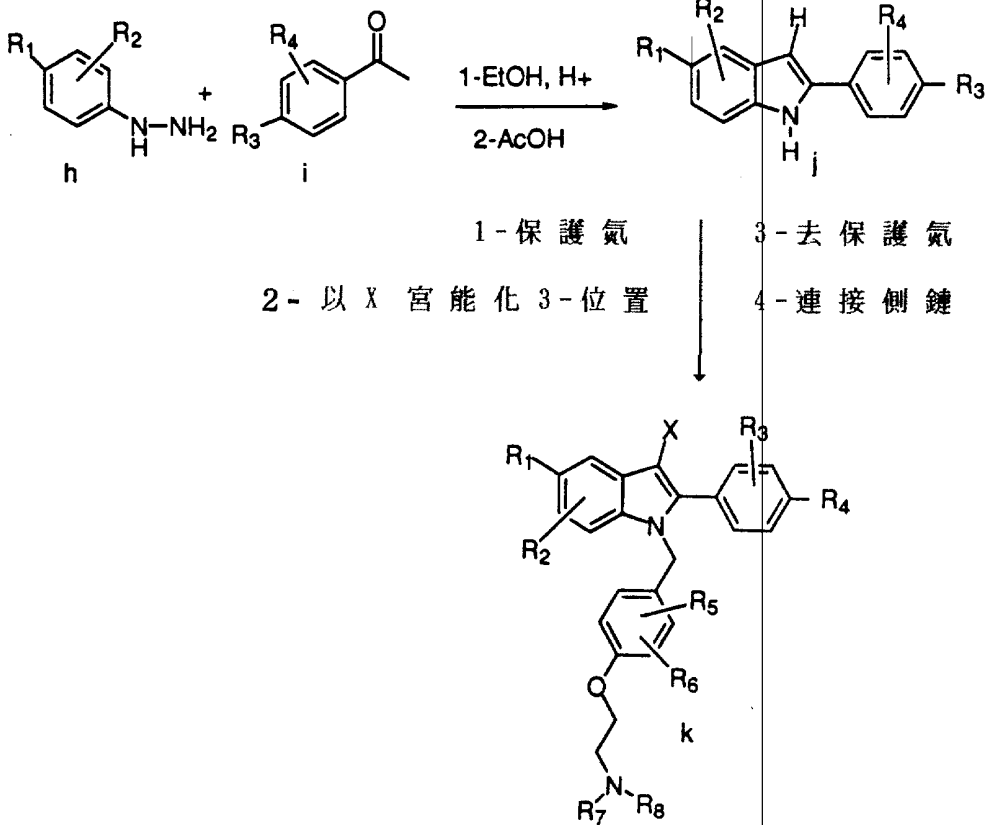
五、發明說明 (〇)

起始吡啶合成係藉由加熱適當經取代之 α -溴酮 (b) 與所要之一起加熱於 DMF 中以形成吡啶 (c)。然後產物以氯化苄基 (e) 烷基化以產生經取代之吡啶 (f)。氯化苄基 (e) 可如所示之 2 步驟從醛 (d) 迅速製得。產物 (g) 可藉由酯之還原作用從 (f) 醇轉化成溴，在適當溶劑如 THF 或 DMF 中以所要胺取代溴，及最後若需要的話去保護製得。當 R_1 或 R_2 或二者以酚保護時，去保護是需要的。較佳保護基為苄基，其可以數種習知方法 (特別是氫解) 方便地除去。

至於具 $X = H$, 鹵素, 三氟甲基, 氰基, 硝基之化合物的合成, 一種如流程圖 2 所示之可選擇合成為較佳的。於 3-位置之鹵素的形成可容易以如 N-氯丁二醯胺, N-溴丁二醯胺或 N-碘丁二醯胺之試劑容易地完成。所得之 3-碘吡啶化合物可作為 3-三氟甲基化合物之先質, 藉由一偶合反應利用鈹催化劑及雙三氟甲基汞 (II)。於 3-位置具氰基之化合物可藉由親核性氰化作用或可選擇之 3-位置可甲醯化 (例如以甲醯亞胺鹽 (formyl iminium salt) 然後甲醯基轉變成肟及隨後去氫成腈。或者, 3-氰基化合物可藉由 3-未經取代之吡啶與氯磺醯基異氰酸酯接著三乙胺反應而合成。3-位置為硝基之化合物可藉由以亞硝酸鈉和乙酸處理吡啶而製得。任一諳熟該技藝之人士了解, 該等路徑並不限制且亦可利用其他路徑。

五、發明說明 (12)

流程圖 2



經選擇之代表性實施例的合成提供於下列流程圖中：

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

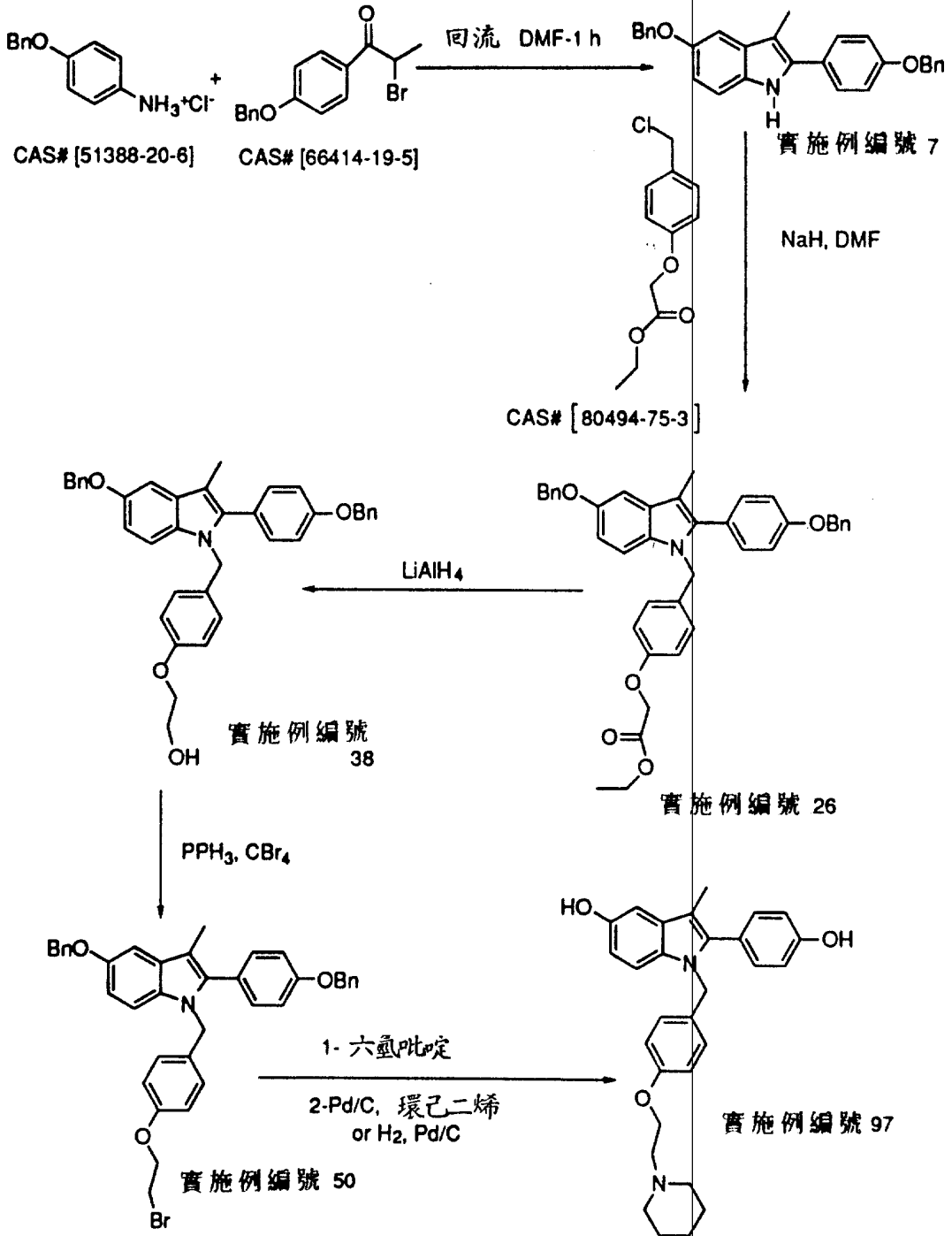
裝

訂

綑

五、發明說明 (13)

流程圖 3



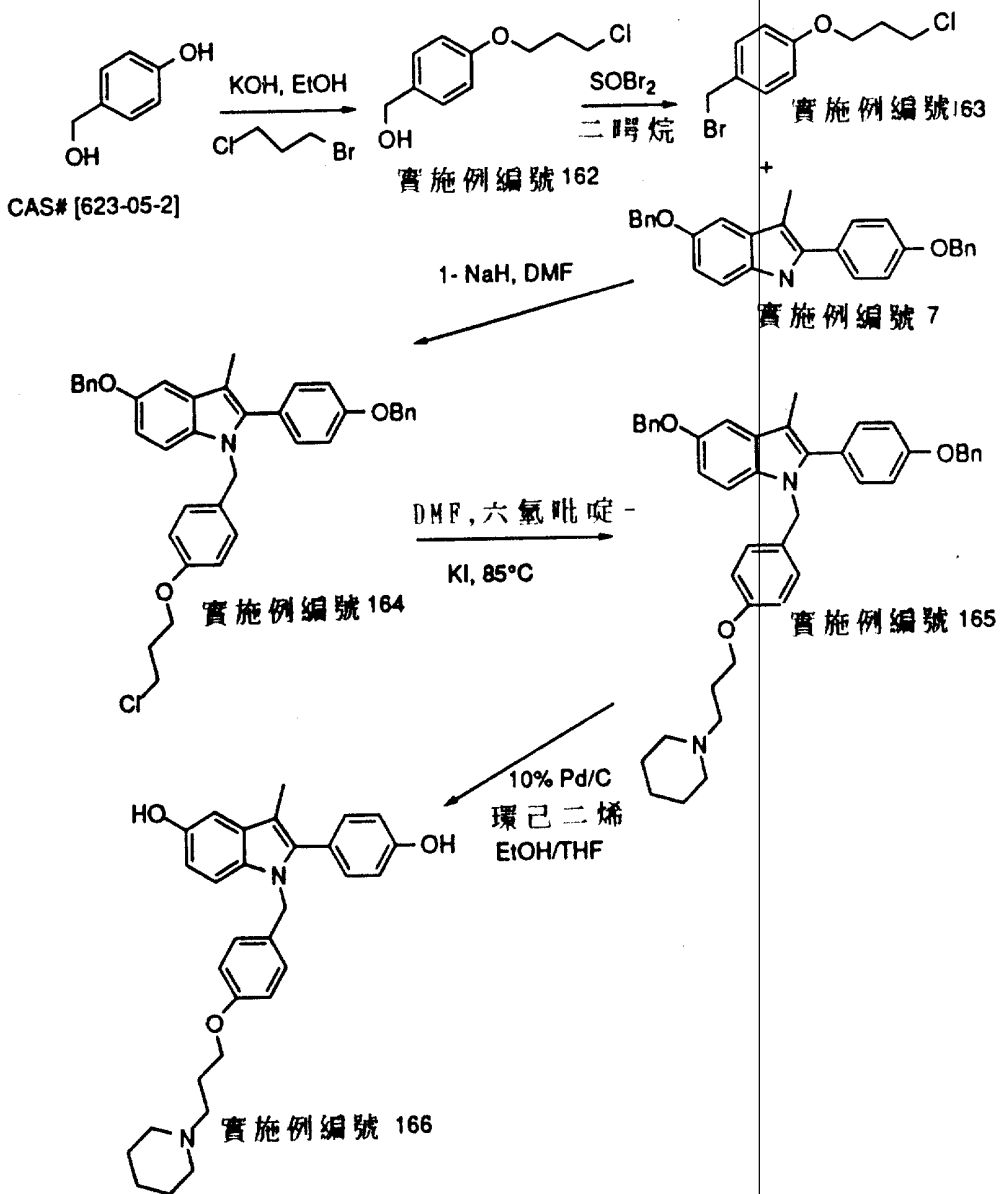
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝
訂
線

五、發明說明 (14)

具介於羥和鹼性胺之間的 3-碳鏈 (實施例編號 166) 之類似物的合成可如流程圖 4 中所示完成。

流程圖 4



(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

表

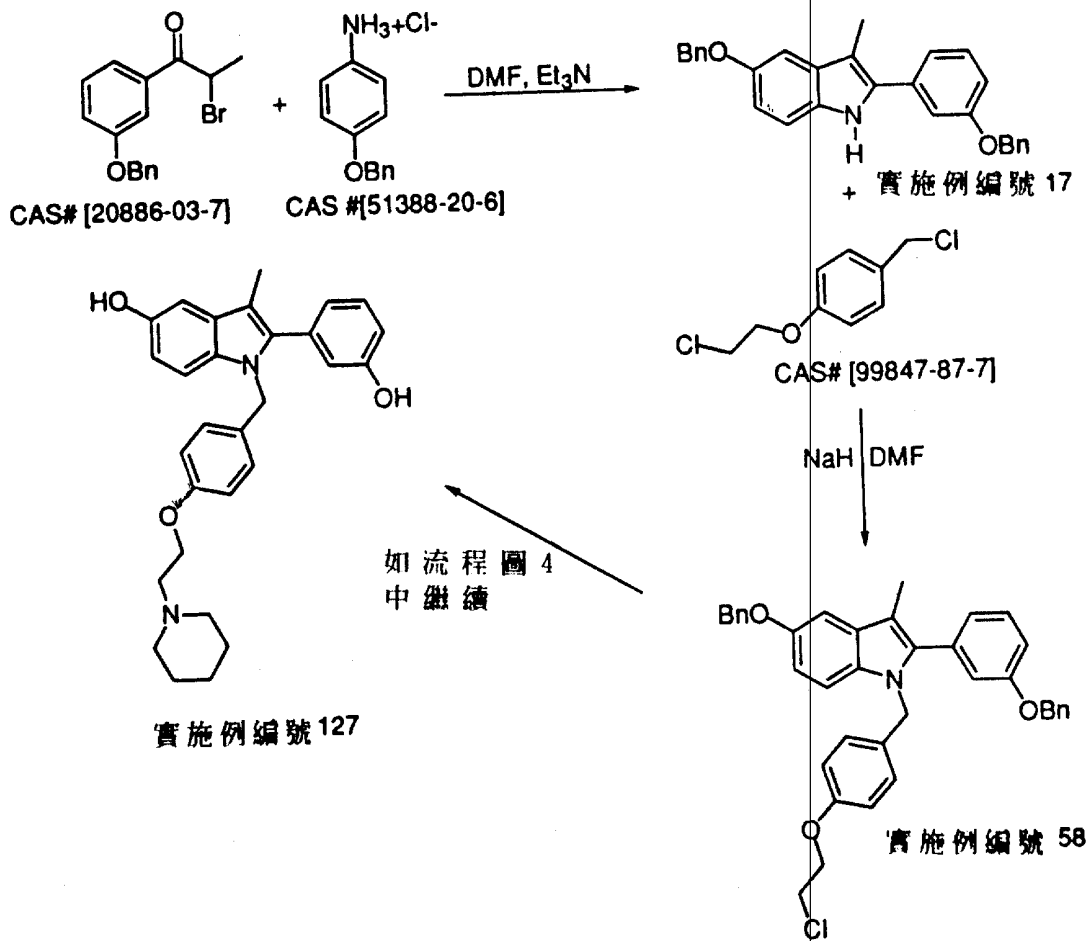
訂

線

五、發明說明 (15)

流程圖 4 中所示合成步驟可使用於類似於流程圖 3 中之實施例編號 97 之具 2 個碳鏈之化合物。此示於用於實施例編號 127 之流程圖 49。

流程圖 4 a



於吡啶之 3-位置具有可選擇之取代基 (CN, Cl) 之吡啶的合成二者利用 3-未經取代吡啶編號 141 作為前質。吡啶係藉由費雪 (Fisher) 法，利用衍生自 4-苄氧基苯乙酮 CAS 編號 [54696-05-8] 和 4-苄氧基苯基吡 CAS 編號 [51145-58-5] 之縮合作用之脞。脞編號 140 然後於乙酸中使用

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

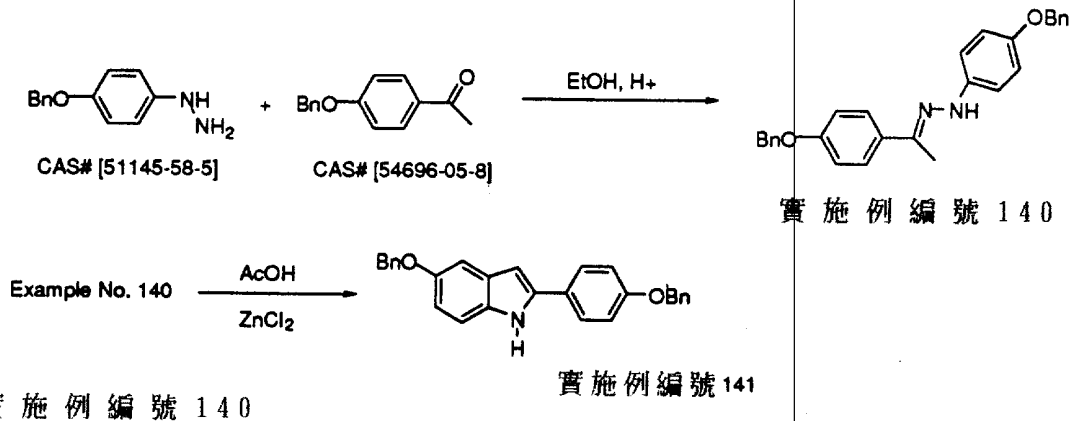
訂

號

五、發明說明 (16)

氯化鋅環以產生所要之吡啶編號 141。此合成可參見流
程圖 5。

流程圖 5



3-氯吡啶化合物之合成證明實施例編號 134，如下列
流程圖 6 所示。得自流程圖 5 之吡啶編號 141 係使用 N-
氯丁二醯胺氯化。如此所得之 3-氯吡啶編號 142 在流程
圖 3 所示最後產物之相似形態。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

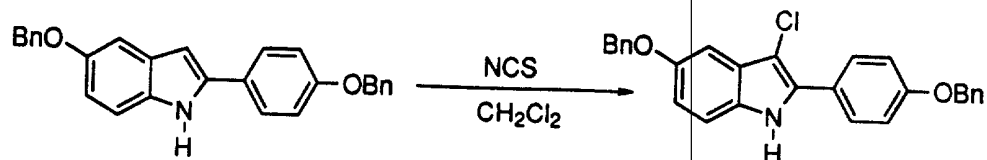
裝

訂

發

五、發明說明 (17)

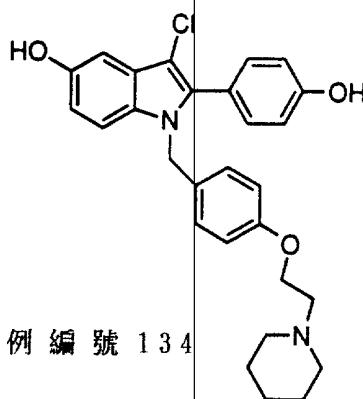
流程圖 6



實施例編號 141

實施例編號 142

與流程圖 3
相同步驟



實施例編號 134

3-氯基類似物係從先質吲哚編號 141 如第 7 圖所示製得。先質吲哚編號 141 與氯磺醯基異氰酸酯之反應接著加入三乙胺產生 3-氯基吲哚編號 155。側鏈藉由使用亞硫醯溴於 THF 將 CAS 編號 [111728-87-1] 之苄基醇轉化成溴化苄基編號 156 而製得。藉由使用氫化鈉於 DMF 中以側鏈烷基化吲哚以產生中間物編號 157。於流程圖 4 之類似型式所示此可得到最後產物編號 138。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

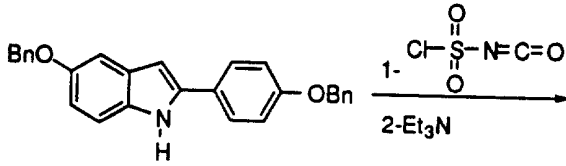
裝

訂

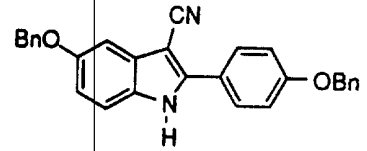
號

五、發明說明 (18)

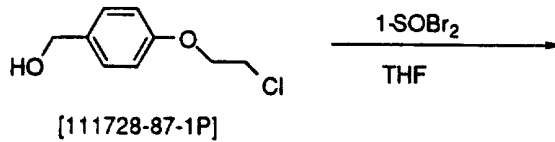
實施例編號 7



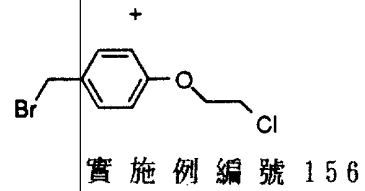
實施例編號 141



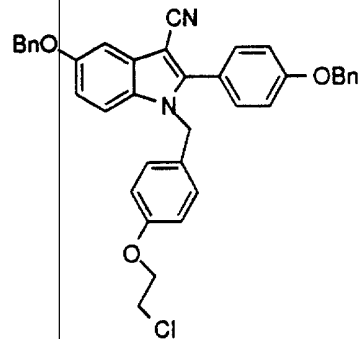
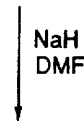
實施例編號 155



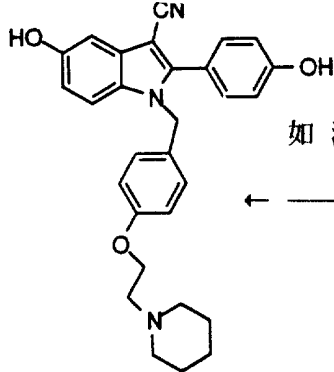
[111728-87-1P]



實施例編號 156



實施例編號 157



實施例編號 138

如流程圖 4 完成

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

號

本發明之化合物為選擇性雌激素作用劑且對雌激素受體顯現高親和性。然而不像有些雌激素，許多該等化合物不會造成子宮重量的增加。該等化合物子宮中是抗雌激素的且可完全拮抗雌激素在子宮組織中之營養效果。

五、發明說明(19)

由於該等化合物之組織選擇性，其可用於治療或預防哺乳類之因雌激素缺乏(在某些組織如骨或心與血管中)或有關之疾病狀態或症候群。其亦可使用於治療由子宮內膜異位或以子宮內膜異位組織的增生，異常發展作用或生長的方法中。

本發明化合物藉由降低膽固醇之類似雌激素作用劑之能力及可預防骨質流失。該等化合物可用於治療許多由雌激素效果及雌激素過量或缺乏所造成之病，包括骨疏鬆病，前列腺肥大，不孕症，乳癌，子宮內膜癌，心臟血管疾病，避孕，阿茲海默氏病及黑素瘤。此外該等化合物可用於更年期後婦女或其他必須補充雌激素之雌激素缺乏狀態做為激素替代療法。

本發明化合物亦可用於骨質流失之治療和預防中，骨質流失可能由個體新骨組織的生成及老舊組織的吸收間不平衡引起，而導至骨質流失。此種骨質排空導致某些個體，特別是停經後婦女，接受卵巢切除婦女，正在接受或曾經接受長的時間皮質類固醇治療者，性腺發育不良者，及庫興氏症候群者。對於骨質替代有特別需求之患者也可使用本發明之化合物，包括骨折，骨結構缺陷，以及接受骨相關手術及／或植入膺複物。除前述問題之外，該等化合物可用於治療骨疏鬆病，巴吉特氏病，骨軟化，骨質耗損，子宮內膜癌，多發性骨腫瘤及其他形式對骨組織具有有害影響的癌形式。此處列舉的疾病治法包括對需此治療之個體投予醫藥有效量之一種或多

五、發明說明 (70)

種本發明化合物或其藥學上可接受鹽。本發明也包含醫藥組成物，包括一種或多種本發明化合物及／或其醫藥上可接受鹽連同一種或多種醫學上可接受載劑，賦形劑等。

應了解的是該等化合物之劑量、服法用量將隨疾病及接受治療的個體而異，且由醫師判斷決定。較佳以低劑量投予一種或多種本文所述化合物。然後增加劑量至獲得所需效果為止。

該等化合物之有效投予可以約 0.1 毫克／天至約 1,000 毫克／日之劑量給予。較佳，投予將於約 10 毫克／天至約 600 毫克／天，更佳為約 50 毫克到 600 毫克／天，於單一劑量或二個或以上之分別劑量。該劑量可以直接使用活性化合物至接受者血流中之任何方式投予，包括口服，經植入，非經腸道（包括，肌肉，腹膜內和皮下注射）、直腸，陰道，及經皮。為所揭示之目的，了解的是經皮投予包括所有投予模過身體表面及包括上皮和黏膜組織之身體路徑的內襯。該投予可使用本發明化合物，或其藥學上可接受鹽以乳液、乳膏，泡沫，扁囊，懸浮液，溶液及栓劑（直腸或陰道）進行。

含本發明活性化合物之口服配方可包括任何習知使用的型式，包括錠劑，膠囊，類的型式，糖錠，片劑及口服液體。膠囊可包含活性成分與惰性載體／或稀釋劑例如藥學上可接受澱粉（例如玉米、馬鈴薯或木薯澱粉），蔗糖，人工甜味劑，粉狀纖維素，例如結晶和微晶纖維

五、發明說明 (21)

素，麵粉，明膠，膠，等等。有效之錠劑配方可以習知壓縮，濕式製粒或乾式製粒方法製造及利用藥學上接受稀釋劑，黏合劑，潤滑劑，崩散劑，懸浮或安定劑，包括但不限制於，硬脂酸鎂，硬脂酸，滑石，月桂基硫酸鈉，微晶纖維素，羧甲基纖維素鈣，聚乙烯吡咯啉酮，明膠，海藻酸，阿拉伯膠，三仙膠，檸檬酸鈉，複合矽酸鹽，碳酸鈣，甘胺酸，糊精，蔗糖，花楸醇，磷酸二鈣，硫酸鈣，乳糖，高嶺土，甘露醇，氯化鈉，滑石，乾澱粉，糖粉。於此口服配方可利用標準延遲或時間釋放配方以改變活性化合物之吸收。栓劑配方可從傳統物質，包括可可脂，有或沒有添加臘以改變栓劑熔點，及甘油。亦可使用水溶性栓劑基，例如各種分子量之聚乙二醇。

Aldrich Sure Seal™ 溶劑，無水沒有進一步純化，可做為本文所述反應中及可從Aldrich化學公司。所有反應進行於氮大氣壓下。使用230-400目矽凝膠(莫克等級60, Aldrich化學公司)完成色層分析。使用得自EM Science之矽凝膠60F₂₅₄板完成薄層色層分析。在Bruker AM-400或Bruker DPX-300儀器於DMSO中獲得¹H NMR光譜及化學位移報告為ppm。熔點測定於Thomas-Hoover儀器且未經校正。IR光譜記錄於Perkin-Elmer繞射光柵或Perkin-Elmer 784光譜。質譜記錄於kratos MS 50或Finnigan 8230質譜儀。元素分析係利用Perkin-Elmer 2400元素分析器獲得。除非說明否則，化合物

五、發明說明 (→)

之 CHN 於已知化學式之理論值的 0.4% 內。化合物之命名藉由 Beilstein Autonom™ 程式達成。

α-溴酮之合成

方法 a

α-溴酮之合成方便藉由將起始苯基酮溶解於乙醚 (0.05-0.10M) 及於室溫，逐滴加入 1.1 當量之溴完成。反應可以 TLC 檢測起始物質之消耗監測。以碳酸氫鈉水溶液接著 10% 亞硫酸鈉水溶液洗滌結束反應。以鹽水洗滌乙醚層及經硫酸鎂乾燥。反應混合物之濃縮典型產生良好產率及純度之溴酮。溴酮以其本身 (沒有純化或定性) 而使用於下一步驟。

3-甲基吲哚

流程圖 8

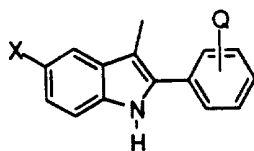
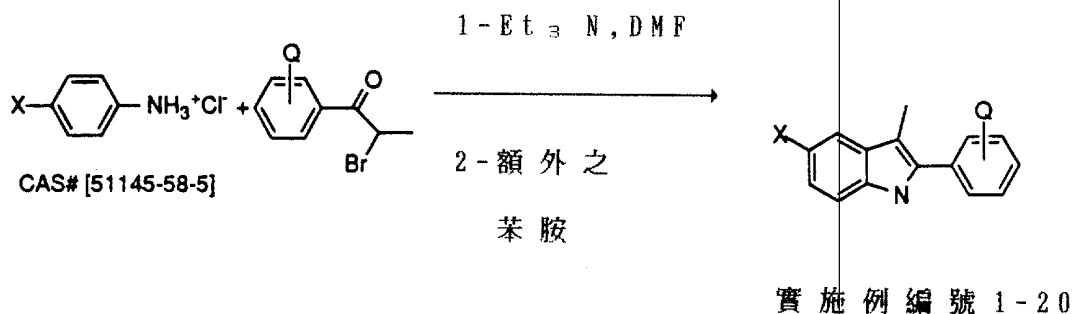


表 1

實施例編號	X	Q
No. 1	H	H
No. 1a	F	OBn
No. 2	H	4'-OBn

五、發明說明(23)

表 1(續)

實施例編號	X	Y
No. 3	OBn	H
No. 4	OBn	4'-OMe
No. 5	OMe	4'-OMe
No. 6	OBn	4'-OEt
No. 7	OBn	4'-OBn
No. 8	OBn	4'-F
No. 9	OBn	3'-OMe,4'-OBn
No. 10	OBn	3',4'-OCH ₂ O-
No. 11	OBn	4'-O-iPr
No. 12	OBn	4'-O-Cp
No. 13	OBn	4'-CF ₃
No. 14	OBn	4'-CH ₃
No. 15	OBn	4'-Cl
No. 16	OBn	2'-OMe,4'-OMe
No. 17	OBn	3'-OBn
No. 18	OBn	4'-OBn,3'-F
No. 19	OBn	3'-OMe
No. 20	OBn	4'-OCF ₃

說明實施例編號7之方法1

5-苄氧基-2-(4-苄氧基-苯基)-3-甲基-1H-吡嗪

將4-苄氧基苯胺鹽酸鹽CAS編號[51145-58-5](45克, 0.23莫耳), 4'-苄氧基-2-溴苯基苯丙酮CAS編號[66414-19-5](21克, 0.066莫耳)及50毫升DMF進料至燒瓶中。於回流加熱反應30分鐘, 然後冷卻至室溫, 然後分配於250毫升EtOAc和100毫升1N HCl(水溶液)。以NaHCO₃(水溶液)及鹽水洗滌EtOAc及經MgSO₄乾燥。濃縮溶液

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

表

訂

系

五、發明說明 (4)

及將殘留溶解於 CH_2Cl_2 中且加入己烷以沈澱出 25 克之粗固體。將固體溶解於 CH_2Cl_2 及於矽凝膠上蒸發，且使用 CH_2Cl_2 / 己烷 (125) 層析以產生 9.2 克淡棕色固體 (33%) : $\text{Mp} = 150\text{-}152^\circ\text{C}$; $^1\text{H NMR}$ (DMSO) 10.88 (s,

1 H), 7.56 (d, 2 H, $J = 8.8$ Hz), 7.48 (d, 4 H, $J = 7.9$ Hz), 7.42-7.29 (m, 6 H), 7.21 (d, 1 H, $J = 7.0$ Hz), 7.13 (d, 2 H, $J = 8.8$ Hz), 7.08 (d, 1 H, $J = 2.2$ Hz), 6.94 (dd, 1 H, $J = 8.8, 2.4$ Hz), 5.16 (s, 2 H), 5.11 (s, 2 H), 2.33 (s, 3 H); IR (KBr) 3470, 2880, 2820, 1620 cm^{-1} ; MS eI m/z 419.

亦為說明實施例編號 7 之方法 2。

(顯示於流程圖 8)

所使用之試劑與方法 1 相同，除於此方法中使用額外之三乙胺之外。溴酮編號 [66414-19-5] (50.0 克, 0.16 莫耳) 於 200 毫升 DMF 中以苯胺鹽酸鹽 CAS 編號 [51145-58-5] (44 克, 0.22 莫耳) 及反應以氮沖洗 10 分鐘。加入三乙胺 (54.6 毫升) 及反應於 120°C 加熱 2 小時。TLC 分析 (EtOAc / 己烷) 顯示起始物質形成較極性點而消失。使反應混合物冷卻及加入額外之 48 克苯胺鹽酸鹽。反應於 150°C 加熱 2 小時。加入額外之 5 克苯胺及反應於 150°C 加熱額外之 30 分鐘。使反應混合物冷卻至室溫，然後注入至約 1.5 升之水和以 2 升之乙酸乙酯萃取。如果需要的話固體以額外之乙酸乙酯溶解。以 1 升之 1N NaOH 水溶液，1 升水，鹽水洗滌，然後經硫酸鎂乾燥及過濾。濃縮有機層以產生粗固體，該固體與 50 毫升甲醇一起攪拌及過濾。然後此固體與乙酸乙酯一起攪拌及過濾。固體與甲醇和乙醚交替攪拌直到為白色及具有相似於方法 1 所述編號 7 之熔點的熔點。反應產生 36 克產物。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

多

五、發明說明 (25)

吡啶之物理數據

下列 3-甲基吡啶 (編號 1-編號 20) 係根據流程圖 2 使用方法之步驟，利用適當之經取代溴酮 (如上所述製備) 和苯胺 (商業上可獲得，Aldrich) 做為起始劑合成。

實施例編號 1 2-苯基-3-甲基-1H-吡啶

Mp = 90-94°C; $^1\text{H NMR}$ (DMSO) 11.13 (s, 1 H), 7.68 - 7.64 (m, 2 H), 7.54 - 7.46 (m, 3 H), 7.37 - 7.32 (m, 2 H), 7.12 - 7.06 (m, 1 H), 7.03 - 6.97 (m, 1 H), 2.40 (s, 3 H); MS eI m/z 207 (M+).

實施例編號 1a 5-氟-2-(4-苯氧基-苯基)-3-甲基-1H-吡啶

Mp = 143-146°C

實施例編號 2 2-(4-苯氧基-苯基)-3-甲基-1H-吡啶

Mp = 118-120°C; $^1\text{H NMR}$ (DMSO) 11.03 (s, 1 H), 7.57 (dd, 2 H, J = 2.0 Hz, 6.6 Hz), 7.48 - 7.46 (m, 3 H), 7.44 - 7.28 (m, 4 H), 7.18 - 7.11 (m, 2 H), 7.08 - 7.03 (m, 1 H), 7.0 - 6.95 (m, 1 H), 5.16 (s, 2 H), 2.36 (s, 3 H); MS eI m/z 313 (M+).

實施例編號 3 5-苯氧基-2-苯基-3-甲基-1H-吡啶

Mp = 141-144°C; $^1\text{H NMR}$ (DMSO) 10.98 (s, 1 H), 7.65-7.61 (m, 2 H), 7.51-7.44 (m, 4 H), 7.42-7.28 (m, 4 H), 7.23 (d, 1 H, J = 8.8 Hz), 7.10 (d, 1 H, J = 2.5 Hz), 6.80 (d, 1 H, J = 6.0 Hz), 5.10 (s, 2 H), 2.36 (s, 3 H); MS eI m/z 313 (M+).

實施例編號 4 5-苯氧基-2-(4-甲氧基-苯基)-3-甲基-1H-吡啶

Mp = 158°C; $^1\text{H NMR}$ 10.85 (brs, 1 H), 7.56 (d, 2 H, J = 8.8 Hz), 7.48 (d, 2 H, J = 8.3 Hz), 7.45 - 7.36 (m, 2 H), 7.34 - 7.28 (m, 1 H), 7.21 (d, 1 H, J = 8.6 Hz), 7.09 - 7.04 (m, 3 H), 6.79 (dd, 1 H, J = 8.8 Hz), 5.11 (s, 2 H), 3.80 (s, 3 H), 2.33 (s, 3 H); IR (KBr) 3400, 2900, 1610 cm^{-1} ; MS eI m/z 343 (M+);

$\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{N}\text{O}_2 + 0.25\text{H}_2\text{O}$ 之 CHN 計算值。

五、發明說明 (> 6)

實施例編號 5 5-甲氧基-2-(4-甲氧基-苯基)-3-甲基-1H-吡啶

Mp = 139 - 142°C; ¹H NMR (DMSO) 10.85 (s, 1 H), 7.57 (d, 2 H, J = 8.8 Hz), 7.19 (d, 1 H, J = 8.6 Hz), 7.04 (d, 2 H, J = 6.8 Hz), 6.95 (d, 1 H, J = 2.2 Hz), 6.71 (dd, 1 H, J = 8.5 Hz, J = 2.4 Hz), 3.80 (s, 3 H), 3.76 (s, 3 H), 2.33 (s, 3 H); MS EI m/z 267 (M+); C₁₇ H₁₇ N O₂ 之 CHN 計算值。

實施例編號 6 5-苯氧基-2-(4-乙氧基-苯基)-3-甲基-1H-吡啶

Mp = 143-145°C; ¹H NMR (DMSO) 10.86 (s, 1H), 7.54 (d, 2 H, J = 8.5 Hz), 7.46 (d, 2 H, J = 7.3 Hz), 7.41-7.37 (m, 2 H), 7.32-7.30 (m, 1 H), 7.20 (d, 1 H, J = 8.6 Hz), 7.05 (d, 1 H), 7.03 (d, 2 H, J = 8.8 Hz), 6.79 (dd, 1 H, J = 8.6 Hz, J = 2.4 Hz), 5.10 (s, 2 H), 4.07 (q, 2 H, J = 6.8 Hz), 2.32 (s, 3 H), 1.34 (t, 3 H, J = 7.0 Hz); MS EI m/z 357 (M+).

實施例編號 8 5-苯氧基-2-(4-氟-苯基)-3-甲基-1H-吡啶

Mp = 132°C; ¹H NMR (DMSO) 11.0 (s, 1 H), 7.68-7.64 (m, 2 H), 7.49-7.47 (m, 2 H), 7.41-7.31 (m, 5 H), 7.23 (d, 1 H, J = 8.8 Hz), 7.10 (d, 1 H, J = 2.4 Hz), 6.82 (dd, 1 H, J = 8.8, 2.4 Hz), 5.11 (s, 2 H), 2.34 (s, 3 H); MS EI m/z 331; C₂₂ H₁₈ F N O 之 CHN 計算值。

實施例編號 9 5-苯氧基-2-(4-苯氧基-3-甲氧基-苯基)-3-甲基-1H-吡啶

Mp = 155 - 158°C; ¹H NMR (DMSO) 10.88 (s, 1H), 7.50 - 7.45 (m, 4 H), 7.41 - 7.35 (m, 6H), 7.22 - 7.20 (m, 2 H), 7.14 (s, 2 H), 7.08 (d, 1H, J = 2.2Hz), 6.78 (dd, 1H, J = 8.5 Hz, J = 2.4Hz), 5.13 (s, 2H), 5.11(s, 2H), 3.85 (s, 3H), 2.35 (s, 3H); MS EI m/z 449 (M+).

