

申請日期	89.6.26
案 號	89112477
類 別	C01D(4/06, 4/07, 4/08, 4/13, 4/17, 4/18, 4/19)

A4
C4

(以上各欄由本局填註)

發明專利說明書

一、發明 名稱	中 文	呼吸系統之合胞體病毒複製抑制劑(一)
	英 文	Respiratory syncytial virus replication inhibitors
二、發明 人	姓 名	1. 李法瑞 Frans Eduard Janssens 2. 莫凱林 Kathleen Petrus Marie-José Meersman 3. 蘇瑪亞 Francois Maria Sommen 4. 安柯得 Koenraad Jozef Lodewijk Marcel Andries 5. 吉傑米 Jérôme Emile Georges Guillemont 6. 賴珍理 Jean Fernand Armand Lacrampe
	國 籍	國籍：1-4 比利時；5-6 法國
三、申請人	住、居所	1-4 皆為 比利時國 B-2340 比爾斯賓河街 30 號 Janssen Pharmaceutica N.V. Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Belgium 5-6 皆為 法國西達區卡密杜路 1 號 Janssen-Cilag S.A. 1, rue Camille Desmoulins, TSA 91003, 92787 Issy-les-Moulineaux, Cedex 9, France
	姓 名 (名稱)	比商健生藥品公司 Janssen Pharmaceutica N.V.
三、申請人	國 籍	比利時
	住、居所 (事務所)	比利時國 B - 2340 比爾斯市賓河街30號 Turnhoutseweg 30, B-2340-Beerse, Belgium
三、申請人	代 表 人 姓 名	汪狄克 Dirk Wante

裝

訂

線

(由本局填寫)

承辦人代碼：
大 類：
I P C 分類：

A6

B6

本案已向：

①歐洲 國(地區) 申請專利，申請日期： 案號： ，☐有 ☒無主張優先權
 西元 1999 年 6 月 28 日 99.202.087.5
 ②歐洲 西元 2000 年 2 月 11 日 00.200.452.1

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

五、發明說明(1)

本發明係有關具抗病毒活性之苯并咪唑及咪唑并吡啶，特定言之，其對呼吸系統合胞體病毒之複製具有抑制活性。本發明尚有關其製法及含其之組合物，及其用為醫藥之用途。

- 5 人類 RSV 或呼吸系統合胞體病毒為一種大型 RNA 病毒，屬於副粘病毒科之成員，與牛 RSV 病毒同屬肺病毒亞科。人類 RSV 與全世界所有年齡層人類多種呼吸道疾病有關。其為嬰幼兒期之下呼吸道疾病之主因。超過半數以上嬰兒在第一年生命期中會遭遇到 RSV，而且幾乎頭兩年無一倖免。幼兒
- 10 的感染可能造成肺部傷害而持續數年，以後可能導致慢性肺病（慢性哮喘、氣喘）。年長一些的兒童及成人感染 RSV 時，經常罹患（嚴重）普通感冒。老年人的敏感度再度提高，且 RSV 經常涉及許多老年人罹患之肺炎，而造成高死亡率。

- 15 感染到特定亞族群之病毒時並無法在下一個冬天提供保護免於繼續感染。儘管只有二種亞型 A 與 B，但重覆感染 RSV 仍為常見的情形。

- 目前只核准三種藥物用於對抗 RSV 感染。里巴維林 (Ribavirin) 為一種核苷類似物，以氣溶膠形式治療住院病
- 20 童之嚴重 RSV 感染。氣溶膠投藥途徑之用途受到毒性（畸胎形成之危險性）、成本及效力變化程度大之限制。另二種藥物，RespiGam® 及帕利茲麻 (palivizumab)，多株及單株抗體免疫刺激劑則以預防方式使用。

目前嘗試發展安全且有效之 RSV 疫苗之其他方法均失

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (2)

敗。去活性之疫苗無法保護對抗疾病，事實上有時候在後來感染期間使疾病惡化。減毒之活疫苗經過嘗試後之成功率有限。顯然仍需要有效之無毒且方便投與對抗 RSV 複製之藥物。

- 5 EP-A-0,005,318, EP-A-0,099,139, EP-A-0,145,037, EP-A-0,144,101, EP-A-0,151,826, EP-A-0,151,824, EP-A-0,232,937, EP-A-0,295,742, EP-A-0,297,661, EP-A-0,307,014, W09201697 說明苯并咪唑及咪唑并吡啶取代之六氫吡啶與六氫吡啶衍生物作為抗組織胺劑、抗過敏劑或羥色
- 10 胺拮抗劑。

本發明係有關以一種化合物於製造治療病毒感染之醫藥上之用途，其中該化合物為下式化合物



其前藥、N-氧化物、加成鹽、四級胺、金屬錯化物及立體化學異構型，其中

$-a^1=a^2-$ $a^3=a^4-$ 代表如下式價基

- 20
- | | |
|---|----------|
| $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$ | (a-1); |
| $-\text{N}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$ | (a-2); |
| $-\text{CH}=\text{N}-\text{CH}=\text{CH}-$ | (a-3); |
| $-\text{CH}=\text{CH}-\text{N}=\text{CH}-$ | (a-4); 或 |
| $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{N}-$ | (a-5); |

其中(a-1)、(a-2)、(a-3)、(a-4)與(a-5)基團中各氫原子可視需要經下列基團置換：鹵素、 C_{1-6} 烷基、硝基、胺基、羥

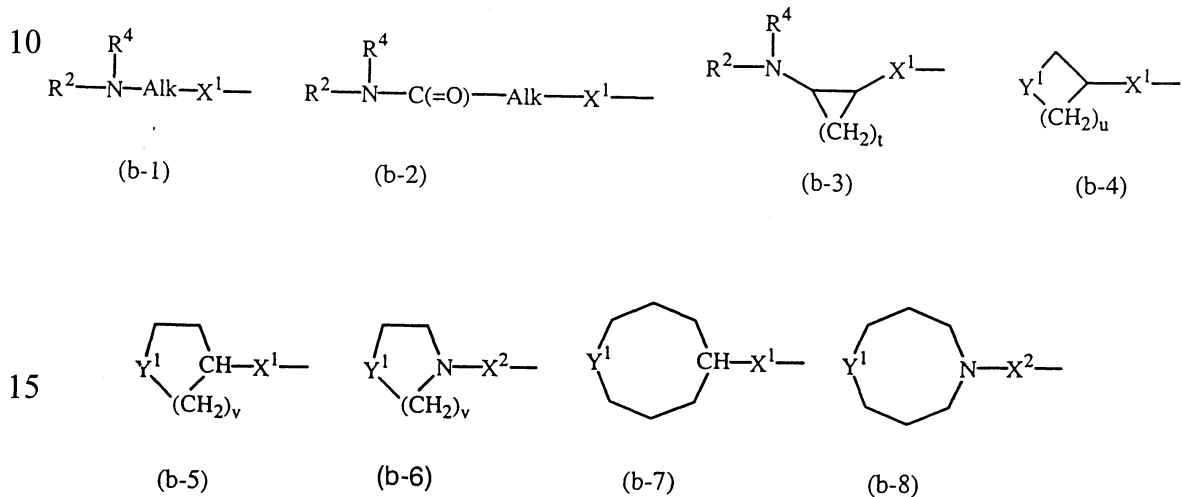
五、發明說明 (3)

基、 C_{1-6} 烷氧基、多鹵 C_{1-6} 烷基、羧基、胺基 C_{1-6} 烷基、單-或二 (C_{1-6} 烷基) 胺基 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧羰基、羥基 C_{1-6} 烷基，或如下式基團



其中 $=Z$ 為 $=O$ 、 $=CH-C(=O)-NR^{5a}R^{5b}$ 、 $=CH_2$ 、 $=CH-C_{1-6}$ 烷基、 $=N-OH$ 或 $=N-O-C_{1-6}$ 烷基；

Q 為下式基團：



其中 Alk 為 C_{1-6} 烷二基；

Y^1 為如式 $-NR^2$ 或 $-CH(NR^2R^4)-$ 二價基；

20 X^1 為 NR^4 、 S 、 $S(=O)$ 、 $S(=O)_2$ 、 O 、 CH_2 、 $C(=O)$ 、 $C(=CH_2)$ 、 $CH(OH)$ 、 $CH(CH_3)$ 、 $CH(OCH_3)$ 、 $CH(SCH_3)$ 、 $CH(NR^{5a}R^{5b})$ 、 CH_2-NR^4 或 NR^4-CH_2 ；

X^2 為一個直接鍵結、 CH_2 、 $C(=O)$ 、 NR^4 、 C_{1-4} 烷基- NR^4 、 NR^4-C_{1-4} 烷基；

五、發明說明 (4)

t 為 2、3、4 或 5；

u 為 1、2、3、4 或 5；

v 為 2 或 3；且

Alk 與 (b-3)、(b-4)、(b-5)、(b-6)、(b-7) 及 (b-8) 基團中
5 所定義碳環與雜環中各氫原子可視需要經 R^3 置換；但其限制條件為當 R^3 為羥基或 C_{1-6} 烷氧基時，則 R^3 不可置換氮原子之相對 α 位置上之氫原子；

G 為一個直接鍵結或 C_{1-10} 烷二基；

R^1 為選自下列之單環系雜環：六氫吡啶基、六氫吡嗪基、吡
10 啶基、吡嗪基、噻吩基、噁吡基、吡咯基、呋喃基、四
氫呋喃基、噻吩基、噁唑基、噻唑基、咪唑基、吡唑
基、異噁唑基、噁二唑基、及異噻唑基；且各雜環可視
需要經 1 個或可能時經多個（如：2、3 或 4 個）選自
下列之取代基取代：鹵素、羥基、胺基、氰基、羧基、
15 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷硫基、 C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷
基、芳基、芳基 C_{1-6} 烷基、芳基 C_{1-6} 烷氧基、羥基 C_{1-6}
烷基、單-或二（ C_{1-6} 烷基）胺基、單-或二（ C_{1-6} 烷基）
胺基 C_{1-6} 烷基、多鹵 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧羰基、 C_{1-6} 烷基-
20 SO_2-NR^{5C} 、芳基- SO_2-NR^{5C} 、 C_{1-6} 烷氧羰基、 $-C(=O)-$
 $NR^{5C}R^{5d}$ 、 $HO(-CH_2-CH_2-O)_n-$ 、鹵 $(-CH_2-CH_2-O)_n-$ 、 C_{1-6}
烷氧基 $(-CH_2-CH_2-O)_n-$ 、芳基 C_{1-6} 烷氧基 $(-CH_2-CH_2-O)_n-$
及單-或二（ C_{1-6} 烷基）胺基 $(-CH_2-CH_2-O)_n-$ ；

各 n 分別為 1、2、3 或 4；

R^2 為氫、甲醯基、 C_{1-6} 烷羰基、Het 羰基、吡咯啶基、六氫吡

五、發明說明 (5)

啖基、高碳六氫吡啖基、經 $N(R^6)_2$ 取代之 C_{3-7} 環烷基、
或經 $N(R^6)_2$ 取代之 C_{1-10} 烷基，其可視需要經第二個、
第三個或第四個選自下列之取代基取代：胺基、羥基、
 C_{3-7} 環烷基、 C_{2-5} 烷二基、六氫吡啖基、單-或二 (C_{1-6}

5 烷基) 胺基、 C_{1-6} 烷氧羰胺基、芳基及芳氧基；

R^3 為氫、羥基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、芳基 C_{1-6} 烷基、或芳
基 C_{1-6} 烷氧基；

R^4 為氫、 C_{1-6} 烷基或芳基 C_{1-6} 烷基；

R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{5c} 及 R^{5d} 分別為氫或 C_{1-6} 烷基；或

10 R^{5a} 與 R^{5b} 、或 R^{5c} 與 R^{5d} 共同形成 $-(CH_2)_s-$ 二價基，其中 s 為 4
或 5；

R^6 為氫、 C_{1-4} 烷基、甲醯基、羥基 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷羰基或 C_{1-6}
烷氧羰基；

芳基為苯基或經 1 個或多個 (如：2、3 或 4 個) 選自下列之

15 取代基取代之苯基：鹵素、羥基、 C_{1-6} 烷基、羥基 C_{1-6} 烷
基、多鹵 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基；及

Het 為吡啖基、嘧啖基、吡咩基、嗒咩基。

本發明亦有關於治療罹患或容易罹患病毒感染，特定言之
RSV 感染之溫血動物之方法。該方法包括投與醫療有效量式
20 (I) 化合物或其前藥，N-氧化物型、醫藥上可接受之酸或鹼
加成鹽、四級胺、金屬錯化物或立體化學異構型，與醫藥用
載體混合。

本發明另一項具體實施例包括式(I')化合物

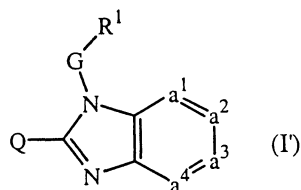
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

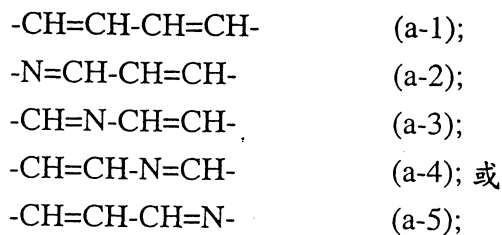
線

五、發明說明 (6)