實施例編號 10 2-苯并[1,3]二噁茂-5-基-苯氧基-3-甲基-1H-吡啶

Mp = 142-145°C; ¹H NMR (DMSO) 10.86 (s, 1H), 7.48 (d, 2 H, J = 7.0 Hz), 7.40 - 7.30 (m, 3 H), 7.20 (m, 2 H), 7.10 - 7.05 (m, 3 H), 6.78 (dd, 1 H, J = 8.8 Hz, J = 2.4 Hz), 6.06 (s, 2 H), 5.10 (s, 2 H), 2.31 (s, 3 H); MS EI m/z 357 (M+); C₂₃ H₁₉ N O₃ 之 CHN 計算值。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

之

訂

給

五、發明說明 (>7)

實施例編號 11 5-苯氧基-2-(4-異丙氧基-苯基)-3-甲基
-1H-吡啶

Mp = 136 - 138°C; ¹H NMR (DMSO) 10.86 (s, 1 H), 7.55 - 7.51 (m, 2 H), 7.50 - 7.47 (d, 2 H, J = 7.3 Hz), 7.40 - 7.34 (m, 2 H), 7.39 - 7.28 (m, 1 H), 7.20 (d, 1 H, J = 8.7 Hz), 7.06 (d, 1 H, J = 2.2 Hz), 7.02 (d, 2 H, J = 8.8 Hz), 6.77 (dd, 1 H, J = 2.4 Hz, 8.8 Hz), 5.10 (s, 2 H), 4.68 - 4.62 (m, 1 H), 2.32 (s, 3 H), 1.28 (d, 6 H, J = 6.0 Hz); MS eI m/z 371 (M+).

實施例編號 12 5-苯氧基-2-(4-環戊氧基-苯基)-3-甲基
-1H-吡啶

Mp = 161 - 167°C; ¹H NMR (DMSO) 10.85 (s, 1 H), 7.53 (d, 2 H, J = 8.8 Hz), 7.47 (d, 2 H, J = 8.4 Hz), 7.40 - 7.36 (m, 2 H), 7.33 - 7.28 (m, 1 H), 7.20 (d, 1 H, J = 8.6 Hz), 7.07 (d, 1 H, J = 2.4 Hz), 7.01 (d, 2 H, J = 8.8 Hz), 6.78 (dd, 1 H, J = 8.6 Hz, 2.2 Hz), 5.10 (s, 2 H), 4.88 - 4.84 (m, 1 H), 2.32 (s, 3 H), 1.99 - 1.88 (m, 2 H), 1.78 - 1.69 (m, 4 H), 1.64 - 1.52 (m, 2 H); IR (KBr) 3400, 2920, 1600 cm⁻¹; MS eI m/z 397 (M+); C₂₇H₂₇N₀O₂ + 0.25H₂O 之 CHN 計算值。

實施例編號 13 5-苯氧基-2-(4-三氟甲基-苯基)-3-甲
基-1H-吡啶

¹H NMR (DMSO) 11.0 (br s, 1 H), 7.87 - 7.82 (m, 4 H), 7.48 (d, 2 H, J = 8.8 Hz), 7.44 - 7.35 (m, 2 H), 7.34 - 7.26 (m, 2 H), 7.15 (d, 1 H, J = 2.2 Hz), 6.87 (dd, 1 H, J = 8.6 Hz, 2.4 Hz), 5.12 (s, 2 H), 2.41 (s, 3 H);
C₂₃H₁₈F₃N₀ 之 CHN 計算值。

實施例編號 14 5-苯氧基-2-(4-甲氧基-苯基)-3-甲
-1H-吡啶

Mp = 144 - 146°C; ¹H NMR (DMSO) 10.91 (s, 1 H), 7.56 - 7.20 (m, 10 H), 7.08 (d, 1 H, J = 2.4 Hz), 6.80 (dd, 1 H, J = 2.4 Hz, 8.6 Hz), 5.11 (s, 2 H), 2.34 (s, 3 H), 2.34 (s, 3 H); MS eI m/z 327(M+).

實施例編號 15 5-苯氧基-2-(4-氯-苯基)-3-甲
基-1H-吡啶

Mp = 134-136°C; ¹H NMR (DMSO) 11.04 (s, 1H), 7.65 (d, 2H, J = 8.3Hz), 7.53

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

訂

訂

五、發明說明 (>8)

(d, 2 H, J = 8.5 Hz), 7.47 (d, 2 H, J = 6.8 Hz), 7.41 - 7.37 (m, 2H), 7.31 - 7.28 (m, 1H), 7.25 (d, 1H, J = 8.5 Hz), 7.11 (d, 1 H, J = 2.4 Hz), 6.82 (dd, 1H, J = 8.8 Hz, J = 2.4 Hz), 5.11 (s, 2H), 2.35 (s, 3H); IR (KBr) 3380, 1210 cm^{-1} , MS el m/z 347 (M+); $\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{ClNO}_2$ 之 CHN 計算值

實施例編號 16 5-苯氧基-2-(2,4-二甲氧基-苯基)-3-甲基-1H-吡啶

Oil; $^1\text{H NMR}$ (DMSO) 10.58 (s, 1 H), 7.50 - 7.18 (m, 7 H), 7.04 (d, 1 H, J = 2.4 Hz), 6.76 (dd, 1 H, J = 2.3 Hz, 8.6 Hz), 6.69 - 6.62 (m, 2 H), 5.11 (s, 2 H), 3.82 (s, 3 H), 3.78 (s, 3 H), 2.12 (s, 3 H).

實施例編號 17 5-苯氧基-2-(3-苯氧基-苯基)-3-甲基-1H-吡啶

Mp = 83 - 86°C

實施例編號 18 5-苯氧基-2-(4-苯氧基-3-氟-苯基)-3-甲基-1H-吡啶

Mp = 135 - 137°C; $^1\text{H NMR}$ (DMSO) 10.94 (s, 1 H), 7.50 - 7.31 (m, 13 H), 7.22 (d, 1 H, J = 8.6 Hz), 7.10 (d, 1 H, J = 2.2 Hz), 6.81 (dd, 1 H, J = 8.6 Hz, 2.2 Hz), 5.23 (s, 2 H), 5.11 (s, 2 H), 2.34 (s, 3 H); MS el m/z 437 (M+);

$\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{FNO}_2$ 之 CHN 計算值

實施例編號 19 5-苯氧基-2-(3-甲氧基-苯基)-3-甲基-1H-吡啶

Mp = 107 - 109°C; $^1\text{H NMR}$ (DMSO) 11.00 (s, 1 H), 7.51 - 7.48 (m, 2 H), 7.43 - 7.20 (m, 7 H), 7.13 - 7.12 (d, 1 H, J = 2.1 Hz), 6.93 - 6.90

(dd, 1 H, J = 2.3 Hz, J = 5.7 Hz), 6.86 - 6.82 (dd, 1 H, J = 2.3 Hz, J = 6.3 Hz), 5.12 (s, 2 H), 3.83 (s, 3 H), 2.38 (s, 3 H); IR (KBr) 3400, 2900, 1600 cm^{-1} ; MS el

m/z 343 (M+); $\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{NO}_2$ 之 CHN 計算值

實施例編號 20 5-苯氧基-3-甲基-2-(4-三氟甲氧基-苯基)-1H-吡啶

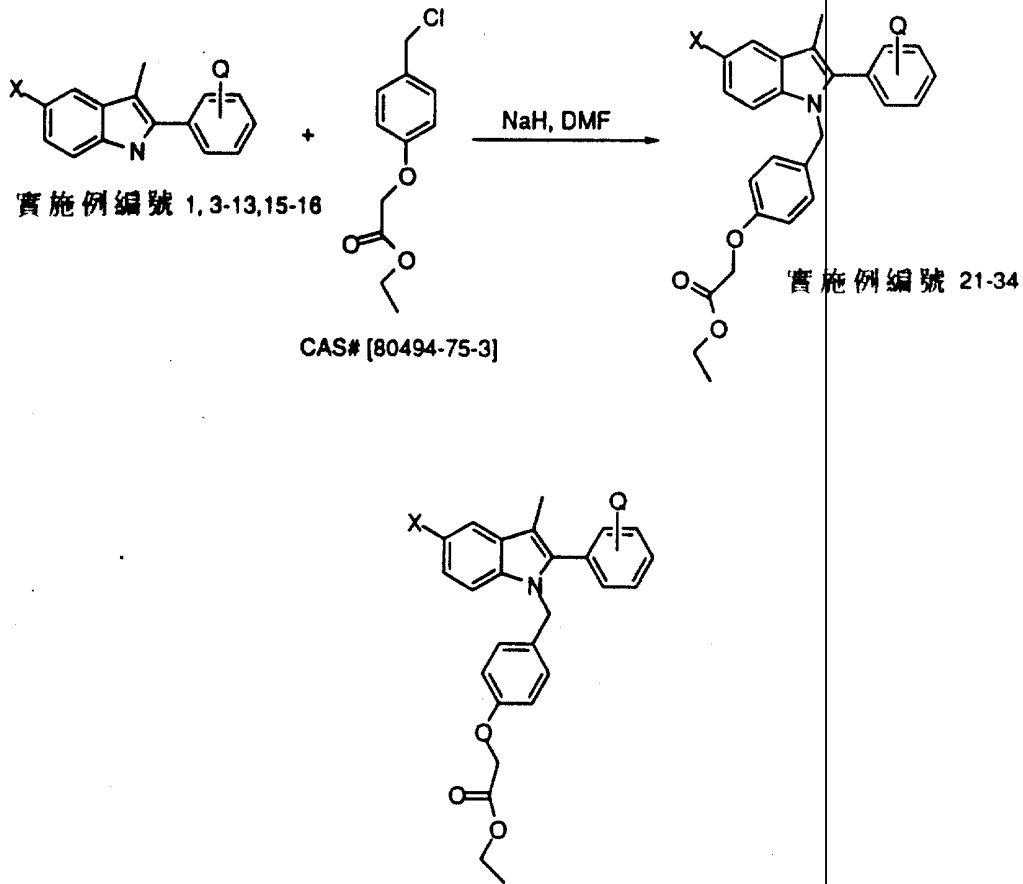
Mp = 127 - 128°C; $^1\text{H NMR}$ (DMSO) 11.07 (s, 1 H), 7.77 - 7.74

五、發明說明 (>9)

(dd, 2 H, J = 1.8 Hz, J = 5.0 Hz), 7.50 - 7.48 (d, 4 H, J = 8.3 Hz), 7.42 - 7.25 (m, 4 H), 7.14 - 7.13 (d, 1 H, J = 2.2 Hz), 6.87 - 6.83 (dd, 1 H, J = 2.3 Hz, J = 6.3 Hz), 5.13 (s, 2 H), 2.37 (s, 3 H); IR (KBr) 3360, 1600 cm^{-1} ; MS el m/z 396 (M+); $\text{C}_{23}\text{H}_{18}\text{F}_3\text{NO}_2$ 之 CHN 計算值。

3-甲基吡啶乙酸乙酯

流程圖 9



(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

表

訂

系

五、發明說明(加)

表 2

實施例編號	X	Q
編號 21	H	H
編號 22	OBn	H
編號 23	OBn	4'-OMe
編號 24	OMe	4'-OMe
編號 25	OBn	4'-OEt
編號 26	OBn	4'-OBn
編號 27	OBn	4'-F
編號 28	OBn	3'-OMe, 4'-OBn
編號 29	OBn	4'-O-iPr
編號 30	OBn	3', 4'-OCH ₂ O-
編號 31	OBn	4'-OCp
編號 32	OBn	4'-CF ₃
編號 33	OBn	4'-Cl
編號 34	OBn	2'-OMe, 4'-OMe

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明(一)

說明實施例編號 26 之 3-甲基吡啶乙酸乙酯合成方法 3 之實驗步驟

{ 4- [5-苄氧基 - 2-(4-苄氧基 - 苄基) - 3-甲基 - 1H-吡啶 - 1-基甲基] - 苄氧基 } - 乙酸乙酯

5-苄氧基 - 2-(4-苄氧基 - 苄基) - 3-甲基 - 1H-吡啶 (吡啶實施例編號 7) (32 克, 77 毫莫耳) 於 DMF (0.15 升) 之溶液冷卻至 0°C 且以氫化鈉 (2.2 克, 89 毫莫耳) 處理。攪拌反應 20 分鐘, 然後加入氯化苄基 CAS No [80494-75-3] (29 克, 127 毫莫耳) 及反應於室溫攪拌 18 小時。將反應混合物注入至水中及以乙酸乙酯萃取。以鹽水洗滌乙酸乙酯及經硫酸鎂乾燥, 濃縮乙酸乙酯且與乙醚一起研磨, 以獲得 21 克之白色固體。濃縮濾液及與乙醚一起研磨以產生額外 7 克之白色固體, 總產率為 28 克。Mp = 129-131°C; ¹H NMR (DMSO) 7.47 (d, 4 H, J = 7.2 Hz), 7.39 (q, 4 H, J = 7.9 Hz), 7.36-7.32 (m, 1 H), 7.29 (d, 2 H, J = 8.8 Hz), 7.19 (d, 1 H, J = 9.0 Hz), 7.13-7.09 (m, 4 H), 6.80 (dd, 1 H, J = 8.8, 2.4 Hz), 6.73 (s, 4 H), 5.16 (s, 2 H), 5.13 (s, 2 H), 5.11 (s, 2 H), 4.66 (s, 2 H), 4.11 (q, 2 H, J = 7.2 Hz), 2.15 (s, 3 H), 1.16 (t, 3 H, J = 7.2 Hz); MS eI m/z 612.

吡啶乙酯之物理數據

根據流程圖 9 使用方法 3 以選自 (編號 1 至編號 16) 作為起始物質之適當經取代之 3-甲基吡啶製備下列吡啶烷基化產物。

實施例編號 21 { 4- [2-苄基 - 3-甲基 - 吡啶 - 1-基甲基] 苄氧基 } - 乙酸乙酯

五、發明說明 (32)

Oil; $^1\text{H NMR}$ (DMSO) 7.57 - 7.30 (m, 7 H), 7.13 - 7.02 (m, 2 H), 6.77 - 6.70 (m, 4 H), 5.22 (s, 2 H), 4.65 (s, 2 H), 4.09 (q, 2 H, $J = 7.2$ Hz), 2.20 (s, 3 H), 1.15 (t, 3 H, $J = 7.0$ Hz); MS EI m/z 399 (M+).

實施例編號 22 { 4 - [5 - 苄氧基 - 2 - 苯基 - 3 - 甲基 - 吡啶 - 1 - 基甲基] 苄氧基 } - 乙酸乙酯

Oil; $^1\text{H NMR}$ (DMSO) 7.50 - 7.40 (m, 10 H), 7.22 (d, 1 H, $J = 8.4$ Hz), 7.14 (d, 1H, $J = 2.5$ Hz), 6.83 (d, 1 H, $J = 2.5$ Hz), 6.72 (s, 4 H), 5.18 (s, 2 H), 5.11 (s, 2 H), 4.65 (s, 2 H), 4.10 (q, 2 H, $J = 7.2$ Hz), 2.16 (s, 3 H), 1.14 (t, 3 H, $J = 7.0$ Hz); MS EI m/z 505 (M+).

實施例編號 23 { 4 - [5 - 苄氧基 - 2 - (4 - 甲氧基 - 苯基) - 3 - 甲基 - 吡啶 - 1 - 基甲基] - 苄氧基 } - 乙酸乙酯

Mp = 90 - 96°C; $^1\text{H NMR}$ (DMSO) 7.47 (d, 2 H, $J = 6.8$ Hz), 7.41 - 7.37 (m, 2 H), 7.33 - 7.27 (m, 3 H), 7.19 (d, 1 H, $J = 8.8$ Hz), 7.12 (d, 1 H, $J = 2.4$ Hz), 7.03 (d, 2 H, $J = 8.8$ Hz), 6.80 (dd, 1 H, $J = 8.8$ Hz, 2.4 Hz), 6.74 (s, 4 H), 5.16 (s, 2 H), 5.11 (s, 2 H), 4.65 (s, 2 H), 4.11 (q, 2 H, $J = 7.0$ Hz), 3.79 (s, 3 H), 2.15 (s, 3 H), 1.16 (t, 3 H, $J = 7.0$ Hz); IR (KBr) 2990, 2900, 1760, 1610 cm^{-1} ; MS FAB m/z 536 (M+H+).

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (ㄉ)

實施例編號 24 { 4 - [5 - 甲氧基 - 2 - (4 - 甲氧基 - 苯基) - 3 - 甲基 - 吡啶 - 1 - 基甲基] - 苯氧基 } - 乙酸乙酯

Mp = 109-113°C; ¹H NMR (DMSO) 7.27 (d, 2 H, J = 8.8 Hz), 7.17 (d, 1 H, J = 8.8 Hz), 7.03 (d, 2 H, J = 8.6 Hz), 6.99 (d, 1 H, J = 2.5 Hz), 6.78 - 6.70 (m, 5 H), 5.15 (s, 2H), 4.65 (s, 2 H), 4.11 (q, 2 H, J = 7.0 Hz), 3.78 (s, 3 H), 3.76 (s, 3 H), 2.15 (s, 3 H), 1.15 (t, 3 H, J = 7.1 Hz); MS eI m/z 459 (M+).

實施例編號 25 { 4 - [5 - 苯氧基 - 2 - (4 - 乙氧基 - 苯基) - 3 - 甲基 - 吡啶 - 1 - 基甲基] - 苯氧基 } - 乙酸乙酯

Mp = 113-115°C; ¹H NMR (DMSO) 7.45 (d, 2 H, J = 7.3 Hz), 7.40 - 7.25 (m, 5 H), 7.17 (d, 1 H, J = 8.8 Hz), 7.11 (d, 1 H, J = 2.2 Hz), 7.01 (d, 2 H, J = 6.8 Hz), 6.78 (dd, 1 H, J = 8.8 Hz, J = 2.4 Hz), 6.73 (s, 4 H), 5.15 (s, 2 H), 5.10 (s, 2 H), 4.65 (s, 2 H), 4.15 - 4.01 (m, 4 H), 2.14 (s, 3H), 1.33 (t, 3 H, J = 5.7 Hz), 1.16 (t, 3 H, J = 7.1 Hz); MS eI m/z 549 (M+).

實施例編號 27 { 4 - [5 - 苯氧基 - 2 - (4 - 氟 - 苯基) - 3 - 甲基 - 吡啶 - 1 - 基甲基] - 苯氧基 } - 乙酸乙酯

¹H NMR (DMSO) 7.50 - 7.15 (m, 16 H), 5.20 (s, 2 H), 5.12 (s, 2 H), 4.62 (s, 2 H), 4.13 (q, 2 H, J = 7.1 Hz), 2.18 (s, 3 H), 1.20 (t, 3 H, J = 7.1 Hz).

實施例編號 28 { 4 - [5 - 苯氧基 - 2 - (3 - 甲氧基 - 4 - 苯氧基) - 3 - 甲基 - 吡啶 - 1 - 基甲基] - 苯氧基 } - 乙酸乙酯

Foam; ¹H NMR (DMSO) 7.50 - 7.30 (m, 10 H), 7.22 (d, 2H, J = 9.1 Hz), 7.13 (d, 2 H, J = 8.6 Hz), 6.85 - 6.70 (m, 6 H), 5.17 (s, 2H), 5.13 (s, 2H), 5.11 (s, 2 H), 4.66 (s, 2 H), 4.14 (m, 2H), 3.61 (s, 3 H), 2.17 (s, 3 H), 1.16 (t, 3 H, J = 7.0 Hz).

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

急

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明 (24)

實施例編號 29 { 4 - [5 - 苯氧基 - 2 - (4 - 異丙氧基 - 苯基)
- 3 - 甲基 - 吡啶 - 1 - 基甲基] - 苯氧基 } - 乙酸乙酯

Oil; $^1\text{H NMR}$ (DMSO) 7.46 (d, 2H, $J = 7.7$ Hz), 7.42 - 7.28 (m, 3 H), 7.25 (d, 2 H, $J = 8.7$ Hz), 7.17 (d, 1 H, $J = 8.7$ Hz), 7.11 (d, 1 H, $J = 2.4$ Hz), 6.99 (d, 2 H, $J = 8.6$ Hz), 6.79 (dd, 1 H, $J = 2.4$ Hz, 8.8 Hz), 6.73 (s, 4 H), 5.15 (s, 2 H), 5.10 (s, 2 H), 4.70 - 4.60 (m, 3 H), 4.10 (q, 2 H, $J = 7.0$ Hz), 2.15 (s, 3 H), 1.27 (d, 6 H, $J = 5.9$ Hz), 1.16 (t, 3 H, $J = 7.1$ Hz); MS eI m/z 563 (M+).

實施例編號 30 { 4 - [5 - 苯氧基 - 2 - (3, 4 - 甲撐二氧基 - 苯基)
- 3 - 甲基 - 吡啶 - 1 - 基甲基] - 苯氧基 } - 乙酸乙酯

Oil; $^1\text{H NMR}$ (DMSO) 7.45 (d, 2 H, $J = 7.0$ Hz), 7.37 (m, 2 H), 7.32 (m, 1 H), 7.19 (d, 1 H, $J = 8.8$ Hz), 7.11 (d, 1 H, $J = 2.2$ Hz), 7.00 (d, 1 H, $J = 7.9$ Hz), 6.90 (d, 1 H, 5.0 Hz), 6.82 - 6.75 (m, 6H), 6.07 (s, 2H), 5.16 (s, 2 H), 5.10 (s, 2H), 4.65 (s, 2 H), 4.10 (m, 2 H), 2.15 (s, 3 H), 1.15 (t, 3 H, $J = 7.0$ Hz); MS eI m/z 549 (M+).

實施例編號 31 { 4 - [5 - 甲氧基 - 2 - (4 - 環戊氧基 - 苯基)
- 3 - 甲基 - 吡啶 - 1 - 基甲基] - 苯氧基 } - 乙酸乙酯

Mp = 96-98°C; $^1\text{H NMR}$ (DMSO) 7.47 (d, 1 H, $J = 7.2$ Hz), 7.40 - 7.36 (m, 2 H), 7.33 - 7.30 (m, 1 H), 7.26 (m, 2 H), 7.18 (d, 1 H, $J = 8.8$ Hz), 7.11 (d, 1 H, $J = 2.4$ Hz), 6.98 (d, 2 H, $J = 8.8$ Hz), 6.79 (dd, 1 H, $J = 8.8$ Hz, 2.4 Hz), 6.74 (s, 5 H), 5.15 (s, 2 H), 5.11 (s, 2 H), 4.86 - 4.80 (m, 1 H), 4.66 (s, 2 H), 4.13 (q, 2 H, $J = 7.2$ Hz), 2.15 (s, 3 H), 1.98 - 1.85 (m, 2 H), 1.79 - 1.65 (m, 4 H), 1.62 - 1.55 (m, 2 H), 1.16 (t, 3 H, $J = 7.0$ Hz); IR (KBr) 2950, 2910, 2890, 1760, 1610 cm^{-1} , MS eI m/z 589 (M+); CHN 計算值 C: 77.39 H: 6.67 N: 2.38 實測值: C: 76.76 H: 6.63 N: 2.27

實施例編號 32 { 4 - [5 - 苯氧基 - 3 - 甲基 - 2 - (4 - 三氟甲
基 - 苯基) - 吡啶 - 1 - 基甲基] - 苯氧基 } - 乙酸乙酯

Mp = 221°C; $^1\text{H NMR}$ (DMSO) 7.83 (d, 2 H, $J = 8.1$ Hz), 7.60 (d, 2 H, $J = 7.9$ Hz), 7.48 (d, 2 H, $J = 8.4$ Hz), 7.40 - 7.36 (m, 4 H), 7.18 (d, 1 H, $J = 2.4$ Hz), 6.86 (dd, 1 H, $J = 8.8$ Hz, 2.4 Hz), 6.72 (s, 4 H), 5.21 (s, 2 H), 5.12 (s, 2 H), 4.65

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

本

訂

終

五、發明說明 (35)

(s, 2 H), 4.11 (q, 2 H, J = 7.2 Hz), 2.20 (s, 3 H), 1.16 (t, 3 H, J = 7.0 Hz); IR (KBr) 2920, 1730 cm^{-1} ; MS el m/z 573 (M⁺); C₃₄H₃₀F₃N₂O₄

+ 0.25 H₂O 之計算值

實施例編號 33 { 4- [5-苯氧基-2-(4-氟苯基)-3-甲基-吡啶-1-基甲基] -苯氧基 } -乙酸乙酯

Mp = 99-101°C; ¹H NMR (DMSO) 7.52 (d, 2 H, J = 8.6 Hz), 7.46

(d, 2 H, J = 6.8 Hz), 7.42 - 7.38 (m, 4 H), 7.36 (m, 1 H), 7.25

(d, 1 H, J = 9.0 Hz), 7.14 (d, 1 H, J = 2.4 Hz), 6.83 (dd, 1 H, J = 8.8 Hz, J = 2.5

Hz), 6.72 (s, 4 H), 5.18 (s, 2 H), 5.11 (s, 2 H), 4.65 (s, 2 H), 4.11 (q, 2 H, J =

7.2 Hz), 2.16 (s, 3 H), 1.15 (t, 3 H, J = 7.2 Hz); MS el m/z 539 (M⁺);

C₃₃H₃₀ClN₂O₄ 之 CHN 計算值

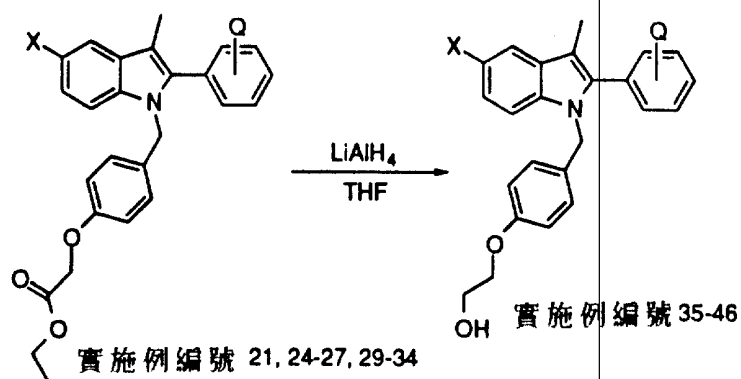
實施例編號 34 { 4- [5-苯氧基-2-(2,4-二甲氧基)-3-甲基-吡啶-1-基甲基] -苯氧基 } -乙酸乙酯

Oil; ¹H NMR (DMSO) 7.30 - 6.45 (m, 15 H), 4.95 (s, 2 H), 4.75 - 4.65 (m, 2 H), 4.50 (s, 2 H), 3.97 (q, 2 H, J = 7.1 Hz), 3.65 (s, 3 H), 3.51 (s, 3 H), 1.87 (3 H), 1.01

(t, 3 H, J = 7.1 Hz).

3-甲基吡啶苯乙醇

流程圖 10



(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明(27)

說明實施例編號38之3-甲基吡啶苯乙醇合成方法4
之實驗步驟

2- { 4- [5-苯氨基-2-(4-苯氨基-苯基)-3-甲基-吡啶
-1-基甲基] -苯氨基 } -乙醇

得自前述步驟之編號26(5.5克, 8.8毫莫耳)於THF(50毫升)之溶液冷卻至0°C及逐滴加入LiAlH₄(10毫升, 1M)於THF之溶液。於0°C 30分鐘後, 以水小心地淬熄反應, 且分佈於EtOAc和1N HCl之間。以MgSO₄乾燥EtOAc, 濃縮, 及以EtOAc/己烷(2:3)於矽凝膠上層析以產生4.0克之編號38之白色泡沫:

foam: ¹H NMR (DMSO) 7.48-7.46 (m, 4 H), 7.42-7.27 (m, 8 H), 7.20 (d, 1 H, J = 8.8 Hz), 7.12-7.10 (m, 3 H), 6.80 (dd, 1 H, J = 8.8, 2.4 Hz), 6.73 (s, 4 H), 5.15 (s, 2 H), 5.13 (s, 2 H), 5.11 (s, 2 H), 4.80 (t, 1 H, J = 5.5 Hz), 3.86 (t, 2 H, J = 4.8 Hz), 3.63 (q, 2 H, J = 5.3 Hz), 2.15 (s, 3 H).

吡啶苯乙醇之物理數據

根據流程圖10使用方法4以選自編號21至編號34之適當經取代之吡啶乙酯製備下列化合物。

實施例編號35 2- { 4- [2-苯基-3-甲基-吡啶-1-基甲
基] -苯氨基 } -乙醇

Oil; ¹H NMR (DMSO) 7.57 - 7.32 (m, 7 H), 7.13 - 7.02 (m, 2 H), 6.74 (s, 4 H), 5.21 (s, 2 H), 4.80 (s, 1 H), 3.86 - 3.83 (m, 2 H), 3.62 (s, 2 H), 2.20 (s, 3 H); MS eI m/z 357 (M+).

實施例編號36 2- { 4- [5-甲氨基-2-(4-甲氨基-苯基)
-3-甲基-吡啶-1-基甲基] -苯氨基 } -乙醇

五、發明說明 (28)

Oil; ^1H NMR (DMSO) 7.27 (d, 2 H, $J = 8.8\text{Hz}$), 7.17 (d, 1 H, $J = 8.8\text{ Hz}$), 7.03 (d, 2 H $J = 8.6\text{ Hz}$), 6.99 (d, 1 H, $J = 2.5\text{ Hz}$), 6.78 - 6.70 (m, 5 H), 5.14 (s, 2 H), 4.80 (brs, 1H), 3.85 (t, 2 H, $J = 5.0\text{ Hz}$), 3.78 (s, 3H), 3.76 (s, 3 H), 3.63 (t, 2H, $J = 5.0\text{ Hz}$), 2.16 (s, 3H); MS eI m/z 417 (M+).

實施例編號 37 2- { 4- [5- 苯 氧 基 - 2- (4- 乙 氧 基 - 苯 基)
- 3- 甲 基 - 吡 啶 - 1- 基 甲 基] - 苯 氧 基 } - 乙 醇

Foam; ^1H NMR (DMSO) 7.45 (d, 2 H, $J = 7.3\text{ Hz}$), 7.40 - 7.25 (m, 5 H), 7.17 (d, 1 H, $J = 8.8\text{ Hz}$), 7.11 (d, 1 H, $J = 2.2\text{ Hz}$), 7.01 (d, 2 H, $J = 6.8\text{ Hz}$), 6.78 (dd, 1 H, $J = 8.8\text{Hz}$, $J = 2.4\text{ Hz}$), 6.73 (s, 4H), 5.15 (s, 2 H), 5.10 (s, 2H), 4.80 (brs, 1 H), 4.06 (q, 2 H, $J = 6.8\text{ Hz}$), 3.85 (t, 2 H, $J = 5.0\text{ Hz}$), 3.63 (t, 2H, $J = 4.8\text{ Hz}$), 2.14 (s, 3H), 1.33 (t, 3H, $J = 6.9\text{ Hz}$); MS eI m/z 507 (M+).

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

本

訂

系

五、發明說明(39)

實施例編號 39 2- { 4- [5-苯氧基-2-(4-氟-苯基)-3-甲基-吡啶-1-基甲基] -苯氧基 } -乙醇

$^1\text{H NMR}$ (DMSO) 7.40 - 6.60 (m, 16 H), 5.10 (s, 1 H), 5.07 (s, 2 H), 5.02 (s, 2 H), 3.76 (t, 2 H, $J = 4.9$ Hz), 3.53 (t, 2 H, $J = 5.0$ Hz), 2.06 (s, 3 H).

實施例編號 40 2- { 4- [5-苯氧基-2-(3,4-亞甲二氧基-苯基)-3-甲基-吡啶-1-基甲基] -苯氧基 } -乙醇

Oil; $^1\text{H NMR}$ (DMSO) 7.45 (d, 2 H, $J = 7.0$ Hz), 7.37 (m, 2 H), 7.32 (m, 1 H), 7.19 (d, 1 H, $J = 8.8$ Hz), 7.11 (d, 1 H, $J = 2.2$ Hz), 7.00 (d, 1 H, $J = 7.9$ Hz), 6.90 (d, 1 H, 5.0 Hz), 6.82 - 6.75 (m, 6H), 6.07 (s, 2 H), 5.16 (s, 2 H), 5.10 (s, 2 H), 3.86 (t, 2 H, $J = 5.0$ Hz), 3.63 (t, 2 H, $J = 5.0$ Hz), 2.15 (s, 3 H); MS el m/z 507 (M+).

實施例編號 41 2- { 4- [5-苯氧基-2-(4-異丙氧基-苯基)-3-甲基-吡啶-1-基甲基] -苯氧基 } -乙醇

Foam; $^1\text{H NMR}$ (DMSO) 7.46 (d, 2H, $J = 7.7$ Hz), 7.42 - 7.28 (m, 3 H), 7.25 (d, 2 H, $J = 8.7$ Hz), 7.17 (d, 1 H, $J = 8.7$ Hz), 7.11 (d, 1 H, $J = 2.4$ Hz), 6.99 (d, 2 H, $J = 8.6$ Hz), 6.79 (dd, 1 H, $J = 2.4$ Hz, 8.8 Hz), 6.73 (s, 4 H), 5.14 (s, 2 H), 5.10 (s, 2 H), 4.80 (bs, 1 H), 4.70 - 4.60 (m, 1 H), 3.85 (t, 2 H, $J = 4.8$ Hz), 3.63 (t, 2 H, $J = 5.1$ Hz), 2.13 (s, 3 H), 1.30 (d, 6 H, $J = 5.9$ Hz); MS el m/z 521 (M+).

實施例編號 42 2- { 4- [5-苯氧基-2-(4-環戊氧基-苯基)-3-甲基-吡啶-1-基甲基] -苯氧基 } -乙醇

Mp = 129-131°C; $^1\text{H NMR}$ (DMSO) 7.47 (d, 2 H, $J = 7.2$ Hz), 7.38 (t, 2 H, $J = 7.2$ Hz), 7.33 - 7.28 (m, 1 H), 7.25 (d, 2 H, $J = 8.8$ Hz), 7.18 (d, 1 H, $J = 8.8$ Hz), 7.11 (d, 1 H, $J = 2.4$ Hz), 6.98 (d, 2 H, $J = 8.8$ Hz), 6.79 (dd, 1 H, $J = 8.8$ Hz, 2.4 Hz), 6.74 (s, 4H), 5.15 (s, 2 H), 5.11 (s, 2 H), 4.84 - 4.80 (m, 1 H), 4.79 (t, 1 H, $J = 5.7$ Hz), 3.86 (t, 2 H, $J = 4.8$ Hz), 3.63 (q, 2 H, $J = 5.1$ Hz), 2.15 (s, 3 H), 1.96 - 1.87 (m, 2 H), 1.77 - 1.65 (m, 4 H), 1.62 - 1.53 (m, 2 H); IR (KBr) 3490 br, 2920, 1620 cm^{-1} ; MS el m/z 547 (M+).

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明(40)

實施例編號 43 2- { 4- [5- 苄 氫 基 - 2- (4- 三 氫 甲 基 - 苄 基) - 3- 甲 基 - 吡 啶 - 1- 基 甲 基] - 苄 氫 基 } - 乙 醇

Foam; $^1\text{H NMR}$ (DMSO) 7.83 (d, 2 H, $J = 8.1$ Hz), 7.59 (d, 2 H, $J = 7.9$ Hz), 7.47 (d, 2 H, $J = 8.3$ Hz), 7.42 - 7.36 (m, 2 H), 7.35 - 7.29 (m, 2 H), 7.18 (d, 1 H, $J = 2.4$ Hz), 6.87 (dd, 1 H, $J = 8.1$ Hz, 2.4 Hz), 6.77 - 6.68 (m, 4 H), 5.21 (s, 2 H), 5.12 (s, 2 H), 4.81 (br s, 1 H), 3.85 (t, 2 H, $J = 5.1$ Hz), 3.63 (t, 2 H, $J = 5.1$ Hz), 2.19 (s, 3 H); MS eI m/z 531.

實施例編號 44 2- { 4- [5- 苄 氫 基 - 2- (4- 甲 基 - 苄 基) - 3- 甲 基 - 吡 啶 - 1- 基 甲 基] - 苄 氫 基 } - 乙 醇

Oil; $^1\text{H NMR}$ (DMSO) 7.46 (d, 2 H, $J = 7.2$ Hz), 7.45 - 7.18 (m, 8 H), 7.12 (d, 1 H, $J = 2.4$ Hz), 6.81 (dd, 1 H, $J = 2.4$ Hz, 8.6 Hz), 6.73 (s, 4 H), 5.15 (s, 2 H), 5.10 (s, 2 H), 4.80 (bs, 1 H), 3.85 (t, 2 H, $J = 4.8$ Hz), 3.63 (t, 2 H, $J = 4.9$ Hz), 2.34 (s, 3 H), 2.15 (s, 3 H); MS eI m/z 477 (M+).

實施例編號 45 2- { 4- [5- 苄 氫 基 - 2- (4- 氫 - 苄 基) - 3- 甲 基 - 吡 啶 - 1- 基 甲 基] - 苄 氫 基 } - 乙 醇

Mp = 110 - 113°C; $^1\text{H NMR}$ (DMSO) 7.52 (d, 2 H, $J = 8.6$ Hz), 7.46 (d, 2 H, $J = 6.8$ Hz), 7.38 (m, 4 H), 7.42 - 7.37 (m, 1 H), 7.25 (d, 1 H, $J = 9.0$ Hz), 7.14 (d, 1 H, $J = 2.4$ Hz), 6.83 (dd, 1 H, $J = 8.8$ Hz, $J = 2.5$ Hz), 6.76 - 6.70 (m, 4 H), 5.17 (s, 2 H), 5.11 (s, 2 H), 3.85 (t, 2 H, $J = 5.2$ Hz), 3.63 (t, 2 H, $J = 5.0$ Hz), 2.16 (s, 3 H); MS eI m/z 497 (M+).

實施例編號 46 2- { 4- [5- 苄 氫 基 - 2- (2, 4- 二 甲 氫 基 - 苄 基) - 3- 甲 基 - 吡 啶 - 1- 基 甲 基] - 苄 氫 基 } - 乙 醇

Oil; $^1\text{H NMR}$ (DMSO) 7.46 (d, 2 H, $J = 7.5$ Hz), 7.39 - 7.35 (m, 2 H), 7.31 - 7.28 (m, 1 H), 7.16 - 7.06 (m, 3 H), 6.82 - 6.72 (m, 5 H), 6.68 (d, 1 H, $J = 2.2$ Hz), 6.61 (dd, 1 H, $J = 2.4$ Hz, 8.3 Hz), 5.0 (s, 1 H), 4.88 (s, 2 H), 4.85 (d, 1 H, $J = 6.3$ Hz), 4.69 (d, 1 H, $J = 6.3$ Hz), 3.63 (t, 2 H, $J = 6.9$ Hz), 3.58 (s, 3 H), 3.46 (s, 3 H), 3.40 (t, 2 H, $J = 6.9$ Hz), 1.80 (s, 3 H).

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明(41)

3-甲基吲哚苯乙基溴化物之數據

流程圖 11

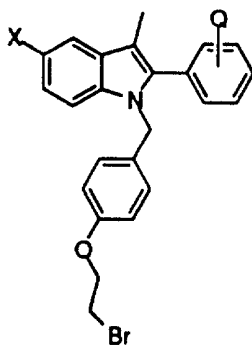
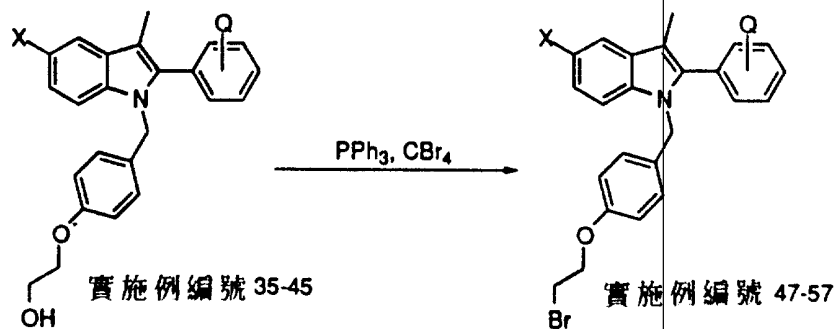


表 4

實施例編號	X	Q
No. 47	H	H
No. 48	OMe	4'-OMe
No. 49	OBn	4'-OEt
No. 50	OBn	4'-OBn

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

本

訂

日

五、發明說明(4)

表 4(續)

實施例編號	X	Q
編號 51	OBn	4'-F
編號 52	OBn	3',4'-OCH ₂ O-
編號 52a	OBn	3'-OMe,4'-OBn
編號 53	OBn	4'-O-iPr
編號 54	OBn	4'-OCp
編號 55	OBn	4'-CF ₃
編號 56	OBn	4'-CH ₃
編號 57	OBn	4'-Cl

說明實施例編號 50 之 3-甲基苯乙基溴化物

合成方法 5 之實驗步驟

實施例編號 50

5-苄氧基-2-(4-苄氧基-苯基)-1-[4-(2-溴-乙氧基)-

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

表

訂

終

五、發明說明 (43)

苄基] -3-甲基-1H-吡啶

將 CBr_4 (2.9克, 8.7毫莫耳) 和 PPH_3 (2.3克, 8.7毫莫耳) 加至實施例編號 38 (3.3克, 5.8毫莫耳) 於 THF 之溶液中。反應於室溫攪拌 3 小時, 然後濃縮及使用 EtOAc / 己烷 (1:4) 之梯度溶離於矽凝膠上層析, 以產生 13.2 克白色固體: $\text{Mp} = 131-134^\circ\text{C}$; $^1\text{H NMR}$ (DMSO) 7.64-7.30 (m, 10H), 7.29 (d, 2H, $J = 8.8$ Hz), 7.20 (d, 1H, $J = 8.8$ Hz), 7.12-7.09 (m, 3H), 6.80 (dd, 1H, $J = 8.8, 2.4$ Hz), 6.77-6.73 (m, 4H), 5.16 (s, 2H), 5.13 (s, 2H), 5.11 (s, 2H), 4.20 (t, 2H, $J = 5.3$ Hz), 3.73 (t, 2H, $J = 5.5$ Hz), 2.15 (s, 3H); MS FAB 631/633 ($\text{M} + \text{H}^+$, Br 存在)。

吡啶苄乙基溴化物之物理數據

下列化合物根據流程圖 11 如方法中所述使用適當選自編號 35-編號 45 之經取代吡啶製得。

實施例編號 47 1- [4-(2-溴-乙氧基)-苄基] -2-苄基-3-甲基-1H-吡啶

Oil; $^1\text{H NMR}$ (DMSO) 7.57 - 7.32 (m, 7H), 7.13 - 7.02 (m, 2H), 6.74 (s, 4H), 5.21 (s, 2H), 4.19 (t, 2H, $J = 5.2$ Hz), 3.71 (t, 2H, $J = 5.5$ Hz), 2.20 (s, 3H); MS eI m/z 419 (M^+).

實施例編號 48 5-甲氧基-2-(4-甲氧基-苄基)-1- [4-(2-溴-乙氧基)-苄基] -3-甲基-1H-吡啶

Oil; $^1\text{H NMR}$ (DMSO) 7.27 (d, 2H, $J = 8.8$ Hz), 7.17 (d, 1H, $J = 8.8$ Hz), 7.03 (d, 2H, $J = 8.6$ Hz), 6.99 (d, 1H, $J = 2.5$ Hz), 6.80 - 6.69 (m, 5H), 5.14 (s, 2H), 4.19 (t, 2H, $J = 5.4$ Hz), 3.78 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.72 (t, 2H, $J = 5.5$ Hz), 2.16 (s, 3H); MS eI m/z 479 (M^+).

五、發明說明(44)

實施例編號 49 5-苯氧基-2-(4-乙氧基-苯基)-1-[4-(2-溴-乙氧基)-苯基]-2-苯基-3-甲基-1H-吡啶

Mp = 118-120°C; ¹H NMR (DMSO) 7.45 (d, 2 H, J = 7.3 Hz), 7.41 - 7.26 (m, 5 H), 7.17 (d, 1 H, J = 8.8 Hz), 7.11 (d, 1 H, J = 2.2 Hz), 7.01 (d, 2 H, J = 6.8 Hz), 6.78 (dd, 1 H, J = 8.8 Hz, J = 2.4 Hz), 6.78 - 6.74 (m, 4 H), 5.15 (s, 2 H), 5.10 (s, 2 H), 4.22 - 4.18 (m, 2 H), 4.04 (q, 2 H, J = 6.8 Hz), 3.72 (t, 2 H, J = 5.5 Hz), 2.14 (s, 3 H), 1.33 (t, 3 H, J = 7.0 Hz); MS eI m/z 569 (M+).

實施例編號 51 5-苯氧基-1-[4-(2-溴-乙氧基)-苯基]-2-(4-氟-苯基)-3-甲基-1H-吡啶

Mp = 114-116°C; ¹H NMR (DMSO) 7.47 (m, 2 H), 7.45 - 7.20 (m, 8 H), 7.14 (d, 1 H, J = 2.4 Hz), 6.83 (dd, 1 H, J = 2.7 Hz, 9.0 Hz), 6.80 - 6.70 (m, 4 H), 5.16 (s, 2 H), 5.11 (s, 2H), 4.19 (t, 2 H, J = 5.27 Hz), 3.72 (t, 2 H, J = 6.4 Hz), 2.15 (s, 3 H); MS eI m/z 543 (M+); C₃₁H₂₇BrFNO₂ 之 CHN 計算值。

實施例編號 52 2-苯并[1,3]二噁基-5-基-5-苯氧基-1-[4-(2-溴-乙氧基)-苯基]-3-甲基-1H-吡啶

Mp = 133-136°C; ¹H NMR (DMSO) 7.45 (d, 2 H, J = 7.0 Hz), 7.41-7.38 (m, 2 H), 7.35-7.30 (m, 1 H), 7.19 (d, 1 H, J = 8.8 Hz), 7.11 (d, 1 H, J = 2.2 Hz), 7.00 (d, 1 H, J = 7.9 Hz), 6.90 (d, 1 H, 1.4 Hz), 6.82 - 6.78 (m, 2H), 6.77 (s, 4 H), 6.07 (s, 2 H), 5.16 (s, 2 H), 5.10 (s, 2 H), 4.20 (t, 2 H, J = 5.5 Hz), 3.73 (t, 2H, J = 5.2 Hz), 2.15 (s, 3H); MS eI m/z 569 (M+).

實施例編號 52a 5-苯氧基-1-[4-(2-溴-乙氧基)-苯基]-2-(3-甲氧基-4-苯氧基-苯基)-3-甲基-1H-吡啶

Foam; ¹H NMR (DMSO) 7.47 - 7.42 (m, 4 H), 7.40 - 7.30 (m, 6 H), 7.20 (d, 1 H, J = 8.8 Hz), 7.12 - 7.10 (m, 2 H), 6.86 - 6.84 (m, 2 H), 6.81 (dd, 1 H, J = 8.8 Hz, 2.4 Hz), 6.78 (s, 4 H), 5.17 (s, 2 H), 5.11 (s, 2 H), 5.10 (s, 2 H), 4.20 (t, 2 H, J = 5.0 Hz), 3.72 (t, 2 H, J = 5.4 Hz), 3.63 (s, 3 H), 2.17 (s, 3 H); MS FAB m/z 662 (M+H+).

五、發明說明(45)

實施例編號 53 5-苄氧基-1-[4-(2-溴-乙氧基)-苄基]

-2-(4-異丙氧基-苄基)-3-甲基-1H-吡啶

Mp = 125 - 128°C; $^1\text{H NMR}$ (DMSO) 7.46 (d, 2H, J = 7.7 Hz), 7.42 - 7.28 (m, 3 H), 7.25 (d, 2 H, J = 8.7 Hz), 7.17 (d, 1 H, J = 8.7 Hz), 7.11 (d, 1 H, J = 2.4 Hz), 6.99 (d, 2 H, J = 8.6 Hz), 6.79 (dd, 1 H, J = 2.4 Hz, 8.8 Hz), 6.73 (s, 4 H), 5.14 (s, 2 H), 5.10 (s, 2 H), 4.70 - 4.60 (m, 1 H), 4.19 (t, 2 H, J = 5.3 Hz), 3.72 (t, 2 H, J = 4.4 Hz), 2.13 (s, 3 H), 1.30 (d, 6 H, J = 5.9 Hz); MS eI m/z 583 (M+).

實施例編號 54 5-苄氧基-1-[4-(2-溴-乙氧基)-苄基]

-2-(4-環戊氧基-苄基)-3-甲基-1H-吡啶

Mp = 110 - 112°C; 7.47 (d, 2 H, J = 7.0 Hz), 7.38 (t, 2 H, J = 7.0 Hz), 7.35 - 7.28 (m, 1 H), 7.25 (d, 2 H, J = 8.8 Hz), 7.18 (d, 1 H, J = 8.8 Hz), 7.11 (d, 1 H, J = 2.4 Hz), 6.98 (d, 2 H, J = 8.6 Hz), 6.79 (dd, 1 H, J = 8.6 Hz, 2.4 Hz), 6.78 - 6.74 (m, 4 H), 5.16 (s, 2 H), 5.11 (s, 2 H), 4.86 - 4.83 (m, 1 H), 4.20 (t, 2 H, J = 5.3 Hz), 3.73 (t, 2 H, J = 5.5 Hz), 2.15 (s, 3 H), 2.00 - 1.87 (m, 2 H), 1.79 - 1.65 (m, 4 H), 1.63 - 1.56 (m, 2 H); IR (KBr) 2950, 2910, 1610 cm^{-1} ; MS eI m/z 609, 611 (M+); Br 存在)。

實施例編號 55 5-苄氧基-1-[4-(2-溴-乙氧基)-苄基]

-3-甲基-2-(4-三氟甲基-苄基)-1H-吡啶

Mp = 106 - 109°C; $^1\text{H NMR}$ (DMSO) 7.83 (d, 2 H, J = 8.1 Hz), 7.60 (d, 2 H, J = 7.9 Hz), 7.35 - 7.29 (m, 2 H), 7.48 (d, 2 H, J = 8.6 Hz), 7.39 (t, 2 H, J = 7.0 Hz), 7.18 (d, 1 H, J = 2.2 Hz), 6.87 (dd, 1 H, J = 9.0 Hz, 2.6 Hz), 6.77 - 6.71 (m, 4 H), 5.22 (s, 2 H), 5.12 (s, 2 H), 4.20 (t, 2 H, J = 5.3 Hz), 3.72 (t, 2 H, J = 5.3 Hz), 2.20 (s, 3 H); IR (KBr) 2910, 2850, 1620 cm^{-1} ; MS eI m/z 595, 593 (M+)

實施例編號 56 5-苄氧基-1-[4-(2-溴-乙氧基)-苄基]

3-甲基-2-(4-甲基-苄基)-1H-吡啶

五、發明說明 (4b)

Mp = 82 - 95°C; $^1\text{H NMR}$ (DMSO) 7.46 (d, 2 H, J = 7.2 Hz), 7.45 - 7.18 (m, 8 H), 7.12 (d, 1 H, J = 2.4 Hz), 6.81 (dd, 1 H, J = 2.4 Hz, 8.6 Hz), 6.73 (s, 4 H), 5.15 (s, 2 H), 5.10 (s, 2 H), 4.19 (t, 2 H, J = 5.3 Hz), 3.72 (t, 2 H, J = 4.4 Hz), 2.34 (s, 3 H), 2.15 (s, 3 H); MS eI m/z 539 (M+).

實施例編號 57 5-苯氫基-1-[4-(2-溴-乙氫基)-苯基]

3-甲基-2-(4-氯-苯基)-1H-吡啶

$^1\text{H NMR}$ (DMSO) 7.52 (d, 2H, J = 8.6Hz), 7.46 (d, 2H, J = 6.8Hz), 7.38 (m, 4 H), 7.36 (m, 1H), 7.25 (d, 1H, J = 9.0Hz), 7.14 (d, 1H, J = 2.4Hz), 6.83 (dd, 1H, J = 8.8Hz, J = 2.5 Hz), 6.72 (m, 4H), 5.17 (s, 2H), 5.11 (s, 2H), 4.19 (t, 2H, J = 5.5 Hz), 3.72 (t, 2H, J = 5.5 Hz), 2.16 (s, 3H); MS eI m/z 559 (M+).

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (47)

某些 3-甲基吲哚苯乙基氯化物使用作為中間體之數據

流程圖 12

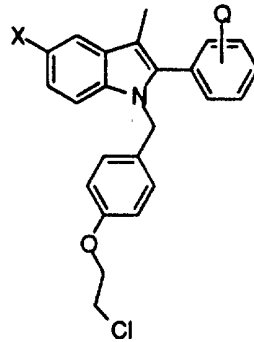
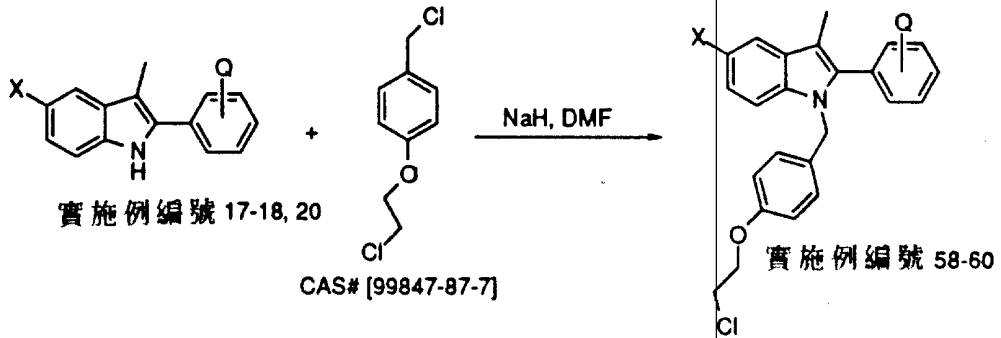


表 5

實施例編號	X	Q
No. 58	OBn	3'-OBn
No. 59	OBn	3'-F, 4'-OBn
No. 60	OBn	4'-OCF ₃

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

不

訂

五、發明說明 (48)

說明實施例編號 58 之 3-甲基吡啶苯乙基氯化物合成

方法之實驗步驟

5-苄氧基-2-(3-苄氧基-苯基)-1-[4-(2-氯-乙氧基)-
苄基]-3-甲基-1H-吡啶

將 0.85 克氫化鈉 (60% 於礦物油中) 加至 5-苄氧基-3-甲基-2-(3-苄氧基-苯基)-1H-吡啶 (吡啶實施例 17) 於 80 毫升乾燥 DMF 之溶液中。混合物攪拌 30 分鐘 (直到沒有泡泡出現) 之後, 加入 4.8 克 1-氯甲基-4-(2-氯-乙氧基-苄基) CAS 編號 [99847-87-7]。反應混合物允許於室溫反應過夜。將 200 毫升之乙酸乙酯加至反應混合物中, 然後以水 (3×100 毫升) 洗滌。收集有機溶液, 以飽和食鹽水洗滌, 除去經硫酸鎂乾燥, 過濾及於旋轉蒸發器中蒸發至乾。產物於乙酸乙酯中再結晶。

Mp = 125 - 127°C; ¹H NMR (DMSO) 7.48 - 7.46 (d, 2 H, J = 6.8 Hz), 7.40 - 7.35 (m, 7 H), 7.33 - 7.28 (m, 2 H), 7.23 - 7.21 (d, 1 H, J = 8.8 Hz), 7.13 - 7.12 (d, 1 H, J = 2.2 Hz), 7.07 - 7.04 (m, 1 H), 6.94 - 6.92 (d, 2 H, J = 6.1 Hz), 6.83 - 6.80 (dd, 1 H, J = 2.5 Hz, J = 6.3 Hz), 6.78 - 6.72 (m, 4 H), 5.14 (s, 2 H), 5.11 (s, 2 H), 5.04 (s, 2 H), 4.13 - 4.10 (t, 2 H, J = 5.1 Hz), 3.86 - 3.84 (t, 2 H, J = 5.1 Hz), 2.14 (s, 3 H); IR 3420, 2900 cm⁻¹; MS eI m/z 587 (M⁺);

C₃₈H₃₄ClNO₃ 之計算值 CHN。

吡啶苯乙基氯化物之物理數據

下列化合物根據流程圖 12 如方法 5a 中所述使用適當經取代吡啶編號 18 和編號 20 製造。

實施例編號 59 5-苄氧基-2-(4-苄氧基-3-氯-苄基)-1-
[4-[2-(氯-乙氧基)-苄基]-3-甲基-1H-吡啶

五、發明說明(47)

Mp = 88-91°C; $^1\text{H NMR}$ (DMSO) 7.49-7.43 (m, 4H), 7.43-7.28 (m, 7H), 7.26-7.21 (m, 2H), 7.13-7.09 (m, 2H), 6.88-6.72 (m, 5H), 5.21 (s, 2H), 5.18 (s, 2H), 5.11 (s, 2H), 4.13 (t, 2H, J = 5.2 Hz), 3.87 (t, 2H, J = 5.2 Hz), 2.16 (s, 3H); MS eI m/z

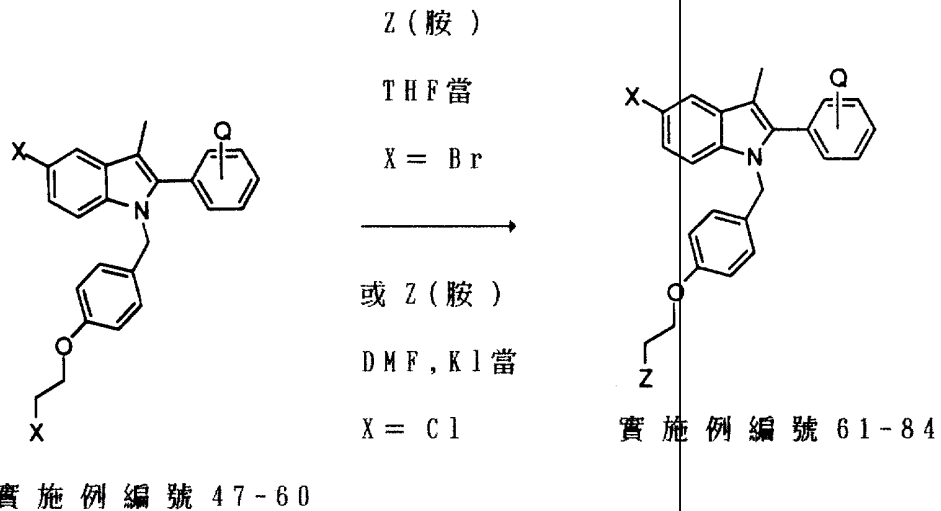
605 (M⁺); C₃₈ H₃₃ ClFNO₃ 之 CHN 計算值。

實施例編號 60 5-苯氧基-1-[4-[2-(氯-乙氧基)-苯基]-3-甲基-2-(4-三氟甲氧基-苯基)-1H-吡啶

Mp = 108 - 110°C; $^1\text{H NMR}$ (DMSO) 7.49 - 7.48 (m, 6 H), 7.40 - 7.25 (m, 4 H), 7.17 - 7.16 (d, 1 H, J = 2.9 Hz), 6.88 - 6.84 (m, 1 H), 6.77 - 6.72 (m, 4 H), 5.20 (s, 2 H), 5.14 - 5.13 (d, 2 H, J = 2.3 Hz), 4.16 - 4.11 (m, 2 H), 3.89 - 3.84 (m, 2 H), 2.19 - 2.17 (m, 3 H); IR 3400, 2900, 1600 cm⁻¹; MS eI m/z 566 (M⁺); C₃₂ H₂₇ ClF₃ NO₃ + 0.25H₂O 之 CHN 計算值。

胺乙氧基吡啶

流程圖 13



(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

系

五、發明說明 (50)

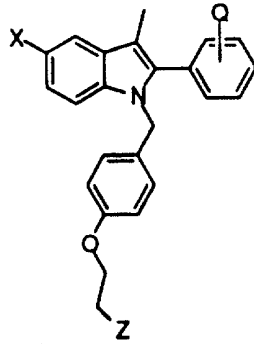


表 6



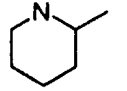
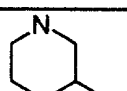
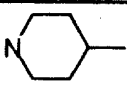
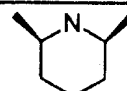



實施例編號	X	Q	Z
No. 61	OBn	4'-OEt	
No. 62	OBn	H	
No. 63	OBn	4'-OBn	
No. 64	OBn	4'-OBn	
No. 65	OBn	4'-OBn	

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (51)

表 6 (續)

實施例編號	X	Q	Z
No. 66	OBn	4'-OBn	
No. 66a	OBn	4'-OBn	
No. 67	OBn	4'-OBn	
No. 68	OBn	4'-OBn	
No. 69	OBn	4'-OBn	
No. 70	OBn	4'-OBn	
No. 71	OBn	4'-OBn	
No. 71a	OBn	4'-OBn	
No. 72	OBn	4'-F	

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

訂










訂

A7

B7

五、發明說明 (52)

表 6 (續)

實施例編號	X	Q	Z
No. 72a	OBn	4'-F	
No. 72b	OBn	4'-Cl	
No. 73	OBn	3',4'-OCH ₂ O-	
No. 74	OBn	4'-O-iPr	
No. 75	OBn	4'-CH ₃	
No. 76	OBn	3'-OBn	
No. 77	OBn	3'-OBn	
No. 78	OBn	4'-OBn,3'-F	
No. 79	OBn	4'-OBn,3'-F	

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

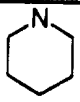
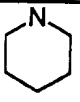
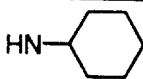
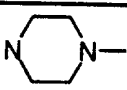
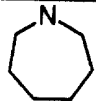
家

訂

5

五、發明說明 (53)

表 6 (續)

實施例編號	X	Q	Z
No. 80	OBn	3'-OMe	
No. 81	OBn	4'-OCF ₃	
No. 82	OBn	4'-OBn	
No. 83	OBn	4'-OBn	
No. 84	OBn	3'-OMe	

說明實施例編號 63 之溴之取代的合成方法 6 之實驗步驟
 5-苄氧基-2-(4-苄氧基-苄基)-3-甲基-1-[4-(2-六
 吡啶-1-基-乙氧基)-苄基]-1H-吡啶

實施例編號 50 (3.2 克, 5.0 毫莫耳) 於 THF (50 毫升) 之
 溶液以六氫吡啶 (5 毫升, 50 毫莫耳) 處理及加熱至回
 流。5 小時之後, 濃縮反應混物及溶解於 EtOAc, 以飽
 和 NaHCO₃ 洗滌, 經 MgSO₄ 乾燥及使用 EtOH/己烷至
 EtOAc 之梯度溶離管柱層析於矽凝膠。產物 (2.7 克) 為
 白色固體具有 Mp = 93-95°C ;

¹H NMR (DMSO) 7.48-7.46 (m, 4 H), 7.42-7.38 (m, 4 H), 7.38-7.32 (m, 2 H), 7.29
 (d, 2 H, J = 8.8 Hz), 7.19 (d, 1 H, J = 9.0 Hz), 7.12-7.10 (m, 3 H), 6.80 (dd, 1 H, J
 = 8.8, 2.4 Hz), 6.73 (s, 4 H), 5.15 (s, 2 H), 5.13 (s, 2 H), 5.11 (s, 2 H), 3.93 (t, 2
 H, J = 5.7 Hz), 2.60-2.50 (m, 2 H), 2.41-2.30 (m, 4 H), 2.15 (s, 3 H), 1.47-1.42
 (m, 4 H), 1.36-1.32 (m, 2 H); MS FAB 637 (M+H⁺).

五、發明說明 (54)

說明產物編號 76 之氮化物取代合成的方法 6.9

之選擇性步驟

實施例編號 76 5-苄氧基-2-(3-苄氧基-苄基)-3-甲基
-1-[4-(2-六氫吡啶-1-基-乙氧基)-苄基]-1H-吡啶

將 1.1 毫升 (0.0112 莫耳) 六氫吡啶，及 0.93 克 (0.056 莫耳) 之碘化鉀加至 1.1 克 (0.00953 莫耳) 5-苄氧基-2-(3-苄氧基-苄基)-3-甲基-1-[4-(2-氯-乙氧基)-苄基]-3-甲基-1H-吡啶 (實施例編號 58) 於 10 毫升 DMF 之溶液中。反應混合物加熱至 $\sim 40-50^{\circ}\text{C}$ 經 4 小時。混合物冷卻至室溫之後，加入 150 毫升乙酸乙酯，及以水 (3×100 毫升) 洗滌混合物。收集有機溶液，以飽和食鹽水洗滌，除去，經硫酸鎂乾燥，過濾及蒸發以在產物純化後產生 1.0 克產物。

Mp = $125 - 126^{\circ}\text{C}$; $^1\text{H NMR}$ (DMSO) 7.48 - 7.45 (d, 2 H, $J = 7.2$ Hz), 7.41 - 7.35 (m, 7 H), 7.33 - 7.28 (m, 2 H), 7.23 - 7.21 (d, 1 H, $J = 9.0$ Hz), 7.13 - 7.12 (d, 1 H, $J = 2.4$ Hz), 7.06 - 7.03 (m, 1 H), 6.95 - 6.91 (m, 2 H), 6.83 - 6.80 (dd, 1 H, $J = 2.4$ Hz, $J = 6.3$ Hz), 6.75 - 6.70 (m, 4 H), 5.13 (s, 2 H), 5.11 (s, 2 H), 5.02 (s, 2 H), 3.93 - 3.90 (t, 2 H, $J = 6.0$ Hz), 2.56 - 2.53 (t, 2 H, $J = 5.9$ Hz), 2.49 - 2.48 (m, 4 H), 2.14 (s, 3 H), 1.46 - 1.40 (m, 4 H), 1.35 - 1.31 (m, 2 H); IR (KBr) $3400, 2900 \text{ cm}^{-1}$; MS eI m/z 636 (M⁺); $\text{C}_{43}\text{H}_{44}\text{N}_2\text{O}_3 +$

0.25H₂O 之 CHN 計算值。

胺取代之化合物的物理數據

下列化物藉由流程圖 13 使用方法 6 製備。除實施例編號 76 - 編號 84 使用方法 6a 製備以外。

實施例編號 61 5-苄氧基-2-(4-乙氧基-苄基)-3-甲

五、發明說明 (55)

基 - 1 - [4 - (2 - 六 氫 吡 啶 - 1 - 基 - 乙 氧 基) - 苄 基] - 1H - 吡 啶

Mp = 188 - 191°C; ¹H NMR (DMSO) 7.45 (d, 2 H, J = 7.3 Hz), 7.40 - 7.25 (m, 5 H), 7.17 (d, 1 H, J = 8.8 Hz), 7.11 (d, 1 H, J = 2.2 Hz), 7.01 (d, 2 H, J = 6.8 Hz), 6.78 (dd, 1 H, J = 8.8 Hz, J = 2.4 Hz), 6.73 (s, 4H), 5.15 (s, 2 H), 5.10 (s, 2H), 4.05 (q, 2H, J = 6.8 Hz), 3.93 (t, 2H, J = 6.0 Hz), 2.55 (t, 2H, J = 5.7 Hz), 2.41 - 2.35 (m, 4 H), 2.14 (s, 3 H), 1.46 - 1.40 (m, 4H), 1.38 - 1.30 (m, 5 H); MS eI m/z 574 (M+).

實施例編號 62 5 - 苄 氧 基 - 2 - 苄 基 - 1 - 甲 基 - 1 - [4 - (2 - 吡 庚 因 - 1 - 基 - 乙 氧 基) - 苄 基] - 1H - 吡 啶

Oil; ¹H NMR (DMSO) 7.50-7.43 (m, 4 H), 7.42-7.37 (m, 5 H), 7.33-7.30(m, 1 H), 7.22 (d, 1 H, J = 8.8 Hz), 7.14 (d, 1 H, J = 2.4 Hz), 6.81 (d, 1 H, J = 6.6 Hz), 6.72 (s, 4 H), 5.18 (s, 2 H), 5.11 (s, 2 H), 3.90 (t, 2 H, J = 6.1 Hz), 2.81-2.75 (m, 2 H), 2.68-2.59 (m, 4 H), 2.16 (s, 3 H), 1.58-1.43 (m, 8 H); MS eI m/z 544 (M+).

實施例編號 64 5 - 苄 氧 基 - 2 - (4 - 苄 氧 基 - 苄 基) - 3 - 甲 基 - 1 - [4 - (2 - 吡 庚 因 - 1 - 基 - 乙 氧 基) - 苄 基] - 1H - 吡 啶

Mp = 106 - 107°C; ¹H NMR (DMSO) 7.47 (d, 4 H, J = 8.3 Hz), 7.41 - 7.36 (m, 4 H), 7.36 - 7.30 (m, 2 H), 7.29 (d, 2 H, J = 8.8 Hz), 7.19 (d, 1 H, J = 8.8 Hz), 7.14 - 7.10 (m, 3 H), 6.80 (dd, 1 H, J = 8.8 Hz), 6.73 (s, 4 H), 5.15 (s, 2 H), 5.13 (s, 2 H), 5.11 (s, 2 H), 3.90 (t, 2 H, J = 5.9 Hz), 2.76 (t, 2 H, J = 5.9 Hz), 2.64 - 2.56 (m, 4 H), 2.15 (s, 3 H), 1.58 - 1.44 (m, 8 H); MS FAB m/z 651 (M+H+).

實施例編號 65 5 - 苄 氧 基 - 2 - (4 - 苄 氧 基 - 乙 氧 基) - 3 - 甲 基 - 苄 基] - 1 - [4 - (2 - 異 丙 胺 基 - 1 - 基 - 乙 氧 基) - 苄 基] - 1H - 吡 啶

Mp = 148 - 150°C; ¹H NMR (DMSO) 7.47 (d, 4 H, J = 8.3 Hz), 7.41 - 7.36 (m, 4 H), 7.36 - 7.32 (m, 2 H), 7.28 (d, 2 H, J = 8.8 Hz), 7.19 (d, 1 H, J = 9.0 Hz), 7.13 - 7.08 (m, 3 H), 6.80 (dd, 1 H, J = 8.8 Hz, 2.4 Hz), 6.76 - 6.68 (m, 4 H), 5.14 (s, 2 H), 5.13 (s, 2 H), 5.11 (s, 2 H), 3.75 (t, 2 H, J = 7.0 Hz), 2.95 (m, 2 H), 2.67 (t, 2 H, J = 7.0 Hz), 2.15 (s, 3 H), 0.93 (d, 12 H, J = 6.4 Hz); MS FAB m/z 653 (M+H+).

五、發明說明 (56)

實施例編號 66 5-苄氧基-2-(4-苄氧基-苯基)-3-甲基

-1-[4-(2-丁基-甲胺基-1-基乙氧基)-苄基]-1H-吡啶

Mp = 101 - 104°C; ¹H NMR (DMSO) 7.45 (d, 4 H, J = 7.5 Hz), 7.40 - 7.25 (m, 8 H), 7.19 (d, 1 H, J = 8.8 Hz), 7.12-7.08 (m, 3 H), 6.80 (dd, 1 H, J = 6.5 Hz, J = 2.4 Hz), 6.72 (s, 4 H), 5.14 (s, 2 H), 5.13 (s, 2 H), 5.10 (s, 2 H), 3.91 (t, 2 H, J = 5.9 Hz), 2.64-2.59 (m, 2H), 2.35-2.29 (m, 2 H), 2.17 (s, 3 H), 2.14 (s, 3 H), 1.40-1.31 (m, 2 H), 1.25-1.19 (m, 2 H), 0.83 (t, 3 H, 7.2 Hz); MS eI m/z 638 (M+).

實施例編號 66a 5-苄氧基-2-(4-苄氧基-苯基)-3-甲基

-1-{4-二甲胺基-乙氧基}-苄基]-1H-吡啶

Mp = 123 - 124°C

實施例編號 67 5-苄氧基-2-(4-苄氧基-苯基)-3-甲基

-1-{4-[2-(2-甲基-六氫吡啶-1-基)乙氧基]-苄基}

-1H-吡啶

Mp = 121°C

實施例編號 68 5-苄氧基-2-(4-苄氧基-苯基)-3-甲基

-1-{4-[2-(3-甲基-六氫吡啶-1-基)-乙氧基]-苄基}

-1H-吡啶

Mp = 90°C

實施例編號 69 5-苄氧基-2-(4-苄氧基-苯基)-3-甲基

-1-{4-[2-(4-甲基-六氫吡啶-1-基)-乙氧基]-苄基}

-1H-吡啶

Mp = 98°C; ¹H NMR (DMSO) 7.46 (d, 4 H, J = 7.2 Hz), 7.42 - 7.36 (m, 4 H), 7.36 - 7.31 (m, 2 H), 7.28 (d, 2 H, J = 8.6 Hz), 7.19 (d, 1 H, J = 9.0 Hz), 7.12 - 7.10 (m, 3 H), 6.80 (dd, 1 H, J = 8.8 Hz, 2.4 Hz), 6.73 (s, 4 H), 5.15 (s, 2 H), 5.13

五、發明說明 (57)

(s, 2 H), 5.11 (s, 2 H), 3.93 (t, 2 H, J = 5.9 Hz), 2.85 - 2.78 (m, 2 H), 2.62 - 2.56 (m, 2 H), 2.15 (s, 3 H), 1.97 - 1.87 (m, 2 H), 1.55 - 1.47 (m, 2 H), 1.30 - 1.20 (m, 1 H), 1.15 - 1.02 (m, 2 H), 0.85 (d, 3 H, J = 6.6 Hz); MS esI m/z 651 (M+1)+.

實施例編號 70 5-苄氨基-2-(4-苄氨基-苯基)-3-甲基-1-[4-[2-((順)-2,6-二甲基-六氫吡啶-1-基)-乙氧基]-苄基]-1H-吡啶

Mp = 106 - 107°C; ¹H NMR (DMSO) 7.46 (d, 4 H, J = 8.1 Hz), 7.42 - 7.36 (m, 4 H), 7.37 - 7.31 (m, 2 H), 7.29 (d, 2 H, J = 8.8 Hz), 7.18 (d, 1 H, J = 8.8 Hz), 7.14 - 7.09 (m, 3 H), 6.80 (dd, 1 H, J = 8.8 Hz, 2.4 Hz), 6.72 (s, 4 H), 5.14 (s, 2 H), 5.13 (s, 2 H), 5.11 (s, 2 H), 3.84 (t, 2 H, J = 7.0 Hz), 2.84 (t, 2 H, J = 6.6 Hz), 2.44 - 2.37 (m, 2 H), 2.15 (s, 3 H), 1.60 - 1.43 (m, 3 H), 1.32 - 1.18 (m, 1 H), 1.16 - 1.06 (m, 2 H), 1.01 (d, 6 H, J = 6.2 Hz).

實施例編號 71 5-苄氨基-2-(4-苄氨基-苯基)-3-甲基-1-[4-[2-(1,3,3-三甲基-6-吡-雙環[2,2,1]辛-6-基)-乙氧基]-苄基]-1H-吡啶

Mp = 107°C ; MS ESI m/z 705 (M++1)+

實施例編號 71a (1S,4R)-5-苄氨基-2-(4-苄氨基-苯基)-3-甲基-1-[4-[2-(2-吡-雙環[2,2,1]庚-2-基)乙氧基]-苄基]-1H-吡啶

用以取代溴化物之 (1S,2S)-2-吡-環環[2,2,1]庚烷係根據 Syn. Comm, 26(3), 577-584 (1996) 所概述步驟製備。

Mp = 95 - 100°C; ¹H NMR (DMSO) 7.32 - 6.55 (m, 21 H), 5.10 - 4.90 (m, 6 H), 3.69 (t, 2 H, J = 5.9 Hz), 2.65 - 2.5 (m, 3 H), 2.10 (s, 2 H), 2.0 (s, 3 H), 1.50 - 1.0 (m, 7 H).

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

家

訂

系

五、發明說明 (58)

實施例編號 72 5-苄氧基-2-(4-氟-苯基)-3-甲基-1-

[4-(2-吡啶因-1-基-乙氧基)-苄基]-1H-吡啶

Oil; $^1\text{H NMR}$ (DMSO) 7.50 - 7.43 (m, 2 H), 7.42 - 7.33 (m, 4 H), 7.32 - 7.20 (m, 4 H), 7.13 (d, 1 H, $J = 2.4$ Hz), 6.83 (dd, 1 H, $J = 2.4$ Hz, 6.7 Hz), 6.71 (s, 4 H), 5.14 (s, 2 H), 5.11 (s, 2 H), 3.89 (t, 2 H, $J = 5.9$ Hz), 3.20 (m, 4 H), 2.74 (t, 2 H, $J = 6.0$ Hz), 2.15 (s, 3 H), 1.60 - 1.40 (m, 8 H); MS eI m/z 562 (M+).

實施例編號 72 a 5-苄氧基-2-(4-氟-苯基)-3-甲基-1-

[4-(2-六氫吡啶-1-基)-乙氧基)-苄基]-1H-吡啶

Oil; $^1\text{H NMR}$ (DMSO) 7.32 - 6.53 (m, 16 H), 5.00 (s, 2 H), 4.96 (s, 2 H), 3.77 (t, 2 H, $J = 5.8$ Hz), 3.22 - 3.14 (m, 4 H), 2.40 (t, 2 H, $J = 5.8$ Hz), 2.0 (s, 3 H), 1.29 - 1.17 (m, 6 H).