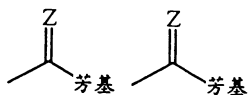
其前藥、N-氧化物、加成鹽、四級胺、金屬錯化物及立體化

5 學異構型，其中 $-a^1=a^2-$ $a^3=a^4-$ 代表如下式基團



10 其中(a-1)、(a-2)、(a-3)、(a-4)與(a-5)基團中各氫原子可視需要經下列基團置換：鹵素、 C_{1-6} 烷基、硝基、胺基、羥基、 C_{1-6} 烷氧基、多鹵 C_{1-6} 烷基、羧基、胺基 C_{1-6} 烷基、單-或二 (C_{1-6} 烷基) 胺基 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧羰基、羥基 C_{1-6} 烷基，或如下式基團

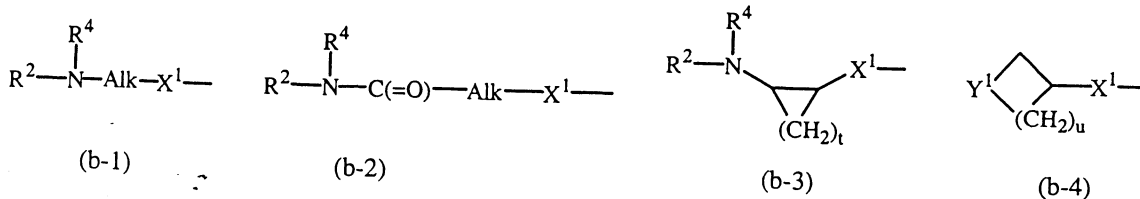
15



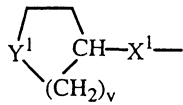
其中 $=Z$ 為 $=O$ 、 $=\text{CH}-\text{C}(=O)-\text{NR}^{5a}\text{R}^{5b}$ 、 $=\text{CH}_2$ 、 $=\text{CH}-\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $=\text{N}-\text{OH}$ 或 $=\text{N}-\text{O}-\text{C}_{1-6}$ 烷基；

Q 為下式基團：

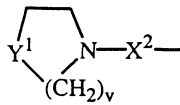
20



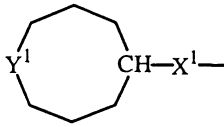
五、發明說明 (7)



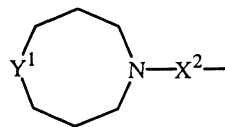
(b-5)



(b-6)



(b-7)



(b-8)

5 其中 Alk 為 C₁₋₆ 烷二基；

Y¹ 為如式 -NR²- 或 -CH(NR²R⁴)- 二價基；

X¹ 為 NR⁴、S、S(=O)、S(=O)₂、O、CH₂、C(=O)、C(=CH₂)、CH(OH)、CH(CH₃)、CH(OCH₃)、CH(SCH₃)、CH(NR^{5a}R^{5b})、CH₂-NR⁴ 或 NR⁴-CH₂；

10 X² 為一個直接鍵結、CH₂、C(=O)、NR⁴、C₁₋₄ 烷基-NR⁴、NR⁴-C₁₋₄ 烷基；

t 為 2、3、4 或 5；

u 為 1、2、3、4 或 5；

v 為 2 或 3；且

15 Alk 與 (b-3)、(b-4)、(b-5)、(b-6)、(b-7) 及 (b-8) 基團中所定義碳環與雜環中各氫原子可視需要經 R³ 置換；但其限制條件為當 R³ 為羥基或 C₁₋₆ 烷氧基時，則 R³ 不可置換氮原子之相對 α 位置上之氫原子；

G 為一個直接鍵結或 C₁₋₁₀ 烷二基；

20 R¹ 為選自下列之單環系雜環：吡啶基、吡嗪基、噻吩基、噁吩基、吡咯基、咪唑基與吡唑基；且各雜環可視需要經 1 個或可能時經多個（如：2、3 或 4 個）選自下列之取代基取代：鹵素、羥基、胺基、氰基、羧基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 烷硫基、C₁₋₆ 烷氧基 C₁₋₆ 烷基、芳

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (8)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

基、芳基 C_{1-6} 烷基、芳基 C_{1-6} 烷氧基、羥基 C_{1-6} 烷基、單-或二 (C_{1-6} 烷基) 胺基、單-或二 (C_{1-6} 烷基) 胺基 C_{1-6} 烷基、多鹵 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧羰基、 C_{1-6} 烷基-SO₂-NR^{5c}、芳基-SO₂-NR^{5c}、 C_{1-6} 烷氧羰基、-C(=O)-NR^{5c}R^{5d}、HO(-CH₂-CH₂-O)_n-、鹵(-CH₂-CH₂-O)_n-、 C_{1-6} 烷氧基(-CH₂-CH₂-O)_n-、芳基 C_{1-6} 烷氧基(-CH₂-CH₂-O)_n-及單-或二 (C_{1-6} 烷基) 胺基(-CH₂-CH₂-O)_n-；

各 n 分別為 1、2、3 或 4；

10 R² 為氫、甲醯基、吡咯啉基、六氫吡啶基、高碳六氫吡啶基、經 N(R⁶)₂ 取代之 C₃₋₇ 環烷基、或經 N(R⁶)₂ 取代之 C₁₋₁₀ 烷基，其可視需要經第二個、第三個或第四個選自下列之取代基取代：胺基、羥基、C₃₋₇ 環烷基、C₂₋₅ 烷二基、六氫吡啶基、單-或二 (C_{1-6} 烷基) 胺基、 C_{1-6} 烷氧羰胺基、芳基及芳氧基；

15 R³ 為氫、羥基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、芳基 C_{1-6} 烷基、或芳基 C_{1-6} 烷氧基；

R⁴ 為氫、 C_{1-6} 烷基或芳基 C_{1-6} 烷基；

R^{5a}、R^{5b}、R^{5c} 及 R^{5d} 分別為氫或 C_{1-6} 烷基；或

20 R^{5a} 與 R^{5b}、或 R^{5c} 與 R^{5d} 共同形成式-(CH₂)_s-二價基，其中 s 為 4 或 5；

R⁶ 為氫、 C_{1-4} 烷基、甲醯基、羥基 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷羰基或 C_{1-6} 烷氧羰基；

芳基為苯基或經 1 個或多個 (如：2、3 或 4 個) 選自下列之取代基取代之苯基：鹵素、羥基、 C_{1-6} 烷基、羥基 C_{1-6}

五、發明說明 (10)

N-[1-(2-胺乙基)-4-六氫吡啶基]-1-[(5-甲基-3-異噁唑基)甲基]-1H-苯并咪唑-2-胺三鹽酸鹽單水合物；

N-[1-(2-胺乙基)-4-六氫吡啶基]-1-[(2-甲基-5-噁唑基)甲基]-1H-苯并咪唑-2-胺單水合物；

- 5 N-[1-(2-胺乙基)-4-六氫吡啶基]-1-[(2-甲基-5-噁唑基)甲基]-1H-苯并咪唑-2-胺三鹽酸鹽單水合物；

N-[1-(2-胺乙基)-4-六氫吡啶基]-3-[(2,4-二甲基-5-噁唑基)甲基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-胺；

- 10 4-[[3-[(2-甲基-5-噁唑基)甲基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基]甲基]-1-六氫吡啶乙胺；

N-[1-(2-胺乙基)-4-六氫吡啶基]-1-(4-噻唑基甲基)-1H-苯并咪唑-2-胺；

N-[1-(2-胺乙基)-4-六氫吡啶基]-1-[(5-苯基-1,2,4-噁二唑-3-基)甲基]-1H-苯并咪唑-2-胺三鹽酸鹽；

- 15 5-[[2-[[1-(2-胺乙基)-4-六氫吡啶基]胺基]-1H-苯并咪唑-1-基]甲基]-2-噁唑甲醇四鹽酸鹽二水合物；

N-[1-(2-胺乙基)-4-六氫吡啶基]-1-[(3-甲基-5-異噁唑基)甲基]-1H-苯并咪唑-2-胺三鹽酸鹽單水合物；

- 20 4-[[1-[[2-(二甲胺基)-4-噻唑基)甲基]-1H-苯并咪唑-2-基]甲基]-1-六氫吡啶乙胺四鹽酸鹽單水合物 2-丙酸鹽(1:1)；

5-[[2-[[1-[2-[(1,1-二甲基乙氧基)羰基]胺基]乙基]-4-六氫吡啶基]胺基]胺基]-1H-苯并咪唑-1-基]甲基]-2-甲基-4-噁唑羧酸乙酯；

4-[[1-[(2-甲基-4-噻唑基)甲基]-1H-苯并咪唑-2-基]甲基]-

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (11)

1-六氫吡啶乙胺；

N-[1-(2-胺乙基)-4-六氫吡啶基]-1-[(2-甲基-3-呋喃基)甲基]-1H-苯并咪唑-2-胺；

4-[(3-[[3-羥基-6-甲基-2-吡啶基)甲基]-7-甲基-3H-咪唑并
5 [4,5-b]吡啶-2-基)胺基]-1-六氫吡啶羧酸乙酯；

4-[[1-[[3-[2-(二甲胺基)乙氧基]-6-甲基-2-吡啶基)甲基]-1H-苯并咪唑-2-基]胺基]-1-六氫吡啶羧酸 1,1-二甲基乙酯；

4-[[1-[(3-胺基-2-吡啶基)甲基]-1H-苯并咪唑-2-基]胺基]-1-六氫吡啶羧酸乙酯；及

10 N-[1-(6-甲基-2-吡啶基)-1H-苯并咪唑-2-基]-1-(3-吡啶羧基)-4-六氫吡啶胺，

其前藥、N-氧化物、加成鹽、四級胺、金屬錯化物及立體化學異構物。

該類化合物在下文中稱為(I'')類化合物。

15 本文採用之前藥一詞意指醫藥上可接受之衍生物，例如：酯類與鹽胺類，可使所得衍生物之生物轉形反應產物為如式(I)化合物所定義之活性藥物。一般說明前藥之參考文獻：Goodman and Gilman (The Pharmacological Basis of Therapeutics, 8th ed. McGraw-Hill, Int. Ed. 1992 “Biotransformation
20 of Drugs”, p.13~15)已併為本文參考文獻。

本文採用 C₁₋₃ 烷基作為基團或基團之一部份時，其定義為具有 1 至 3 個碳原子之直鏈或分支鏈飽和烴基如：甲基、乙基、丙基、1-甲基乙基，等等；C₁₋₄ 烷基作為基團或基團之一部份時，其定義為具有 1 至 4 個碳原子之直鏈或分支鏈

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (12)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

- 飽和烴基，如： C_{1-3} 烷基所定義之基團及丁基，等等； C_{2-4} 烷基作為基團或基團之一部份時，其定義為具有 2 至 4 個碳原子之直鏈或分支鏈飽和烴基如：乙基、丙基、1-甲基乙基、丁基、等等； C_{1-6} 烷基作為基團或基團之一部份時，其定義
- 5 為具有 1 至 6 個碳原子之直鏈或分支鏈飽和烴基如： C_{1-4} 烷基所定義之基團及戊基、己基、2-甲基丁基，等等； C_{1-9} 烷基作為基團或基團之一部份時，其定義為具有 1 至 9 個碳原子之直鏈或分支鏈飽和烴基，如： C_{1-6} 烷基所定義之基團及庚基、辛基、壬基、2-甲基己基、2-甲基庚基，等等； C_{1-10}
- 10 烷基作為基團或基團之一部份時，其定義為具有 1 至 10 個碳原子之直鏈或分支鏈飽和烴基，如： C_{1-9} 烷基所定義之基團及癸基、2-甲基壬基，等等。 C_{3-7} 環烷基通指環丙基、環丁基、環戊基、環己基及環庚基； C_{2-5} 烷二基之定義為具有 2 至 5 個碳原子之二價直鏈與分支鏈飽和烴基，如，例如：1,
- 15 2-乙二基、1,3-丙二基、1,4-丁二基、1,2-丙二基、2,3-丁二基、1,5-戊二基，等等， C_{2-5} 烷二基依 R^2 之定義取代在 C_{1-10} 烷基上時，表示取代在其中一個碳原子上而形成螺環部份； C_{1-4} 烷二基之定義為具有 1 至 4 個碳原子之二價直鏈與分支鏈飽和烴基，如，例如：亞甲基、1,2-乙二基、1,3-丙
- 20 二基、1,4-丁二基，等等； C_{1-6} 烷二基包括 C_{1-4} 烷二基及具有 5 至 6 個碳原子之其高碳同系物，如，例如：1,5-戊二基、1,6-己二基，等等； C_{1-10} 烷二基包括 C_{1-6} 烷二基及具有 7 至 10 個碳原子之更高碳同系物，如，例如：1,7-庚二基、1,8-辛二基、1,9-壬二基、1,10-癸二基，等等。

五、發明說明 (13)

上文中採用之(=O)一詞當附接在碳原子上時，則形成羰基部份，當附接硫原子時，形成亞砷部份，當二個這種名詞附接一個硫原子時，則形成磺醯基部份。(=N-OH)一詞當附接碳原子時，則形成羥亞胺部份。