實施例編號 72 b 5-苄氧基-2-(4-氟-苯基)-3-甲基-1-

[4-(2-六氫吡啶-1-基)-乙氧基)-苄基]-1H-吡啶

Oil; $^1\text{H NMR}$ (DMSO) 7.52 (d, 2 H, $J = 8.6$ Hz), 7.46 (d, 2 H, $J = 6.8$ Hz), 7.41 - 7.37 (m, 4 H), 7.35 - 7.29 (m, 1 H), 7.25 (d, 1 H, $J = 9.0$ Hz), 7.14 (d, 1 H, $J = 2.4$ Hz), 6.83 (dd, 1 H, $J = 8.8$ Hz, 2.5 Hz), 6.72 - 6.65 (m, 4 H), 5.16 (s, 2 H), 5.11 (s, 2 H), 3.90 (t, 2 H, $J = 5.9$ Hz), 2.55 (t, 2 H, $J = 6.0$ Hz), 2.41 - 2.26 (m, 4 H), 2.16 (s, 3 H), 1.44 - 1.39 (m, 4 H), 1.38 - 1.29 (m, 2 H); MS eI m/z 564 (M+).

實施例編號 73 5-苄氧基-2-[2,3-仲甲二氧基-苯基]

-3-甲基-1-[4-(2-六氫吡啶-1-基-乙氧基)-苄基]

-1H-吡啶

Foam; $^1\text{H NMR}$ (DMSO) 7.45 (d, 2 H, $J = 7.0$ Hz), 7.41-7.37 (m, 2 H), 7.33-7.29 (m, 1 H), 7.19 (d, 1H, $J = 8.8$ Hz), 7.11 (d, 1 H, $J = 2.2$ Hz), 7.00 (d, 1 H, $J = 7.9$ Hz), 6.90 (d, 1 H, 1.4 Hz), 6.82 - 6.78 (m, 2H), 6.74 (s, 4 H), 6.07 (s, 2 H), 5.16 (s, 2 H), 5.10 (s, 2 H), 3.93 (t, 2H, $J = 6.0$ Hz), 2.56 (t, 2 H, $J = 6.0$ Hz), 2.41-2.35 (m, 4H), 2.15 (s, 3H), 1.48-1.41 (m, 4H), 1.38-1.28 (m, 2H); MS eI m/z 574 (M+).

五、發明說明(59)

實施例編號 74 5-苯氨基-2-(4-異丙氨基-苯基)-3-甲基-1-[4-(2-六氫吡啶-1-基-乙氧基)-苯基]-1H-吡啶

Foam; $^1\text{H NMR}$ (DMSO) 7.46 (d, 2H, $J = 7.7$ Hz), 7.42 - 7.28 (m, 3 H), 7.25 (d, 2 H, $J = 8.7$ Hz), 7.17 (d, 1 H, $J = 8.7$ Hz), 7.11 (d, 1 H, $J = 2.4$ Hz), 6.99 (d, 2 H, $J = 8.6$ Hz), 6.79 (dd, 1 H, $J = 2.4$ Hz, 8.8 Hz), 6.73 (s, 4 H), 5.14 (s, 2 H), 5.10 (s, 2 H), 4.70 - 4.60 (m, 1 H), 3.92 (t, 2 H, $J = 5.7$ Hz), 2.55 (t, 2 H, 5.7 Hz), 2.40 - 2.30 (bs, 4 H), 2.15 (s, 3 H), 1.50 - 1.40 (m, 4 H), 1.40 - 1.30 (m, 2 H), 1.28 (d, 6 H, $J = 6.2$ Hz); MS eI m/z 588 (M+).

實施例編號 75 5-苯氨基-2-[4-甲基-苯基]-3-甲基-1-[4-(2-六氫吡啶-1-基-乙氧基)-苯基]-1H-吡啶

Oil; $^1\text{H NMR}$ (DMSO) 7.46 (d, 2 H, $J = 7.2$ Hz), 7.45 - 7.18 (m, 8 H), 7.12 (d, 1 H, $J = 2.4$ Hz), 6.81 (dd, 1 H, $J = 2.4$ Hz, 8.6 Hz), 6.73 (s, 4 H), 5.15 (s, 2 H), 5.10 (s, 2 H), 3.92 (t, 2 H, $J = 5.9$ Hz), 2.55 (t, 2 H, $J = 5.9$ Hz), 2.45 - 2.30 (m, 7 H), 2.10 (s, 3 H), 1.50 - 1.40 (m, 4 H), 1.48 - 1.35 (m, 2 H); MS eI m/z 544 (M+).

實施例編號 77 1-[4-(2-吡庚因-1-基-乙氧基)-苯基]-5-苯氨基-2-(3-苯氨基-苯基)-3-甲基-1-吡啶

Mp = 103 - 105°C; $^1\text{H NMR}$ (DMSO) 7.47 - 7.45 (d, 2 H, $J = 8.1$ Hz), 7.41 - 7.35 (m, 7 H), 7.32 - 7.29 (t, 2 H, 7.0 Hz), 7.23 - 7.21 (d, 1 H, $J = 8.7$ Hz), 7.13 - 7.12 (d, 1 H, $J = 2.1$ Hz), 7.06 - 7.03 (m, 1 H), 6.95 - 6.91 (m, 2 H), 6.83 - 6.80 (m, 1 H), 6.75 - 6.73 (m, 4 H), 5.13 (s, 2 H), 5.11 (s, 2 H), 5.02 (s, 2 H), 3.90 - 3.87 (t, 2 H, $J = 6.0$ Hz), 2.76 - 2.73 (t, 2 H, $J = 6.0$ Hz), 2.49 - 2.48 (m, 4 H), 2.13 (s, 3 H), 1.51 (s, 8 H); IR 3400, 2900 cm^{-1} ; MS eI m/z 650 (M+);

$\text{C}_{44} \text{H}_{46} \text{N}_2 \text{O}_3$ 之 CHN 計算值

實施例編號 78 5-苯氨基-2-(4-苯氨基-3-氟-苯基)-3-甲基-1-[4-(2-六氫吡啶-1-基-乙氧基)-苯基]-1H-吡啶

五、發明說明 (b0)

Mp = 125-128°C; $^1\text{H NMR}$ (DMSO) 7.50 - 7.45 (m, 4 H), 7.43 - 7.28 (m, 7 H), 7.26 - 7.20 (m, 2 H), 7.14 - 7.09 (m, 2 H), 6.82 (dd, 1 H, J = 2.4 Hz, 8.8 Hz), 6.72 (s, 4 H), 5.21 (s, 2 H), 5.16 (s, 2 H), 5.11 (s, 2 H), 3.94 (t, 2 H, J = 5.8 Hz), 2.62 - 2.56 (m, 2 H), 2.41 - 2.36 (m, 4 H), 2.15 (s, 3 H), 1.45 - 1.40 (m, 4 H), 1.40 - 1.31 (m, 2

H); MS eI m/z 654 (M+); $\text{C}_{43}\text{H}_{43}\text{FN}_2\text{O}_3$ 之 CHN 計算值

實施例編號 79 5-苄氫基-2-(4-苄氫基-3-氟-苯基)-3-甲基-1-[4-(2-吡庚因-1-基-乙氫基)-苄基]-1H-吡啶

Mp = 122-124°C; $^1\text{H NMR}$ (DMSO) 7.50 - 7.28 (m, 10 H), 7.26 - 7.20 (m, 2 H), 7.15 - 7.10 (m, 2 H), 6.88 - 6.76 (m, 2 H), 6.70 (s, 4 H), 5.22 (s, 2H), 5.16 (s, 2H), 5.11 (s, 2H), 3.92 - 3.86 (m, 2H), 2.82 - 2.65 (m, 2H), 2.65 - 2.55 (m, 4H), 2.15 (s,

3H), 1.60 - 1.4 (m, 8H); MS eI m/z 668 (M+);

$\text{C}_{44}\text{H}_{45}\text{FN}_2\text{O}_3$ 之 CHN 計算值

實施例編號 80 5-苄氫基-2-(3-甲氫基-苯基-1-[4-(2-六氫吡啶-1-基-乙氫基)-苄基]-3-甲基-1H-吡啶

Mp 86 - 87°C; $^1\text{H NMR}$ (DMSO) 7.50 - 7.49 (m, 2 H), 7.46 - 7.31 (m, 4 H), 7.24 - 7.21 (d, 1 H, J = 8.8 Hz), 7.15 - 7.14 (d, 1 H, J = 2.3 Hz), 7.00 - 6.93 (m, 2 H), 6.88 - 6.81 (m, 2 H), 6.75 (s, 4 H), 5.18 (s, 2 H), 5.12 (s, 2 H), 3.96 - 3.92 (t, 2 H, J = 5.9 Hz), 3.71 (s, 3 H), 2.59 - 2.55 (t, 2 H, J = 5.8 Hz), 2.37 (s, 4 H), 2.18 (s, 3 H), 1.49 - 1.42 (m, 4 H), 1.37 - 1.34 (m, 2 H); MS eI m/z 561 (M+);

$\text{C}_{37}\text{H}_{40}\text{N}_2\text{O}_3 + 0.25\text{H}_2\text{O}$ 之 CHN 計算值。

實施例編號 81 5-苄氫基-3-甲基-1-[4-(2-六氫吡啶-1-基-乙氫基)-苄基]-2-(4-三氫甲氫基-苯基)-1H-吡啶

Mp = 107 - 108°C; $^1\text{H NMR}$ (DMSO) 7.52 - 7.45 (m, 6 H), 7.41 - 7.26 (m, 4 H), 7.17 - 7.16 (d, 1 H, J = 2.3 Hz), 6.87 - 6.84 (dd, 1 H, J = 2.3 Hz, J = 6.4 Hz), 6.75 - 6.68 (m, 4 H), 5.18 (s, 2 H), 5.13 (s, 2 H), 3.95 - 3.91 (t, 2 H, J = 5.9 Hz), 2.58 - 2.54 (t, 2 H, J = 5.9 Hz), 2.38 - 2.34 (m, 4 H), 2.17 - 2.15 (s, 3 H), 1.49 - 1.42 (m, 4 H), 1.35 - 1.34 (d, 2 H, J = 4.9 Hz); IR 3400, 2900, 1600 cm^{-1} ; MS eI m/z 615

287-13

A7

B7

五、發明說明 (b)

(M+); C₃₇ H₃₇ F₃ N₂ O₃ 之 CHN 計算值。

實施例編號 82 2- { 4- [5- 苄 氧 基 - 2- (4- 苄 氧 基 - 苄 基)
- 3- 甲 基 - 吡 啶 - 1- 基 甲 基] - 苄 氧 基 } - 乙 基) - 環 己 基] 胺

Mp = 87-90°C; ¹H NMR (DMSO) 7.46(dd, 4H, J= 6.9Hz, 0.6Hz), 7.42-7.27
(m, 9H), 7.19 (d, 1H, J= 9Hz), 7.14-7.08 (m, 3H), 6.80 (dd, 1H, J= 6.4Hz, 2.4Hz),
6.75- 6.70 (m, 4H), 5.15(s, 2H), 5.13 (s, 2H), 5.13(s, 2H), 3.89 (t, 2H, J= 5.6),
2.84 (m, 2H), 2.48 (m, 1H), 2.14 (s, 3H), 1.80 (m, 2H), 1.65 (m, 2H), 1.61
(m, 1H), 0.96-1.19 (m, 5H); MS eI m/z 650 (M+);

C₄₄ H₄₆ N₂ O₄ 之 CHN 計算值。

實施例編號 83 5- 苄 氧 基 - 2- (4- 苄 氧 基 - 苄 基) - 3- 甲 基
- 1- { 4- 甲 基 六 氧 吡 啶 - 1- 基 } - 乙 氧 基] - 苄 基 } - 1H-
吡 啶

Mp = 88-91°C; ¹H NMR (DMSO) 7.47 (m, 4H), 7.26-7.42 (m, 8H), 7.19
(d, 1H, J= 8.8), 7.10-1.12 (m, 3H), 6.80 (q, 1H, J= 6.3Hz, 2.4Hz), 6.73 (m, 4H),
5.15 (s, 2H), 5.13 (s, 2H), 5.11 (s, 2H), 3.94 (t, 2H, J= 5.9Hz), 2.59 (t, 2H), 2.42
(m, 4H), 2.29 (m, 4H), 2.15 (s, 3H), 2.12 (s, 3H); MS eI m/z 652 (M+);

C₄₃ H₄₅ N₃ O₃ 之 CHN 計算值

實施例編號 84 1- [4- (2- 吡 庚 因 - 1- 基) - 乙 氧 基) - 苄 基]
- 5- 苄 氧 基 - 2- (3- 三 甲 氧 基 - 苄 基) - 3- 甲 基 - 1H- 吡 啶

Mp = 103 - 105°C; ¹H NMR (DMSO) 7.47 - 7.45 (d, 2 H, J = 8.1 Hz), 7.41 - 7.35
(m, 7 H), 7.32 - 7.29 (t, 2 H, 7.0 Hz), 7.23 - 7.21 (d, 1 H, J = 8.7 Hz), 7.13 - 7.12
(d, 1 H, J = 2.1 Hz), 7.06 - 7.03 (m, 1 H), 6.95 - 6.91 (m, 2 H), 6.83 - 6.80 (m, 1
H), 6.75 - 6.73 (m, 4 H), 5.13 (s, 2 H), 5.11 (s, 2 H), 5.02 (s, 2 H), 3.90 - 3.87 (t, 2
H, J = 6.0 Hz), 2.76 - 2.73 (t, 2 H, J = 6.0 Hz), 2.49 - 2.48 (m, 4 H), 2.13 (s, 3 H),
1.51 (s, 8 H); IR 3400, 2900 cm⁻¹; MS eI m/z 650 (M+);

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (b)

$C_{44} H_{46} N_2 O_3$ 之 CHN 計算值。

得自本文之表 11 (ER 受體數據表, 下文) 之數據和步驟

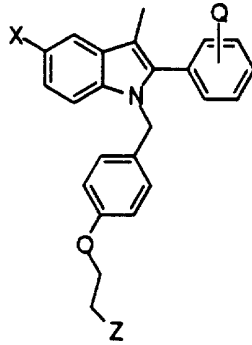




表 7





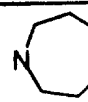

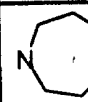

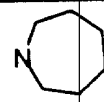


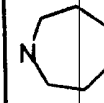
實施例編號	X	Q	Z
No. 85	H	H	
No. 86	H	4'-OH	

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (63)

表 7 (續)

實施例編號	X	Q	Z
No. 87	OH	H	
No. 88	OMe	4'-OH	
No. 89	OH	4'-OMe	
No. 90	OMe	4'-OMe	
No. 91	OMe	4'-OMe	
No. 92	OH	4'-OEt	
No. 93	OH	4'-OEt	
No. 94	F	4'-OH	
No. 95	OH	H	
No. 96	OH	4'-OH	
No. 97	OH	4'-OH	
No. 98	OH	4'-OH	

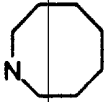


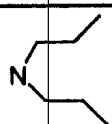
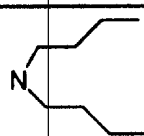
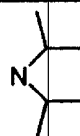
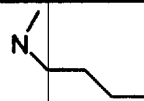

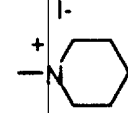
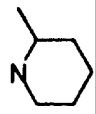
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明 (64)

表 7 (續)

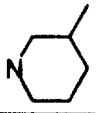
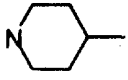
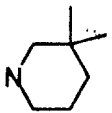
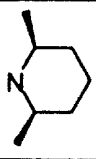
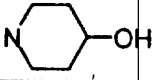



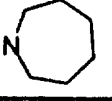


實施例編號	X	Q	Z
No. 99	OH	4'-OH	
No. 100	OH	4'-OH	
No. 101	OH	4'-OH	
No. 102	OH	4'-OH	
No. 103	OH	4'-OH	
No. 104	OH	4'-OH	
No. 105	OH	4'-OH	
No. 106	OH	4'-OH	
No. 107	OH	4'-OH	
No. 108	OH	4'-OH	

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (65)














表 7 (續)

實施例編號	X	Q	Z
No. 109	OH	4'-OH	
No. 110	OH	4'-OH	
No. 111	OH	4'-OH	
No. 112	OH	4'-OH	
No. 113	OH	4'-OH	
No. 114	OH	4'-OH	
No. 115	OH	4'-OH	
No. 116	OH	4'-F	
No. 117	OH	4'-F	
No. 118	OH	3'-OMe,4'-OH	
No. 119	OH	3',4'-OCH ₂ O-	

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

表 7 (續)

實施例編號	X	Q	Z
No. 120	OH	4'-O-iPr	
No. 121	OH	4'-O-iPr	
No. 122	OH	4'-O-Cp	
No. 123	OH	4'-CF ₃	
No. 124	OH	4'-CH ₃	
No. 125	OH	4'-Cl	
No. 126	OH	2',4',-Dimethoxy	
No. 127	OH	3'-OH	
No. 128	OH	3'-OH	
No. 129	OH	4'-OH,3'-F	
No. 130	OH	4'-OH, 3'-F	
No. 131	OH	3'-OMe	
No. 132	OH	4'-OCF ₃	

五、發明說明 (67)

說明實施例編號 97 之包含苯基噁吡啶之氫化

方法 7

2-(4-經基-苯基)-3-甲基-1-[4-2-六氫吡啶-1-基-乙
氧基)-苯基]-1H-吡啶-5-醇

以編號 63 (2.2 克, 3.4 毫莫耳) 於 THF/EtOH 之溶液處
理 10% Pd/C (1.1 克) 之懸浮液。加入環己二烯 (6.0 毫升,
63 毫莫耳) 及攪拌反應 48 小時。經賽路斯 (Celite) 過濾催
化劑, 及濃縮反應混合物並使用 MeOH/CH₂Cl₂ (1:19
至 1:10) 之梯度溶離, 層析於矽凝膠上以產生 0.8 克呈
白色固體之產物。Mp = 109-113°C;

CHN 計算值 C₂₉H₃₂N₂O₃ + 0.5H₂O; ¹H NMR 9.64 (s, 1
H), 8.67 (s, 1 H), 7.14 (d, 2 H, J = 8.6 Hz), 7.05 (d, 1 H, J = 8.6 Hz), 6.84 (d, 2 H,
J = 8.8 Hz), 6.79 (d, 1 H, J = 2.2 Hz), 6.74 (s, 4 H), 6.56 (dd, 1 H, J = 8.8, 2.4
Hz), 5.09 (s, 2 H), 3.95-3.93 (m, 2 H), 2.60-2.51 (m, 2 H), 2.39-2.38 (m, 4 H),
2.09 (s, 3 H), 1.46-1.45 (m, 4 H), 1.35-1.34 (m, 2 H); IR (KBr) 3350 (br), 2920,
1620, 1510 cm⁻¹; MS (EI) m/z 456.

或者, 化合物可溶解於 THF/EtOH 溶液中 (或其他適
當溶液) 及以 H₂ 和 10% Pd/C 使用 balloon 或 Parr 氫化器
氫化, 在許多實施例中, 該等化合物製成酸加成鹽, 一
HCl 鹽之製備步驟如下所示 (方法 8)。

方法 8

得自上述氫化步驟之 10 克實施例編號 97 自由鹼於大試
管中溶解於 20 毫升 MeOH 中。此以緩慢加入 2.6 毫升 1.0 N
HCl, 然後加入 4.0 毫升去離子水處理。部分打開試管於
大氣壓中以緩慢蒸發溶劑。約 10 分鐘之後, 結晶開始出
現及 4 小時後過濾溶液及以水洗滌固體結晶。產物以 4.2
克白色結晶片且具 184-185°C 之熔點存在。所產生之回

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (68)

液額外收獲 0.30 克之白色固體具熔點 177-180°C，計算 $C_{29}H_{32}N_2O_3 + HCl + 1H_2O$ 之 CHN 計算值。

或者，化合物可轉變成四級銨鹽。合成實施例編號 107 之實例步驟如下所示 (方法 9)。

方法 9

實施例編號 107 2-(4-羥基-苄基)-3-甲基-1-[4-(2-六氫吡啶-1-基-乙氧基)-苄基]-1H-吡啶-5-醇甲碘化物。

將 0.8 克之實施例編號 97 溶解於 18 毫升 THF 中及以 2 毫升碘甲烷處理。溶液加熱至回流 1 小時。使反應冷卻至室溫且過濾固體以產生 0.72 克之結晶固體。Mp: 214-217°C，計算 $C_{29}H_{32}N_2O_3 + CH_3I + 0.5H_2O$ 之 CNH。

實施例編號 106 2-(4-羥基-苄基)-3-甲基-1-[4-(2-二甲基-1-基-乙氧基)-苄基]-1H-吡啶-5-醇甲碘

化物係與編號 106 相同製備，除使用編號 100 作為起始物質之外：Mp = 245-250°C; 1H NMR (DMSO)

9.66 (s, 1 H), 8.69 (s, 1 H), 7.16 (d, 2 H, J = 8.4 Hz), 7.05 (d, 1 H, J = 8.8 Hz), 6.84 (d, 1 H, J = 8.6 Hz), 6.81 - 6.75 (m, 6H), 6.56 (dd, 1 H, J = 2.4 Hz, 8.7 Hz), 5.12 (s, 2 H), 4.34 (m, 2 H), 3.70 (t, 2 H, J = 4.6 Hz), 3.11 (s, 9 H), 2.09 (s, 3 H); IR (KBr) 3250, 1500, 1250; MS eI m/z 416 (M+); 計算

$C_{26}H_{28}N_2O_3 + 1.09 CH_3I + 0.8H_2O$ 之 CHN。

最後之去保護化合物之物理數據

下列化合物為自由鹼，HCl 鹽或乙酸鹽。它們可根據方法 7 中概述步驟使用適當苄基醚先質製備。其中得自表 1 之化合物不包含自由酚官能性，則其不需要去苄基化且不使用方法 7。該等化合物 (編號 85, 編號 90-編號 91) 仍如下出現。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明(69)

實施例編號 85 4- { 3-甲基-1- [4-(2-六氫吡啶-1-基-乙氧基)-苄基] -1H-吡啶 } (HCl)

Mp = 134 - 137°C; ¹H NMR (DMSO) 10.33 (s, 1H), 7.56 - 7.38 (m, 6 H), 7.32 (d, 1 H, J = 8.1 Hz), 7.14 - 7.0 (m, 2 H), 6.80 (s, 4 H), 5.24 (s, 2 H), 4.28 (t, 2 H, J = 5.0 Hz), 3.50 - 3.40 (m, 4 H), 3.0 - 2.95 (m, 2 H), 2.10 (s, 3 H), 1.80 - 1.60 (m, 5 H), 1.40 - 1.35 (m, 1 H); IR 3400, 2900, 1510, 1250 cm⁻¹; MS (+) FAB m/z 425

[M+H]⁺; C₂₉H₃₂N₂O₂+1.0HCl+1.0H₂O之CHN計算值。

實施例編號 86 4- { 3-甲基-1- [4-(2-六氫吡啶-1-基-乙氧基)-苄基] -1H-吡啶-2-基 } -酚 (HCl)

Mp = 192 - 194°C; ¹H NMR (DMSO), 10.28 (s, 1 H), 9.75 (s, 1 H), 7.51 - 7.49 (m, 1H), 7.27 (dd, 1 H, J = 7.0 Hz, 0.7 Hz), 7.18 (d, 2 H, J = 7.6 Hz), 7.09 - 7.02 (m, 2 H), 6.86 (d, 2 H, J = 8.6 Hz), 6.80 (s, 4 H), 5.20 (s, 2 H), 4.28 (t, 2 H, J = 4.9 Hz), 3.50 - 3.35 (m, 4 H), 3.0 - 2.85 (m, 2 H), 2.20 (s, 3 H), 1.80 - 1.60 (m, 5 H), 1.40 - 1.30 (m, 1 H); IR 3400, 3100, 2600, 1500, 1225 cm⁻¹; MS eI

m/z 440 (M⁺); C₂₉H₃₂N₂O₂+1 HCl之CHN計算值。

實施例編號 87 3-甲基-2-苄基-1- [4-(2-六氫吡啶-1-基-乙氧基)-苄基] -1H-吡啶-5-醇 (HCl)

Mp = 228-230°C; ¹H NMR 10.1 (brs, 1 H), 8.76 (s, 1 H), 7.55 - 7.45 (m, 5 H), 7.10 (d, 1 H, J = 8.8 Hz), 6.85 - 6.80 (m, 5 H), 6.61 (d, 1 H, J = 8.8 Hz), 5.15 (s, 2 H), 4.25 (t, 2 H, J = 4.8 Hz), 3.47-3.35 (m, 4 H), 2.96-2.87 (m, 2 H), 2.12 (s, 3 H), 1.75-1.65 (m, 5 H), 1.31-1.28 (m, 1 H); MS eI m/z 440

(M⁺); C₂₉H₃₂N₂O₂+1 HCl+.33H₂O之CHN計算值;

IR (KBr) 3200, 2500, 1450, 1200 cm⁻¹。

實施例編號 88 4- { 5-甲氧基-3-甲基-1+ { 4- [2-(六氫吡啶-1-基)-乙氧基)苄基] -1H-吡啶-2-基 } -酚

Mpt = 87-90°C; ¹H NMR (DMSO) 9.67 (s, 1 H), 7.16 (d, 2 H, J = 8.6 Hz), 7.16 (1 H buried), 6.98 (d, 1 H, J = 2.4 Hz), 6.85 (d, 2 H, J = 8.6 Hz), 6.73 (s, 4 H), 6.69 (dd, 1 H, J = 8.8, 2.4 Hz), 5.13 (s, 2 H), 3.94 (t, 2 H, J = 5.7 Hz), 3.76 (s, 3 H), 2.63-2.50 (m, 2 H), 2.43-2.31 (m, 4 H), 2.15 (s, 3 H), 1.49-1.40 (m, 4 H), 1.39-

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明(70)

1.25 (m, 2 H); IR (KBr) 3400 (br), 2920, 1610, 1520 cm^{-1} ; MS eI m/z 470;

$\text{C}_{30} \text{H}_{34} \text{N}_2 \text{O}_3 + 0.1 \text{H}_2 \text{O}$ 之 CHN 計算值。

實施例編號 89 2-(4-甲氧基-苯基)-3-甲基-1-[4-[2-(六氫吡啶-1-基)乙氧基]-苯基]-1H-吡啶-5-醇

Mp = 188-189°C; ^1H NMR (DMSO) 8.70

(s, 1 H), 7.27 (d, 2 H, J = 8.6 Hz), 7.06 (d, 1 H, J = 8.6 Hz), 7.02 (d, 2 H, J = 8.8 Hz), 6.81 (d, 1 H, J = 2.2 Hz), 6.73 (s, 4 H), 6.58 (dd, 1 H, J = 8.8, 2.4 Hz), 5.10 (s, 2 H), 3.93 (t, 2 H, J = 5.9 Hz), 3.79 (s, 3 H), 2.56 (t, 2 H, J = 5.9 Hz), 2.41-2.32 (m, 4 H), 2.10 (s, 3 H), 1.47-1.41 (m, 4 H), 1.34-1.31 (m, 2 H); MS eI m/z 470;

$\text{C}_{30} \text{H}_{34} \text{N}_2 \text{O}_3 + 0.1 \text{H}_2 \text{O}$ 之 CHN 計算值。

實施例編號 90 5-甲氧基-2-(4-甲氧基-苯基)-3-甲基-1-[4-(2-六氫吡啶-1-基-乙氧基)-苯基]-1H-吡啶 (HCl)

Mp = 188-191°C; ^1H NMR (DMSO) 10.35 (brs, 1 H), 7.27 (d, 2 H, J = 8.8 Hz), 7.17 (d, 1 H, J = 8.8 Hz), 7.03 (d, 2 H, J = 8.6 Hz), 6.99 (d, 1 H, J = 2.5 Hz), 6.82 - 6.78 (m, 4 H), 6.71 (dd, 1 H, J = 8.8 Hz, J = 2.5 Hz), 5.17 (s, 2 H), 4.31 - 4.22 (m, 2 H), 3.79 (s, 3 H), 3.76 (s, 3 H), 3.43 - 3.36 (m, 4 H), 2.97 - 2.83 (m, 2 H), 2.16 (s, 3 H), 1.80 - 1.59 (m, 5 H), 1.41 - 1.26 (m, 1 H); IR (KBr) 2920, 1450,

1250 cm^{-1} , MS eI m/z 484 (M⁺); $\text{C}_{31} \text{H}_{36} \text{N}_2 \text{O}_3 + 1 \text{HCl}$ 之

CHN 計算值

實施例編號 91 1-[4-(2-吡啶因-1-基-乙氧基)-苯基]-5-甲氧基-2-(4-甲氧基-苯基)-3-甲基-1H-吡啶 (HCl)

Mp = 161-163°C; ^1H NMR (DMSO) 10.65 (brs, 1 H), 7.27

(d, 2 H, J = 8.8 Hz), 7.17 (d, 1 H, J = 8.8 Hz), 7.03 (d, 2 H, J = 8.6 Hz), 6.99 (d, 1 H, J = 2.5 Hz), 6.82 - 6.77 (m, 4 H), 6.71 (dd, 1 H, J = 8.8 Hz, J = 2.5 Hz), 5.17 (s, 2 H), 4.27 (m, 2 H), 3.79 (s, 3 H), 3.76 (s, 3 H), 3.44 - 3.30 (m, 4 H), 3.17 (m, 2 H), 2.16 (s, 3 H), 1.82 - 1.77 (m, 4 H), 1.63 - 1.48 (m, 4 H); MS eI m/z 499

(M⁺); $\text{C}_{32} \text{H}_{38} \text{N}_2 \text{O}_3 + 1 \text{HCl}$ 之 CHN 計算值。

五、發明說明(71)

實施例編號 92 2-(4-乙氧基-苯基)-3-甲基-1-[4-[2-六氫吡啶-1-基-乙氧基]-苯基]-1H-吡啶-5-醇

Mp = 173-175°C; ¹H NMR (DMSO) 8.69 (s, 1H), 7.25 (d, 2H, J = 8.8Hz), 7.04 (d, 1H, J = 8.8 Hz), 6.99 (dd, 2H, J = 6.8 Hz, J = 2.0 Hz), 6.80 (d, 1H, J = 2.2 Hz), 6.73 (s, 4H), 6.59 (dd, 1H, J = 8.5 Hz, J = 2.2), 5.09 (s, 2H), 4.05 (q, 2H, J = 7.03 Hz), 3.93 (t, 2H, J = 6.0 Hz), 2.62 - 2.56 (m, 2H), 2.41 - 2.36 (m, 4H), 2.09 (s, 3H), 1.45 - 1.41 (m, 4H), 1.38 - 1.30 (m, 5H); MS eI m/z 484 (M+); C₃₁H₃₆N₂O₃ + 2.5H₂O 之 CHN 計算值

實施例編號 93 1-[4-(2-吡啶因-1-基)-乙氧基]-苯基]-2-(4-乙氧基-苯基)-3-甲基-1H-吡啶-5-醇

Mp = 133-135°C; ¹H NMR (DMSO) 8.69 (s, 1H), 7.25 (d, 2H, J = 8.8Hz), 7.04 (d, 1H, J = 8.8 Hz), 6.99 (dd, 2H, J = 6.8 Hz, J = 2.0 Hz), 6.80 (d, 1H, J = 2.2Hz), 6.73 (s, 4H), 6.59 (dd, 1H, J = 8.5 Hz, J = 2.2 Hz), 5.09 (s, 2H), 4.05 (q, 2H, J = 7.03 Hz), 3.90 (t, 2H, J = 6.1 Hz), 2.75 (t, 2H, J = 6.0 Hz), 2.62 - 2.58 (m, 4H), 2.09 (s, 3H), 1.58 - 1.44 (m, 8H), 1.33 (t, 3H, J = 7.0 Hz); IR (KBr) 2930, 1470, 1250 CM⁻¹; MS eI m/z 498 (M+);

C₃₂H₃₈N₂O₃ 之 CHN 計算值

實施例編號 94 4-{5-氟-3-甲基-1-[4-(2-六氫吡啶-1-基-乙氧基)-苯基]-1H-吡啶-2-基}-酚 (HCl)

Mp = 223-225°C; ¹H NMR (DMSO) 10.30 (br s, 1H), 7.27 - 7.23 (m, 2H), 7.17 (d, 2H, J = 8.6 Hz), 6.88 - 6.79 (m, 7H), 5.20 (s, 2H), 4.28 (t, 2H, J = 5.0 Hz), 3.42 - 3.35 (m, 4H), 3.00 - 2.85 (m, 2H), 2.14 (s, 3H), 1.78 - 1.70 (m, 4H), 1.67 - 1.59 (m, 1H), 1.40 - 1.26 (m, 1H); MS eI m/z 458 (M+).

實施例編號 95 1-[4-(2-吡啶因-1-基)-乙氧基]-苯基]-3-甲基-2-苯基-1H-吡啶-5-醇 (HCl)

Mp = 203-204°C; ¹H NMR (DMSO) 10.50 (brs, 1H), 8.80 (s, 1H), 7.50 - 7.38 (m, 5H); 7.10 (d, 1H, J = 8.8Hz), 6.83 - 6.77 (m, 5H), 6.60 (d, 1H, J = 6.6 Hz), 5.15 (s, 2H), 4.26 (t, 2H, J = 5.2 Hz), 3.45 - 3.35 (m, 4H), 3.21-3.10 (m,

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

五、發明說明 (72)

2 H), 2.12 (s, 3H), 1.85-1.75 (m, 4 H), 1.70 - 1.51 (m, 4 H); MS EI m/z 454 (M+);

$C_{30}H_{34}N_2O_2 + 1 HCl$ 之 CHN 計算值。

實施例編號 96 2-(4-羥基-苯基)-3-甲基-1-[4-(2-吡咯啉-1-基)-乙氧基]-苄基]-1H-吡啶-5-醇

Mp = 105-110°C; CHN calc'd for $C_{28}H_{30}N_2O_3 + 0.4 H_2O$; 1H NMR (DMSO) 9.65 (s, 1 H), 8.67 (s, 1 H), 7.15 (d, 2 H, J = 8.6 Hz), 7.05 (d, 1 H, J = 8.6 Hz), 6.84 (d, 2 H, J = 2 H), 6.79 (d, 1 H, J = 2.4 Hz), 6.56 (dd, 1 H, J = 8.6, 2.2 Hz), 6.74 (s, 4 H), 5.09 (s, 2 H), 3.95 (t, 2 H, J = 5.7 Hz), 3.39-3.23 (m, 4 H), 2.80-2.75 (m, 2 H), 2.09 (s, 3 H), 1.67-1.64 (m, 4 H); IR (KBr) 3410 (br), 1620, 1510 cm^{-1} ; MS (EI) m/z 442

實施例編號 98 1-[4-(2-吡啶因-1-基-乙氧基)-苄基]-2-(4-羥基-苯基)-3-甲基-1H-吡啶-5-醇 (HCl)

Mp = 168 - 171°C; 1H NMR (DMSO) 10.11 (br s, 1 H), 9.70 (s, 1 H), 8.71 (s, 1 H); 7.15 (d, 2 H, J = 8.6 Hz), 7.05 (d, 1 H, J = 8.8 Hz), 6.85 (d, 2 H, J = 8.8 Hz), 6.80 - 6.77 (m, 5 H), 6.56 (dd, 1 H, J = 8.8 Hz, 2.2 Hz), 5.11 (s, 2 H), 4.26 (t, 2 H, J = 4.6 Hz), 3.48 - 3.30 (m, 4 H), 3.22 - 3.08 (m, 2 H), 2.09 (s, 3 H), 1.83 - 1.76 (m, 4 H), 1.67 - 1.48 (m, 4 H); IR (KBr) 3500 br, 3250 br, 2900, 1610; MS FAB m/z 471

(M+H+); $C_{30}H_{34}N_2O_3 + 2.5 H_2O + HCl$ 之 CHN 計算值

實施例編號 98 乙酸鹽

由編號 98 自由鹼從丙酮和乙酸沈澱製得

Mp = 174 - 178°C

實施例編號 99 1-[4-(2-吡辛-1-基-乙氧基)-苄基]-2-(4-羥基-苯基)-3-甲基-1H-吡啶-5-醇

Mp = 98 - 102°C; 1H NMR (DMSO) 9.63 (s, 1 H), 8.68 (s, 1 H), 7.15 - 7.13 (m, 2 H), 7.05 (d, 1 H, J = 8.5 Hz), 6.83 (dd, 2 H, J = 2.0 Hz, 6.6 Hz), 6.79 (d, 1 H, J = 2.2 Hz), 6.73 (s, 4 H), 6.55 (dd, 1 H, J = 2.2 Hz, 8.6 Hz), 5.08 (s, 2 H), 3.89 (t, 2 H, J = 5.7 Hz), 2.74 (t, 2 H, J = 5.4 Hz), 2.55 (bs, 4 H), 2.08 (s, 3 H), 1.55 (s, 2

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (73)

H), 1.46 (s, 8 H); IR 3400, 2900, 1250 cm^{-1} ; MS eI m/z 484 (M+);

$\text{C}_{31} \text{H}_{36} \text{N}_2 \text{O}_3 + .30 \text{H}_2 \text{O}$ 之 CHN 計算值。

實施例編號 100 2-(4-羥基-苯基)-3-甲基-1-[4-(2-二甲基-1-基-乙氧基)-苯基]-1H-吡啶-5-醇

Mp = 95 - 105°C; IR (KBr) 3400 br, 2900, 1610 cm^{-1} ; MS eI m/z 416 (M+);

$\text{C}_{26} \text{H}_{28} \text{N}_2 \text{O}_3 + 0.5 \text{H}_2 \text{O}$ 之 CHN 計算值。

實施例編號 101 2-(4-羥基-苯基)-3-甲基-1-[4-(2-二乙基-1-基-乙氧基)-苯基]-1H-吡啶-5-醇

Mp = 100-107°C; CHN calc'd for $\text{C}_{28} \text{H}_{32} \text{N}_2 \text{O}_3 + 0.25 \text{H}_2 \text{O}$; ^1H NMR (DMSO) 9.64 (s, 1 H), 8.67 (s, 1 H), 7.14 (d, 2 H, J = 8.6 Hz), 7.05 (d, 1 H, J = 8.8 Hz), 6.84 (d, 2 H, J = 8.6 Hz), 6.79 (d, 1 H, 2.2 Hz), 6.74 (s, 4 H), 6.56 (dd, 1 H, J = 8.8, 2.4 Hz), 5.09 (s, 2 H), 3.95-3.85 (m, 2 H), 2.80-2.60 (m, 2 H), 2.58-2.40 (m, 4 H), 2.09 (s, 3 H), 0.93 (t, 6 H, J = 7.0 Hz); IR (KBr) 3410 (br), 2950, 1610, 1510 cm^{-1} ; MS FAB 445 (M+H+).