5 “鹵”一詞通指氟、氯、溴及碘。上文及下文採用多鹵 C_{1-6} 烷基作為基團或基團之一部份時，其定義為單鹵或多鹵取代之 C_{1-6} 烷基，特定言之具有一個或多個氟原子之甲基，例如：二氟甲基或三氟甲基。若有超過一個鹵原子附接多鹵 C_{1-4} 烷基定義範圍內之烷基時，該鹵原子可相同或相異。

10 當任何代號（例如：芳基、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^{5a} 、 R^{5b} ，等等）以任何組成份出現一次以上時，各定義分別獨立。

咸了解，有些式(I)、(I')化合物或(I'')類化合物及其前藥、N-氧化物、加成鹽、四級胺、金屬錯化物及立體化學異構型可包含一個或多個對掌性中心且出現立體化學異構型。

15 上文採用之“立體化學異構型”一詞之定義為式(I)、(I')化合物或(I'')類化合物及其前藥、N-氧化物、加成鹽、四級胺、金屬錯化物、或生理功能衍生物可具有之所有可能立體異構型。除非另有說明或指示，否則化合物之化學式代表所有可能立體化學異構型之混合物，該混合物含該基本分子結構之所有非對映異構物及對映異構物，及式(I)、(I')或(I'')類化合物之個別異構物及其前藥、N-氧化物、鹽、溶合物、四級胺、金屬錯化物，其實質上不含其他異構物，亦即其他異構物佔 10%以下，5%以下較佳，特定言之 2%以下，以 1%以下最佳。式(I)、(I')化合物或(I'')類化合物之立體化學異構

20

(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 ）

型當然包括在本發明範圍內。下文中採用之反式、順式、R或S等名詞係習此技藝者習知者。

對有些式(I)、(I')化合物或(I'')類化合物、其前藥、N-氧化物、鹽、溶合物、四級胺或金屬錯化物及其製法所使用之
5 中間物之絕對立體化學組態並不由實驗決定。此等情況下，首先單離之立體異構型稱為“A”，第二個稱為“B”，不再提及真正之立體化學組態。然而，當“A”與“B”立體異構型具有對映異構物關係時，可簡單地利用例如：其旋光性判別。習此技藝者可採用相關技藝已知之方法如，例如：X-射
10 線繞射法，決定此等化合物之絕對組態。若“A”與“B”為立體異構性混合物時，可進一步分離，使分別先單離出之部份稱為“A1”與“B1”，第二個稱為“A2”與“B2”，不再提及其真正立體化學組態。

醫療用之式(I)、(I')化合物或(I'')類化合物為彼等其中抗
15 衡離子為醫藥上可接受者。然而，非醫藥上可接受之酸及鹼之鹽類亦可用於例如：製備或純化醫藥上可接受之化合物。所有鹽類，不論是否醫藥上可接受，均包括在本發明範圍內。

上述醫藥上可接受之酸及鹼加成鹽包括式(I)、(I')化合物
20 或(I'')類化合物可形成之醫療活性無毒性酸及鹼加成鹽型。醫藥上可接受之酸加成鹽宜由此等適當酸處理該鹼型製得。適當酸包括例如：無機酸如：氫鹵酸，例如：鹽酸或氫溴酸、硫酸、硝酸、磷酸，等等類似酸類；或有機酸如，例如：乙酸、丙酸、羥乙酸、乳酸、丙酮酸、草酸（亦即乙二

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

線

五、發明說明 (15)

酸)、丙二酸、琥珀酸(亦即丁二酸)、馬來酸、富馬酸、蘋果酸(亦即羥基丁二酸)、酒石酸、檸檬酸、甲磺酸、乙磺酸、苯磺酸、對甲苯磺酸、二環己胺磺酸、水楊酸、對胺基水楊酸、雙羥萘酸及類似酸類等。

5 反之，可以適當鹼處理該鹽型，轉化成游離鹼型。

含有酸性質子之式(I)、(I')化合物或(I'')類化合物亦可經適當有機及無機鹼處理，轉化成其無毒性金屬或胺加成鹽。適當鹼鹽型包括例如：銨鹽、鹼金屬與鹼土金屬鹽，例如：鋰、鈉、鉀、鎂、鈣鹽，等等，與有機鹼，例如：雙苄基乙
10 二胺、N-甲基-D-葡萄糖胺、哈胺青黴素鹽類，及與胺基酸，如，例如：精胺酸、離胺酸，等等形成之鹽類。

上文採用之加成鹽一詞亦包括式(I)、(I')化合物或(I'')類化合物及其可形成之溶合物。此等溶合物為例如：水合物、醇鹽，等等。

15 上文採用之“四級胺”一詞之定義為(I)、(I')化合物或(I'')類化合物可形成之四級胺鹽，其係由式(I)、(I')化合物或(I'')類化合物之鹼性氮與適當四級化試劑(如，例如：視需要經取代之烷基鹵化物、芳基鹵化物或芳烷基鹵化物，例如：甲基碘或苄基碘)反應形成。亦可使用具有良好脫離基
20 之其他反應物，如：烷基三氟甲磺酸酯、烷基甲磺酸酯及烷基對甲苯磺酸酯。四級胺具有帶正電價的氮。醫藥上可接受之抗衡離子包括氯、溴、碘、三氟乙酸根及乙酸根。所選用之抗衡離子可利用離子交換樹脂引入。

咸了解，式(I)、(I')化合物或(I'')類化合物可具有金屬結

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (16)

合、螯合、錯合性質，因此可出現金屬錯化物或金屬螯合物。式(I)、(I')化合物或(I'')類化合物之此等金屬化衍生物均涵括在本發明範圍內。

5 有些式(I)、(I')化合物或(I'')類化合物亦可能出現其互變異構物。上列化學式中雖未明白指示此等形式，但仍包括在本發明範圍內。

一組特殊化合物為彼等式(I)或(I')化合物中，適用下列一項或多項限制條件：

10 -Q 為式(b-1)、(b-3)、(b-4)、(b-5)、(b-6)、(b-7)或(b-8)基團；

-X² 為一個直接鍵結、CH₂ 或 C(=O)；

-R¹ 為選自下列之單環系雜環：吡啶基、吡嗪基、噻吩基、噁吩基、吡咯基、咪唑基及吡唑基；且各雜環可視需要經 1 個或可能時經多個（如：2、3 或 4）選自下列

15 之取代基取代：鹵素、羥基、胺基、氰基、羧基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 烷硫基、C₁₋₆ 烷氧基 C₁₋₆ 烷基、芳基、芳基 C₁₋₆ 烷基、芳基 C₁₋₆ 烷氧基、羥基 C₁₋₆ 烷基、單-或二（C₁₋₆ 烷基）胺基、單-或二（C₁₋₆ 烷基）胺基 C₁₋₆ 烷基、多鹵 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧羰基、C₁₋₆ 烷基-SO₂-NR^{5C}、芳基-SO₂-NR^{5C}、C₁₋₆ 烷氧羰基、-C(=O)-NR^{5C}R^{5d}、HO(-CH₂-CH₂-O)_n-、鹵(-CH₂-CH₂-O)_n-、C₁₋₆ 烷氧基(-CH₂-CH₂-O)_n-、芳基 C₁₋₆ 烷氧基(-CH₂-CH₂-O)_n-及單-或二（C₁₋₆ 烷基）胺基(-CH₂-CH₂-O)_n-；

20 -R² 為氫、吡咯啶基、六氫吡啶基、高碳六氫吡啶基、經

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (17)

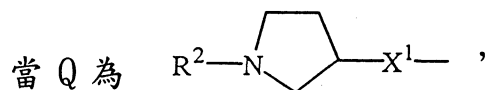
NHR⁶ 取代之 C₃₋₇ 環烷基、或經 NHR⁶ 取代之 C₁₋₁₀ 烷基，其可視需要經第二個、第三個或第四個選自下列之取代基取代：胺基、羥基、C₃₋₇ 環烷基、C₂₋₅ 烷二基、六氫吡啶基、單-或二 (C₁₋₆ 烷基) 胺基、C₁₋₆ 烷氧羰胺基、芳基及芳氧基；

-R³ 為氫、羥基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、或芳基 C₁₋₆ 烷基；

-R⁶ 為氫、C₁₋₄ 烷基、甲醯基、C₁₋₆ 烷羰基或 C₁₋₆ 烷氧羰基。

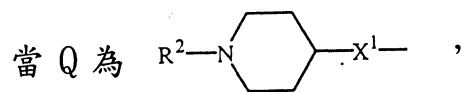
一組特殊化合物為彼等式 (I') 化合物，其中適用下列限制條件：

10



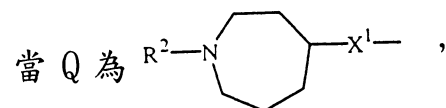
其中 X¹ 為 NR⁴、O、S、S(=O)、S(=O)₂、CH₂、C(=O)、C(CH₂) 或 CH(CH₃) 時，則 R¹ 不為吡啶基、經 C₁₋₆ 烷基取代之吡啶基、噻

15 啉基、吡啶基、咪唑基及經 C₁₋₆ 烷基取代之咪唑基；



其中 X¹ 為 NR⁴、O、S、S(=O)、S(=O)₂、CH₂、C(=O)、C(=CH₂)

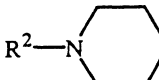
20 或 C(=CH₃) 時，則 R¹ 不為吡啶基、經 C₁₋₆ 烷基取代之吡啶基、經 1 或 2 個 C₁₋₆ 烷氧基取代之吡啶基、吡啶基、吡咯基、經 C₁₋₆ 烷基取代之吡咯基、咪唑基及經 C₁₋₆ 烷基取代之咪唑基；



五、發明說明 (18)

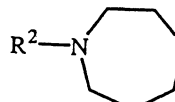
其中 X^1 為 NR^4 、 O 、 S 、 $S(=O)$ 、 $S(=O)_2$ 、 CH_2 、 $C(=O)$ 、 $C(=CH_2)$ 或 $CH(CH_3)$ 時，則 R^1 不為吡啶基、經 C_{1-6} 烷基取代之吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、咪唑基及經 C_{1-6} 烷基取代之咪唑基；

5

當 Q 為 R^2-N  $-CH_2-$ 時，

則 R^1 不為吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、咪唑基及經 C_{1-6} 烷基取代之咪唑基；

10

當 Q 為 R^2-N  $-X^2-$ ，

其中 X^2 為 CH_2 或一個直接鍵結時，則 R^1 不為吡啶基、經 C_{1-6} 烷基取代之吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、咪唑基及經 C_{1-6} 烷基取代之咪唑基。

15

或一組特殊化合物為彼等式(I')化合物，其中適用下列一項限制條件：

Q 為式(b-1)；(b-2)；(b-3)；(b-5)；(b-6)；(b-7)；(b-8)；(b-4)基團；其中 u 為 1, 3, 4 或 5；(b-4)，其中 u 為 2，其中 Y^1 為 $-CH(NR^2R^4)-$ ，其中 X^1 為 $CH(OH)$ 、 $CH(OCH_3)$ 、 $CH(SCH_3)$ 、 $CH(NR^{5a}R^{5b})$ 、 CH_2-NR^4 或 NR^4-CH_2 ，且其中 R^1 為吡啶基或咪唑基，各該雜環經一個或若可能時，經多個（如：2、3 或 4 個）選自下列之取代基取代：鹵素、羥基、胺基、氰基、羧基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷硫基、 C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷基、

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (19)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

- 芳基、芳基 C_{1-6} 烷基、芳基 C_{1-6} 烷氧基、羥基 C_{1-6} 烷基、單-或二 (C_{1-6} 烷基) 胺基、單-或二 (C_{1-6} 烷基) 胺基 C_{1-6} 烷基、多鹵 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧羰基、 C_{1-6} 烷基-SO₂-NR^{5C}、芳基-SO₂-NR^{5C}、 C_{1-6} 烷氧羰基、-C(=O)-NR^{5C}R^{5d}、HO(-CH₂-CH₂-O)_n-、鹵(-CH₂-CH₂-O)_n-、 C_{1-6} 烷氧基(-CH₂-CH₂-O)_n-、芳基 C_{1-6} 烷氧基(-CH₂-CH₂-O)_n-及單-或二 (C_{1-6} 烷基) 胺基(-CH₂-CH₂-O)_n-；或各該雜環可能時，經 2、3 或 4 個 C_{1-6} 烷基取代；或其中 R¹ 為嘧啶基或吡咩基，各該雜環可視需要經 1 個或若可能時，經多個 (如：2、3 或 4 個) 選自下列之取代基取代：鹵素、羥基、
- 10 胺基、氰基、羧基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷硫基、 C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷基、芳基、芳基 C_{1-6} 烷基、芳基 C_{1-6} 烷氧基、羥基 C_{1-6} 烷基、單-或二 (C_{1-6} 烷基) 胺基、單-或二 (C_{1-6} 烷基) 胺基 C_{1-6} 烷基、多鹵 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧羰基、 C_{1-6} 烷基-SO₂-NR^{5C}、芳基-SO₂-NR^{5C}、 C_{1-6} 烷氧羰基、-C(=O)-NR^{5C}R^{5d}、HO(-CH₂-CH₂-O)_n-、
- 15 鹵(-CH₂-CH₂-O)_n-、 C_{1-6} 烷氧基(-CH₂-CH₂-O)_n-、芳基 C_{1-6} 烷氧基(-CH₂-CH₂-O)_n-及單-或二 (C_{1-6} 烷基) 胺基(-CH₂-CH₂-O)_n-；或各該雜環可能時，經 2、3 或 4 個 C_{1-6} 烷基取代；或其中 R¹ 為嘧啶基或吡咩基，各該雜環經 1 個或若可能時，經多個 (如：2、3 或 4 個) 選自下列之取代基取代：鹵素、羥基、
- 20 胺基、氰基、羧基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷硫基、 C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷基、芳基、芳基 C_{1-6} 烷基、芳基 C_{1-6} 烷氧基、羥基 C_{1-6} 烷基、單-或二 (C_{1-6} 烷基) 胺基、單-或二 (C_{1-6} 烷基) 胺基 C_{1-6} 烷基、多鹵 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧羰基、 C_{1-6} 烷基-SO₂-NR^{5C}、芳基-SO₂-NR^{5C}、 C_{1-6} 烷氧羰基、-C(=O)-NR^{5C}R^{5d}、HO(-CH₂-

五、發明說明 (20)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

$\text{CH}_2\text{-O})_n$ -、鹵($-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-O})_n$ -、 C_{1-6} 烷氧基($-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-O})_n$ -、芳基
 C_{1-6} 烷氧基($-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-O})_n$ -及單-或二(C_{1-6} 烷基)胺基($-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-O})_n$ -；
 5 或其中 R^1 為吡咯基或吡唑基，各該雜環可視需要經 1 個或若可能時，經多個(如：2、3 或 4 個)選自下列之取代
 基取代：鹵素、羥基、胺基、氰基、羧基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷
 氧基、 C_{1-6} 烷硫基、 C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷基、芳基、芳基 C_{1-6} 烷
 基、芳基 C_{1-6} 烷氧基、羥基 C_{1-6} 烷基、單-或二(C_{1-6} 烷基)胺
 基、單-或二(C_{1-6} 烷基)胺基 C_{1-6} 烷基、多鹵 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6}
 10 烷氧羰基、 C_{1-6} 烷基- $\text{SO}_2\text{-NR}^{5\text{C}}$ 、芳基- $\text{SO}_2\text{-NR}^{5\text{C}}$ 、 C_{1-6} 烷氧羰
 基、 $-\text{C}(=\text{O})\text{-NR}^{5\text{C}}\text{R}^{5\text{d}}$ 、 $\text{HO}(-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-O})_n$ -、鹵($-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-O})_n$ -、 C_{1-6}
 烷氧基($-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-O})_n$ -、芳基 C_{1-6} 烷氧基($-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-O})_n$ -及單-或
 二(C_{1-6} 烷基)胺基($-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-O})_n$ -；或

Q 為式(b-1)；(b-2)；(b-3)；(b-4)；(b-6)；(b-7)；
 (b-8)；(b-5)基團，其中 v 為 3；或(b-5)，其中 v 為 2，其
 15 中 Y^1 為 $-\text{CH}(\text{NR}^2\text{R}^4)-$ ，其中 X^1 為 $\text{CH}(\text{OH})$ 、 $\text{CH}(\text{OCH}_3)$ 、
 $\text{CH}(\text{SCH}_3)$ 、 $\text{CH}(\text{NR}^{5\text{a}}\text{R}^{5\text{b}})$ 、 $\text{CH}_2\text{-NR}^4$ 或 $\text{NR}^4\text{-CH}_2$ ，且其中 R^1 為吡咯
 基或咪唑基，各該雜環經一個或若可能時，經多個(如：
 2、3 或 4 個)選自下列之取代基取代：鹵素、羥基、胺基、
 氰基、羧基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷硫基、 C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷基、
 20 芳基、芳基 C_{1-6} 烷基、芳基 C_{1-6} 烷氧基、羥基 C_{1-6} 烷基、單-
 或二(C_{1-6} 烷基)胺基、單-或二(C_{1-6} 烷基)胺基 C_{1-6} 烷基、
 多鹵 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧羰基、 C_{1-6} 烷基- $\text{SO}_2\text{-NR}^{5\text{C}}$ 、芳基- $\text{SO}_2\text{-NR}^{5\text{C}}$ 、
 C_{1-6} 烷氧羰基、 $-\text{C}(=\text{O})\text{-NR}^{5\text{C}}\text{R}^{5\text{d}}$ 、 $\text{HO}(-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-O})_n$ -、鹵
 ($-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-O})_n$ -、 C_{1-6} 烷氧基($-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-O})_n$ -、芳基 C_{1-6} 烷氧

五、發明說明 (21)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

- 基 $(-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O})_n-$ 及單-或二 $(\text{C}_{1-6}$ 烷基) 胺基 $(-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O})_n-$ ；或各該雜環可能時，經 2、3 或 4 個 C_{1-6} 烷基取代；或其中 R^1 為吡啶基，其經 1 個或若可能時，經多個（如：2、3 或 4 個）選自下列之取代基取代：鹵素、羥基、胺基、氰基、羧基、 C_{1-6} 烷硫基、 C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷基、芳基、芳基 C_{1-6} 烷基、芳基 C_{1-6} 烷氧基、羥基 C_{1-6} 烷基、單-或二 $(\text{C}_{1-6}$ 烷基) 胺基、單-或二 $(\text{C}_{1-6}$ 烷基) 胺基 C_{1-6} 烷基、多鹵 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧羰基、 C_{1-6} 烷基- $\text{SO}_2-\text{NR}^{5\text{C}}$ 、芳基- $\text{SO}_2-\text{NR}^{5\text{C}}$ 、 C_{1-6} 烷氧羰基、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^{5\text{C}}\text{R}^{5\text{d}}$ 、 $\text{HO}(-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O})_n-$ 、鹵 $(-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O})_n-$ 、
- 10 C_{1-6} 烷氧基 $(-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O})_n-$ 、芳基 C_{1-6} 烷氧基 $(-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O})_n-$ 及單-或二 $(\text{C}_{1-6}$ 烷基) 胺基 $(-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O})_n-$ ；或經 2，3 或 4 個 C_{1-6} 烷基或 3 或 4 個 C_{1-6} 烷氧基取代之吡啶基；或其中為 R^1 為吡嗪基，其可經一個或若可能時，經多個（如：2、3 或 4 個）選自下列之取代基取代：鹵素、羥基、胺基、氰基、羧基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷硫基、 C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷基、芳基、芳基 C_{1-6} 烷基、芳基 C_{1-6} 烷氧基、羥基 C_{1-6} 烷基、單-或二 $(\text{C}_{1-6}$ 烷基) 胺基、單-或二 $(\text{C}_{1-6}$ 烷基) 胺基 C_{1-6} 烷基、多鹵 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧羰基、 C_{1-6} 烷基- $\text{SO}_2-\text{NR}^{5\text{C}}$ 、芳基- $\text{SO}_2-\text{NR}^{5\text{C}}$ 、 C_{1-6} 烷氧羰基、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^{5\text{C}}\text{R}^{5\text{d}}$ 、 $\text{HO}(-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O})_n-$ 、鹵 $(-\text{CH}_2-$
- 15 $\text{CH}_2-\text{O})_n-$ 、 C_{1-6} 烷氧基 $(-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O})_n-$ 、芳基 C_{1-6} 烷氧基 $(-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O})_n-$ 及單-或二 $(\text{C}_{1-6}$ 烷基) 胺基 $(-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O})_n-$ ；或其中 R^1 為嗒吡基或嘓啖基或吡唑基，各該雜環可視需要經 1 個或若可能時，經多個（如：2、3 或 4 個）選自下列之取代基取代：鹵素、羥基、胺基、氰基、羧基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6}
- 20

五、發明說明 (22)

烷硫基、 C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷基、芳基、芳基 C_{1-6} 烷基、芳基 C_{1-6} 烷氧基、羥基 C_{1-6} 烷基、單-或二(C_{1-6} 烷基)胺基、單-或二(C_{1-6} 烷基)胺基 C_{1-6} 烷基、多鹵 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧羰基、 C_{1-6} 烷基-SO₂-NR^{5C}、芳基-SO₂-NR^{5C}、 C_{1-6} 烷氧羰基、-C(=O)-NR^{5C}R^{5d}、HO(-CH₂-CH₂-O)_n-、鹵(-CH₂-CH₂-O)_n-、 C_{1-6} 烷氧基(-CH₂-CH₂-O)_n-、芳基 C_{1-6} 烷氧基(-CH₂-CH₂-O)_n-及單-或二(C_{1-6} 烷基)胺基(-CH₂-CH₂-O)_n-；或

Q 為式(b-1)；(b-2)；(b-3)；(b-4)；(b-6)；(b-7)；(b-8)；(b-5)基團，其中 v 為 2；或(b-5)，其中 v 為 3，其中 Y¹ 為 -CH(NR²R⁴)-，其中 X¹ 為 CH(OH)、CH(OCH₃)、CH(SCH₃)、CH(NR^{5a}R^{5b})、CH₂-NR⁴或 NR⁴-CH₂，且其中 R¹ 為吡啶基或咪唑基，各該雜環可經 1 個或若可能時，經多個（如：2、3 或 4 個）選自下列之取代基取代：鹵素、羥基、胺基、氰基、羧基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷硫基、 C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷基、芳基、芳基 C_{1-6} 烷基、芳基 C_{1-6} 烷氧基、羥基 C_{1-6} 烷基、單-或二(C_{1-6} 烷基)胺基、單-或二(C_{1-6} 烷基)胺基 C_{1-6} 烷基、多鹵 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧羰基、 C_{1-6} 烷基-SO₂-NR^{5C}、芳基-SO₂-NR^{5C}、 C_{1-6} 烷氧羰基、-C(=O)-NR^{5C}R^{5d}、HO(-CH₂-CH₂-O)_n-、鹵(-CH₂-CH₂-O)_n-、 C_{1-6} 烷氧基(-CH₂-CH₂-O)_n-、芳基 C_{1-6} 烷氧基(-CH₂-CH₂-O)_n-及單-或二(C_{1-6} 烷基)胺基(-CH₂-CH₂-O)_n-；或各該雜環可能時，經 2、3 或 4 個 C_{1-6} 烷基取代；或其中 R¹ 為嘧啶基或吡嗪基，各該雜環經 1 個或若可能時，經多個（如：2、3 或 4 個）選自下列之取代基取代：鹵素、羥基、胺基、氰基、羧基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷硫基、 C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷基、芳基、芳基

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (23)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

- C₁₋₆ 烷基、芳基 C₁₋₆ 烷氧基、羥基 C₁₋₆ 烷基、單-或二 (C₁₋₆ 烷基) 胺基、單-或二 (C₁₋₆ 烷基) 胺基 C₁₋₆ 烷基、多鹵 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧羰基、C₁₋₆ 烷基-SO₂-NR^{5C}、芳基-SO₂-NR^{5C}、C₁₋₆ 烷氧羰基、-C(=O)-NR^{5C}R^{5d}、HO(-CH₂-CH₂-O)_n-、鹵(-CH₂-CH₂-O)_n-、
- 5 C₁₋₆ 烷氧基(-CH₂-CH₂-O)_n-、芳基 C₁₋₆ 烷氧基(-CH₂-CH₂-O)_n-及單-或二 (C₁₋₆ 烷基) 胺基(-CH₂-CH₂-O)_n-；或其中為 R¹ 為吡啶基或咪唑基，各該雜環可視需要經一個或若可能時，經多個 (如：2、3 或 4 個) 選自下列之取代基：鹵素、羥基、胺基、氰基、羧基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 烷硫基、C₁₋₆ 烷
- 10 氧基 C₁₋₆ 烷基、芳基、芳基 C₁₋₆ 烷基、芳基 C₁₋₆ 烷氧基、羥基 C₁₋₆ 烷基、單-或二 (C₁₋₆ 烷基) 胺基、單-或二 (C₁₋₆ 烷基) 胺基 C₁₋₆ 烷基、多鹵 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧羰基、C₁₋₆ 烷基-SO₂-NR^{5C}、芳基-SO₂-NR^{5C}、C₁₋₆ 烷氧羰基、-C(=O)-NR^{5C}R^{5d}、HO(-CH₂-CH₂-O)_n-、鹵(-CH₂-CH₂-O)_n-、C₁₋₆ 烷氧基(-CH₂-CH₂-O)_n-、芳基 C₁₋₆ 烷氧
- 15 基(-CH₂-CH₂-O)_n-及單-或二 (C₁₋₆ 烷基) 胺基(-CH₂-CH₂-O)_n-；或

- Q 為式(b-1)；(b-2)；(b-3)；(b-4)；(b-5)；(b-7)；(b-8)；(b-6)基團，其中 v 為 3；或(b-6)，其中 v 為 2，其中 Y¹ 為-CH(NR²R⁴)-，其中 X² 為一個直接鍵結或 C(=O)，或 X²
- 20 為一個直接鍵結，C(=O)、NR⁴，C₁₋₄-烷基-NR⁴，NR⁴-C₁₋₄-烷基，其中為 R¹ 為吡啶基、嘧啶基或吡嗪基，各該雜環經 1 個或若可能時，經多個 (如：2、3 或 4 個) 選自下列之取代基取代：鹵素、羥基、胺基、氰基、羧基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 烷硫基、C₁₋₆ 烷氧基 C₁₋₆ 烷基、芳基、芳基 C₁₋₆ 烷基、