實施例編號 102 1-[4-[2-(二異丙胺基-乙氧基)-苯基]-2-(4-羥基-苯基)-3-甲基-1H-吡啶-5-醇

Mp = 83 - 86°C; ^1H NMR (DMSO) 9.64 (s, 1 H), 8.67 (s, 1 H), 7.14 (d, 2 H, J = 8.6), 7.04 (d, 1 H, J = 8.6 Hz), 6.83 (d, 2 H, J = 8.6 Hz), 6.78 (d, 1 H, J = 2.2 Hz), 6.72 (m, 4 H), 6.55 (dd, 1 H, J = 2.4 Hz, 8.2 Hz), 5.08 (s, 2 H), 3.88 (t, 2 H, J = 6.0 Hz), 2.80 - 2.63 (m, 2 H), 2.59 - 2.45 (m, 4 H), 2.10 (s, 3 H), 1.41 - 1.30 (m, 4 H), 0.79 (t, 6 H, J = 7.3 Hz); IR 3400, 2900, 1250; MS FAB m/z 473 [M+H+];

$\text{C}_{30} \text{H}_{36} \text{N}_2 \text{O}_3 + .20 \text{H}_2 \text{O}$ 之 CHN 計算值。

實施例編號 103 1-[4-[2-(二丁基胺基-乙氧基)-苯基]-2-(4-羥基-苯基)-3-甲基-1H-吡啶-5-醇

Foam; ^1H NMR (DMSO) 9.63 (s, 1H), 8.66 (s, 1 H), 7.15 (d, 2 H, J = 8.6 Hz), 7.05 (d, 1 H, J = 8.8 Hz), 6.83 (d, 2 H, J = 8.6 Hz), 6.79 (d, 1 H, J = 4.2 Hz), 6.78 - 6.71 (m, 4 H), 6.55

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明(14)

(dd, 1 H, J = 8.6 Hz J = 2.4 Hz), 5.10 (s, 2 H), 3.88 (t, 2 H, J = 5.5 Hz), 2.68-2.62 (m, 2H), 2.42-2.34 (m, 4 H), 2.08 (s, 3 H), 1.38 - 1.19 (m, 8H), 0.82 (t, 6 H, J = 7.2 Hz); IR (KBr) 3400, 1450 cm^{-1} ; MS eI m/z 501 (M+).

實施例編號 104 1- [4- [2- (二異丙胺基 - 乙氧基) - 苄基] - 2- (4-羥基 - 苯基) - 3-甲基 - 1H-吡啶 - 5-醇

Mp = 96 - 102°C; $^1\text{H NMR}$ (DMSO) 9.64 (s, 1 H), 8.67 (s, 1 H), 7.14 (d, 2 H, J = 8.6 Hz), 7.04 (d, 1 H, J = 8.6 Hz), 6.83 (d, 2 H, J = 8.6 Hz), 6.79 (d, 1 H, J = 2.4 Hz), 6.77 - 6.69 (m, 4 H), 6.56 (dd, 1 H, J = 8.6 Hz, 2.2 Hz), 5.08 (s, 2 H), 3.75 (t, 2 H, J = 7.0 Hz), 3.01 - 2.92 (m, 2 H), 2.67 (t, 2 H, J = 7.0 Hz), 2.09 (s, 3 H), 0.93 (d, 12 H, 6.6 Hz); IR (KBr) 3400 br, 2940, 1620 cm^{-1} ; MS FAB m/z 473 (M+H+);

$\text{C}_{30}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_3 + 0.5\text{H}_2\text{O}$ 之 CHN 計算值。

實施例編號 105 1- { 4- [2- (丁基 - 甲基 - 胺基) - 乙氧基] - 苄基 } - 2- (4-羥基 - 苯基) - 3-甲基 - 1H-吡啶 - 5-醇

Mp = 102-107°C; $^1\text{H NMR}$ (DMSO) 9.60 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 7.14 (d, 2 H, J = 8.4 Hz), 7.04 (d, 1 H, J = 8.6 Hz), 6.82 (d, 2 H, J = 8.8 Hz), 6.78 (d, 1 H, J = 2.3 Hz), 6.73 (s, 4 H), 6.55 (dd, 1 H, J = 8.8 Hz, J = 2.4 Hz), 5.08 (s, 2 H), 3.92 (t, 2H, J = 6.0 Hz), 2.64-2.59 (m, 2 H), 2.38-2.29 (m, 2 H), 2.20 (br s, 3 H), 2.08 (s, 3 H), 1.40-1.31 (m, 2 H), 1.25-1.19 (m, 2 H), 0.83 (t, 3 H, 7.2 Hz); IR (KBr) 3420, 1460, 1230 cm^{-1} ; MS eI m/z 638 (M+).

實施例編號 108 2- (4-羥基 - 苯基 - 3-甲基 - 1- { 4- [2- (2-甲基 - 六氫吡啶 - 1-基) - 乙氧基] - 苄基 } - 1H-吡啶 - 5-醇

Mp = 121 - 123°C; $^1\text{H NMR}$ (DMSO) 9.65 (s, 1 H), 8.68 (s, 1 H), 7.14 (d, 2 H, J = 8.6 Hz), 7.04 (d, 1 H, J = 8.8 Hz), 6.84 (d, 2 H, J = 8.6 Hz), 6.79 (d, 1 H, J = 2.0 Hz), 6.74 (s, 4 H), 6.56 (dd, 1 H, J = 8.8 Hz, 2.4 Hz), 5.09 (s, 2 H), 3.97 - 3.86 (m, 2 H), 2.95 - 2.73 (m, 2 H), 2.62 - 2.53 (m, 1 H), 2.36 - 2.14 (m, 2 H), 2.09 (s, 3 H), 1.61 - 1.30 (m, 4 H), 1.28 - 1.09 (m, 2 H), 0.98 (d, 3 H, J = 5.1 Hz); IR (KBr) 3400, 2920, 2850, 1610 cm^{-1} ;

$\text{C}_{30}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_3 + .25\text{H}_2\text{O}$ 之 CHN 計算值。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明(75)

實施例編號 109 2-(4-羥基-苯基)-3-甲基-1-{4-[2-(3-甲基-六氫吡啶-1-基)-乙氧基]-苄基}-1H-吡啶-5-醇

Mp = 121 - 123°C; ¹H NMR (DMSO) 9.64 (s, 1 H), 8.67 (s, 1 H), 7.14 (dd, 2 H, J = 8.3 Hz, 1.4 Hz), 7.04 (dd, 1 H, J = 8.6 Hz, 1.2 Hz), 6.84 (dd, 2 H, J = 8.6 Hz, 1.7 Hz), 6.79 (s, 1 H), 6.79 (s, 4 H), 6.56 (d, 1 H, J = 8.6 Hz), 5.08 (s, 2 H), 3.94 (t, 2 H, J = 5.0 Hz), 2.86 - 2.71 (m, 2 H), 2.63 - 2.50 (m, 2 H), 2.48 (s, 3 H), 1.92 - 1.79 (m, 2 H), 1.63 - 1.35 (m, 5 H), 0.79 (d, 3 H, J = 5.2 Hz); IR (KBr) 3400, 2910, 1625 cm⁻¹;

C₃₀ H₃₄ N₂ O₃ + 0.25 H₂O 之 CHN 計算值。

實施例編號 110 2-(4-羥基-苯基)-3-甲基-1-{4-[2-(4-甲基-六氫吡啶-1-基)-乙氧基]-苄基}-1H-吡啶-5-醇(HCl)

Mp = 154 - 162°C; ¹H NMR (DMSO) 10.00 (brs, 1 H), 9.71 (s, 1 H), 8.71 (s, 1 H), 7.15 (d, 2 H, J = 8.6 Hz), 7.05 (d, 1 H, J = 8.6 Hz), 6.85 (d, 2 H, J = 8.6 Hz), 6.83 - 6.77 (m, 4 H), 6.57 (dd, 1 H, J = 8.6 Hz, 2.2 Hz), 5.11 (s, 2 H), 4.27 (t, 2 H, J = 4.8 Hz), 3.51 - 3.35 (m, 4 H), 3.01 - 2.87 (m, 2 H), 2.09 (s, 3 H), 1.74 (d, 2 H, J = 13.4 Hz), 1.61 - 1.37 (m, 4 H), 0.88 (d, 3 H, J = 6.4 Hz); IR (KBr) 3410, 2910, 1620 cm⁻¹; MS eI m/z 470 (M+H+);

C₃₀ H₃₄ N₂ O₃ + HCl + 2H₂O 之 CHN 計算值。

實施例編號 111 1-{4-[2-(3,3-二甲基-六氫吡啶-1-基)-乙氧基]-苄基}-2-(4-羥基-苯基)-3-甲基-1H-吡啶-5-醇

(d, 2 H, J = 8.6 Hz), 7.05 (d, 1 H, J = 8.8 Hz), 6.84 (d, 2 H, J = 8.6 Hz), 6.79 (d, 1 H, J = 2.4 Hz), 6.74 (s, 4 H), 6.56 (dd, 1 H, J = 8.8, 2.4 Hz), 5.09 (s, 2 H), 3.93 (t, 2 H, J = 5.7 Hz), 2.60-2.50 (m, 2 H), 2.37-2.25 (m, 2 H), 2.09 (s, 3 H), 2.10-1.99 (m, 2 H), 1.46 (t, 2 H, J = 5.9 Hz), 1.13 (t, 2 H, J = 6.4 Hz), 0.86 (s, 6 H); MS eI m/z 484.

實施例編號 112 1-{4-[2-((順)-2,6-二甲基-六氫吡啶-1-基)-乙氧基]-苄基}-2-(羥基-苯基)-3-甲基-1H-吡啶-5-醇

Mp = 114 - 121°C; ¹H NMR (DMSO) 9.62 (s, 1 H), 8.64 (s, 1 H), 7.11 (d, 2 H, J = 8.6 Hz), 7.01 (d, 1 H, J = 8.6 Hz), 6.81 (d, 2 H, J = 8.8 Hz), 6.76

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明(76)

(d, 1 H, J = 2.2 Hz), 6.72 - 6.66 (m, 4 H), 6.53 (dd, 1 H, J = 8.6 Hz, 2.2 Hz), 5.06 (s, 2 H), 3.86 - 3.72 (m, 2 H), 2.86 - 2.76 (m, 2 H), 2.43 - 2.35 (m, 2 H), 2.06 (s, 3 H), 1.78 - 1.59 (m, 3 H), 1.29 - 1.17 (m, 1 H), 1.12 - 0.92 (m, 8 H); IR (KBr) 3400 br, 2920, 1630 cm^{-1} ; MS FAB m/z 485 (M+H⁺); CHN calcd for $\text{C}_{31}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_3 + 0.1$ 丙酮 + 0.75 H_2O 之 CHN 計算值

實施例編號 113 2-(4-羥基-苯基)-1-[4-[2-(4-羥基-六氫吡啶-1-基)-乙氧基]-苯基]-3-甲基-1H-吡啶-5-醇

Mp = 80 - 90°C; ^1H NMR (DMSO) 9.66 (s, 1 H), 8.68 (s, 1 H), 7.15 (d, 2 H, J = 7.6 Hz), 7.04 (d, 1 H, J = 8.8 Hz), 6.84 (dd, 2 H, J = 2.0 Hz, 6.6 Hz), 6.78 (d, 1 H, 2.2 Hz), 6.73 (s, 4 H), 6.55 (dd, 1 H, J = 2.2 Hz, 8.6 Hz), 5.09 (s, 2 H), 4.50 (d, 1 H, J = 4.2 Hz), 3.92 (t, 2 H, J = 5.8 Hz), 3.40 (m, 2 H), 2.72 (m, 2 H), 2.60 (m, 2 H), 2.10 (s, 3 H), 2.15-2.05 (m, 1 H), 1.75-1.63 (m, 2 H), 1.42 - 1.28 (m, 2 H); IR (KBr) 3400, 2900, 1250 cm^{-1} ; MS eI m/z 472 (M⁺); $\text{C}_{29}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_4 + 0.11\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 之 CHN 計算值

實施例編號 114 (1S, 4R)-1-[4-[2-(2-吡啶-雙環[2.2.1]庚-2-基)-乙氧基]-苯基]-2-(4-羥基-苯基)-3-甲基-1H-吡啶-5-醇

Mp = 125 - 130°C; ^1H NMR (DMSO) 9.65 (s, 1 H), 8.67 (s, 1 H), 7.13 (d, 2 H, J = 8.6 Hz), 7.04 (d, 1 H, J = 8.5 Hz), 6.83 (dd, 2 H, J = 2.0 Hz, 6.6 Hz), 6.78 (d, 1 H, J = 2.2 Hz), 6.73 (s, 4 H), 6.55 (dd, 1 H, J = 2.2 Hz, 8.6 Hz), 5.08 (s, 2 H), 3.95 - 3.8 (m, 2 H), 2.90 - 2.70 (3 H), 2.30 - 2.20 (m, 2 H), 2.10 (s, 3 H), 1.70 - 1.60 (m, 1 H), 1.60 - 1.30 (m, 4 H), 1.25 - 1.15 (m, 2 H); IR (KBr) 3400, 2950, 1500; MS (+) FAB m/z 469 [M+H]⁺; $\text{C}_{30}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_3 + 0.34\text{EtOAc}$ 之 CHN 計算值。

實施例編號 115 2-(4-羥基-苯基)-3-甲基-1-[4-[2-(1,3,3-三甲基-6-吡啶雙環[3.2.1]辛-6-基)-乙氧基]-苯基]-1H-吡啶-5-醇

Mp = 98 - 100°C; ^1H NMR (DMSO) 9.64 (s, 1 H), 8.67 (s, 1 H), 7.14 (d, 2 H, J = 8.6 Hz), 7.05 (d, 1 H, J = 8.6 Hz), 6.84 (d, 2 H, J = 8.6 Hz), 6.79 (d, 1 H, J = 2.4 Hz), 6.75 - 6.69 (m, 4 H), 6.56 (dd, 1 H, J = 8.6 Hz, 2.4 Hz), 5.08 (s, 2 H), 3.83 (t, 2 H, J = 5.9 Hz), 3.12 - 3.07 (m, 1 H), 2.94 - 2.87 (m, 1 H), 2.85 (d, 1 H, J = 9.2 Hz), 2.78 - 2.70 (m, 1 H), 2.17 (d, 1 H, J = 9.2 Hz), 2.09 (s, 3 H), 1.55 - 1.42 (m, 2 H), 1.29 (q, 2 H, J = 13.6 Hz), 1.14 (s, 3 H), 1.11 - 1.02 (m, 2 H),

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明(77)

0.96 (s, 3 H), 0.82 (s, 3 H); IR (KBr) 3400 br, 2940, 2900, 1630 cm^{-1} ; MS ESI m/z

525 (M+H⁺); C₃₄ H₄₀ N₂ O₃ + 0.5 H₂ O 之 CHN 計算值

實施例編號 116 2-(4-氟-苯基)-3-甲基-1-[4-(2-六
氫吡啶-1-基-乙氧基)-苯基]-1H-吡啶-5-醇(HCl)

Mp = 201 - 203°C; ¹H NMR (DMSO) 10.22 (s, 1 H), 8.78 (s, 1 H), 7.45 - 7.35 (m, 2 H), 7.34 - 7.25 (m, 2 H), 7.11 (d, 1 H, J = 8.6 Hz), 6.90 - 6.70 (m, 5 H), 6.61 (dd, 1 H, J = 2.4 Hz, 8.8 Hz), 5.15 (s, 2 H), 4.27 (t, 2 H, 4.8 Hz), 3.50 - 3.34 (m, 4 H), 3.0 - 2.85 (m, 2 H), 2.10 (s, 3 H), 1.80 (m, 5 H), 1.40 - 1.25 (m, 1 H);

MS eI m/z 458 (M⁺); C₂₉ H₃₁ FN₂ O₂ + 1 HCl 之 CHN 計算值。

實施例編號 117 1-[4-(2-吡啶因-1-基)-乙氧基)-苯基]-2-(4-氟-苯基)-3-甲基-1H-吡啶-5-醇

Mp = 181 - 184°C; ¹H NMR (DMSO) 10.68 (s, 1 H), 8.80 (s, 1 H), 7.50 - 7.36 (m, 2 H), 7.34 - 7.26 (m, 2 H), 7.12 (d, 1 H, J = 8.8 Hz), 6.86 - 6.73 (m, 5 H), 6.63 (dd, 1 H, J = 2.2 Hz, 8.5 Hz), 5.13 (s, 2 H), 4.29 (t, 2 H, J = 5.2 Hz), 3.50 - 3.30 (m, 4 H), 3.20 - 3.08 (m, 2 H), 2.11 (s, 3 H), 1.90 - 1.70 (m, 4 H), 1.68 - 1.45 (m, 4 H);

IR (KBr) 3500, 3100, 2910, 1450, 1250 cm^{-1} ; MS eI m/z 472 (M⁺);

C₃₀ H₃₃ FN₂ O₂ + 1 HCl 之 CHN 計算值。

實施例編號 118 2-(3-甲氧基-4-羥基-苯基)-3-甲基-1-[4-[2-六氫吡啶-1-基-乙氧基)-苯基]-1H-吡啶-5-醇(HCl)

Mp = 161-163°C; ¹H NMR (DMSO) 10.12 (brs, 1H), 9.25 (s, 1 H), 8.71 (s, 1H), 7.05 (d, 1H, J = 8.5Hz), 6.85 - 6.79 (m, 8 H), 6.57 (dd, 1H, J = 8.5Hz, J = 2.2Hz), 5.13 (s, 2H), 4.27 (t, 2H, J = 5.0Hz), 3.64 (s, 3H), 3.44 - 3.37 (m, 4 H), 2.93 - 2.85 (m, 2H), 2.11 (s, 3H), 1.80 - 1.60 (m, 5 H), 1.40 - 1.25 (m, 1H); MS

eI m/z 486 (M⁺); C₃₀ H₃₄ N₂ O₄ + 1 HCl + 1 H₂ O; IR (KBr) 3190, 1470, 1230 cm^{-1} 之 CHN 計算值。

實施例編號 119 2-苯并[1,3]二噁烷-5-基-3-甲基-1-[4-(2-六氫吡啶-1-基-乙氧基)-苯基]-1H-吡啶-5-醇(HCl)

Mp = 122-125°C; ¹H NMR (DMSO) 9.80 (brs, 1 H), 8.73 (s, 1 H), 7.07

五、發明說明 (18)

(d, 1 H, J = 8.7 Hz), 7.02 (d, 1 H, J = 8.0 Hz), 6.89 (d, 1 H, J = 1.7 Hz), 6.80 - 6.75 (m, 6 H), 6.58 (dd, 1 H, J = 6.4 Hz, J = 2.2 Hz), 6.06 (s, 2H), 5.13 (s, 2H), 4.30 - 4.19 (m, 2 H), 3.51 - 3.30 (m, 4 H), 2.99-2.85 (m, 2 H), 2.10 (s, 3 H), 1.81-1.59 (m, 5 H), 1.41-1.26 (m, 1 H); MS eI m/z 484(M+); $C_{30}H_{32}N_2O_4 + HCl + .26H_2O$ 之 CHN 計算值。

實施例編號 120 2-(4-異丙氧基-苯基)-3-甲基-1-[4-(2-六氫吡啶-1-基)-乙氧基]-苯基]-1H-吡啶-5-醇 (HCl)

Mp = 120 - 125°C; 1H NMR (DMSO) 10.18 (s, 1 H), 8.73 (s, 1 H), 7.25 (d, 2 H, J = 8.6 Hz), 7.04 (d, 1 H, J = 8.8 Hz), 6.99 (d, 2 H, J = 8.8 Hz), 6.82 - 6.80 (m, 5 H), 6.59 (dd, 1 H, J = 2.2 Hz, 8.6 Hz), 5.12 (s, 2 H), 4.67 - 4.61 (m, 1 H), 4.27 (t, 2 H, J = 4.8 Hz), 3.50 - 3.35 (m, 4 H), 3.0 - 2.85 (m, 2 H), 2.10 (s, 3 H), 1.80 - 1.60 (m, 5 H), 1.40 - 1.25 (m, 7 H); IR (KBr) 3400, 3000, 1500, 1250; MS eI m/z 498 (M+); $C_{32}H_{38}N_2O_3 + 1.0HCl + .70H_2O$ 之 CHN 計算值

實施例編號 121 1-[4-(2-吡啶因-1-基-乙氧基)-苯基]-2-(4-異丙氧基-苯基)-3-甲基-1H-吡啶-5-醇 (HCl)

Mp = 120 - 125°C; 1H NMR (DMSO) 10.36 (s, 1 H), 8.73 (s, 1 H), 7.26 - 7.23 (m, 2 H), 7.05 (d, 1 H, J = 8.8 Hz), 7.01 - 6.98 (m, 2 H), 6.85 - 6.75 (m, 5 H), 6.57 (dd, 1 H, J = 2.2 Hz, 8.6 Hz), 5.12 (s, 2 H), 4.67 - 4.61 (m, 1 H), 4.27 (t, 2 H, J = 4.8 Hz), 3.50 - 3.30 (m, 4 H), 3.20 - 3.10 (m, 2 H), 2.10 (s, 3 H), 1.85 - 1.75 (m, 4 H), 1.65 - 1.50 (m, 4 H), 1.27 (d, 6 H, J = 6.1 Hz); IR (KBr) 3400, 1500, 1250; MS eI m/z 512 (M+); 計算值 $C_{33}H_{40}N_2O_3 + 1.0HCl + .5H_2O$ 。

實施例編號 122 2-(4-環戊氧基-苯基)-3-甲基-1-[4-(2-六氫吡啶-1-基-乙氧基)-苯基]-1H-吡啶-5-醇

Mp = 121 - 135°C; 1H NMR (DMSO) 9.80 (br s, 1 H), 8.72 (s, 1 H), 7.24 (d, 2 H, J = 8.8 Hz), 7.05 (d, 1 H, J = 8.8 Hz), 6.98 (d, 2 H, J = 8.8 Hz), 6.83 - 6.78 (m, 5 H), 6.57 (dd, 1 H, J = 8.8 Hz, 2.4 Hz), 5.13 (s, 2 H), 4.86 - 4.82 (m, 1 H), 4.25 (t, 2 H, J = 4.8 Hz), 3.50 - 3.38 (m, 4 H), 2.92 (q, 2 H, J = 8.8 Hz), 2.11 (s, 3 H), 1.98 - 1.85 (m, 2 H), 1.81 - 1.56 (m, 11 H), 1.41 - 1.29 (m, 1 H); IR (KBr) 3400, 2920, 1620 cm^{-1} ; MS eI m/z 524 (M+);

$C_{33}H_{40}N_2O_3 + 0.5H_2O$ 之 CHN 計算值。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明(19)

實施例編號 123 3-甲基-1-[4-(2-六氫吡啶-1-基-乙氧基)-苄基]-2-(4-三氟甲基-苯基)-1H-吡啶-5-醇

Mp = 174°C; ¹H NMR (DMSO) 8.8 (s, 1 H), 7.82 (d, 2 H, J = 8.1 Hz), 7.59 (d, 2 H, J = 7.9 Hz), 7.17 (d, 1 H, J = 8.6 Hz), 6.86 (d, 1 H, J = 2.4 Hz), 6.75 - 6.68 (m, 4 H), 6.65 (dd, 1 H, J = 8.8 Hz, 2.4 Hz), 5.16 (s, 2 H), 3.93 (t, 2 H, J = 5.7 Hz), 2.62 - 2.56 (m, 2 H), 2.42 - 2.32 (m, 4 H), 2.15 (s, 3 H), 1.48 - 1.40 (m, 4 H), 1.39 - 1.29 (m, 2 H); IR (KBr) 3410, 2910, 2850, 1620 cm⁻¹; MS eI m/z 508 (M+);

C₃₀H₃₁F₃N₂O₂ + .25H₂O 之 CHN 計算值。

實施例編號 124 3-甲基-1-[4-(2-六氫吡啶-1-基-乙氧基)-苄基]-2-對-甲苯基-1H-吡啶-5-醇

Mp = 162 - 164°C; ¹H NMR (DMSO) 8.70 (s, 1 H), 7.28 - 7.24 (m, 4 H), 7.07 (d, 1 H, J = 8.4 Hz), 6.81 (d, 1 H, J = 2.2 Hz), 6.73 (s, 4 H), 6.58 (dd, 1 H, J = 2.4 Hz, 8.8 Hz), 5.11 (s, 2 H), 3.92 (t, 2 H, J = 5.9 Hz), 2.55 (t, 2 H, J = 5.9 Hz), 2.45 - 2.30 (m, 7 H), 2.10 (s, 3 H), 1.50 - 1.40 (m, 4 H), 1.48 - 1.35 (m, 2 H); IR (KBr) 3400, 2900, 1200; MS eI m/z 454 (M+); C₃₀H₃₄N₂O₂ 之 CHN 計算值

實施例編號 125 2-(4-氯-苯基)-3-甲基-1-[4-(2-六氫吡啶-1-基-乙氧基)-苄基]-1H-吡啶-5-醇 (HCl)

Mp = 161-164°C; ¹H NMR (DMSO) 10.12 (brs, 1H), 8.80 (s, 1H), 7.53 (d, 2H, J = 8.3 Hz), 7.36 (d, 2H, J = 8.8 Hz), 7.12 (d, 1 H, J = 8.8 Hz), 6.85-6.75 (m, 5 H), 6.63 (dd, 1 H, J = 8.8 Hz, J = 2.4 Hz), 5.14 (s, 2H), 4.29-4.22 (m, 2H), 3.45-3.36 (m, 4 H), 2.97 - 2.84 (m, 2H), 2.11 (s, 3H), 1.83 - 1.61 (m, 5H), 1.37 - 1.25 (m, 1H); MS eI m/z 475 (M+);

C₂₉H₃₁ClN₂O₂ + HCl + .25H₂O 之 CHN 計算值。

實施例編號 126 2-(2,4-二甲氧基-苯基)-3-甲基-1-[4-(2-六氫吡啶-1-基-乙氧基)-苄基]-1H-吡啶-5-醇

Mp = 85 - 92°C; ¹H NMR (DMSO) 8.62 (s, 1 H), 7.10 (d, 1 H, J = 8.4 Hz), 7.01 (d, 1 H, J = 8.6 Hz), 6.80 - 6.70 (m, 5 H), 6.69 (d, 1 H, 2.2 Hz), 6.59 (dd, 1 H, J = 2.4 Hz, 8.5 Hz), 6.52 (dd, 1 H, J = 2.4 Hz, 8.8 Hz), 5.02

五、發明說明(80)

(d, 1 H, J = 6.5 Hz), 4.83 (d, 1 H, J = 6.3 Hz), 4.0 - 3.90 (m, 2 H), 3.80 (s, 3 H), 3.67 (s, 3 H), 2.65 - 2.50 (m, 2 H), 2.45 - 2.30 (m, 4 H), 2.0 (s, 3 H), 1.55 - 1.40 (m, 4 H), 1.39 - 1.30 (m, 2 H); IR (KBr) 3400, 2900, 1520, 1250; MS eI m/z 500

(M⁺); C₃₁H₃₆N₂O₄ + 0.05CH₂Cl₂ 之 CHN 計算值。

實施例編號 127 2-(3-羥基-苯基)-3-甲基-1-[4-(2-六氫吡啶-1-基-乙氧基)-苯基]-1H-吡啶-5-醇

Mp = 115 - 118°C; ¹H NMR (DMSO) 9.57 (s, 1 H), 8.71 (s, 1 H), 7.27 - 7.23 (t, 1 H, J = 8.1 Hz), 7.06 - 7.04 (d, 1 H, J = 8.8 Hz), 6.81 - 6.74 (m, 8 H), 6.59 - 6.56 (dd, 1 H, J = 2.3 Hz, J = 6.3 Hz), 5.12 (s, 2 H), 3.94 - 3.91 (t, 2 H, J = 5.9 Hz), 2.57 - 2.54 (t, 2 H, J = 5.8 Hz), 2.36 (s, 4 H), 2.11 (s, 3 H), 1.45 - 1.41 (m, 4 H), 1.34 - 1.33 (m, 2 H); IR (KBr) 3400, 2900 cm⁻¹; MS eI m/z 456 (M⁺);

C₂₉H₃₂N₂O₃ + 1.0H₂O 之 CHN 計算值。

實施例編號 128 1-[4-(2-吡庚因-1-基-乙氧基)-苯基]-2-(3-羥基-苯基)-3-甲基-1H-吡啶-5-醇

Mp = 94 - 97°C; ¹H NMR (DMSO) 9.58 (s, 1 H), 8.71 (s, 1 H), 7.27 - 7.23 (t, 1 H, J = 7.9 Hz), 7.07 - 7.04 (d, 1 H, J = 8.7 Hz), 6.81 - 6.74 (m, 8 H), 6.59 - 6.56 (dd, 1 H, J = 2.4 Hz, J = 6.3 Hz), 5.12 (s, 2 H), 3.9 (m, 2 H), 2.80 (s, 2 H), 2.65 (s, 4 H), 2.11 (s, 3 H), 1.54 - 1.50 (m, 8 H); IR 3400, 2900 cm⁻¹; MS eI m/z 470

(M⁺); C₃₀H₃₄N₂O₃ + 0.75H₂O + 0.23 乙酸乙酯 之 CHN 計算值。

實施例編號 129 2-(3-氟-4-羥基-苯基)-3-甲基-1-[4-(2-六氫吡啶-1-基-乙氧基)-苯基]-1H-吡啶-5-醇

Mp = 117-119°C; ¹H NMR (DMSO) 10.1 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 7.10 - 6.95 (m, 4 H), 6.80 (d, 1H, J = 2.2Hz), 6.74 (s, 4H), 6.59 (dd, 1H, J = 2.2 Hz, 8.5 Hz), 5.1 (s, 2H), 3.93 (t, 2H, J = 5.9 Hz), 2.56 (t, 2H, J = 5.8 Hz), 2.44 - 2.30 (m, 4H), 2.10 (s, 3 H), 1.45 - 1.40 (m, 4H), 1.36 - 1.32 (m, 2H); MS eI m/Z 475 (M⁺);

C₂₉H₃₁FN₂O₃ 之 CHN 計算值。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明(8/)

實施例編號 130 2-(3-氟-4-羥基-苯基)-3-甲基-1-[4-(吡庚因-1-基)乙氧基]-苯基]-1H-吡啶-5-醇

Mp = 88 - 91°C; $^1\text{H NMR}$ (DMSO) 10.10 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 7.12 - 6.94 (m, 4 H), 6.80 (d, 1 H, J = 2.2 Hz), 6.74 (s, 4 H), 6.58 (dd, 1 H, J = 2.2 Hz, 8.5 Hz), 5.10 (s, 2 H), 3.91 (t, 2 H, J = 5.9 Hz), 2.76 (t, 2 H, J = 5.9), 2.62 - 2.60 (m, 4H), 2.10 (s, 3H), 1.70 - 1.40 (m, 8 H); MS eI m/z 488 (M+);

$\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{FN}_2\text{O}_3$ 之 CHN 計算值。

實施例編號 131 2-(3-甲氧基-苯基)-3-甲基-1-[4-(2-六氫吡啶-1-基-乙氧基)-苯基]-1H-吡啶-5-醇

Mp = 120 - 123°C; $^1\text{H NMR}$ (DMSO) 8.76 (s, 1 H), 7.42 - 7.46 (t, 1 H, J = 7.9 Hz), 7.12 - 7.09 (d, 1 H, J = 8.7 Hz), 6.99 - 6.92 (m, 2 H), 6.86 - 6.83 (m, 2 H), 6.76 (s, 4 H), 6.63 - 6.60 (dd, 1 H, J = 2.1 Hz, J = 6.5 Hz), 5.14 (s, 2 H), 3.96 - 3.92 (t, 2 H, J = 5.9 Hz), 3.70 (s, 3 H), 2.59 - 2.55 (t, 2 H, J = 5.9 Hz), 2.37 (s, 4 H), 2.14 (s, 3 H), 1.49 - 1.44 (m, 4 H), 1.35 - 1.34 (m, 2 H); IR 3400, 2950, 1600 cm^{-1} ; MS eI m/z 471 (M⁺),

$\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_3$ 之 CHN 計算值。

實施例編號 132 3-甲基-1-[4-(2-六氫吡啶-1-基-乙氧基)-苯基]-2-(4-三氟甲氧基)-苯基]-1H-吡啶-5-醇

Mp = 122 - 125°C; $^1\text{H NMR}$ (DMSO) 8.80 (s, 1 H), 7.51 - 7.45 (m, 4 H), 7.17 - 7.14 (d, 1 H, J = 8.7 Hz), 6.85 - 6.84 (d, 1 H, J = 2.0 Hz), 6.75 - 6.69 (m, 4 H), 6.66 - 6.62 (m, 1 H), 5.14 (s, 2 H), 3.95 - 3.92 (t, 2 H, J = 5.8 Hz), 2.59 - 2.55 (t, 2 H, J = 5.6 Hz), 2.49 - 2.38 (m, 4 H), 2.13 (s, 3 H), 1.47 - 1.44 (m, 4 H), 1.36 - 1.34 (d, 2 H, J = 4.8 Hz); IR 3400, 2900, 1600 cm^{-1} ; MS eI m/z 525 (M+);

$\text{C}_{30}\text{H}_{31}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_3 + 0.25\text{H}_2\text{O}$ 之 CHN 計算值。

以氟，乙基或氧基取代於吡啶之 3-位置的化合物之合成步驟和物理數據。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明(82)

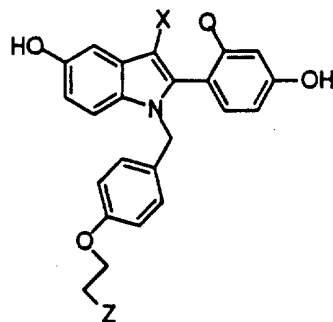


表 8

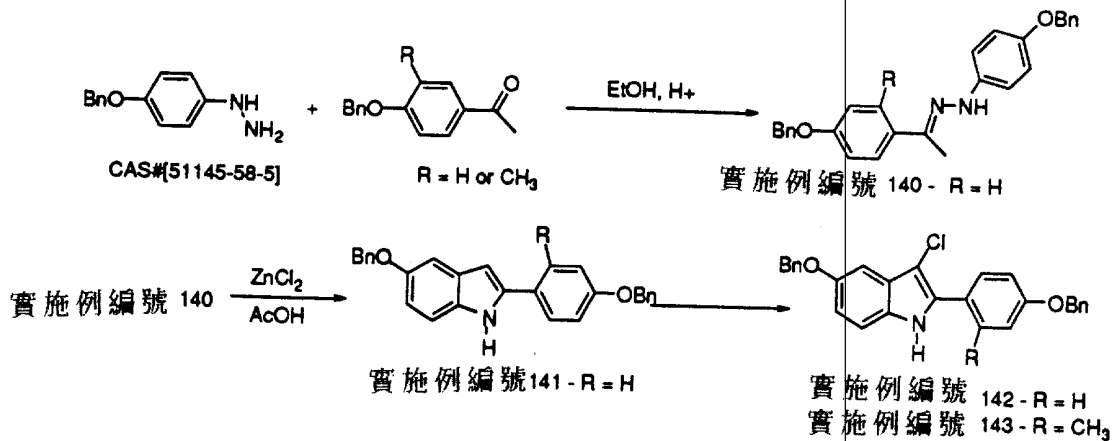
實施例編號	X	Q	Z
No. 133	Cl	H	
No. 134	Cl	H	
No. 135	Cl	H	
No. 136	Cl	CH ₃	
No. 137	Et	H	
No. 138	CN	H	
No. 139	CN	H	

3-氯類似物編號133-編號136之合成

流程圖14

3-氯吡啶之合成

五、發明說明(83)



實施例編號 140 脞之形成

4-苄氧基苯肼 CAS 編號 [51145-58-5] (50.0 克 , 233.4 毫莫耳) 與 4-苄氧基苯乙酮 CAS 編號 [54696-05-8] (63.0 克 , 280.0 毫莫耳) 混合於純乙醇 (800 毫升) 中。加入催化量之乙酸 (5 滴)。將反應加熱至回流經 2.5 小時。回流期間，冷凝產物從熱溶液固化出來。反應冷卻至室溫。藉由真空過濾收集所要產物，呈黃色固體 (8.6 克 , 86%)。Mp = 165-174°C; ¹H NMR (DMSO) 8.91 (s, 1 H), 7.68 (d, 2 H, J = 8.8 Hz), 7.48 - 7.32 (m, 10 H), 7.12 (d, 2 H, J = 9 Hz), 7.00 (d, 2 H, J = 8.8 Hz), 6.88 (d, 2 H, J = 9.0 Hz), 5.11 (s, 2 H), 5.01 (s, 2 H), 2.17 (s, 3 H); MS eI m/z 422 (M+).

實施例編號 141 從脞形成吲哚：5-苄氧基-2-(4-苄氧基苯基)-1H-吲哚

N-(4-苄氧基-苯基)-N'-[1-(4-苄氧基-苯基)亞乙基]-脞 (編號 140) (10.0 克 , 23.7 毫莫耳), ZnCl₂ (8.06 克 , 59.17 毫莫耳), 乙酸 (70 毫升) 進料至燒瓶中。反應燒瓶

五、發明說明(84)

加熱至 105°C 不超過 20 分鐘。在加熱間，反應以 TLC 顯示起始物質來小心監測反應。反應程序可以產物從溶液固化出來顯示。然後反應可冷卻至室溫且觀察到更多產物降落。反應內容物注至包含乙醚 (100 毫升) 和 H₂O (200 毫升) 之分離漏斗中，將其激烈搖動。不溶殘留物為所要的產物留置於乙醚層，其以真空過濾收集。產物以在乙醚中研磨進一步純化以產生淡灰色固體 (4.4 克, 6%)。

Mp = 202 - 204°C; ¹H NMR (DMSO) 11.24 (s, 1 H), 7.73 (d, 2 H, J = 8.8 Hz), 7.48 - 7.41 (m, 4 H), 7.45 - 7.27 (m, 6 H), 7.25 (d, 1 H, J = 8.6 Hz), 7.12 - 7.04 (m, 3 H), 6.77 (dd, 1 H, J = 2.4 Hz, 8.6 Hz), 6.65 (d, 1 H, J = 1.5 Hz), 5.14 (s, 2 H), 5.08 (s, 2 H); IR 3420, 3000, 1625 cm⁻¹; MS eI m/z 405 (M+);

C₂₈H₂₃N₂O₂ + 0.40H₂O 之 CHN 計算值。

實施例編號 142 吡啶之氯化以產生 5-苄氧基-3-氯-2-(4-苄氧基-苯基)-1H-吡啶

5-苄氧基-1-(苄氧基-苯基)-1-吡啶 (編號 141) (8.0 克, 20.0 毫莫耳), CH₂Cl₂ (50 毫升) 進料至燒瓶中。冷卻反應至 0°C 及加入正-氯丁二醯亞胺 (2.9 克, 22 毫莫耳)。反應於 0°C 攪拌 20 分鐘。然後反應以 10% 亞硫酸鈉溶液洗滌, 經 MgSO₄, 及濃縮。將 MeOH 加至所得棕色固體中及攪拌混合物 15 分鐘。過濾出固體以產生 6.8 克淡棕色固體 (78%)。

Mp = 157-160°C; ¹H NMR (DMSO) 11.5 (s, 1 H), 7.80 (d, 2 H, J = 7.0 Hz), 7.42 - 7.28 (m, 11 H), 7.17 (d, 2 H, J = 8.7 Hz), 7.01 (d, 1 H, J = 2.2 Hz), 6.88 (dd, 1 H, J = 8.8 Hz, J = 2.4 Hz), 5.17 (s, 2H), 5.13 (s, 2H); MS eI m/z 439 (M+).