五、發明說明 (24)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

- 芳基 C_{1-6} 烷氧基、羥基 C_{1-6} 烷基、單-或二 (C_{1-6} 烷基) 胺基、單-或二 (C_{1-6} 烷基) 胺基 C_{1-6} 烷基、多鹵 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧羰基、 C_{1-6} 烷基- SO_2-NR^{5C} 、芳基- SO_2-NR^{5C} 、 C_{1-6} 烷氧羰基、 $-C(=O)-NR^{5C}R^{5d}$ 、 $HO(-CH_2-CH_2-O)_n-$ 、鹵 $(-CH_2-CH_2-O)_n-$ 、 C_{1-6} 烷氧基 $(-CH_2-CH_2-O)_n-$ 、芳基 C_{1-6} 烷氧基 $(-CH_2-CH_2-O)_n-$ 及單-或二 (C_{1-6} 烷基) 胺基 $(-CH_2-CH_2-O)_n-$ ；或其中為 R^1 為咪唑基，其可經一個或若可能時，經多個 (如：2、3 或 4 個) 選自下列之取代基取代：鹵素、羥基、胺基、氰基、羧基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷硫基、 C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷基、芳基、芳基 C_{1-6} 烷基、
- 10 芳基 C_{1-6} 烷氧基、羥基 C_{1-6} 烷基、單-或二 (C_{1-6} 烷基) 胺基、單-或二 (C_{1-6} 烷基) 胺基 C_{1-6} 烷基、多鹵 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧羰基、 C_{1-6} 烷基- SO_2-NR^{5C} 、芳基- SO_2-NR^{5C} 、 C_{1-6} 烷氧羰基、 $-C(=O)-NR^{5C}R^{5d}$ 、 $HO(-CH_2-CH_2-O)_n-$ 、鹵 $(-CH_2-CH_2-O)_n-$ 、 C_{1-6} 烷氧基 $(-CH_2-CH_2-O)_n-$ 、芳基 C_{1-6} 烷氧基 $(-CH_2-CH_2-O)_n-$ 及單-或二 (C_{1-6} 烷基) 胺基 $(-CH_2-CH_2-O)_n-$ ；或為經 2 或 3 個 C_{1-6} 烷基取代之咪唑基；或其 R^1 為嗒咩基、吡咯基或吡唑基，各該雜環可視需要經 1 個或若可能時，經多個 (如：2、3 或 4 個) 選自下列之取代基取代：鹵素、羥基、胺基、氰基、羧基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷硫基、 C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷基、芳基、芳基 C_{1-6} 烷基、
- 15 芳基 C_{1-6} 烷氧基、羥基 C_{1-6} 烷基、單-或二 (C_{1-6} 烷基) 胺基、單-或二 (C_{1-6} 烷基) 胺基 C_{1-6} 烷基、多鹵 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧羰基、 C_{1-6} 烷基- SO_2-NR^{5C} 、芳基- SO_2-NR^{5C} 、 C_{1-6} 烷氧羰基、 $-C(=O)-NR^{5C}R^{5d}$ 、 $HO(-CH_2-CH_2-O)_n-$ 、鹵 $(-CH_2-CH_2-O)_n-$ 、 C_{1-6} 烷氧基 $(-CH_2-CH_2-O)_n-$ 、芳基 C_{1-6} 烷氧基 $(-CH_2-CH_2-O)_n-$ 及單-或二 (C_{1-6} 烷基) 胺基 $(-CH_2-CH_2-O)_n-$ ；或為經 2 或 3 個 C_{1-6} 烷基取代之咪唑基；或其 R^1 為嗒咩基、吡咯基或吡唑基，各該雜環可視需要經 1 個或若可能時，經多個 (如：2、3 或 4 個) 選自下列之取代基取代：鹵素、羥基、胺基、氰基、羧基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷硫基、 C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷基、芳基、芳基 C_{1-6} 烷基、
- 20 基、芳基 C_{1-6} 烷氧基、羥基 C_{1-6} 烷基、單-或二 (C_{1-6} 烷基) 胺基、單-或二 (C_{1-6} 烷基) 胺基 C_{1-6} 烷基、多鹵 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧羰基、 C_{1-6} 烷基- SO_2-NR^{5C} 、芳基- SO_2-NR^{5C} 、 C_{1-6} 烷氧羰基、 $-C(=O)-NR^{5C}R^{5d}$ 、 $HO(-CH_2-CH_2-O)_n-$ 、鹵 $(-CH_2-CH_2-O)_n-$ 、 C_{1-6} 烷氧基 $(-CH_2-CH_2-O)_n-$ 、芳基 C_{1-6} 烷氧基 $(-CH_2-CH_2-O)_n-$ 及單-或二 (C_{1-6} 烷基) 胺基 $(-CH_2-CH_2-O)_n-$ ；或為經 2 或 3 個 C_{1-6} 烷基取代之咪唑基；或其 R^1 為嗒咩基、吡咯基或吡唑基，各該雜環可視需要經 1 個或若可能時，經多個 (如：2、3 或 4 個) 選自下列之取代基取代：鹵素、羥基、胺基、氰基、羧基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷硫基、 C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷基、芳基、芳基 C_{1-6} 烷基、

五、發明說明 (25)

基 $(-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O})_n-$ ；或

Q 為式(b-1)；(b-2)；(b-3)；(b-4)；(b-5)；(b-7)；
 (b-8)；(b-6)基團，其中 v 為 2；或(b-6)，其中 v 為 3，Y¹
 為 $-\text{CH}(\text{NR}^2\text{R}^4)-$ ，其中 X² 為 C(=O)或 X² 為 C(=O)、NR⁴，C₁₋₄-烷
 5 基-NR⁴，NR⁴-C₁₋₄-烷基，且其中 R¹ 為吡啶基或咪唑基，各該
 雜環經 1 個或若可能時，經多個（如：2、3 或 4 個）選自下
 列之取代基取代：鹵素、羥基、胺基、氰基、羧基、C₁₋₆ 烷
 氧基、C₁₋₆ 烷硫基、C₁₋₆ 烷氧基 C₁₋₆ 烷基、芳基、芳基 C₁₋₆ 烷
 基、芳基 C₁₋₆ 烷氧基、羥基 C₁₋₆ 烷基、單-或二（C₁₋₆ 烷基）胺
 10 基、單-或二（C₁₋₆ 烷基）胺基 C₁₋₆ 烷基、多鹵 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆
 烷氧羰基、C₁₋₆ 烷基-SO₂-NR^{5C}、芳基-SO₂-NR^{5C}、C₁₋₆ 烷氧羰基、
 $-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^{5C}\text{R}^{5d}$ 、HO $(-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O})_n-$ 、鹵 $(-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O})_n-$ 、C₁₋₆ 烷
 氧基 $(-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O})_n-$ 、芳基 C₁₋₆ 烷氧基 $(-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O})_n-$ 及單-或
 二（C₁₋₆ 烷基）胺基 $(-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O})_n-$ ；或各該雜環可能時，經
 15 2、3 或 4 個 C₁₋₆ 烷基取代；或其中 R¹ 為嘧啶基或吡嗪基，各
 該雜環經 1 個或若可能時，經多個（如：2、3 或 4 個）選自
 下列之取代基取代：鹵素、羥基、胺基、氰基、羧基、C₁₋₆
 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 烷硫基、C₁₋₆ 烷氧基 C₁₋₆ 烷基、芳基、
 芳基 C₁₋₆ 烷基、芳基 C₁₋₆ 烷氧基、羥基 C₁₋₆ 烷基、單-或二
 20 （C₁₋₆ 烷基）胺基、單-或二（C₁₋₆ 烷基）胺基 C₁₋₆ 烷基、多鹵
 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧羰基、C₁₋₆ 烷基-SO₂-NR^{5C}、芳基-SO₂-NR^{5C}、
 C₁₋₆ 烷氧羰基、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^{5C}\text{R}^{5d}$ 、HO $(-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O})_n-$ 、鹵 $(-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$
 $\text{O})_n-$ 、C₁₋₆ 烷氧基 $(-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O})_n-$ 、芳基 C₁₋₆ 烷氧基 $(-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O})_n-$ 及
 單-或二（C₁₋₆ 烷基）胺基 $(-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O})_n-$ ；或其中 R¹ 為吡咯基

五、發明說明 (26)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

或吡唑基，各該雜環可視需要經 1 個或若可能時，經多個
 (如：2、3 或 4 個) 選自下列之取代基取代：鹵素、羥
 基、胺基、氰基、羧基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷硫
 基、 C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷基、芳基、芳基 C_{1-6} 烷基、芳基 C_{1-6}
 5 烷氧基、羥基 C_{1-6} 烷基、單-或二(C_{1-6} 烷基)胺基、單-或二
 (C_{1-6} 烷基)胺基 C_{1-6} 烷基、多鹵 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧羰基、 C_{1-6}
 烷基-SO₂-NR^{5C}、芳基-SO₂-NR^{5C}、 C_{1-6} 烷氧羰基、-C(=O)-
 NR^{5C}R^{5d}、HO(-CH₂-CH₂-O)_n-、鹵(-CH₂-CH₂-O)_n-、 C_{1-6} 烷氧
 基(-CH₂-CH₂-O)_n-、芳基 C_{1-6} 烷氧基(-CH₂-CH₂-O)_n-及單-或二
 10 (C_{1-6} 烷基)胺基(-CH₂-CH₂-O)_n。

較佳化合物為：

(±)-2-[[2-[[1-(2-胺基-3-甲基丁基)-4-六氫吡啶基]胺基]-7-甲
 基-1H-苯并咪唑-1-基]甲基]-6-甲基-3-吡啶醇四鹽酸鹽單水
 合物，

15 2-[[2-[[1-(2-胺乙基)-4-六氫吡啶基]胺基]-1H-苯并咪唑-1-基]
 甲基-3-吡啶醇；

(±)-N-[1-(2-胺基-3-甲基丁基)-4-六氫吡啶基]-6-氯-1-[(1, 4-
 二甲基-1H-咪唑-5-基)甲基]-1H-苯并咪唑-2-胺單水合物

(±)-N-[1-(2-胺基-3-甲基丁基)-4-六氫吡啶基]-6-氯-1-[(6-甲
 20 基-2-吡啶基)甲基]-1H-苯并咪唑-2-胺；

(±)-2-[[2-[(3-胺基-2-羥丙基)胺基]-1H-苯并咪唑-1-基]甲基]-
 6-甲基-3-吡啶醇；

N-[1-(2-胺乙基)-4-六氫吡啶基]-1-[[3-(2-乙氧乙氧基)-6-甲基
 -2-吡啶基]甲基]-1H-苯并咪唑-2-胺四鹽酸鹽二合物；

五、發明說明(27)

(±)-N-[1-(2-胺基-3-甲基丁基)-4-六氫吡啶基]-1-[(2-氯-1,4-二甲基-1H-咪唑-5-基)甲基]-1H-苯并咪唑-2-胺;

(±)-N-[1-(2-胺基-3-甲基丁基)-4-六氫吡啶基]-6-氯-1-[(2-氯-1,4-二甲基-1H-咪唑-5-基)甲基]-1H-苯并咪唑-2-

5 胺;

(±)-N-[1-(2-胺基-3-甲基丁基)-4-六氫吡啶基]-6-甲基-1-[(6-甲基-2-吡啶基)甲基]-1H-苯并咪唑-2-胺;

(±)-N-[1-(2-胺丙基)-4-六氫吡啶基]-1-[(3,5,6-三甲基吡啶基)甲基]-1H-苯并咪唑-2-胺四鹽酸鹽三水合物;

10 (±)-N-[1-(2-胺基-3-甲基丁基)-4-六氫吡啶基]-1-[(3,5,6-三甲基吡啶基)甲基]-1H-苯并咪唑-2-胺;

N-[1-(2-胺乙基)-4-六氫吡啶基]-1-[[3-(2-氯乙氧基)-6-甲基-2-吡啶基]甲基]-1H-苯并咪唑-2-胺三鹽鹽酸二水合物;

15 (±)-N-[1-(2-胺基-3-甲基丁基)-4-六氫吡啶基]-1-[(3-胺基-2-吡啶基)甲基]-1H-苯并咪唑-2-胺四鹽酸鹽三水合物;
其前藥、N-氧化物、加成鹽、四級胺、金屬錯化物及立體化學異構物。

最佳者為:

20 Z-[[2-[[1-(2-胺乙基)-4-六氫吡啶基]胺基]-4-甲基-1H-苯并咪唑-1-基]甲基]-6-甲基-3-吡啶醇四鹽酸鹽;

(±)-2-[[2-[[1-(2-胺基-3-甲基丁基)-4-六氫吡啶基]胺基]-7-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基]甲基]-6-甲基-3-吡啶醇;

五、發明說明 (28)

2-[[2-[[1-(2-胺乙基)-4-六氫吡啶基]胺基]-6-氯-4-甲基-1H-苯并咪唑-1-基]甲基]-6-甲基-3-吡啶醇四鹽酸鹽 2-丙酸鹽(1:1)；