五、發明說明 (85)

實施例編號 143 5-苄氫基-3-氣-2-(2-甲基-4-苄氫基-苯基)-1H-吡啶

此吡啶合成類似於先前吡啶編號 142: Mp =

¹H NMR (DMSO) 11.34 (s, 1 H), 7.48 - 7.44 (m, 4 H), 7.42 - 7.24 (m, 8 H), 7.02 (dd, 2 H, J = 9.3 Hz, J = 2.4 Hz), 6.95 (dd, 1 H, J = 8.4 Hz, J = 2.6 Hz), 6.88 (dd, 1 H, J = 8.8 Hz, J = 2.4 Hz), 5.16 (s, 2 H), 5.14 (s, 2 H), 2.23 (s, 3 H); MS eI m/z 453 (M+).

實施例編號 144 吡啶之烷基化作用以產生 { 4- [5-苄氫基-3-氣-2-(4-苄氫基-苯基)-3-氣-吡啶-1-基甲基] -苄氫基 } 乙酸乙酯

類似於概述於方法 3 之 3-甲基吡啶乙酸乙酯之合成概要完成此步驟。

Mp = 90-94°C; ¹H NMR (DMSO) 7.45 (d, 4H, J = 7.8 Hz), 7.41 - 7.26 (m, 9H), 7.14 (d, 2 H, J = 8.7 Hz), 7.04 (d, 1 H, J = 2.4 Hz), 6.91 (dd, 1 H, J = 9.0 Hz, J = 2.5 Hz), 6.80-6.74 (m, 4H), 5.24 (s, 2H), 5.15 (s, 2H), 5.14 (s, 2H), 4.66 (s, 2 H), 4.12 (q, 2H, J = 7.2 Hz), 1.16 (t, 3H, J = 7.5 Hz); MS eI m/z 631 (M+).

實施例編號 145 編號 144 之還原以產生編號 145 2- { 4- [5-苄氫基-2-(4-苄氫基-苯基)-3-氣-吡啶-基甲基] 苄氫基 } 乙醇

類似於概述於方法 4 之 3-甲基吡啶之合成概要完成此反應。化合物不純化或定性，但以所得使用下一步驟。

實施例編號 146 編號 145 之溴化以產生苄氫基-2-(4-苄氫基-苯基)-1- [4-(2-溴-乙氧基)-苄基] -3-氣-1H-吡啶

五、發明說明 (86)

類似於概述於方法方法 5 之 3-甲基吡啶之合成概要完成此反應。Mp = 155-158°C; ¹H NMR (DMSO) 7.45

(d, 4 H, J = 7.8 Hz), 7.41 - 7.25 (m, 9H), 7.14 (d, 2 H, J = 8.7 Hz), 7.04 (d, 1 H, J = 2.4 Hz), 6.91 (dd, 1 H, J = 9.0Hz, J = 2.5 Hz), 6.74 (s, 4H), 5.24 (s, 2 H), 5.15 (s, 2H), 5.14 (s, 2 H), 4.20 (t, 2 H, J = 5.3Hz), 3.74 (t, 2 H, J = 5.3 Hz); MS eI m/z 651 (M+).

實施例編號 147 以六氫吡啶取代編號 146 以產生 5-苄氨基-2-(4-苄氨基-苯基)-3-氣-1-[4-(2-(六氫吡啶-1-基-乙氧基)-苄基)]-1H-吡啶

類似於概述於方法 6 之 3-甲基吡啶之合成概要完成此反應，使用六氫吡啶取代溴。

Mp 96-98°C; ¹H NMR (DMSO) 7.45 (d, 4 H, J = 7.8 Hz), 7.40 - 7.30 (m, 9 H), 7.14 (d, 2 H, J = 8.7 Hz), 7.04 (d, 1 H, J = 2.4 Hz), 6.91 (dd, 1 H, J = 9.0Hz, J = 2.5 Hz), 6.74 (s, 4 H), 5.24 (s, 2H), 5.15 (s, 2 H), 5.14 (s, 2 H), 3.93 (t, 2 H, J = 6.0 Hz), 2.56 (t, 2 H, J = 6.0 Hz), 2.41-2.32 (m, 4 H), 1.48-1.39 (m, 4 H), 1.38-1.31 (m, 2 H).

實施例編號 148 5-苄氨基-2-(4-苄氨基-苯基)-3-氣-1-[4-(2-吡康因-1-基-乙氧基)-苄基]-1H-吡啶

與上述相同完成反應，除該取代胺使用六亞乙胺之外。

Mp = 94-97°C; ¹H NMR (DMSO) 7.45 (d, 4H, J = 7.8 Hz), 7.42 - 7.30 (m, 9H), 7.14 (d, 2 H, J = 8.7 Hz), 7.04 (d, 1 H, J = 2.4 Hz), 6.91 (dd, 1 H, J = 9.0Hz, J = 2.5 Hz), 6.74 (s, 4 H), 5.24 (s, 2H), 5.15 (s, 2H), 5.14 (s, 2H), 3.93 (t, 2 H, J = 6.0 Hz), 2.75 (t, 2H, J = 6.0 Hz), 2.63-2.59 (m, 4 H), 1.58-1.44 (m, 8 H); MS eI m/z 671 (M+).

實施例編號 149 5-苄氨基-2-(2-甲基-4-苄氨基-苯基)-3-氣-1-[4-(2-六氫吡啶-1-基-乙氧基)-苄基]-1H-

五、發明說明 (87)

吲哚

製造此化合物之反應類似於該製造編號 147 者。

Oil; $^1\text{H NMR}$ (DMSO) 7.50 - 7.29 (m, 11 H), 7.17 (d, 1 H, $J = 8.4\text{Hz}$), 7.05 (d, 1 H, $J = 2.4\text{Hz}$), 7.02 (d, 1H, $J = 2.4\text{Hz}$), 6.93 - 6.85 (m, 2 H), 6.75 - 6.65 (m, 4H), 5.14 (s, 2H), 5.13 (s, 2H), 5.07 (m, 2 H), 3.92 (t, 2 H, $J = 5.9\text{Hz}$), 2.55 (t, 2H, $J = 5.9\text{Hz}$), 2.42 - 2.29 (m, 4 H), 1.94 (s, 3H), 1.44 - 1.40 (m, 4 H), 1.38 - 1.34 (m, 2H).

實施例編號 133 3-氯-2-(4-羥基-苯基)-1-[4-(2-吡咯啉-1-基-乙氧基)-苄基]-1H-吲哚-5-醇 (HCL)

如實施例編號 134 所合成。

Mp = 233-235°C; $^1\text{H NMR}$ (DMSO) 10.50 (s, 1 H), 9.88 (s, 1 H), 9.01 (s, 1 H), 7.30 - 7.20 (m, 3 H), 6.90 - 6.80 (m, 7 H), 6.68 (dd, 1 H, $J = 2.4, \text{Hz}, 8.8 \text{Hz}$), 5.20 (s, 2 H), 4.22 (t, 2 H, $J = 4.8 \text{Hz}$), 3.47 (t, 2 H, $J = 4.8 \text{Hz}$), 3.10 (bm, 4 H), 1.90 (s, 4 H); IR (KBr) 3400, 1625, 1475, 825 cm^{-1} ; MS eI m/z 462 (M+);

$\text{C}_{27}\text{H}_{27}\text{ClN}_2\text{O}_3 + 1 \text{HCl} + .75\text{H}_2\text{O}$ 之 CHN 計算值。

實施例編號 134 除去苯酯以產生 3-氯-2-(4-羥基-苯基)-1-[4-(2-六氫吡啶-1-基-乙氧基)-苄基]-1H-吲哚-5-醇 (HCL)

類似於概述於方法 7 之 3-甲基吲哚之步驟概要除去苯基醚。此化合物然後如前述方法 8 所述轉變成鹽酸鹽；

Mp = 207 - 209°C ; $^1\text{H NMR}$ (DMSO) 10.10

(bs, 1 H), 9.86 (s, 1H), 9.07 (s, 1 H), 7.26 (d, 2 H, $J = 8.6 \text{Hz}$), 7.22 (d, 1 H, $J = 8.8 \text{Hz}$), 6.87 (d, 2 H, $J = 8.6\text{Hz}$), 6.81 - 6.78 (m, 5 H), 6.65 (dd, 1 H, $J = 8.8 \text{Hz}, J = 2.2 \text{Hz}$), 5.20 (s, 2 H), 4.27 (t, 2H, $J = 5.0\text{Hz}$), 3.44 - 3.37 (m, 4 H), 3.00 - 2.85 (m, 2 H), 1.81-1.60 (m, 5H), 1.41 - 1.26 (m, 1 H); IR (KBr) 3350, 1470

五、發明說明 (83)

, 1250 cm^{-1} ; MS eI m/z 476 (M+); $\text{C}_{28} \text{H}_{29} \text{ClN}_2 \text{O}_3 + \text{HCl} + 1.5 \text{H}_2 \text{O}$ 之 CHN 計算值。

實施例編號 135 3-氯-2-(4-羥基-2-苯基)-1-[4-(2-吡啶因-1-基-乙氧基)-苯基]-1H-吡啶-5-醇 (HCl)

如實施例編號 134 所述合成。

Mp = 196-198°C; $^1\text{H NMR}$ (DMSO) 10.10 (brs, 1 H), 9.86 (s, 1H), 9.07 (s, 1 H), 7.26 (d, 2 H, J = 8.8 Hz), 7.22 (d, 1 H, J = 9.0 Hz), 6.87 (d, 2 H, J = 8.6 Hz), 6.84 - 6.78 (m, 5 H), 6.65 (dd, 1 H, J = 8.8 Hz, J = 2.2 Hz), 5.20 (s, 2 H), 4.27 (t, 2H, J = 5.0 Hz), 3.45-3.30 (m, 4 H), 3.21-3.10 (m, 2 H), 1.82-1.76 (m, 4 H), 1.65 - 1.46 (m, 4 H); MS eI m/z 491 (M+);

$\text{C}_{29} \text{H}_{31} \text{ClN}_2 \text{O}_3 + 1 \text{HCl} + .37 \text{H}_2 \text{O}$ 之 CHN 計算; IR (KBr) 3400, 3200, 1450, 1125

實施例編號 136 3-氯-2-(4-羥基-甲基-苯基)-1-[4-(2-六氣吡啶-1-基-乙氧基)-苯基]-1H-吡啶-5-醇

如編號 134 所述合成，除此化合物轉變成鹽酸鹽之外。

Foam; $^1\text{H NMR}$ (DMSO) 9.64 (s, 1H), 9.01 (s, 1H), 7.25 (d, 1 H, J = 8.8 Hz), 7.03 (d, 1 H, J = 8.1 Hz), 6.79 (d, 1 H, J = 2.4 Hz), 6.78 - 6.65 (m, 7 H), 5.06 - 4.92 (m, 2 H), 3.94 (t, 2 H, J = 5.9 Hz), 2.62 - 2.57 (m, 2 H), 2.42 - 2.32 (m, 4 H), 1.90 (s, 3 H), 1.48- 1.40 (m, 4 H), 1.40 - 1.32 (m, 2 H); MS eI m/z 490 (M+); IR (KBr) 3430, 2900, 1450 cm^{-1} ;

$\text{C}_{29} \text{H}_{31} \text{ClN}_2 \text{O}_3 + 1.0 \text{H}_2 \text{O}$ 之 CHN 計算值。

3-乙基吡啶類似物編號 137 之合成

非常類似於前述產生 3-甲基吡啶之實施例，使用方法 a 及 2-8 合成此化合物。僅有之差異為所使用之起始物以 4'-(苄氧基)-苯丁酮 CAS 編號 [26945-71-1] 取代 4'-(

五、發明說明(89)

苄氧基)-苯丙酮。中間物之數據如下。

實施例編號 150 5-苄氧基-2-(4-苄氧基-苯基)-3-乙基-1H-吡啶

Mp = 101-108°C ; MS eI m/z 433(M+).

實施例編號 151 { 4-[5-苄氧基-2-(4-苄氧基-苯基)-3-乙基-吡啶-1-基甲基] -苄氧基 } -乙酸乙酯

Mp = 72-75°C ; MS eI m/z 625(M+).

實施例編號 152 2- { 4-[5-苄氧基-2-(4-苄氧基-苯基)-3-乙基-吡啶-1-基甲基] -苄氧基 } -乙醇

Mp = 105-113°C ; MS eI m/z 583(M+).

實施例編號 153 苄氧基-2-(4-苄氧基-苯基)-1-[4-(2-溴-乙氧基)-苄基]-3-乙基-1H-吡啶

Mp = 140°C (分解) ; MS eI m/z 647, 645(M+Br 存在)。

實施例編號 154 5-苄氧基-2-(4-苄氧基-苯基)-3-乙基-1-[4-(2-六氫吡啶-1-基-乙氧基)-苄基]-1H-吡啶

Mp = 92-96°C; ¹H NMR (DMSO) 7.47 (d, 4 H, J = 7.2 Hz), 7.42 - 7.39 (m, 4 H), 7.36 - 7.30 (m, 2 H), 7.27 (d, 2 H, J = 8.6 Hz), 7.18 (d, 1 H, J = 8.8 Hz), 7.14 (d, 1 H, J = 2.4 Hz), 7.10 (d, 2 H, J = 8.8 Hz), 6.79 (dd, 1 H, J = 8.8 Hz, 2.2 Hz), 6.73 (s, 4 H), 5.13 (s, 2 H), 5.11 (s, 4 H), 3.93 (t, 2 H, J = 5.9 Hz), 2.62 - 2.53 (m, 4 H), 2.40 - 2.33 (m, 4 H), 1.49 - 1.42 (m, 4 H), 1.37 - 1.30 (m, 2 H), 1.10 (t, 3 H, J = 7.2 Hz); MS eI m/z 650 (M+H+).

實施例編號 137 2-(4-羥基-苯基)-3-乙基-1-[4-(2-六氫吡啶-1-基-乙氧基)-苄基]-1H-吡啶-5-醇(HCl)

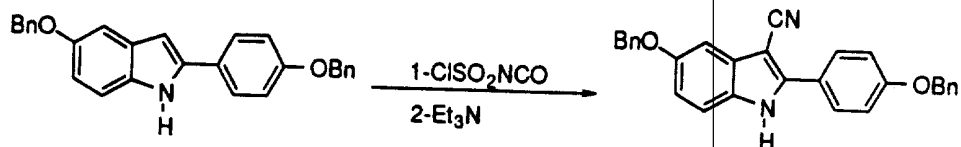
五、發明說明(90)

Mp = 160 - 164°C; $^1\text{H NMR}$ (DMSO) 9.78 (br s, 1 H), 9.69 (s, 1 H), 8.69 (s, 1 H), 7.14 (d, 2 H, J = 8.6 Hz), 7.05 (d, 1 H, J = 8.6 Hz), 6.87 - 6.78 (m, 7 H), 6.56 (dd, 1 H, J = 8.8 Hz, 2.4 Hz), 5.08 (s, 2 H), 4.25 (t, 2 H, J = 4.4 Hz), 3.45 - 3.38 (m, 5 H), 3.00 - 2.86 (m, 2 H), 2.57 - 2.50 (m, 2 H), 1.83 - 1.59 (m, 5 H), 1.41 - 1.28 (m, 1 H), 1.10 (t, 2 H, J = 7.5 Hz); IR (KBr) 3400 br, 3200 br, 2920, 1610

cm^{-1} ; MS eI m/z 470 (M+); $\text{C}_{30}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_3 + \text{HCl} + 1.5\text{H}_2\text{O}$ 之 CHN 計算值。

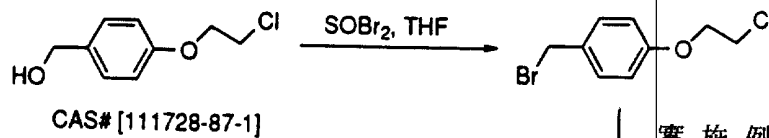
流程圖 15

3-氰基吡啶類似物之合成



實施例編號 141

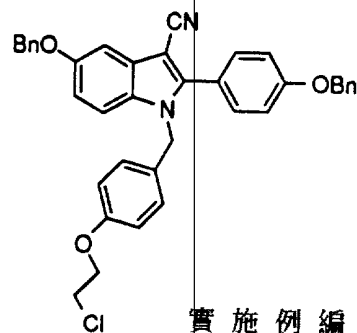
實施例編號 155



CAS# [111728-87-1]

實施例編號 156

NaH, DMF



實施例編號 157

如前所述

五、發明說明(91)

實施例編號 155 5-苄氧基-3-氟基-2-(4-苄氧基-苯基)-1H-吡啶

於燒瓶中 5-苄氧基-2-(4-苄氧基-苯基)-1H-吡啶編號 141 [5.9克, 14.6毫莫耳)與 CH_2Cl_2 (90毫升)混合且冷卻至 0°C (起始物質不完全溶解於 CH_2Cl_2 中)。猛烈攪拌期間, 經 45分鐘逐滴加入氯磺醯基異氰酸酯 (2.26克 16.0毫莫耳)於 CH_2Cl_2 (25毫升)之溶液。反應於 0°C 進行 2 小時, 同時以 TLC 檢測不溶之 N-氯磺醯胺中間物之形成。在此期間之後, 於 0°C 經 45分鐘逐滴加入 Et_3N (1.47克, 14.6毫升)於 CH_2Cl_2 (25毫升)。反應在 0°C 額外的 1 小時和在室溫 2 小時。當反應時間繼續時藉由產物之不溶固體形成觀察反應的進展。除去溶劑和藉由與甲醇一起研磨純化固體殘餘物以生產 (4.0克, 63.8%)。

Mp = $238 - 242^\circ\text{C}$; $^1\text{H NMR}$ (DMSO) 12.31 (s, 1 H), 7.88 (d, 2 H, J = 8.8 Hz), 7.48 (d, 4 H, J = 7.25 Hz), 7.55 - 7.30 (m, 7 H), 7.23 (d, 2 H, J = 8.8 Hz), 7.14 (d, 1 H, J = 2.4 Hz), 6.97 (dd, 1 H, J = 2.2 Hz, 8.8 Hz), 5.20 (s, 2 H), 5.17 (s, 2 H); MS eI m/z 430 (M+).

實施例編號 156 溴化 4-(2-氯乙氧基)苄基

於 0°C 慢慢地加入亞硫酸溴 (7.13克, 34.31毫莫耳)到 4-(2-氯乙氧基)苄基醇 CAS 編號 [111728-87-1] (6.4克, 34.31毫莫耳)於二噁烷 (100毫升)。5 分鐘之後反應在 0°C 進行。反應混合物以乙醚 (200毫升)稀釋和以 H_2O (1×30毫升), 然後 NaHCO_3 (2×25毫升), 和鹽水 (30毫升)洗滌。有機萃取物經 MgSO_4 乾燥和濃縮。粗產物品

五、發明說明 (92)

以矽凝膠色層分析 (15% EtOAc / 己烷) 純化以產生 5.0 克 (58%) 所需要之產物。Mp = 64-66°C ; $^1\text{H NMR}$ (DMSO) 7.37 (d, 2H, J = 8.8 Hz), 6.93 (d, 2H, J = 8.8 Hz), 4.68 (s, 2H), 4.24 (t, 2H, J = 5.05 Hz), 3.93 (t, 2H, J = 5.27 Hz) ; MS eI m/z 248 (M+).

實施例編號 157 苄氧基-2-(4-苯甲氧基-苯基)-1-[4-(2-氯-乙氧基)-苄基]-3-氟基-1H-吡啶

在反應燒瓶中，3-氟基吡啶起始物質編號 155 (2.86 克，6.64 毫莫耳) 溶解於 DMF (25 毫升) 及於 0°C 緩慢加入 NaH (191.2 毫克，8 毫莫耳)。反應於 0°C 攪拌 20 分鐘。在分開的燒細頸瓶中，包含溴化 4-(2-氯乙氧基) 苄基編號 156 (1.81 克，7.28 毫莫耳) 於 DMF (15 毫升) 於 0°C，緩慢加入以注射器取出之上述製得之吡啶陰離子溶液。反應於 0°C 攪拌 20 分鐘和升高至室溫經 1 小時。反應以幾滴的 H₂O 熄滅。反應混合物分佈於 EtOAc (2 × 100 毫升) 和 H₂O (80 毫升) 之間。有機萃取物以鹽水 (80 毫升) 洗滌，經 MgSO₄ 乾燥，和濃縮。粗產物與乙醚一起研磨純化以產生呈白色固體的產物 (2.80 克，70.4%)。

Mp = 160-162°C; $^1\text{H NMR}$ (DMSO) 7.53 - 7.28 (m, 13 H), 7.23 (m, 3 H), 6.97 (dd, 1 H, J = 2.4 Hz, 9.0 Hz), 6.86 - 6.78 (m, 4 H), 5.37 (s, 2 H), 5.18 (s, 4 H), 4.15 (t, 2 H, J = 4.8 Hz), 3.87 (t, 2 H, J = 5.3 Hz); MS eI m/z 598 (M+).

實施例編號 158 和 159

類似於方法 6 之概要步驟使用前述編號 157 作為起始物質完成以六氫吡啶和六亞甲基胺取代氟基。

五、發明說明(93)

實施例編號 158 苄氨基-2-(4-苄氨基-苯基)-3-氰基
-1-[4-(2-六氫吡啶-1-基-乙氧基)-苄基]-1H-吡啶

Mp = 148 - 150 °C; $^1\text{H NMR}$ (DMSO) 7.54 - 7.30 (m, 13 H), 7.25 - 7.18 (m, 3 H), 6.98 (dd, 1 H, J = 2.4 Hz, 9.0 Hz), 6.84 - 6.74 (m, 4 H), 5.35 (s, 2 H), 5.17 (s, 4 H), 3.94 (t, 2 H, 5.9 Hz), 2.55 (t, 2 H, 5.7 Hz), 2.35 (bs, 4 H), 1.50 - 1.40 (m, 4 H), 1.38 - 1.25 (m, 2 H); IR 3400, 2910, 2250, 1250 cm^{-1} ; MS FAB 648 [M+H]⁺.

實施例編號 159 5-苄氨基-2-(4-苄氨基-苯基)-3-氰基
-1-[4-(2-吡啶因-1-基-乙氧基)-苄基]-1H-吡啶

$^1\text{H NMR}$ (DMSO) 8.60 (br s, 1 H), 7.60 - 7.28 (m, 12 H), 7.25 - 7.16 (m, 3 H), 6.97 (dd, 1 H, J = 2.4 Hz, 9.0 Hz), 6.88 - 6.75 (m, 4 H), 5.35 (s, 2 H), 5.17 (s, 4 H), 3.92 (t, 2 H, J = 6.2 Hz), 3.08-3.00 (m, 2 H), 2.77 (t, 2 H, J = 5.9 Hz), 2.63 (t, 4 H, J = 4.8 Hz), 1.78 - 1.68 (m, 2 H), 1.60 - 1.40 (m, 4 H); MS eI m/z 661 (M⁺).

實施例編號 138 和 139

如方法 7 所述使用 1,4-環乙二烯和 10% Pd/C 藉由氫轉移除去苄基醚。化合物如方法 8 中所述轉變成其個別之鹽酸鹽。

實施例編號 138 5-羥基-2-(4-羥基-苯基)-1-[4-(2-六
氫吡啶-1-基-乙氧基)-苄基]-1H-吡啶-腈(HCl)

Mp = 173 - 175 °C; $^1\text{H NMR}$ (DMSO) 10.40 (s, 1 H), 10.12 (s, 1 H), 9.40 (s, 1 H), 7.38 (m, 2 H), 7.30 (d, 1 H, J = 8.8 Hz), 7.02 - 6.90 (m, 3 H), 6.88 (s, 4 H), 6.75 (dd, 1 H, J = 2.4 Hz, 9 Hz), 5.33 (s, 2 H), 4.30 (t, 2 H, J = 4.8 Hz), 3.51 - 3.38 (m, 4 H), 2.92 (m, 2 H), 1.85 - 1.73 (m, 4 H), 1.68 - 1.59 (m, 1 H), 1.26 - 1.21 (m, 1 H); IR 3400, 2200, 1250 cm^{-1} ; MS eI m/z 467 (M⁺);

$\text{C}_{29}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_3 + 1.0\text{HCl} + 1.0\text{H}_2\text{O}$ 之 CHN 計算值。

實施例編號 139 1-[4-(2-吡啶因-1-基)-乙氧基)-苄

五、發明說明(94)

基]-5-羥基-2-(4-羥基-苯基)-1H-吡啶-3-腓(HCl)

Mp = 160 - 163°C; $^1\text{H NMR}$ (DMSO) 10.22 (s, 1 H), 10.08 (s, 1 H), 9.35 (s, 1 H), 7.40 - 7.37 (m, 2 H), 7.30 (d, 1 H, 8.8 Hz), 7.0 - 6.90 (m, 3 H), 6.87 (s, 4 H), 6.74 (dd, 1 H, J = 2.41 Hz, 9 Hz), 5.33 (s, 2 H), 4.27 (t, 2 H, J = 5.0 Hz), 3.50 - 3.30 (m, 4 H), 3.20 (m, 2 H), 1.85 - 1.70 (m, 4 H), 1.65 - 1.50 (m, 4 H); IR 3300, 2200,

1250 cm^{-1} ; MS eI m/z 481 (M⁺); C₃₀H₃₁N₃O₃ + 1HCl +

1 H₂O之CHN計算值。

吡啶編號 97和98之酯

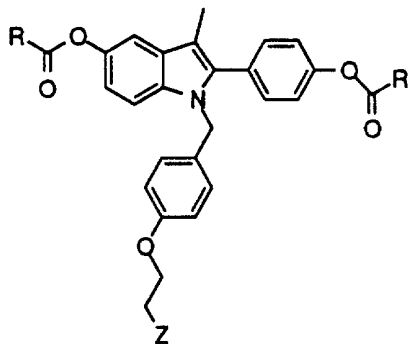


表 9

實施例編號	R	Z
編號 160	Et	
編號 161	t-Bu	
編號 162	t-Bu	

五、發明說明(95)

方法 9

實施例編號 162 2-(4-羥基-苯基)-3-甲基-1-[4-(2-六
氫吡啶-1-基-乙氧基)-苄基]-1H-吡啶-5-醇之二-特
戊酸酯

使用實施例編號 97 自由鹼做為此合成之起始材料。於 20 毫升 CH_2Cl_2 的編號 97 (1.0 克, 2.5 毫莫耳) 以二異丙基乙胺 (0.7 克, 6.3 毫莫耳) 和 catalytic DMAP 處理。反應冷卻到 0°C 和以特戊醯基氯化物 (0.7 毫升, 5.6 毫莫耳) 處理和允許至室溫並攪拌過夜。反應藉由以 CH_2Cl_2 稀釋結束以水和鹽水洗滌。在經 MgSO_4 乾燥之後濃縮溶液且層析於矽凝膠 ($\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$, 1:19) 以產生呈橘色的泡沫的所需要物質 (1.08 克)。此物質料然後溶解在 15 毫升乙酸乙酯中和以 2.5 毫升 1M $\text{HCl}/\text{Et}_2\text{O}$ 溶液處理。加入己烷直到溶液轉變成霧狀。產物以 HCl 鹽沈澱出來。此物質從乙酸乙酯/己烷再結晶以產生 0.42 克之純編號 162: $\text{Mp} = 182-185^\circ\text{C}$; $\text{C}_{39}\text{H}_{48}\text{N}_2\text{O}_5 + \text{HCl} + 0.25\text{H}_2\text{O}$ 之 CHN 計算值。

實施例編號 160 1-[4-(2-吡庚因-1-基-乙氧基)-苄基]-2-(4-羥基-苯基)-3-甲基-1H-吡啶-5-醇之二丙
酸酯 (HCl)

類似於實施例 162 製備化合物, 除使用實施例編號 98 當做起始物質及所使用之醯化劑為氯化丙醯基之外: $\text{Mp} =$

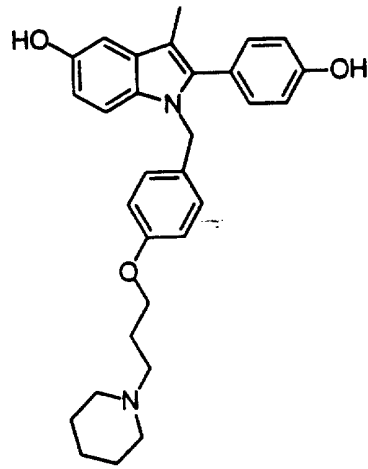
實施例編號 161 1-[4-(2-吡庚因-1-基-乙氧基)-苄基]-2-(4-羥基-苯基)-3-甲基-1H-吡啶-5-醇之特二戊

五、發明說明(96)

酸酯(HCl)

類似於實施例編號162製備化合物，除使用實施例編號98作為起始物質之外： $MP = 143-151^{\circ}C$ ； $C_{40}H_{50}O_2O_5 + HCl + 0.75H_2O$ 之CHN計算值。

實施例編號166之實驗



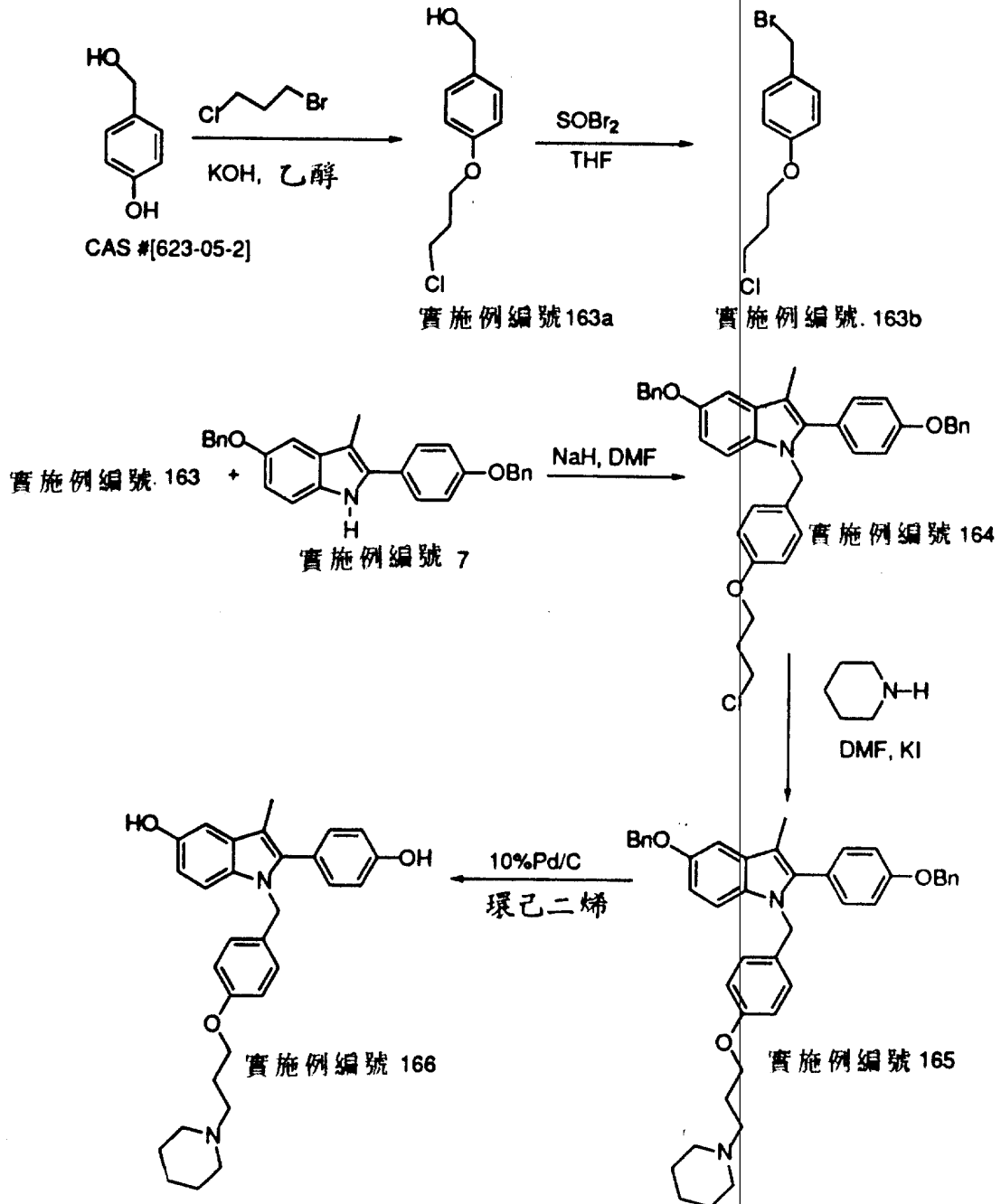
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (97)

流程圖 10

編號 166 之合成



(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (98)

實施例編號 166

2-(4-羥基-苄基)-3-甲基-1-{4-[3-(六氣吡啶-1-基)-丙氧基]-苄基}-1H-吡啶-5-醇

根據流程圖 16 和下列提供步驟製備化合物：

方法 11 實施例編號 163a 4-(3-氣丙氧基)-苄基醇

4-羥基苄基醇 CAS 編號 [623-05-2] (10 克, 80.5 毫莫耳) 於乙醇 (70 毫升) 之溶液以 1,3-溴氯丙烷 (16.0 克, 100 毫莫耳) 處理和氫氧化鉀 (5.0 克, 89 毫莫耳) 回流 2 小時。冷卻溶液及過濾, 然後濃縮濾液。濃縮液以乙醚處理及以水, 鹽水洗滌和經硫酸鎂乾燥。該物質使用乙酸乙酯/己烷 (3:7) 層析於矽凝膠上以產生呈白色固體之產物: $M_p = 65^\circ\text{C}$; $^1\text{H NMR (DMSO)}$ 7.21 (d, 2 H, J

= 8.8 Hz), 6.88 (d, 2 H, J = 8.8 Hz), 5.03 (t, 1 H, J = 5.7 Hz), 4.40 (d, 2H, J = 5.5 Hz), 4.05 (t, 2 H, J = 6.1 Hz), 3.77 (t, 2 H, J = 6.4 Hz); MS eI m/z 200.

方法 12

實施例編號 163b 溴化 4-(3-氣丙氧基)-苄基

4-(3-氣丙氧基)-苄基醇編號 162 (10.6 克, 52.8 毫莫耳) 於二噁烷 (0.125 升) 之溶液冷卻至 0°C 並以逐滴加入亞硫醯溴 (12.0 克, 58.0 毫莫耳) 處理。10 分鐘之後反應完成。以乙醚稀釋二噁烷及以水, 鹽水洗滌和經 MgSO_4 乾燥。該物質經濃縮以產生 15 克油狀物:

$^1\text{H NMR (DMSO)}$ 7.36 (d, 2 H, J = 8.8 Hz), 6.92 (d, 2 H, J = 8.6 Hz), 4.68 (s, 2 H), 4.08 (t, 2 H, J = 5.9 Hz), 3.77 (t, 2 H, J = 6.4 Hz); MS (FAB) 266 ($\text{M}+\text{H}^+$).

五、發明說明(99)

方法 13

實施例編號 164 5-苄氧基-2-(4-苄氧基-苯基)-1-[4-(3-氯-1-基甲基)-丙氧基]-3-甲基-1H-吡啶

由 5-苄氧基-2-(4-苄氧基-苯基)-3-甲基-1H-吡啶編號 7 (6.5 克, 15.5 毫莫耳) 於 DMF (60 毫升) 所組成之溶液冷卻至 0°C 且以加入氫化鈉 (0.68 克, 17.0 毫莫耳) 處理並攪拌 20 分鐘。然後緩慢加入氯化 4-(3-氯丙氧基)-苄基編號 163 於 DMF (60 毫升) 之溶液。使反應至室溫且攪拌 2 小時。將反應注入至水中及以乙酸乙酯萃取。以水, 鹽水洗滌乙酸乙酯及經硫酸鎂乾燥及濃縮。以甲醇處理濃縮及所要產物以白色固體沈澱, 具有 130-132°C 之熔點。

方法 14

實施例編號 165 5-苄氧基-2-(4-苄氧基-苯基)-1-[4-(3-六氫吡啶-1-基-丙氧基)-苄基]-3-甲基-1H-吡啶

由 5-苄氧基-2-(4-苄氧基-苯基)-1-[4-(3-氯-丙氧基)-苄基]-3-甲基-1H-吡啶編號 164 (3 克, 5.1 毫莫耳), 碘化鉀 (2.5 克, 15.3 毫莫耳) 和六氫吡啶 (3.0 毫升, 30.6 毫莫耳) 之於 DMF (60 毫升) 100°C 加熱 18 小時。將反應注入至水中及以乙酸乙酯萃取。有機層以水, 鹽水洗滌及經硫酸鎂乾燥。將溶液濃縮至一油狀物及藉由加入沈澱出產物。獲得呈白色固體之產物。Mp = 104-106°C; ¹H NMR (DMSO) 7.47 (d, 4 H, J = 7.5 Hz), 7.38 (q, 4 H, J = 7.9 Hz), 7.36-7.30 (m, 1 H), 7.28 (d, 2 H, J = 8.3 Hz), 7.19 (d, 1 H, J = 8.8 Hz), 7.12-7.10 (m, 4 H), 6.80 (dd, 1 H, J = 8.8, 2.0 Hz), 6.72 (s, 4 H), 5.14 (s, 2 H), 5.13 (s, 2 H), 5.11 (s, 2 H), 3.86 (t, 2 H, J = 6.4 Hz), 2.35-2.20 (m, 6 H), 2.14 (s, 3 H), 1.78-1.75 (m, 2 H), 1.47-1.42 (m, 4 H), 1.40-1.31 (m, 2 H); MS eI m/z 650.