(±)-2-[[2-[[1-(2-胺基-3-甲基丁基)-4-六氫吡啶基]胺基]-4-甲基-1H-苯并咪唑-1-基]甲基]-6-甲基-3-吡啶醇；

(±)-2-[[2-[[1-(2-胺丙基)-4-六氫吡啶基]胺基]-4-甲基-1H-苯并咪唑-1-基]甲基]-6-甲基-3-吡啶醇四鹽酸鹽三水合物；

2-[[2-[[1-(2-胺乙基)-4-六氫吡啶基]胺基]-7-甲基-1H-苯并咪唑-1-基]甲基]-6-甲基-3-吡啶醇四鹽酸鹽二水合物；

2-[[2-[[1-(2-胺乙基)-4-六氫吡啶基]胺基]-6-溴-4-甲基-1H-苯并咪唑-1-基]甲基]-6-甲基-3-吡啶醇四鹽酸鹽；

2-[[2-[[1-(2-胺乙基)-4-六氫吡啶基]胺基]-1H-苯并咪唑-1-基]甲基]-6-甲基-3-吡啶醇四鹽酸鹽單水合物；

(±)-2-[[2-[[1-(2-胺基-3-甲基丁基)-4-六氫吡啶基]胺基]-1H-苯并咪唑-1-基]甲基]-6-甲基-3-吡啶醇；及

(±)-N-[1-(2-胺基-3-甲基丁基)-4-六氫吡啶基]-4-甲基-1-[(6-甲基-2-吡啶基) 甲基]-1H-苯并咪唑-2-胺，

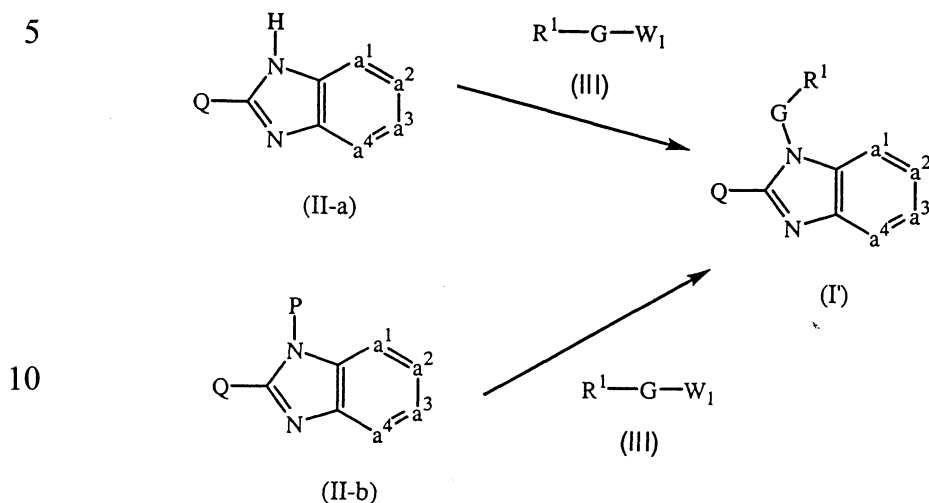
其前藥、N-氧化物、加成鹽、四級胺、金屬錯化物及立體化學異構物。

通常，式(I')化合物之製法為由式(II-a)或(II-b)中間物，其中 P 代表保護基團，如，例如：C₁₋₄ 烷氧羰基，或彼等述於“Protective Groups in Organic Synthesis” by T. Greene and P. Wuyts (John Wiley & Sons Inc., 1991)第 7 章之保護基團，

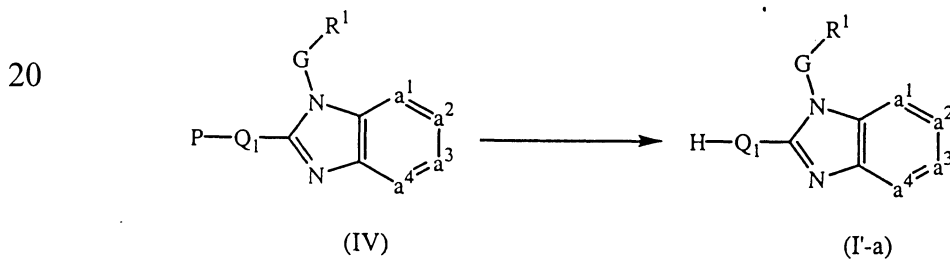
五、發明說明 (29)

與式(III)中間物，其中 W_1 為合適之脫離基，如：鹵原子，例如：氯、溴，於合適鹼（如，例如：氫化鈉、碳酸二鈉）之存在下反應。該反應可在反應惰性溶劑中進行，如：N，N-二甲基甲醯胺。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)



式(I')化合物中，Q 之定義中， R^2 或至少一個 R^6 取代基為氫，該 Q 由 H- Q_1 代表，且該化合物由式(I'-a)代表，其製法為脫除式(IV)中間物之保護，其中 P 代表保護基，例如：
 15 C_{1-4} 烷氧羰基、苄基、或彼等述於“Protective Groups in Organic Synthesis” by Greene and P. Wuyts (John Wiley & Sons. Inc. 1991)之第 7 章中之保護基團。



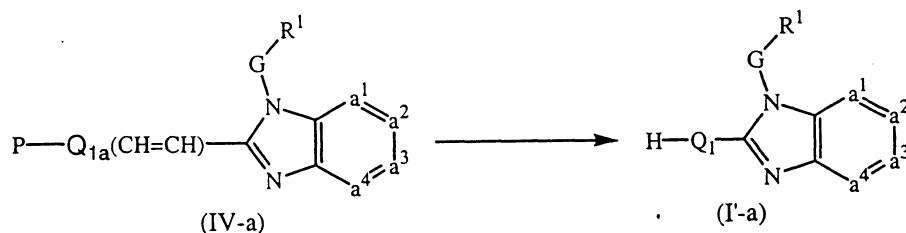
當 P 代表例如： C_{1-4} 烷氧羰基時，該脫除保護之反應之

五、發明說明 (30)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

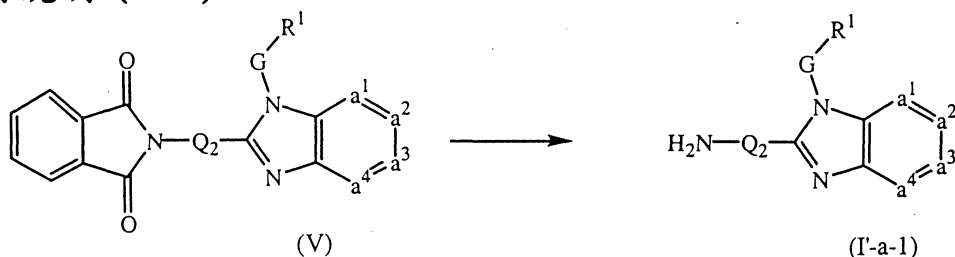
進行法可為例如：於合適酸之存在下，如：氫溴酸、鹽酸、硫酸、乙酸或三氟乙酸或該酸類之混合物，進行酸水解法，或於合適鹼之存在下，如，例如：氫氧化鉀，進行鹼水解法，其係於合適溶劑中進行，如：水、醇、水-醇之混合物、二氯甲烷。合適醇類為甲醇、乙醇、2-丙醇、1-丁醇，等等。為了加快反應速率，宜加熱反應混合物，特定言之達回流溫度。或者，當 P 代表例如：苄基時，脫除保護之反應可在氫及適當觸媒之存在下，於反應惰性溶劑中，進行催化性氫化反應。上述反應中之合適觸媒為例如：Pt/C，Pd/C，等等。適合該反應之惰性溶劑為例如：醇類、例如：甲醇、乙醇、2-丙醇，等等，酯類，例如：乙酸乙酯，等等，酸類，例如：乙酸，等等。

上述催化性氫化反應亦可用於製備式(I'-a)化合物，其係脫除保護，還原式(IV)中間物，其中 Q₁ 包括不飽和鍵，該 Q₁ 由 Q_{1a}(CH=CH)代表，且該中間物由式(IV-a)代表



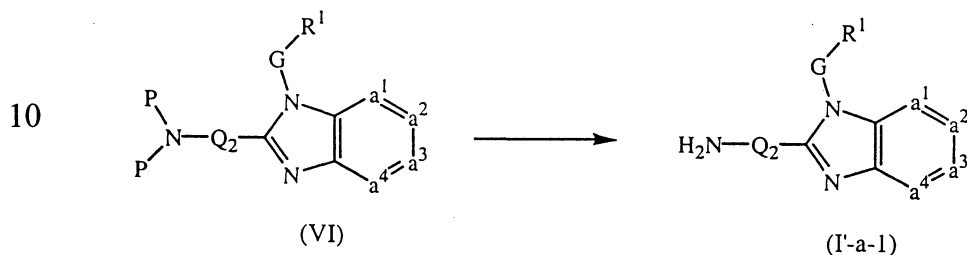
式(I')化合物中，Q 之定義中，二個 R⁶ 取代基均為氫，或 R² 與 R⁴ 均為氫，該 Q 由 H₂N-Q 代表，且該化合物由式(I'-a-1)代表，其亦可由式(v)中間物脫除保護基製成。

五、發明說明 (31)

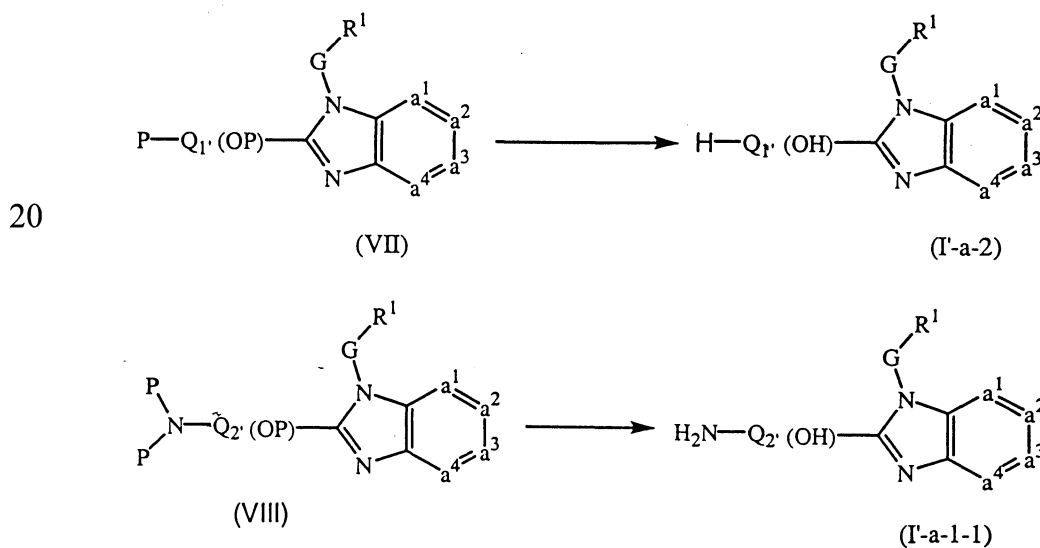


該脫除保護反應可於合適鹼之存在下，如，例如：胼，
5 或於合適酸之存在下，如：鹽酸，等等，於合適溶劑中進行，如：醇、乙酸，等等。

式(I'-a-1)化合物亦可根據式(I'-a)化合物之製法，由式(VI)中間物脫除保護製得。



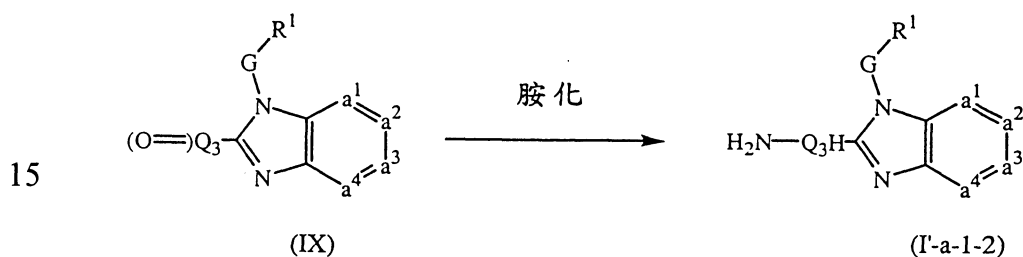
式(I'-a)或(I'-a-1)化合物中，Q₁ 或 Q₂ 包括羥基取代基，
該 Q₁ 或 Q₂ 由 Q₁'(OH)或 Q₂'(OH)代表，且該化合物由式(I'-a-
15 2)或(I'-a-1-1)代表，其可由式(VII)或(VIII)中間物依上述製備式(I'-a)化合物之方法脫除保護製得。



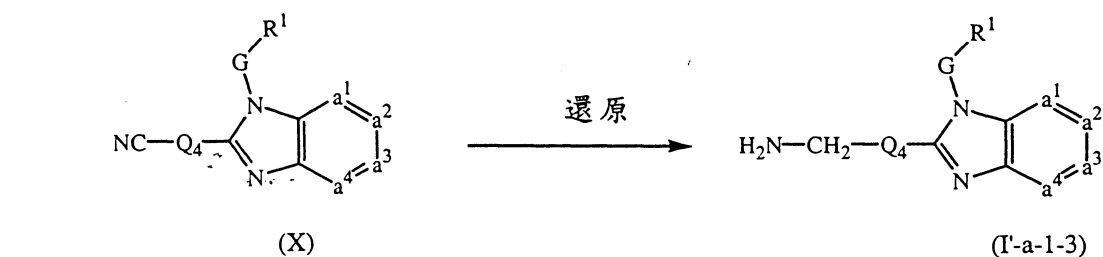
五、發明說明 (32)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

式(I')化合物中，Q之定義中，二個R⁶均為氫，或R²與R⁴均為氫，且與帶著R⁶或R²及R⁴取代基之氮相鄰之碳含有至少一個氫，該Q由H₂N-Q₃H代表，且該化合物由式(I'-a-1-2)代表，其製法亦可由式(IX)中間物，於合適胺化試劑之存在下，如，例如：氨、羥胺、或苺胺，及於合適還原劑，例如，氫，及適當觸媒之存在下進行還原性胺化反應。適合上述反應之觸媒為例如：Pd/C、Pt/C、Rh/Al₂O₃，等等，可視需要於觸媒毒藥如：噻吩溶液之存在下進行。適合上述反應之惰性溶劑為例如：醇類，例如：甲醇、乙醇、2-丙醇，等等。

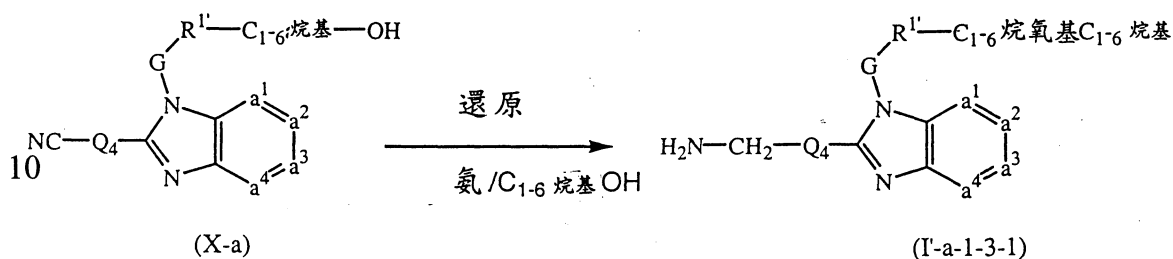


式(I')化合物，其中Q包括-CH₂NH₂部份，該Q由H₂N-CH₂-Q₄代表，且該化合物由式(I'-a-1-3)代表，其可由還原式(X)中間物製得。

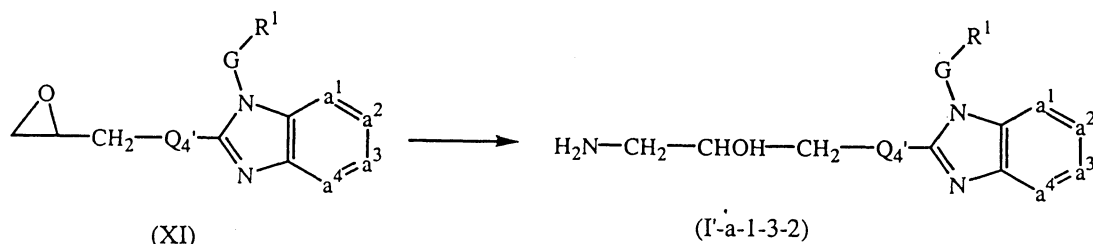


五、發明說明 (33)

該還原反應可使用合適還原劑如：氫化鋰鋁，或氫，可視需要於合適觸媒如：阮來鎳之存在下進行。適合上述反應之溶劑為例如：四氫呋喃，或氫之醇溶液。合適醇類為甲醇、乙醇、2-丙醇，等等。亦可採用含氫之醇溶液進行該還原反應來製備式(I'-a-1-3)化合物，其中 R^1 為經 C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷基取代，該 R^1 由 $R^{1'}$ - C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷基代表，且該化合物由式(I'-a-1-3-1)代表，以式(x-a)中間物為起始物。

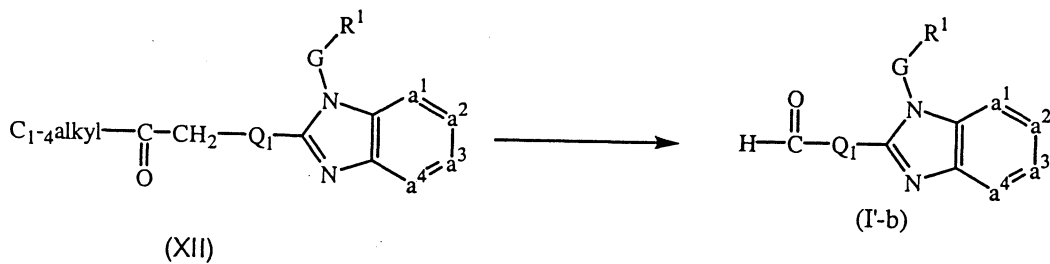


(I')化合物，式中 Q 包括 $-\text{CH}_2-\text{CHOH}-\text{CH}_2-\text{NH}_2$ 部份，該 Q 由 $\text{H}_2\text{N}-\text{CH}_2-\text{CHOH}-\text{CH}_2-\text{Q}_4'$ 代表，且該化合物由式(I'-a-1-3-2)代表，其製法可由式(XI)中間物與氫，於合適之反應惰性溶劑中（如，例如：醇類，例如：甲醇）反應。



式(I')化合物中，Q 之定義中， R^2 或一個 R^6 取代基為甲醯基，該 Q 由 $\text{H}-\text{C}(=\text{O})-\text{Q}_1$ 代表，且該化合物由式(I'-b)代表，其製法可由式(XII)中間物與甲酸、甲醯胺及氫反應。

五、發明說明 (34)

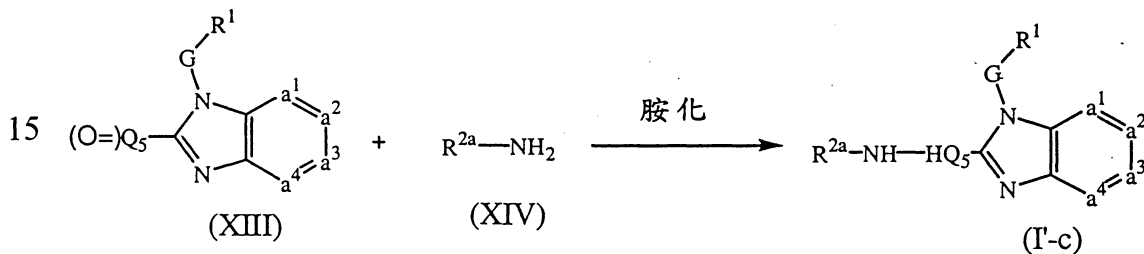


(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

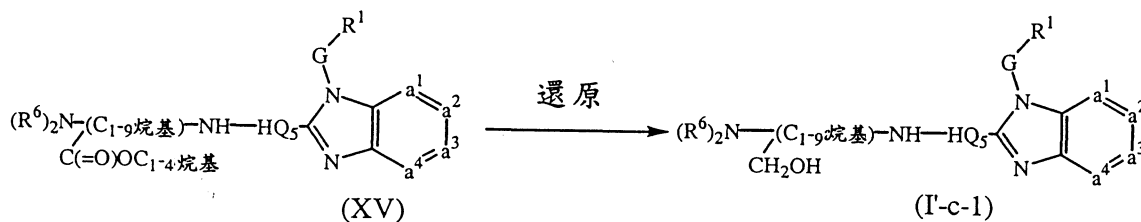
訂

- 5 式(I')化合物中，Q之定義中，R²不為氫，該R²由R^{2a}代表，R⁴為氫，且與帶著R²及R⁴取代基之氮原子相鄰之碳原子亦帶有至少一個氮原子，該Q由R^{2a}-NH-HQ₅代表，且該化合物由式(I'-C)代表，其製法為由式(XIII)中間物與式(XIV)中間物於合適還原劑（如氫）及合適觸媒如：Pd/C、Pt/C，等
- 10 等之存在下進行還原性胺化反應製得。適合上述反應之反應惰性溶劑為例如：醇類，例如：甲醇、乙醇、2-丙醇，等等。



- 式(I' I'-C)化合物中，R^{2a}代表經N(R⁶)₂及羥基取代之C₁₋₁₀烷基，且帶著羥基之碳原子亦帶著二個氫原子，該R^{2a}由
- 20 [(C_{1-a} 烷基)CH₂OH]-N(R⁶)₂代表，且該化合物由式(I'-C-1)代表，其製法為由式(XV)中間物，於合適還原劑如：氫化鋰鋁之存在下，於合適之反應惰性溶劑中，如：四氫呋喃，進行還原反應製得。

五、發明說明 (35)



(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

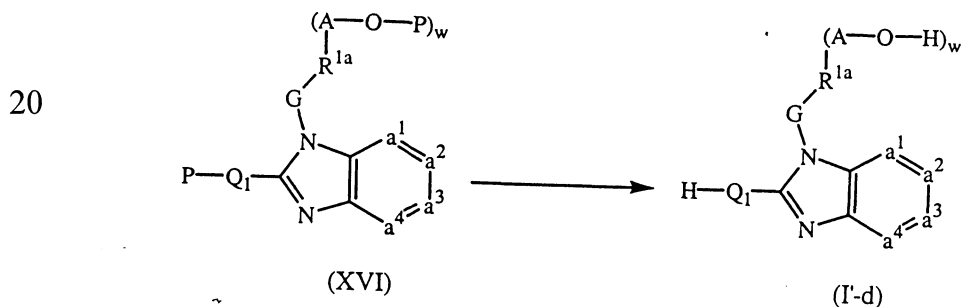
裝

訂

線

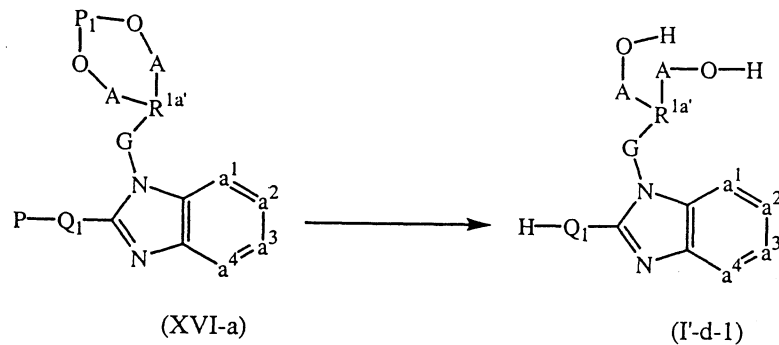
- 5 式(I')化合物中，Q 之定義中，R² 或一個 R⁶ 取代基為氫，該 Q 由 H-Q₁ 代表，且其中 R¹ 為經 1 個或多個選自：羥基、羥基 C₁₋₆ 烷基、或 HO(-CH₂-CH₂-O)_n 之取代基取代之單環系雜環，該取代基由式 A-OH 代表，該 R¹ 由 R^{1a}-(A-OH)_w 代表，_w 為 R^{1a} 上取代基數目，由 1 至 4，且該化合物由式(I'-d)
- 10 代表，其製法為以合適酸：如鹽酸，等等，視需要於合適溶劑之存在下，如：醇，脫除式(XVI)中間物之保護。合適醇類為甲醇、乙醇、2-丙醇，等等。

- 或者，一個保護基團亦可保護 R^{1a} 上一個以上取代基，該保護基由 P₁ 代表，如式(XVI-a)所代表。保護 R^{1a} 之取代基
- 15 的二種方式，亦即分開（如：式(XVI)）或組合（如式(XVI-a)）之保護基，亦可在相同中間物中組合，如式(XVI-b)所代表。

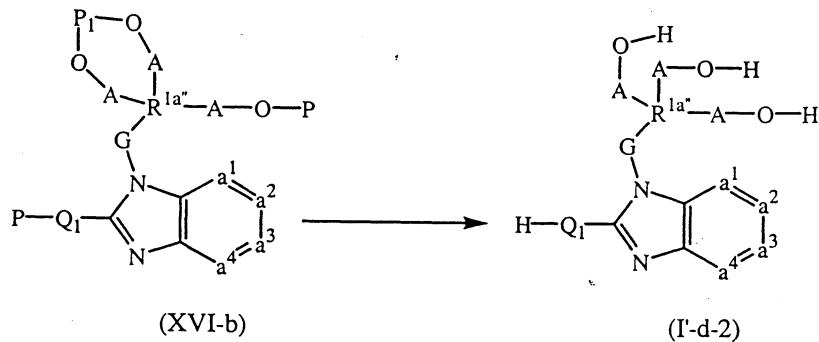


五、發明說明 (36)