- 101 -

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (100)

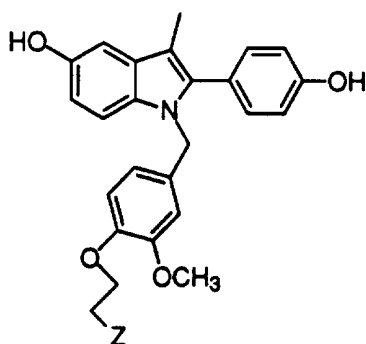
方法 15

實施例編號 166 2-(4-羥基-苯基)-3-甲基-1-[4-[3-(六氫吡啶-1-基)-丙氧基]-苄基]-1H-吡啶-5-醇

5-苄氧基-2-(4-苄氧基-苯基)-1-[4-(3-六氫吡啶-1-基)-丙氧基]-苄基]-3-甲基-1H-吡啶編號 165 (2.35 克) 於四氫呋喃 (25 毫升) 和乙醇 (25 毫升) 之溶液加至 2.3 克之 10% 支撐於礫上之鈹。加入己二烯 (10 毫升) 及反應於室溫攪拌 18 小時。經賽里特 (celite) 過濾催化劑且濃縮反應混合物和層析砂凝膠使用二氯甲烷/甲醇 (4:1) 以分離呈白色泡沫之產物 (0.8 克)。Mp = 125-130°C; $^1\text{H NMR}$ 9.68 (s, 1 H), 8.70

(s, 1 H), 7.15 (d, 2 H, J = 8.6 Hz), 7.05 (d, 1 H, J = 8.8 Hz), 6.85 (d, 2 H, J = 8.6 Hz), 6.80 (d, 1 H, J = 2.4 Hz), 6.74 (d, 4 H, J = 2.6 Hz), 6.57 (dd, 1 H, J = 8.6, 2.2 Hz), 5.09 (s, 2 H), 3.88 (t, 2 H, J = 6.4 Hz), 3.60-3.15 (m, 2 H), 2.62-2.38 (m, 4 H), 2.09 (s, 3 H), 1.92-1.78 (m, 2 H), 1.55-1.43 (m, 4 H), 1.42-1.30 (m, 2 H); IR (KBr) 3400 (br), 2900, 1620, 1515 cm^{-1} ; MS eI m/z 470.

編號 167 和 168 之合成



五、發明說明(102)

實施例編號 167

2-(4-羥基-苯基)-1-[3-甲氧基-4-(2-六氫吡啶-1-基乙氧基)-苯基]-3-甲基-1H-吡啶-5-醇

實施例編號 169 (4-甲醯基-2-甲氧基-苯氧基)-乙酸乙酯

包含香草醛(20克, 0.13莫耳), 溴乙酸乙酯(28.4克, 0.17莫耳)和碳酸鉀(32.7克, 0.24莫耳)和丙酮200毫升之燒瓶加熱到回流3小時。反應允許至室溫。除去丙酮, 且將殘餘物分佈在水和乙酸乙酯之間。乙酸乙酯以鹽水洗滌和經酸鎂乾燥。濃縮有機層, 且固體與己烷一起研磨產生28.4克的實施例編號169。

Mp = 56 - 59 °C; $^1\text{H NMR}$ (DMSO) 9.83 (s, 1 H), 7.50 (dd, 1 H, J = 2.0 Hz, 8.3 Hz), 7.42 (d, 1 H, J = 1.7 Hz), 7.07 (d, 1 H, J = 8.4 Hz), 4.91 (s, 2 H), 4.16 (q, 2 H, J = 7.2 Hz), 3.84 (s, 3 H), 1.20 (t, 3 H, J = 7.1 Hz); MS eI m/z 238 (M+);

$\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{O}_5$ 之 CHN 計算值。

實施例編號 170 (4-氯甲基-2-甲氧基-苯氧基)-乙酸乙酯

實施例編號 169(28.8克, 0.119莫耳)於600毫升的 EtOH / THF(1:1)的溶液於0°C以硼氫化鈉(2.25克, 0.06莫耳)處理和攪拌45分鐘。蒸發溶劑, 且反應混合物以乙酸乙酯稀釋和以1N HCl溶液洗滌。如此獲得的呈油狀物之產物(14.2克, 0.059莫耳)溶解於140毫升的 THF中且冷卻到0°C。此溶液然後於0°C以逐滴加入亞硫酸氯(7.38克, 0.062莫耳)處理。在1小時之後將反應注入400毫升水內且以乙醚萃取。乙醚層以碳酸氫鈉溶液洗滌和經硫酸鎂乾燥。將此濃縮和使用乙酸乙酯/己烷(1:9)以

五、發明說明 (103)

矽凝膠層析。獲得 10.5 克呈白色固體的產物。Mp = 64 -

66°C; $^1\text{H NMR}$ (DMSO) 7.06 (d, 1 H, J = 2.0 Hz), 6.91 (dd, 1 H, J = 2.0 Hz, 2.2 Hz), 6.83 (d, 1 H, J = 2.1 Hz), 4.75 (s, 2 H), 4.70 (s, 2 H), 4.13 (q, 2 H, J = 7.2 Hz), 3.77 (s, 3 H), 1.19 (t, 3 H, J = 7.1 Hz); MS eI m/z 258 (M+); $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{ClO}_4$ 之 CHN 計算值。

實施例編號 171 {2-甲氧基-4-[5-苄氧基-2-(4-苄氧基-苯基)-3-甲基-吡啶-1-基甲基]-苄氧基} 乙酸乙酯

如方法 3 所述使用實施例編號 170 作為親電子劑完成吡啶編號 7 之烷基化作用。

Mp = 120 - 123°C; $^1\text{H NMR}$ (DMSO) 7.48 - 7.20 (m, 13 H), 7.18 - 7.10 (m, 3 H), 6.80 (dd, 1 H, J = 2.5 Hz, 8.8 Hz), 6.64 (d, 1 H, J = 8.4 Hz), 6.52 (d, 1 H, J = 2.0 Hz), 6.24 (dd, 1 H, J = 1.9 Hz, 8.1 Hz), 5.13 (s, 4 H), 5.10 (s, 2 H), 4.61 (s, 2 H), 4.10 (q, 2 H, J = 7.0 Hz), 3.58 (s, 3 H), 2.15 (s, 3 H), 1.15 (t, 3 H, J = 7.0 Hz); MS eI m/z 641 (M+).

實施例編號 172 2-{2-甲氧基-4-[5-苄氧基-2-(4-苄氧基-苯基)-3-甲基-吡啶-1-基甲基]-苄氧基}-乙醇

如前述方法 4 完成酯編號 171 之還原作用。

Mp = 86 - 90°C; $^1\text{H NMR}$ (DMSO) 7.48 - 7.20 (m, 13 H), 7.18 - 7.10 (m, 3 H), 6.80 (dd, 1 H, J = 2.5 Hz, 8.8 Hz), 6.64 (d, 1 H, J = 8.4 Hz), 6.52 (d, 1 H, J = 2.0 Hz), 6.24 (dd, 1 H, J = 1.9 Hz, 8.1 Hz), 5.13 (s, 4 H), 5.10 (s, 2 H), 4.76 (t, 1 H, J = 5.5 Hz), 3.83 (t, 2 H, J = 5.1 Hz), 3.63 (q, 2 H, J = 5.3 Hz), 3.56 (s, 3 H), 2.15 (s, 3 H); MS eI m/z 599 (M+).

實施例編號 173 5-苄氧基-2-(4-苄氧基-苯基)-1-[3-甲氧基-4-(2-溴-乙氧基)-苄基]-3-甲基-1H-吡啶

類似方法 5 所述完成實施例編號 172 之醇至溴化物之

五、發明說明 (104)

轉化。

Mp = 150 - 152°C; $^1\text{H NMR}$ (DMSO) 7.48 - 7.20 (m, 13 H), 7.18 - 7.10 (m, 3 H), 6.80 (dd, 1 H, J = 2.5 Hz, 8.8 Hz), 6.64 (d, 1 H, J = 8.4 Hz), 6.52 (d, 1 H, J = 2.0 Hz), 6.24 (dd, 1 H, J = 1.9 Hz, 8.1 Hz), 5.13 (s, 4 H), 5.10 (s, 2 H), 4.15 (t, 2 H, J = 5.3 Hz), 3.70 (t, 2 H, J = 5.7 Hz), 3.58 (s, 3 H), 2.15 (s, 3 H); MS EI m/z 661 (M+).

實施例編號 174 5-苄氨基-2-(4-苄氨基-苯基)-3-甲基-1-[2-甲氨基-4-(2-六氫吡啶-1-乙氧基)-苄基]-1H-吡啶

如前述方法 6 完成以六氫吡啶取代溴化物。

$^1\text{H NMR}$ (DMSO) 7.48 - 7.20 (m, 13 H), 7.18 - 7.10 (m, 3 H), 6.80 (dd, 1 H, J = 2.5 Hz, 8.8 Hz), 6.64 (d, 1 H, J = 8.4 Hz), 6.52 (d, 1 H, J = 2.0 Hz), 6.24 (dd, 1 H, J = 1.9 Hz, 8.1 Hz), 5.13 (s, 4 H), 5.10 (s, 2 H), 3.90 (t, 2 H, J = 5.7 Hz), 3.55 (s, 3 H), 2.62 - 2.50 (bs, 2 H), 2.45 - 2.30 (bs, 4 H), 2.15 (s, 3 H), 1.50 - 1.40 (m, 4 H), 1.40 - 1.35 (m, 2 H); MS FAB m/z 667 (M+H+).

實施例編號 175 5-苄氨基-2-(4-苄氨基-苯基)-3-甲基-1-[3-甲氨基-4-(2-吡啶因-1-基-乙氧基)-苄基]-1H-吡啶

如編號 174 完成反應，除使用六亞甲胺取代溴化物置換六氫吡啶。

Foam; $^1\text{H NMR}$ (DMSO) 7.48 - 7.20 (m, 13 H), 7.18 - 7.10 (m, 3 H), 6.80 (dd, 1 H, J = 2.5 Hz, 8.8 Hz), 6.64 (d, 1 H, J = 8.4 Hz), 6.52 (d, 1 H, J = 2.0 Hz), 6.24 (dd, 1 H, J = 1.9 Hz, 8.1 Hz), 5.13 (s, 4 H), 5.10 (s, 2 H), 3.90 (t, 2 H, J = 5.7 Hz), 3.55 (s, 3 H), 2.85 - 2.70 (bs, 2 H), 2.70 - 2.55 (s, 4 H), 2.10 (s, 3 H), 1.60 - 1.15 (m, 8 H); MS FAB m/z 681 (M+H+)

實施例編號 167 2-(4-苄氨基-苯基)-1-[3-甲氨基-4-(2-六氫吡啶-1-基-乙氧基)-苄基]-3-甲基-1H-吡啶

五、發明說明 (105)

-5-醇

如前述方法 7 藉由轉移氫化作用氫化實施例編號 173。
化合物藉由溶解於醚及以 1.2 當量之 1N 乙醚 / HCl 溶液處理而以鹽酸鹽單離 (此為方法 8 之變化)。

Mp = 123 - 127 °C; ¹H NMR (DMSO) 10.20 (bs, 1 H), 9.72 (s, 1 H), 8.71 (s, 1 H), 7.17 (d, 2 H, J = 8.6 Hz), 7.11 (d, 1 H, J = 8.8 Hz), 6.87 (d, 2 H, J = 8.6 Hz), 6.79 (m, 2 H), 6.57 (dd, 1 H, J = 2.4 Hz, 8.8 Hz), 6.55 (d, 1 H, J = 1.7 Hz), 6.33 (dd, 1 H, J = 1.7 Hz, 8.1 Hz), 5.11 (s, 2 H), 4.23 (t, 2 H, J = 4.8 Hz), 3.60 (s, 3 H), 3.45 (m, 2 H), 3.35 (m, 2 H), 2.95 (m, 2 H), 2.10 (s, 3 H), 1.70 (m, 5 H), 1.35 (m, 1 H); IR 3500, 1500, 1275 cm⁻¹; MS (+) FAB m/z 487 (M+H)⁺;
C₃₀ H₃₁ N₂ O₄ + 1HCl + 1.0H₂O 之 CHN 計算值。

實施例編號 168 2-(4-羥基-苯基)-1-[3-甲氧基-4-(2-吡庚因-1-基-乙氧基)-苯基]-3-甲基-1H-吡啶

-5-醇

如實施例編號 167 所述相方法製備。

Mp = 142 - 146 °C; ¹H NMR (DMSO) 10.36 (s, 1 H), 9.72 (s, 1 H), 8.71 (s, 1 H), 7.18 (d, 2 H, J = 8.3 Hz), 7.11 (d, 1 H, J = 8.6 Hz), 6.87 (d, 2 H, J = 8.3 Hz), 6.82 (d, 1 H, J = 8.1 Hz), 6.79 (d, 1 H, J = 2.2 Hz), 6.57 (dd, 1 H, J = 2.2 Hz, 8.6 Hz), 6.55 (d, 1 H, J = 1.8 Hz), 6.33 (dd, 1 H, J = 1.5 Hz, 8.1 Hz), 5.11 (s, 2 H), 4.24 (t, 2 H, J = 4.6 Hz), 3.60 (s, 3 H), 3.40 (m, 4 H), 3.20 (m, 2 H), 2.10 (s, 3 H), 1.75 (m, 4 H), 1.55 (m, 4 H); IR (KBr) 3300, 1500, 1270, 1200 cm⁻¹; MS (+) FAB m/z 501 (M+H)⁺; C₃₁ H₃₅ N₂ O₄ + 1.0HCl + 0.12CH₃OH 之 CHN 計算值。

生物學方法

方法 16



活體外雌性素受體結合檢定分析

(請先閱讀背頁)

訂

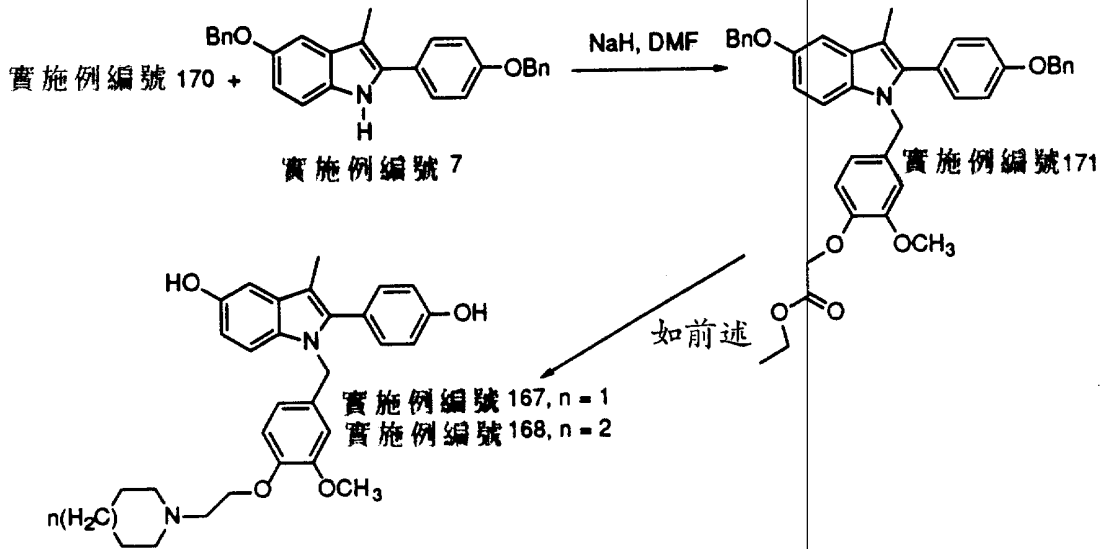
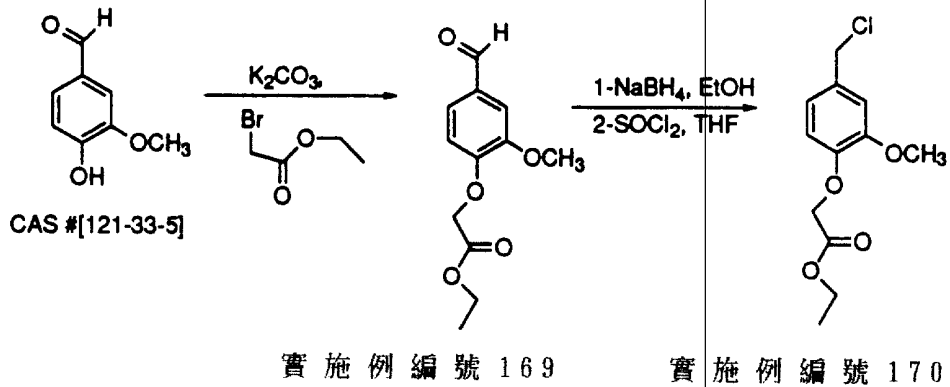
五、發明說明 (101)

表 10

實施例編號	Z
編號 167	
編號 168	

流程圖 17

實施例編號 167 和 168 之合成流程圖



(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (106)

受體之製備

過度表現雌性受體的 CHO 細胞於 150 毫米² 培養冊內於 DMEM+10% 葡萄聚糖被覆十炭生長，汽提胎牛血清。平板以 PBS 洗兩及以 10mM Tri-HCl, pH 7.1, 1 mM EDTA 洗一次。刮擦表面收獲細胞，然後將細胞懸浮液放置於水上。細胞以手持馬達加壓組織研磨器 10 秒爆噴二次破壞。粗製品於 12,000g 離心 20 分鐘，接著於 100,000g 離心 60 分鐘獲得不含核糖細胞溶解產物。然後細胞溶解產物經由冷凍及儲存於 -80°C。使用 BCA 檢定分析及蛋白質參考標準品估計細胞溶解產物之蛋白質濃度。

結合檢定條件

競爭分析係於 96 孔平板 (聚苯乙烯*) 進行，平板結合低於 2.0% 總進量 [³H] -17-β-雌二醇，各個次料點重複收集三次。每孔容納 100 μL 受體製品。初步競爭中評估 100X 及 500X 競爭者加入飽和劑量 2.5mM [³H] -17-β-雌二醇 + 競爭者 (或緩衝液) 於 50 μL 體積，僅使用 0.8mM [³H] -17-β-雌二醇。平板置於室溫培育 2.5 小時。培育期間結束時 150 μL 冰冷葡萄聚糖被覆木炭 (5% 活性炭以 0.05% 69K 葡萄被覆) 加至各孔，平板即刻於 99g 於 4°C 離心 5 分鐘。然後移出 20 μL 上清液進行閃爍計數。樣品計數至 2% 或計數 10 分鐘 (視何者為先而定)。由於聚苯乙烯吸收少量 [³H] -17-β-雌二醇，含放射性及細胞溶解產物但未以木炭加工處理的孔用於定量放射性同位素數量。又含放射性但不含細胞溶解產物之孔以木

五、發明說明 (107)

炭加工處理來估計無法去除的 [^3H] -17- β -雌二醇之 DPM。使用康寧 #35880-96號之 96孔平板，其經證實可結合最少量雌二醇。

結果之分析

放射性之每分鐘數目 (CPM) 由貝克曼 LS 7500 閃爍計數器自動轉成每分鐘崩解數目 (DPM)，對各個樣品使用一組淬熄標準品來產 H#。欲計算於 100 倍或 500 倍競爭者存在下，雌二醇結合百分率，應用下式：

$$\left(\frac{\text{DMP 樣品 - 未被木炭去除的 DPM}}{\text{此二醇 - 未被木炭去除的 DPM}} \right) \times 100 = \% \text{ 雌二醇結合}$$

欲獲得得 IC₅₀ 曲線，將 % 結合相對於化合物作圖。於 500 倍競爭者濃度時顯示 >30% 競爭作用之化合物作為 IC₅₀。此等方法之說明參見 Hulme, E.C., ed. 1992. Receptor-Ligand Interaction: A Practical Approach. IRL Press, 紐約 (特別第 8 章)。

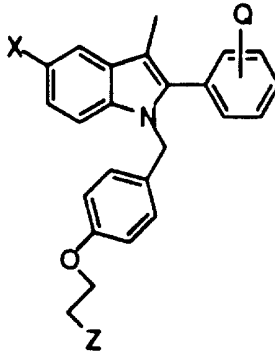
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明(108)

表 11

雌激素受體結合



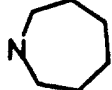
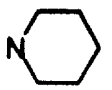
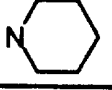
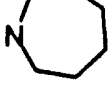

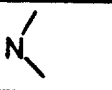
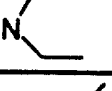
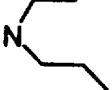
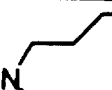

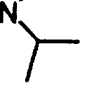
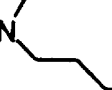
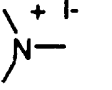
實施例編號	X	Q	Z	受體結合 IC ₅₀ 's μM
No. 85	H	H		0.45
No. 86	H	4'-OH		0.12
No. 87	OH	H		0.030
No. 88	OMe	4'-OH		0.35
No. 89	OH	4'-OMe		0.30
No. 90	OMe	4'-OMe		0.60
No. 91	OMe	4'-OMe		0.52
No. 92	OH	4'-OEt		0.062

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (109)

表 11 (續)

實施例編號	X	Q	Z	受體結合
				IC ₅₀ 's μM
No. 93	OH	4'-OEt		0.090
No. 94	F	4'-OH		0.20
No. 97	OH	4'-OH		0.060
No. 98	OH	4'-OH		0.050
No. 99	OH	4'-OH		0.03
No. 100	OH	4'-OH		0.06
No. 101	OH	4'-OH		0.04
No. 102	OH	4'-OH		0.08
No. 103	OH	4'-OH		0.2
No. 104	OH	4'-OH		0.1
No. 105	OH	4'-OH		0.028
No. 106	OH	4'-OH		0.1
No. 107	OH	4'-OH		0.06

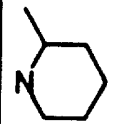
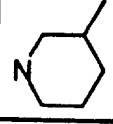
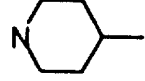
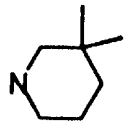
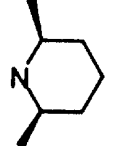
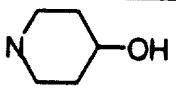



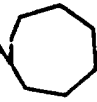


(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

不

訂

五、發明說明(110)

表 11 (續)














實施例編號	X	Q	Z	受體結合
				IC ₅₀ 's μM
No. 108	OH	4'-OH		0.02
No. 109	OH	4'-OH		0.17
No. 110	OH	4'-OH		0.037
No. 111	OH	4'-OH		0.15
No. 112	OH	4'-OH		0.07
No. 113	OH	4'-OH		0.047
No. 114	OH	4'-OH		0.001
No. 115	OH	4'-OH		0.15
No. 116	OH	4'-Fl		0.04
No. 117	OH	4'-Fl		0.10
No. 118	OH	3'-OMe,4'-OH		N/A
No. 119	OH	3',4'-OCH ₂ O-		0.070

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明(四)

表 11 (續)

實施例編號	X	Q	Z	受體結合 IC ₅₀ 's μM
No. 120	OH	4'-O-iPr		0.10
No. 121	OH	4'-O-iPr		0.080
No. 122	OH	4'-O-Cp		0.080
No. 123	OH	4'-CF ₃		0.17
No. 124	OH	4'-CH ₃		0.11
No. 125	OH	4'-Cl		0.11
No. 126	OH	2',4',-Dimethoxy		N/A
No. 127	OH	3'-OH		0.019
No. 128	OH	3'-OH		0.009
No. 129	OH	4'-OH,3'-Fl		0.0055
No. 130	OH	4'-OH, 3'-Fl		0.013
No. 131	OH	3'-OMe		0.12
No. 132	OH	4'-OCF ₃		0.05

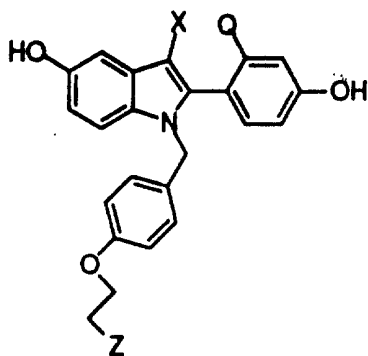
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (112)

表 12

雌 激 素 受 體 結 合



實施例編號	X	Q	Z	受體結合
				IC50, μM
No. 133	Cl	H		0.004
No. 134	Cl	H		0.024
No. 135	Cl	H		0.029
No. 136	Cl	CH ₃		0.013
No. 137	Et	H		0.15
No. 138	CN	H		0.011
No. 139	CN	H		0.023

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

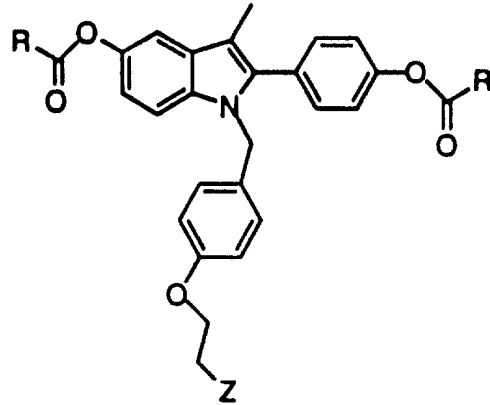
本

訂

五、發明說明 (113)

表 13

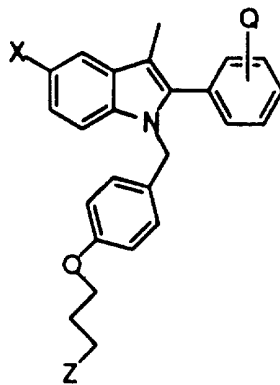
雌激素受體結合



實施例編號	R	Z	受體結合 IC50's μM
No. 160	Et		N/A
No. 161	t-Bu		N/A
No. 162	t-Bu		Does not Bind

表 14

雌激素受體結合



(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

表
訂

五、發明說明 (114)


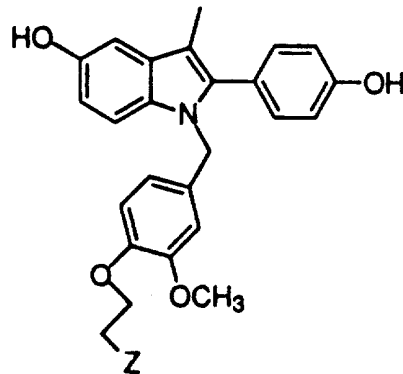

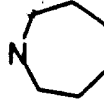
實施例編號	X	Q	Z	受體結合 IC50's μM
No. 166	OH	4'-OH		0.099

表 15

雌激素受體結合



實施例編號	Z	受體結合 IC50's μM
No. 167		0.08
No. 168		0.057

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

表

訂

五、發明說明 (114A)

方法 17

石川細胞鹼性磷酸酶檢定分析

細胞之保持與處理：

石川細胞保持於含酚紅 + 10% 胎牛血清之 DMEM / F12 (50% : 50%)，培養基內補充 2mM Glutamax，1% Pen / Strap 及 1mM 焦丙酮酸鈉。實驗 (處理細胞) 開始前 5 日培養基改成不含酚紅 DMEM / F12 + 10% 葡萄聚糖被覆木炭汽提血清。處理前 1 天。使用 0.5% 胰蛋白酶 / EDTA 收穫細胞並以 5×10^4 細胞 / 孔之密度接種於 96 孔組織培養平板。試驗化合物之劑量為 10^{-6} ， 10^{-7} 及 10^{-8} ，加 10^{-6} M (化合物) + 10^{-9} M 17β -雌二醇俾使評估化合物作為抗雌性素之能力。檢定分析前處理細胞經歷 48 小時。各個 96 孔平板皆含有一個 17β -雌二醇對照。各劑量之樣品數為 $n = 8$ 。

鹼性磷酸酶檢定分析：

48 小時結束時抽取出培養基，細胞以磷酸鹽緩衝鹽水 (PBS) 洗三次。50 μ L 溶解緩衝液 (0.1M) Tris-HCl, pH 9.8，0.2% Triton X-100，加至各孔。平板於 -80°C 至少放置 15 分鐘。平板於 37°C 解凍接著將 150 μ L 0.1M Tris-HCl, pH 9.8，含 4mM 對硝基苯磷酸酯 (pNPP) 加至各孔 (終濃度，3mM pNPP)。

使用 Kinetic Calc 應用程式 (Bio-Tek 儀器公司，維吉尼亞州，溫努斯基) 計算吸收率及斜率。結果係以於動態反應曲線 (每 5 分鐘讀出光密度共 30 分鐘吸收率) 之線

五、發明說明 (115)

性部分得酶反應速率(斜率)平均值之中間值 \pm 標準差表示。化合物結果係以相對於1nM 17 β -雌二醇之反應百分率表示。

藉由鹼性磷酸酶方法檢定分析多種化合物之雌性素活性並求出相對於ED₅₀值(95% C.I.)。下表列舉之四種做為標準品：

17 β -雌二醇	0.03nM
17 β -雌二醇	1.42nM
雌三醇	0.13nM
雌酮	0.36nM

此等方法之說明參見 Holinka, C.F. Hata, H., Kuramoto, H.及 Gurpide E.(1986), 於人類子宮內膜癌細胞(石川種系)上類固醇激素及抗類固醇對鹼性磷酸酶活性的影響。Cancer Research, 46:2771-2774, 及 Littlefield, B.A., Gurpide, E., Markiewicz, L., McKinley, B. 及 Hochberg, R.B.(1990), 於石川細胞基於刺激性磷酸酶之簡單敏感的微力價平板雌性素生物檢定分析; D₅ 腎上腺類固醇之雌性素作用。Endocrinology, 6: 2757-2762。

石川鹼性磷酸酶檢定分析

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (116)

<u>化合物</u>	<u>% 活性</u>
17 β - 雌 二 醇	100 % 活 性
塔 摩 思 芬 (tamoxifen)	0 % 活 性 (45 % 具 有 1nM 17 β - 雌 二 醇)
瑞 羅 思 芬 (raloxifen)	5 % 活 性 (5 % 具 有 1nM 17 β - 雌 二 醇)
實 施 例 編 號 98	1 % 活 性 (1 % 具 有 1nM 17 β - 雌 二 醇)

2X VIT ERE 感 染 檢 定 分 析

細 胞 的 保 持 及 處 理

中 國 倉 鼠 卵 巢 細 胞 (CHO) 已 經 使 用 人 類 性 素 受 體 穩 定 轉 移 感 染 , 維 持 於 DMEM+10% 胎 牛 血 清 (FBS)。 處 理 前 48 小 時 生 長 培 養 基 以 缺 酚 紅 DMEM+10% 葡 萄 聚 糖 被 覆 木 炭 洗 提 FBS (處 理 培 養 基) 替 代 。 細 胞 以 5000 細 胞 / 孔 密 度 接 種 於 包 含 200 μ L 培 養 基 / 孔 之 96 孔 平 板 。

磷 酸 鈣 轉 移 感 染

報 告 子 DNA (Promega 質 體 pGL2 於 推 動 發 光 酶 基 因 的 最 低 胸 腺 核 苷 激 酶 促 進 基 因 前 方 含 有 二 套 銜 接 的 vitellogenin ERE) 與 β - 半 乳 糖 苷 表 現 質 體 pCH110 (Pharmacia) 及 載 體 DNA (pTZ18U) 以 下 列 比 例 組 合 :

- 10 μ G 報 告 子 DNA
- 5 μ G pCH110DNA
- 5 μ G pTZ18U
- 20 μ G DNA / 1 毫 升 轉 移 感 染 溶 液

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (117)

DNA (20 μ G) 溶解於 500 μ L 250mM 無菌氯化鈣及逐滴加至 500 μ L 2X HeBs (0.28M NaCl, 50mM HEPES, 1.5mM Na_2HPO_4 , pH7.05) 及於室溫培養 20 分鐘。各 20 μ L 混合物加至各孔之細胞且於細胞上方維持 16 小時。培育時間結束時去除沈澱，細胞以培養基洗滌，替代新鮮處理培養基及細胞以媒劑，1nM 17β -雌二醇，1 μ M 化合物或 1 μ M 化合物 + 1nM 17β -雌二醇 (雌性素拮抗作用試驗) 處理。各種處理條件係於 8 孔進行 (n=8)，各孔於發光酶檢定分析之前培育 24 小時。

發光酶檢定分析

暴露於化合物 24 小時後，移出培養基，各孔以 125 μ L 缺 Mg^+ 和 Ca^+ 之 PBS 洗二次。去除 PBS 後，25 μ L Promega 溶解緩衝液加至各孔及任其於室溫放置 15 分鐘接著於 -80°C 放置 15 分鐘及於 37°C 放置 15 分鐘。20 μ L 溶解產物移至不透明的 96 孔平板進行發光酶活性評估。其於溶解產物 (5 μ L) 用於 β -半乳糖苷酶活性評估 (正規化轉移感染)。發光酶基質 (Promega) 藉發光儀以每分鐘 100 μ L 自動加至各孔並於添加後 10 秒讀出發光 (相對於發光單位)。

感染發光酶檢定分析 (標準品)

化合物	% 活性
17β -雌二醇	100% 活性
此三醇	38% 活性
塔摩思芬	0% 活性 (10% 具有 1nM 17β -雌二醇)
瑞羅思芬	0% 活性 (0% 具有 1nM 17β -雌二醇)

五、發明說明 (13)

β -半乳糖苷酶檢定分析

將 $45 \mu\text{L}$ 之 PBS 加至其餘 $5 \mu\text{L}$ 溶解產物，然後加入 $50 \mu\text{L}$ Promega β -半乳糖苷酶 2X 檢定分析緩衝液，徹底混合及於 37°C 培育 1 小時。對各次實驗操作建立含標準曲線之平板 (0.1 至 1.5 毫單位，重複三次)。平板於分子裝置分光光度平板閱讀機於 410nm 分析。未知樣品之光度由標準曲線藉數學外推法，轉成活性之毫單位數。

結果之分析

發光酶數據係以 10 秒測量時間累進的相對光單位 (RLUs) 產生且自動轉成 JMP (SAS 公司) 檔，此處扣除背景 RLUs。 β -半乳糖苷酶值自動輸入檔內，此等值分割成 RLUs 而使數據正規化。平均值及標準偏差對各處理組由 $n=8$ 獲得。各板之化合物活性與 17β -雌二醇活性比較。比較 17β -雌二醇之活性百分率係使用下式求出： $\% = ((\text{雌二醇}-\text{對照組}) / (\text{化合物值})) \times 100$ 。該等技術描述於 Tzukerman, M.T., Esty, A., Santiso-Mere, D., Danielian, P., Parker, M.G., Stein, R.B., Pike, J. W. 及 McDonnel, D.P. (1994)。人類雌性受體轉移活化能力係由細胞層面及促進子層面決定，且由二個功能分立分子內區媒區 (參見 Molecular Endocrinology, 8:21-30)。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明(119)

表 16

感染發光酶活性

實施例編號	1 μ M	1 μ M + 17 β - 雌二醇
編號 85	-2	43
編號 86	-5	2
編號 87	0	0
編號 88	4	44
編號 89	16	18
編號 90	3	58
編號 91	-3	56
編號 92	-4	-2
編號 93	-3	-2
編號 94	-5	15
編號 95	-4	-4
編號 96	12	8
編號 97	-4	-5
編號 98	5	5
編號 99	5	6
編號 100	9	10
編號 101	14	9
編號 102	9	10
編號 103	13	10
編號 104	7	7
編號 105	5	5

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (120)

表 16 (續)

感染發光酶活性

實施例編號	1 μ M	1 μ M + 17 β - 雌二醇
編號 106	10	81
編號 107	-1	54
編號 108	11	10
編號 109	6	5
編號 110	8	10
編號 111	25	23
編號 112	10	10
編號 113	14	16
編號 114	1	-1
編號 115	11	10
編號 116	-1	1
編號 117	0	1
編號 118	N/A	N/A
編號 119	-1	-1
編號 120	-1	1
編號 121	0	1
編號 122	1	5
編號 123	-1	1
編號 124	-2	-2
編號 125	-3	-2
編號 126	-1	0
編號 127	-3	-4

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明(一)表 16(續)

感染發光酶活性

實施例編號	1 μ M	1 μ M + 17 β - 雌二醇
編號 132	- 5	- 2
編號 133	7	9
編號 134	9	5
編號 135	7	3
編號 136	16	10
編號 137	6	8
編號 138	- 2	- 1
編號 139	- 12	- 13
編號 160	N / A	N / A
編號 161	N / A	N / A
編號 162	- 14	- 13
編號 166	25	23
編號 167	4	10
編號 168	3	7

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

地

五、發明說明 (122)

方法 19

大鼠親子宮 / 抗親子宮生物檢定分析

化合物之雌性素及抗雌性素性質係於未成熟大鼠親子宮檢同下分析測定(4日)(如前述於L.J.Black及R.L. Goode Life Sciences, 26, 1453(1980)未成熟史帕格拉利大鼠(雌性, 18日齡)分成多組每組6隻試驗, 動物每日腹內注射 $10\mu\text{G}$ 化合物, $100\mu\text{G}$ 化合物($100\mu\text{G}$ 化合物 + $1\mu\text{G}$ 17β -雌二醇)處理來檢查抗雌性素性質, $1\mu\text{G}$ 17β -雌二醇以50% DMSO / 50% 鹽水做為注射媒劑。第4日以二氧化碳窒息動物犧牲, 取出子宮剝除過量脂肪, 去除體液, 測定濕重。一個子宮角質的小部份進行組織及血分析而其餘部份用來分離總RNA俾使評估補體成份3基因表現。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (13)

表 17

3 天鼠未成熟子宮分析

	子宮重量 毫克	子宮重量 毫克	子宮重量 毫克	子宮重量 毫克
實施例 編號	100 μ G 化合物	10 μ G 化合 物+10 μ G 17 β -雌二醇	1 μ G 17 β -雌 二醇	Vehicle
Tamoxifen	74.4毫克	N/A	98.2毫克	42.7毫克
編號85	41.1毫克	92.4 毫克	94.4毫克	26.6毫克
編號94	28.1毫克	93.7 毫克	88.5毫克	22.3毫克
編號97	27.4毫克	24.3 毫克	63.2毫克	30.7毫克
編號98	29.4毫克	27.9 毫克	94.1毫克	35.9毫克
編號100	59.9毫克	68.7 毫克	91.9毫克	23.4毫克
編號101	65.1毫克	71.0 毫克	113.7毫克	27.7毫克
編號122	46.7毫克	38.7 毫克	103.4毫克	30.3毫克
編號123	39.2毫克	61.4 毫克	94.4毫克	26.1毫克
編號138	28.4毫克	37.9 毫克	93.9毫克	24.6毫克
編號139	30.4毫克	45.0 毫克	82.1毫克	20.5毫克
編號168	43.2毫克	81.7 毫克	98.9毫克	25.5毫克

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (124)

方法 20

6-週切除卵巢之大鼠模式

得自 Taconic Farm 外科手術後 1 天獲得雌性 Sprague Dawley CD 鼠，ovx 或 sham ovx (重 240-275 克)。它們以 3 或 4 隻鼠 / 籠關於 14 / 10 (光亮 / 黑暗) 時間表之房間中且提供食物 (Purina 500 鼠食) 和水及 libitum。所有研究於動物到達後 1 天開始治療及每週劑量 5 或 7 天，經 6 週。對於每一研究符合假裝操作之鼠的組別不接受任何治療，作為完整，雌激素充滿控制組。所有之治療製備於 1% tween 80 於正常生理食鹽水中於已限定之濃度，以使處理體積為 0.1 毫升 / 100 克體重。17 β -雌二醇溶解於玉米油 (20 μ G / 毫升) 中且以皮下輸送，0.1 毫升 / 鼠。所有劑量根據各組平均重量測量調整於三星期間隔。

於開始治療之後 5 週及在研究結束前一週，評估各鼠之骨路最小密度 (BMD)。近側脛骨 (Proximal tibiae) (PT) 和 fourth lumbar vertebra (L4) 之 BMD 係利用雙能量 X-射線吸收 (Eclips.XR-26, Norland Corp, Ft. Atking, WI) 測量於麻醉之鼠上。對於各鼠之 X 射線 (DXA) 吸收計測量係如下完成：在 DXA 測量之前 15 分鐘，以腹膜內注射 100 毫克 / 公斤 酮胺 (Ketamine, Bristol Laboratories, Syracuse, NY) 及 0.75 毫克 / 公斤 acepromazine (Aveco, Ft. Dodge, IA) 麻醉。將該鼠置於丙烯酸試管中在 DXA 掃描器垂直於其路徑下；延伸 limbs 及以紙膠帶保護試管之表面。於 50 毫米 / 秒之掃描速度以 1.5 毫米 \times

五、發明說明 (1/2)

1.5毫米之掃描解析完成首次掃描以測定感興趣之PT和L4的範圍。於10毫米/秒之掃描速度使用0.5毫米×0.5毫米解析度之最後DMD測量時使用小標的軟體。該軟體允許操作者定義1.5公分之寬度面積以涵蓋L4之所有長度。各位置之BMD以從在標的之下和延上述定義之標的檢測器之光源而產生之雙束(46.8KeV)和80KeV X-射線之衰減函數由軟體計算而得。BMD值(以克/公分表示)和儲存各別掃描之數據以用於統計分析。BMD評估一週之後，該等鼠以二氧化碳窒息犧牲及收集血液用於膽固醇測量。除去子宮及稱重。使用Boehringer-Mannheim Hitachi 911臨床分析器，利用膽固醇/HP組套測量。使用以Dunnet試驗變化之一方式分板比較統計。

表 18

實施例編號 98之 6 週除去卵巢之鼠研究

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (126)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

治療	BMD (mg/cm ²) ^{a,b}		△體重 (g) ^{a,c}	子宮重量 (mg) ^{a,c}	膽固醇 (mg/dl) ^{a,c}
	近側脛骨	L ₄			
研究 ^d 假裝 (Intact) 媒液 (0vx)	0.211** ±0.003	0.183* ±0.003	43.0* ±6.0	426.4** ±25.0	71.6** ±5.0
	0.189 ±0.004	0.169 ±0.004	62.7 ±8.2	118.2 ±7.8	87.2 ±3.0
實施例編號 98 0.3毫克/公斤 瑞羅思芬	0.210** ±0.003	0.173 ±0.003	46.8 ±6.6	149.3 ±4.4	59.0** ±2.2
3毫克/kg, p.o. 17β-雌二醇	0.207** ±0.006	0.170 ±0.003	25.3** ±5.4	191.6** ±9.3	55.0** ±2.4
2 μg/鼠, s.c.	0.224** ±0.004	0.169 ±0.004	33.1** ±4.9	426.0** ±18.4	95.5 ±3.9

^a 平均 ± SEM

* p < 0.05 對相當之媒液質

^b 5 週治療後

* * p < 0.01 對相當之媒液質

^c 6 週治療後^d 每天治療 × 7 天 / 週 × 6 週

訂

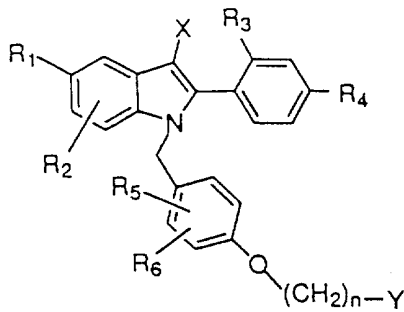
381093

387-1228

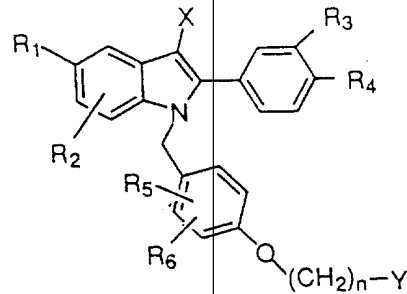
A5
B5

四、中文發明摘要 (發明之名稱：作為雌激素劑之 2-苯基-1-苄基-吲哚化合物)

本發明係有關有效作為雌激素之新穎 2-苯基-1-[4-(2-胺乙氧基)-苄基]吲哚化合物，以及利用該等化合物之藥學組成物和治療方法，其係具有一般結構



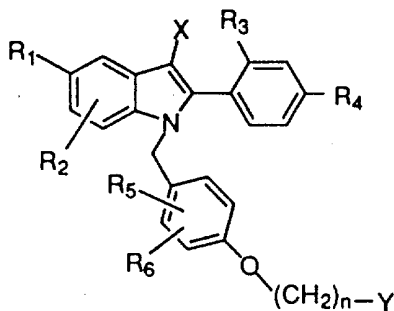
或



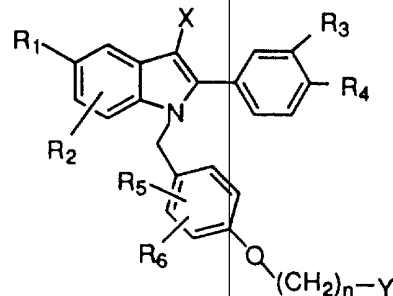
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

英文發明摘要 (發明之名稱：2-phenyl-1-benzyl indole Compounds as Estrogenic Agents)

The present invention relates to new 2-Phenyl-1-[4-(2-Aminoethoxy)-Benzyl]-Indole compounds which are useful as estrogenic agents, as well as pharmaceutical compositions and methods of treatment utilizing these compounds, which have the general structures below:



or



經濟部中央標準局員工消費合作社印製

裝

訂

線

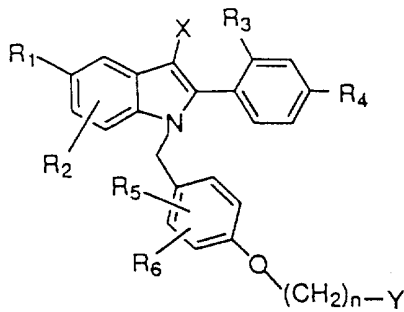
381093

387-1228

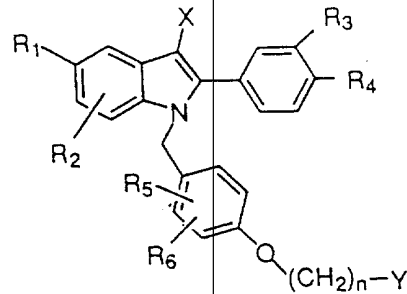
A5
B5

四、中文發明摘要 (發明之名稱：作為雌激素劑之 2-苯基-1-苄基-吲哚化合物)

本發明係有關有效作為雌激素之新穎 2-苯基-1-[4-(2-胺乙氧基)-苄基]吲哚化合物，以及利用該等化合物之藥學組成物和治療方法，其係具有一般結構



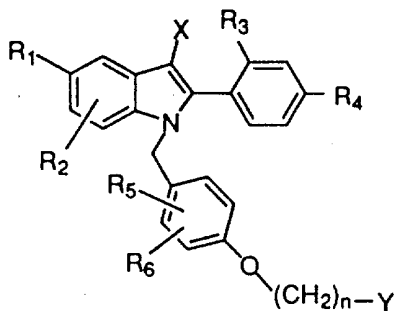
或



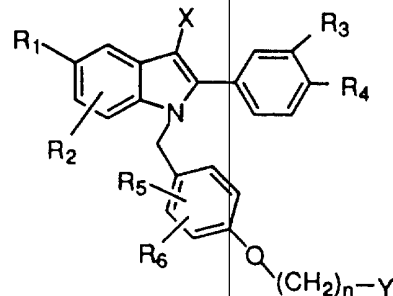
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

英文發明摘要 (發明之名稱：2-phenyl-1-benzyl indole Compounds as Estrogenic Agents)

The present invention relates to new 2-Phenyl-1-[4-(2-Aminoethoxy)-Benzyl]-Indole compounds which are useful as estrogenic agents, as well as pharmaceutical compositions and methods of treatment utilizing these compounds, which have the general structures below:



or



經濟部中央標準局員工消費合作社印製

裝

訂

線

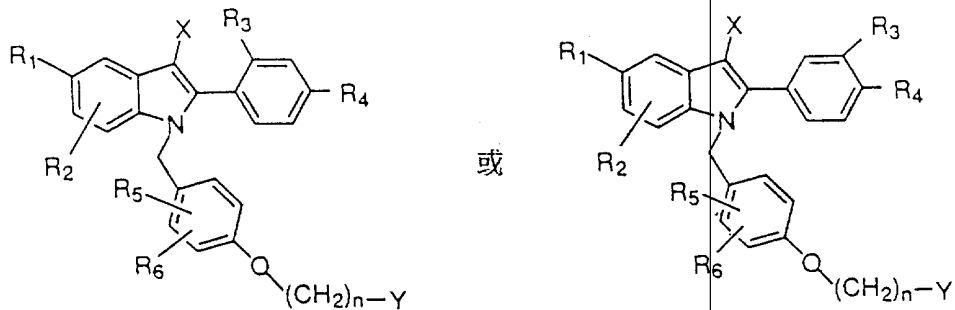
六、申請專利範圍

第 86104919 號「作為雌激素劑之 2-苯基-1-苄基-吲哚
化合物」專利案

(87年 12月 修正)

六 申請專利範圍：

1. 一種選自式 I 或 II 之化合物：



其中：

R₁ 係選自 H、OH 或 C₁-C₆ 烷基酯 (直鏈或支鏈)，
C₁-C₆ 烷基 (直鏈或支鏈或環烷) 醚、或鹵素或包括三
氟甲基醚及三氯甲基醚之 C₁-C₄ 鹵化醚；

R₂ 為 H；

R₃ 及 R₄ 分別選自 H，OH 或 C₁-C₆ 烷基酯 (直鏈或支
鏈)，C₁-C₆ 烷基 (直鏈或支鏈或環烷) 醚、苄氧基、鹵
素、或包括三氟甲基醚及三氯甲基醚之 C₁-C₄ 鹵化醚、
C₁-C₆ 烷基 (直鏈或支鏈)、或三氟甲基，但條件為
，當 R₁ 為 H 時，R₂ 不為 OH；

R₅ 為甲氧基或 H；

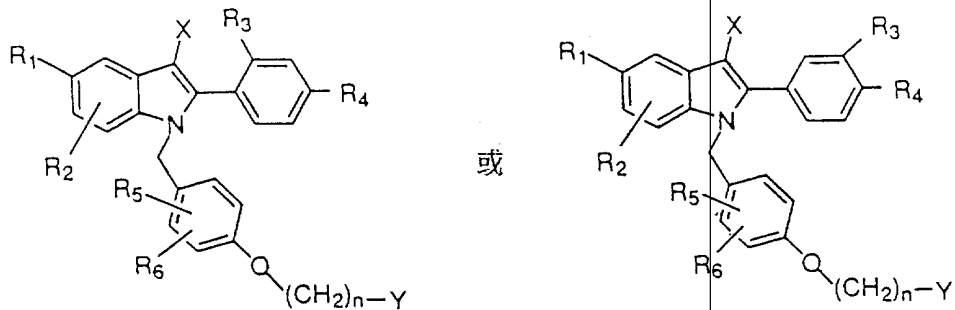
六、申請專利範圍

第 86104919 號「作為雌激素劑之 2-苯基-1-苄基-吲哚
化合物」專利案

(87年 12月 修正)

六 申請專利範圍：

1. 一種選自式 I 或 II 之化合物：



或

其中：

R₁ 係選自 H、OH 或 C₁-C₆ 烷基酯 (直鏈或支鏈)，
C₁-C₆ 烷基 (直鏈或支鏈或環烷) 醚、或鹵素或包括三
氟甲基醚及三氯甲基醚之 C₁-C₄ 鹵化醚；

R₂ 為 H；

R₃ 及 R₄ 分別選自 H，OH 或 C₁-C₆ 烷基酯 (直鏈或支
鏈)，C₁-C₆ 烷基 (直鏈或支鏈或環烷) 醚、苄氧基、鹵
素、或包括三氟甲基醚及三氯甲基醚之 C₁-C₄ 鹵化醚、
C₁-C₆ 烷基 (直鏈或支鏈)、或三氟甲基，但條件為
，當 R₁ 為 H 時，R₂ 不為 OH；

R₅ 為甲氧基或 H；

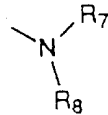
六、申請專利範圍

R₆ 為 H；

X 係選自 H、C₁ - C₆ 烷基、氰基、鹵素；

n 為 2 或 3；

Y 係選自：



其中

R₇ 及 R₈ 係選自經基，鹵素，C₁ - 6 烷基及環己基；
 或 R₇ 及 R₈ 共同形成六氫吡啶基，吡庚因基，吡雙環庚基，吡雙環辛基，六氫吡啶基，吡辛基，及吡咯啶基，且六氫吡啶基可視需要以 C₁ - 6 烷基或經基取代，且吡雙環辛基可視需要由 C₁ - 6 烷基取代；
 及其藥學上可接受鹽。

2. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其係為 5-苄氧基-2-(4-乙氧基-苯基)-3-甲基-1-[4-(2-六氫吡啶-1-基-乙氧基)-苄基]-1H-吡啶或其藥學上可接受鹽。
3. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其係為 5-苄氧基-2-苯基-3-甲基-1-[4-(2-吡庚因-1-基-乙氧基)-苄基]-1H-吡啶或其藥學上可接受鹽。
4. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其係為 5-苄氧基-2-(4-苄氧基-苯基)-3-甲基-1-[4-(2-吡庚因-1-基-乙氧基)-苄基]-1H-吡啶或其藥學上可接受鹽。
5. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其係為 5-苄氧基-2-

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝 訂 線

六、申請專利範圍

- (4-苄氧基-苯基)-3-甲基-1-[4-(2-二異丙胺-1-基-乙氧基)-苄基]-1H-吡啶或其藥學上可接受鹽。
6. 如申請專利範圍第1項之化合物，其係為5-苄氧基-2-(4-苄氧基-苯基)-3-甲基-1-[4-(2-丁基-甲胺-1-基-乙氧基)-苄基]-1H-吡啶或其藥學上可接受鹽。
7. 如申請專利範圍第1項之化合物，其係為5-苄氧基-2-(4-苄氧基-苯基)-3-甲基-1-[4-[(二甲胺基)-乙氧基]-苄基]-1H-吡啶或其藥學上可接受鹽。
8. 如申請專利範圍第1項之化合物，其係為5-苄氧基-2-(4-苄氧基-苯基)-3-甲基-1-[4-[2-(2-甲基-六氫吡啶-1-基)-乙氧基]-苄基]-1H-吡啶或其藥學上可接受鹽。
9. 如申請專利範圍第1項之化合物，其係為5-苄氧基-2-(4-苄氧基-苯基)-3-甲基-1-[4-[2-(3-甲基-六氫吡啶-1-基)-乙氧基]-苄基]-1H-吡啶或其藥學上可接受鹽。
10. 如申請專利範圍第1項之化合物，其係為5-苄氧基-2-(4-苄氧基-苯基)-3-甲基-1-[4-[2-(4-甲基-六氫吡啶-1-基)-乙氧基]-吡基]-1H-吡啶或其藥學上可接受鹽。
11. 如申請專利範圍第1項之化合物，其係為5-苄氧基-2-(4-苄氧基-苯基)-3-甲基-1-[4-[2-(順)-2,6-二甲基-六氫吡啶-1-基)-乙氧基]-苄基]-1H-吡啶

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

六、申請專利範圍

或其藥學上可接受鹽。

12. 如申請專利範圍第1項之化合物，其係為5-呋氧基
-2-(4-呋氧基-苯基)-3-甲基-{4-[2-(1,3,3-三
甲基-6-吡-雙環[3.2.1]辛-6-基)-乙氧基]-呋基}
-1H-吡啶或其藥學上可接受鹽。

13. 如申請專利範圍第1項之化合物，其係為(1S,4R)-5-
呋氧基-2-(4-呋氧基-苯基)-3-甲基-{4-[2-(2-
-吡-雙環[2.2.1]庚-2-基)-乙氧基]-呋基}-1H-
吡啶或其藥學上可接受鹽。

14. 如申請專利範圍第1項之化合物，其係為5-呋氧基
-2-(4-氟-苯基)-3-甲基-1-[4-(2-吡庚因-1-基-乙
氧基)-呋基]-1H-吡啶或其藥學上可接受鹽。

15. 如申請專利範圍第1項之化合物，其係為5-呋氧基
-2-(4-氟-苯基)-3-甲基-1-[4-(2-六氫吡啶-1-基-
乙氧基)-呋基]-1H-吡啶或其藥學上可接受鹽。

16. 如申請專利範圍第1項之化合物，其係為5-呋氧基
-2-(4-氯-苯基)-3-甲基-1-[4-(2-六氫吡啶-1-基-
乙氧基)-呋基]-1H-吡啶或其藥學上可接受鹽。

17. 如申請專利範圍第1項之化合物，其係為5-呋氧基
-2-(3,4-甲撐二氧基-苯基)-3-甲基-1-[4-(2-六氫吡
啶-1-基-乙氧基)-呋基]-1H-吡啶或其藥學上可接受
鹽。

18. 如申請專利範圍第1項之化合物，其係為5-呋氧基

六、申請專利範圍

- 2-(4-異丙氧基-苯基)-3-甲基-1-[4-(2-六氫吡啶-1-基-乙氧基)-苄基]-1H-吡啶或其藥學上可接受鹽。
19. 如申請專利範圍第1項之化合物，其係為5-苄氧基-2-(4-甲基-苯基)-3-甲基-1-[4-(2-六氫吡啶-1-基-乙氧基)-苄基]-1H-吡啶或其藥學上可接受鹽。
20. 如申請專利範圍第1項之化合物，其係為1-[4-(2-吡庚因-1-基-乙氧基)-苄基]-5-苄氧基-2-(3-苄氧基-苯基)-3-甲基-1H-吡啶或其藥學上可接受鹽。
21. 如申請專利範圍第1項之化合物，其係為5-苄氧基-2-(4-苄氧基-3-氟-苯基)-3-甲基-1-[4-(2-六氫吡啶-1-基-乙氧基)-苄基]-1H-吡啶或其藥學上可接受鹽。
22. 如申請專利範圍第1項之化合物，其係為5-苄氧基-2-(4-苄氧基-3-氟-苯基)-3-甲基-1-[4-(2-吡庚因-1-基-乙氧基)-苄基]-1H-吡啶或其藥學上可接受鹽。
23. 如申請專利範圍第1項之化合物，其係為5-苄氧基-2-(3-甲氧基-苯基)-1-[4-(2-六氫吡啶-1-基-乙氧基)-苄基]-3-甲基-1H-吡啶或其藥學上可接受鹽。
24. 如申請專利範圍第1項之化合物，其係為5-苄氧基-3-甲基-1-[4-(2-六氫吡啶-1-基-乙氧基)-苄基]-2-(4-三氟甲氧基-苯基)-1H-吡啶或其藥學上可接受鹽。
25. 如申請專利範圍第1項之化合物，其係為(2-{4-[

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

六、申請專利範圍

- 5-苄氧基-2-(4-苄氧基-苯基)-3-甲基-1H-吡啶-1-基-甲
基}-苄氧基}-乙基)-環己基-胺或其藥學上可接受
鹽。
26. 如申請專利範圍第1項之化合物，其係為5-苄氧基
-2-(4-苄氧基-苯基)-3-甲基-1-{4-甲基六氫吡啶-1-
基}-乙氧基}-苄基}-1H-吡啶或其藥學上可接受鹽。
27. 如申請專利範圍第1項之化合物，其係為1-[4-(2-
吡啶因-1-基-乙氧基)-苄基]-5-苄氧基-2-(3-甲氧基
-苯基)-3-甲基-1H-吡啶或其藥學上可接受鹽。
28. 如申請專利範圍第1項之化合物，其係為4-{3-甲
基-1-[4-(2-六氫吡啶-1-基-乙氧基)-苄基]-1H-吡
啶}(HCl)。
29. 如申請專利範圍第1項之化合物，其係為4-{3-甲
基-1-[4-(2-六氫吡啶-1-基-乙氧基)-苄基]-1H-吡
啶-基}酚鹽酸鹽(HCl)。
30. 如申請專利範圍第1項之化合物，其係為3-甲基-2-
苯基-1-[4-(2-六氫吡啶-1-基-乙氧基)-苄基]-1H-
吡啶-5-醇(HCl)。
31. 如申請專利範圍第1項之化合物，其係為4-{5-甲
氧基-3-甲基-1-[4-[2-(六氫吡啶-1-基)-乙氧基]
-苄基]-1H-吡啶-2-基}-酚或其藥學上可接受鹽。
32. 如申請專利範圍第1項之化合物，其係為2-(4-甲氧
基-苯基)-3-甲基-1-[4-[2-(六氫吡啶-1-基)-乙氧

六、申請專利範圍

- 基 } -苄基 } -1H-吡啶-5-醇或其藥學上可接受鹽。
33. 如申請專利範圍第1項之化合物，其係為5-甲氧基-2-(4-甲氧基-苯基)-3-甲基-1-[4-(2-六氫吡啶-1-基-乙氧基)-苄基]-1H-吡啶(HCl)。
34. 如申請專利範圍第1項之化合物，其係為1-[4-(2-吡啶因-1-基-乙氧基)-苄基]-5-甲氧基-2-(4-甲氧基-苯基)-3-甲基-1H-吡啶(HCl)。
35. 如申請專利範圍第1項之化合物，其係為2-(4-乙氧基-苯基)-3-甲基-1-[4-(2-六氫吡啶-1-基-乙氧基)-苄基]-1H-吡啶-5-醇或其藥學上可接受鹽。
36. 如申請專利範圍第1項之化合物，其係為1-[4-(2-吡啶因-1-基-乙氧基)-苄基]-2-(4-乙氧基-苯基)-3-甲基-1H-吡啶-5-醇或其藥學上可接受鹽。
37. 如申請專利範圍第1項之化合物，其係為4-{5-氟-3-甲基-1-[4-(2-六氫吡啶-1-基-乙氧基)-苯基]-1H-吡啶-2-基}-酚(HCl)。
38. 如申請專利範圍第1項之化合物，其係為1-[4-(2-吡啶因-1-基-乙氧基)-苄基]-3-甲基-2-苯基-1H-吡啶-5-醇(HCl)。
39. 如申請專利範圍第1項之化合物，其係為2-(4-羥基-苯基)-3-甲基-1-[4-(2-吡咯啶-1-基-乙氧基)-苄基]-1H-吡啶-5-醇或其藥學上可接受鹽。
40. 如申請專利範圍第1項之化合物，其係為1-[4-(2-

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

家
訂

六、申請專利範圍

- 吡庚因-1-基-乙氧基)-苄基]-2-(4-羥基-苯基)-3-甲基-1H-吡啶-5-醇(HCl)。
41. 如申請專利範圍第1項之化合物，其係為1-[4-(2-吡庚因-1-基-乙氧基)-苄基]-2-(4-羥基-苯基)-3-甲基-1H-吡啶-5-醇乙酸鹽。
42. 如申請專利範圍第1項之化合物，其係為1-[4-(2-吡辛-1-基-乙氧基)-苄基]-2-(4-羥基-苯基)-3-甲基-1H-吡啶-5-醇或其藥學上可接受鹽。
43. 如申請專利範圍第1項之化合物，其係為2-(4-羥基-苯基)-3-甲基-1-[4-(2-二甲基-1-基-乙氧基)-苄基]-1H-吡啶-5-醇或其藥學上可接受鹽。
44. 如申請專利範圍第1項之化合物，其係為2-(4-羥基-苯基)-3-甲基-1-[4-(2-二乙基-1-基-乙氧基)-苄基]-1H-吡啶-5-醇或其藥學上可接受鹽。
45. 如申請專利範圍第1項之化合物，其係為1-[4-(2-二異丙胺基-乙氧基)-苄基]-2-(4-羥基-苯基)-3-甲基-1H-吡啶-5-醇或其藥學上可接受鹽。
46. 如申請專利範圍第1項之化合物，其係為1-[4-(2-二丁基胺基-乙氧基)-苄基]-2-(4-羥基-苯基)-3-甲基-1H-吡啶-5-醇或其藥學上可接受鹽。
47. 如申請專利範圍第1項之化合物，其係為1-[4-(2-二異丙胺基-乙氧基)-苄基]-2-(4-羥基-苯基)-3-甲基-1H-吡啶-5-醇或其藥學上可接受鹽。

六、申請專利範圍

48. 如申請專利範圍第1項之化合物，其係為1- { 4- [2- (丁基-甲基胺基)-乙氧基]-苄基 } -2-(4-羥基-苯基)-3-甲基-1H-吡啶-5-醇或其藥學上可接受鹽。
49. 如申請專利範圍第1項之化合物，其係為2-(4-羥基-苯基)-3-甲基-1- { 4- [2-(2-甲基-六氫吡啶-1-基)-乙氧基] -苄基 } -1H-吡啶-5-醇或其藥學上可接受鹽。
50. 如申請專利範圍第1項之化合物，其係為2-(4-羥基-苯基)-3-甲基-1- { 4- [2-(3-甲基-六氫吡啶-1-基)-乙氧基] -苄基 } -1H-吡啶-5-醇或其藥學上可接受鹽。
51. 如申請專利範圍第1項之化合物，其係為2-(4-羥基-苯基)-3-甲基-1- { 4- [2-(4-甲基-六氫吡啶-1-基)-乙氧基] -苄基 } -1H-吡啶-5-醇(HCl)。
52. 如申請專利範圍第1項之化合物，其係為1- { 4- [2-(3,3-二甲基-六氫吡啶-1-基)乙氧基] -苄基 } -2-(4-羥基-苯基)-3-甲基-1H-吡啶-5-醇或其藥學上可接受鹽。
53. 如申請專利範圍第1項之化合物，其係為1- { 4- [2-(順)-2,6-二甲基-六氫吡啶-1-基)-乙氧基] -苄基 } -2-(4-羥基-苯基)-3-甲基-1H-吡啶-5-醇或其藥學上可接受鹽。
54. 如申請專利範圍第1項之化合物，其係為2-(4-羥基-苯基)-1- { 4- [2-(4-羥基-六氫吡啶-1-基)-乙氧基] -吡基 } -3-甲基-1H-吡啶-5-醇或其藥學上可接受鹽。

六、申請專利範圍

55. 如申請專利範圍第1項之化合物，其係為(1S,4R)-1-{4-[2-(2-吡-雙環[2.2.1]庚-2-基)-乙氧基]-苄基}-2-(4-羥基-苯基)-3-甲基-1H-吡啶-5-醇或其藥學上可接受鹽。

56. 如申請專利範圍第1項之化合物，其係為2-(4-羥基-苯基)-3-甲基-1-{4-[2-(1,3,3-三甲基-6-吡-雙環[3.2.1]辛-6-基)乙氧基]-苄基}-1H-吡啶-5-醇或其藥學上可接受鹽。

57. 如申請專利範圍第1項之化合物，其係為2-(4-氟-苯基)-3-甲基-1-[4-(2-六氫吡啶-1-基-乙氧基)-苄基]-1H-吡啶-5-醇(HCl)。

58. 如申請專利範圍第1項之化合物，其係為1-[4-(2-吡庚因-1-基-乙氧基)-苄基]-2-(4-氟-苯基)-3-甲基-1H-吡啶-5-醇或其藥學上可接受鹽。

59. 如申請專利範圍第1項之化合物，其係為2-(3-甲氧基-4-羥基-苯基)-3-甲基-1-[4-(2-六氫吡啶-1-基-乙氧基)-苄基]-1H-吡啶-5-醇(HCl)。

60. 如申請專利範圍第1項之化合物，其係為2-苯并[1,3]二嗎茂-5-基-3-甲基-1-[4-(2-六氫吡啶-1-基-乙氧基)-苄基]-1H-吡啶-5-醇(HCl)。

61. 如申請專利範圍第1項之化合物，其係為2-(4-異丙氧基-苯基)-3-甲基-1-[4-(2-六氫吡啶-1-基-乙氧基)-苄基]-1H-吡啶-5-醇(HCl)。

六、申請專利範圍

62. 如申請專利範圍第1項之化合物，其係為1-[4-(2-吡啶因-1-基-乙氧基)-苄基]-2-(4-異丙氧基-苯基)-3-甲基-1H-吡啶-5-醇(HCl)。
63. 如申請專利範圍第1項之化合物，其係為2-(4-環戊氧基-苯基)-3-甲基-1-[4-(2-六氫吡啶-1-基-乙氧基)-苄基]-1H-吡啶-5-醇或其藥學上可接受鹽。
64. 如申請專利範圍第1項之化合物，其係為3-甲基-1-[4-(2-六氫吡啶-1-基-乙氧基)-苄基]-2-(4-三氟甲基-苯基)-1H-吡啶-5-醇或其藥學上可接受鹽。
65. 如申請專利範圍第1項之化合物，其係為3-甲基-1-[4-(2-六氫吡啶-1-基-乙氧基)-苄基]-2-對-二甲苯基-1H-吡啶-5-醇或其藥學上可接受鹽。
66. 如申請專利範圍第1項之化合物，其係為2-(4-氯-苯基)-3-甲基-1-[4-(2-六氫吡啶-1-基-乙氧基)-苄基]-1H-吡啶-5-醇(HCl)。
67. 如申請專利範圍第1項之化合物，其係為2-(2,4-二甲氧基-苯基)-3-甲基-1-[4-(2-六氫吡啶-1-基-乙氧基)-苄基]-1H-吡啶-5-醇或其藥學上可接受鹽。
68. 如申請專利範圍第1項之化合物，其係為2-(3-羥基-苯基)-3-甲基-1-[4-(2-六氫吡啶-1-基-乙氧基)-苄基]-1H-吡啶-5-醇或其藥學上可接受鹽。
69. 如申請專利範圍第1項之化合物，其係為1-[4-(2-吡啶因-1-基-乙氧基)-苄基]-2-(3-羥基-苯基)-3-甲

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

六、申請專利範圍

基-1H-吡啶-5-醇或其藥學上可接受鹽。

70. 如申請專利範圍第1項之化合物，其係為2-(3-氟-4-羥基-苯基)-3-甲基-1-[4-(2-六氫吡啶-1-基-乙氧基)-苄基]-1H-吡啶-5-醇或其藥學上可接受鹽。

71. 如申請專利範圍第1項之化合物，其係為2-(3-氟-4-羥基-苯基)-3-甲基-1-[4-(吡庚因-1-基)-乙氧基)-苄基]-1H-吡啶-5-醇或其藥學上可接受鹽。

72. 如申請專利範圍第1項之化合物，其係為2-(3-甲氧基-苯基)-3-甲基-1-[4-(2-六氫吡啶-1-基-乙氧基)-苄基]-1H-吡啶-5-醇或其藥學上可接受鹽。

73. 如申請專利範圍第1項之化合物，其係為3-甲基-1-[4-(2-六氫吡啶-1-基-乙氧基)-苄基]-2-(4-三氟甲氧基-苯基)-1H-吡啶-5-醇或其藥學上可接受鹽。

74. 如申請專利範圍第1項之化合物，其係為3-氯-2-(4-羥基-苯基)-1-[4-(2-吡咯啶-1-基-乙氧基)-苄基]-1H-吡啶-5-醇(HCl)。

75. 如申請專利範圍第1項之化合物，其係為除去恣酯以產生3-氯-2-(4-羥基-苯基)-1-[4-(2-六氫吡啶-1-基-乙氧基)-苄基]-1H-吡啶-5-醇(HCl)。

76. 如申請專利範圍第1項之化合物，其係為3-氯-2-(4-羥基-苯基)-1-[4-(2-吡庚因-1-基-乙氧基)-苄基]-1H-吡啶-5-醇(HCl)。

77. 如申請專利範圍第1項之化合物，其係為3-氯-2-(4-

六、申請專利範圍

- 經基-2-甲基)-1-[4-(2-六氫吡啶-1-基-乙氧基)-
苄基]-1H-吡啶-5-醇或其藥學上可接受鹽。
78. 如申請專利範圍第1項之化合物，其係為2-(4-經基-
-苯基)-3-乙基-1-[4-(2-六氫吡啶-1-基-乙氧基)-
苄基]-1H-吡啶-5-醇(HCl)。
79. 如申請專利範圍第1項之化合物，其係為5-經基-2-
(4-經基-苯基)-1-[4-(2-六氫吡啶-1-基-乙氧基)-
苄基]-1H-吡啶-3-甲腈(HCl)。
80. 如申請專利範圍第1項之化合物，其係為1-[4-(2-
吡庚因-1-基-乙氧基)-苄基]-5-經基-2-(4-經基-苯
基)-1H-吡啶-3-甲腈(HCl)。
81. 如申請專利範圍第1項之化合物，其係為5-苄氧基-
2-(4-苄氧基-苯基)-3-氯-1-[4-(2-六氫吡啶-1-基-
乙氧基)-吡基]-1H-吡啶或其藥學上可接受鹽。
82. 如申請專利範圍第1項之化合物，其係為5-苄氧基-
2-(4-苄氧基-苯基)-3-氯-1-[4-(2-吡庚因-1-基-乙
氧基)-苄基]-1H-吡啶或其藥學上可接受鹽。
83. 如申請專利範圍第1項之化合物，其係為5-苄氧基-
2-(2-甲基-4-苄氧基-苯基)-3-氯-1-[4-(2-六氫吡
啶-1-基-乙氧基)-苄基]-1H-吡啶或其藥學上可接受
鹽。
84. 如申請專利範圍第1項之化合物，其係為5-苄氧基-
2-(4-苄氧基-苯基)-3-乙基-1-[4-(2-六氫吡啶-1-

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

六、申請專利範圍

基-乙氧基)-苄基]-1H-吡啶或其藥學上可接受鹽。

85. 如申請專利範圍第1項之化合物，其係為5-苄氧基-2-(4-苄氧基-苯基)-3-氰基-1-[4-(2-六氫吡啶-1-基-乙氧基)-苄基]-1H-吡啶或其藥學上可接受鹽。

86. 如申請專利範圍第1項之化合物，其係為5-苄氧基-2-(4-苄氧基-苯基)-3-氰基-1-[4-(2-吡啶因-1-基-乙氧基)-苄基]-1H-吡啶或其藥學上可接受鹽。

87. 如申請專利範圍第1項之化合物，其係為1-[4-(2-吡啶因-1-基-乙氧基)-苄基]-2-(4-羥基-苯基)-3-甲基-1H-吡啶-5-醇之二丙酸酯(HCl)。

88. 如申請專利範圍第1項之化合物，其係為1-[4-(2-吡啶因-1-基-乙氧基)-苄基]-2-(4-羥基-苯基)-3-甲基-1H-吡啶-5-醇之二特戊酸酯(HCl)。

89. 如申請專利範圍第1項之化合物，其係為5-苄氧基-2-(4-苄氧基-苯基)-1-[4-(3-六氫吡啶-1-基-丙氧基)-苄基]-3-甲基-1H-吡啶或其藥學上可接受鹽。

90. 如申請專利範圍第1項之化合物，其係為2-(4-羥基-苯基)-3-甲基-1-[4-[3-(六氫吡啶-1-基)-丙氧基)-苄基]-1H-吡啶-5-醇或其藥學上可接受鹽。

91. 如申請專利範圍第1項之化合物，其係為2-(4-羥基-苯基)-1-[3-甲氧基-4-(2-六氫吡啶-1-基-乙氧基)-苄基]-3-甲基-1H-吡啶-5-醇或其藥學上可接受鹽。

92. 如申請專利範圍第1項之化合物，其係為2-(4-羥基-

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

表
訂

六、申請專利範圍

- 苯基)-1-[3-甲氧基-4-(2-吡啶庚因-1-基-乙氧基)-苄基]-3-甲基-1H-吡啶-5-醇或其藥學上可接受鹽。
93. 如申請專利範圍第1項之化合物，其係為5-苄氧基-2-(4-苄氧基-苯基)-3-甲基-1-[3-甲氧基-4-(2-六氫吡啶-1-基-乙氧基)-苄基]-1H-吡啶或其藥學上可接受鹽。
94. 如申請專利範圍第1項之化合物，其係為5-苄氧基-2-(4-苄氧基-苯基)-3-甲基-1-[2-甲氧基-4-(2-吡啶庚因-1-基-乙氧基)-苄基]-1H-吡啶或其藥學上可接受鹽。
95. 如申請專利範圍第1項之化合物，其係為2-(4-羥基-苯基)-3-甲基-1-[4-(2-六氫吡啶-1-基-乙氧基)-苄基]-1H-吡啶-5-醇之二特戊酸酯或其藥學上可接受鹽。
96. 如申請專利範圍第1項之化合物，其係為5-苄氧基-2-(4-苄氧基-苯基)-3-甲基-1-[4-(2-六氫吡啶-1-基-乙氧基)-苄基]-1H-吡啶或其藥學上可接受鹽。
97. 如申請專利範圍第1項之化合物，其係為5-苄氧基-2-(3-苄氧基-苯基)-3-甲基-1-[4-(2-六氫吡啶-1-基-乙氧基)-苄基]-1H-吡啶或其藥學上可接受鹽。
98. 如申請專利範圍第1項之化合物，其係為2-(4-羥基-苯基)-3-甲基-1-[4-(2-六氫吡啶-1-基-乙氧基)-苄基]-1H-吡啶-5-醇或其藥學上可接受鹽。

六、申請專利範圍

99. 如申請專利範圍第1項之化合物，其係為2-(4-羥基-苯基)-3-甲基-1-[4-(2-六氫吡啶-1-基)-乙氧基-苄基]-1H-吡啶-5-醇甲碘化物。
100. 如申請專利範圍第1項之化合物，其係為2-(4-羥基-苯基)-3-甲基-1-[4-(2-二甲基-1-基-乙氧基)-苄基]-1H-吡啶-5-醇甲碘化物。
101. 一種治療或預防哺乳類骨質疏鬆之醫藥組成物，其包含一有效量之如申請專利範圍第1項之化合物，或其藥學上可接受鹽作為活性成份及一種醫藥可接受載體。
102. 一種治療或預防哺乳類中因或與雌激素有關之疾病狀態或症候群之醫藥組成物，其包含一有效量之如申請專利範圍第1項之化合物，或其藥學上可接受鹽作為活性成份及一種醫藥可接受載體。
103. 一種治療或預防哺乳類心與血管疾病之醫藥組成物，其包含一有效量之如申請專利範圍第1項之化合物，或其藥學上可接受鹽作為活性成份及一種醫藥可接受載體。
104. 一種治療或預防哺乳類疾病之醫藥組成物，該疾病係由子宮內膜異位或似子宮內膜異位組織之增生，異常發展，作用或生長所造成，其包含一有效量之如申請專利範圍第1項之化合物，或其藥學上可接受鹽作為活性成份及一種醫藥可接受載體。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