5

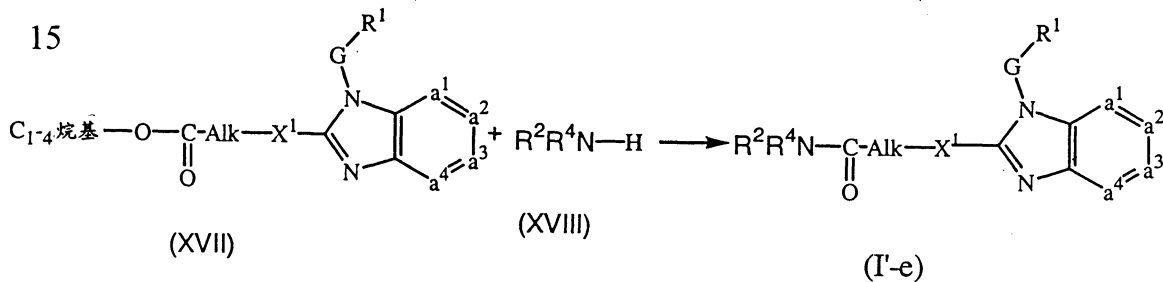


10



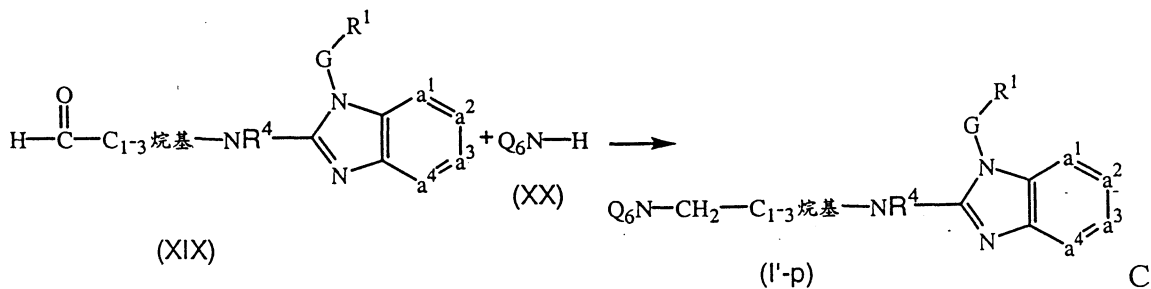
式(I')化合物，式中 Q 為式(b-2)基團，該化合物由式(I'-e)代表，其製法可由式(XVII)中間物與式(XVIII)中間物於氰化鈉及合適之反應惰性溶劑如：醇類，例如：甲醇，等等之存在下反應。

15



式(I')化合物，式中 Q 之定義中，X² 為 C₂₋₄ 烷基-NR⁴，該 Q 由 Q₆N-CH₂-C₁₋₃ 烷基-NR⁴ 代表，且該化合物由式(I'-p)代表，其製法可由式(XIX)中間物與式(XX)中間物，於鈦酸異丙酯(IV)及合適還原劑(如：NaBH₃CN)之存在下，及合適之反應惰性溶劑(如：二氯甲烷或醇類，例如：乙醇)之存在下反應。

五、發明說明 (37)



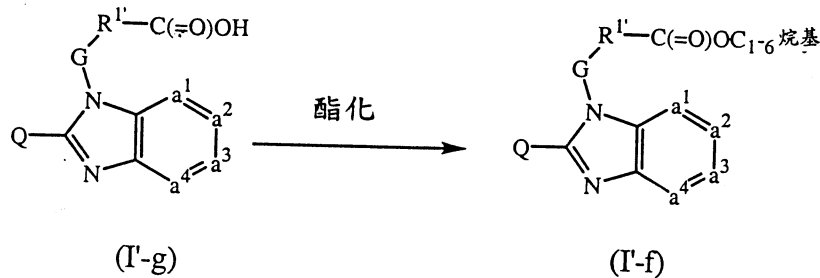
5

式(I')化合物可依相關技藝已知之官能基轉形反應相互轉化，包括彼等下文說明之反應。

式(I')化合物可依相關技藝已知用於轉化三價氮形成 N-氧化物型之方法，轉化成相應之 N-氧化物型。該 N-氧化反應之一般進行方式為由式(I')起始物與適當有機或無機過氧化物反應。適當無機過氧化物包括例如：過氧化氫，鹼金屬或鹼土金屬過氧化物，例如：過氧化鈉，過氧化鉀；適當有機過氧化物可包括過氧酸如，例如：苯羰基過氧酸，或鹵素取代之苯羰基過氧酸，例如：3-氯苯羰基過氧酸、過氧烷酸，例如：過氧乙酸，烷基氫過氧化物，例如：第三丁基氫過氧化物。合適溶劑例如：水、低碳數醇類，例如：乙醇，等等，烴類，例如：甲苯，酮類，例如：2-丁酮，鹵化烴類，例如：二氯甲烷，及此等溶劑之混合物。

式(I')化合物中，式中 R^1 為經 C_{1-6} 烷氧羰基取代之單環系雜環，該 R^1 由 $\text{R}^{1'}-\text{C}(=\text{O})\text{OC}_{1-6}$ 烷基代表，且該化合物由式(I'-f)代表，其製法為由式(I'-g)化合物於合適醇類之存在下，例如：甲醇、乙醇、丙醇、丁醇、戊醇、己醇，等等，及於合適酸之存在下，如：鹽酸，等等之存在下進行酯化反應製得。

五、發明說明 (38)



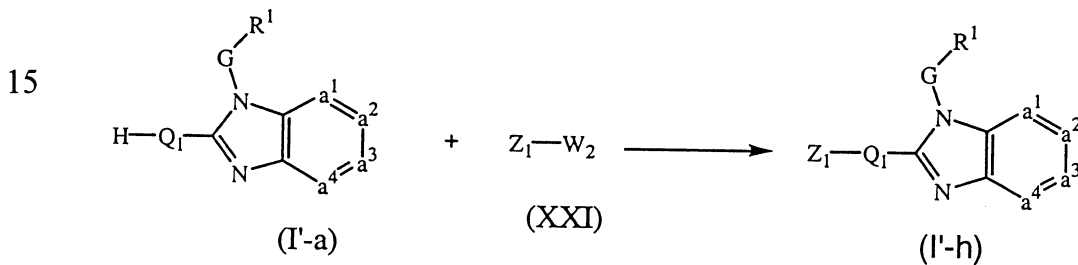
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

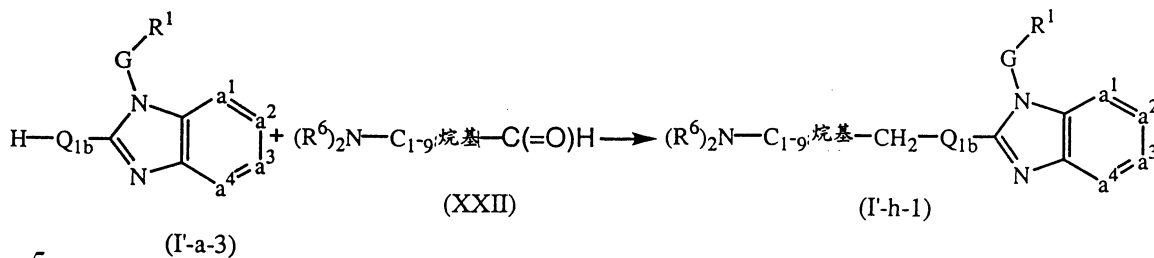
線

式(I'-a)化合物可轉化成式(I')化合物，式中，Q 之定義中，R² 或至少一個 R⁶ 取代基不為氫，該 R² 或 R⁶ 由 Z₁ 代表，該 Q 由 Z₁-Q₁ 代表，且該化合物由式(I'-h)代表，其製法係與式(XX1)試劑，其中 W₂ 為合適脫離基如：鹵原子，例如：溴，或 4-甲基苯磺酸根，於合適鹼之存在下，如，例如：碳酸二鈉、碳酸二鉀、氫氧化鈉、等等，於反應惰性溶劑中，例如：3-甲基-2-丁酮，乙腈，N，N-二甲基甲醯胺中反應。



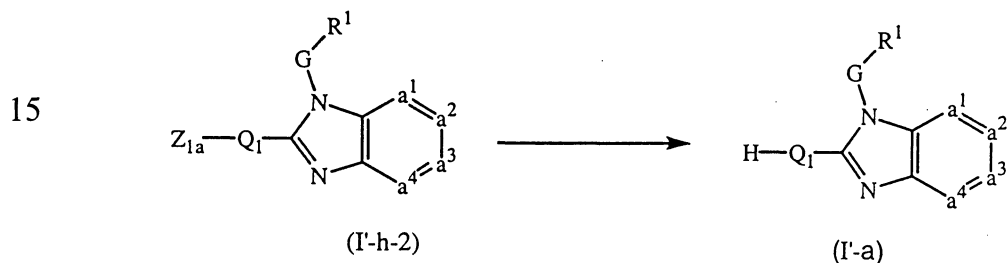
式(I'-h)化合物，式中，Z₁ 之定義中，R² 為經 N(R⁶)₂ 取代之 CH₂-C₁₋₉ 烷基，該化合物由式(I'-h-1)代表，其製法亦可由式(I'-a)化合物，其中 H-Q₁ 之定義中，R² 為氫，該 H-Q₁ 由 H-Q_{1b} 代表，且該化合物由式(I'-a-3)代表，與式(XXII)中間物，於合適還原劑之存在下，如：氰基氫硼化鈉，於合適之反應惰性溶劑中如：醇類中反應。

五、發明說明 (39)

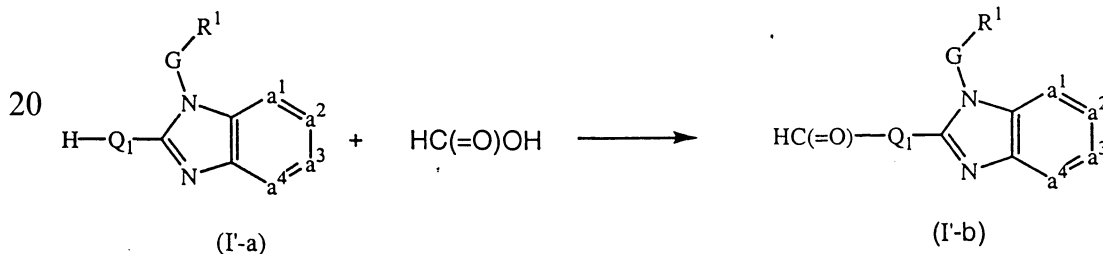


(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

式(I'-h)化合物中，Z₁ 包括甲醯基、C₁₋₆ 烷羰基或 C₁₋₆ 烷
 氧羰基，該 Z₁ 由 Z_{1a} 代表，且該化合物由式(I'-h-2)代表，
 可於合適酸之存在下如：氫溴酸、鹽酸、硫酸、乙酸或三氟
 乙酸或該等酸之混合物，進行酸性水解，或於合適鹼之存在
 下如，例如：氫氧化鉀，進行鹼性水解，轉化成式(I'-a)化
 合物，其係於合適溶劑中進行，如：水、醇、水-醇混合
 物、二氯甲烷。合適醇類為甲醇、乙醇、2-丙醇、1-丁醇、
 第二丁醇，等等，為了加快反應速率，宜在加溫下操作。



式(I'-b)化合物可由式(I'-a)化合物與甲酸反應製得。

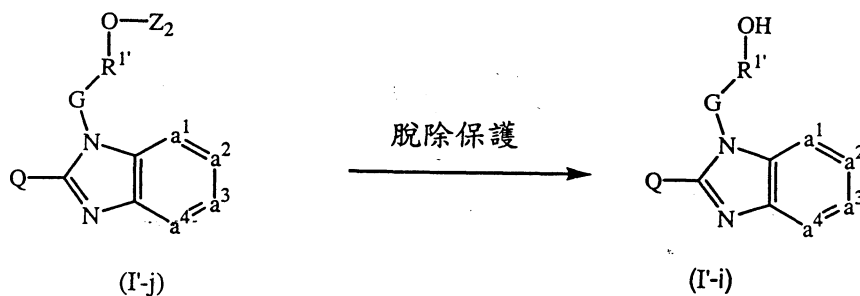


式(I')化合物，式中 R¹ 為經羥基取代之單環系雜環，該
 R¹ 由 HO-R^{1'} 代表，且該化合物由式(I'-i)代表，其製法為由

五、發明說明 (40)

式(I'-j)化合物脫除保護，其中 R^1 為經 C_{1-6} 烷氧基或芳基 C_{1-6} 烷氧基取代之單環系雜環，該 C_{1-6} 烷基或芳基 C_{1-6} 烷基由 Z_2 代表，且該 R^1 由 Z_2-O-R^1 代表。該脫除保護之反應可於反應惰性溶劑中，如，例如：二氯甲烷，於合適之脫除保護試劑

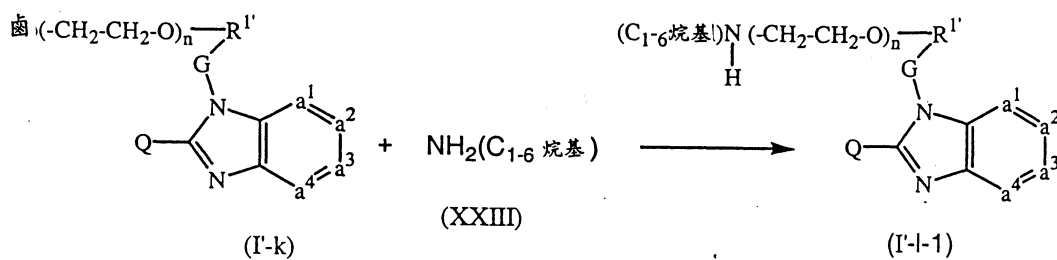
5 之存在下，例如：三溴硼烷之存在下進行。



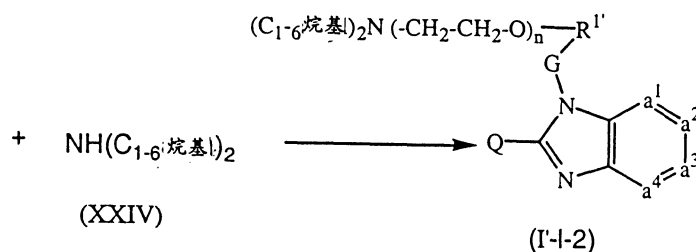
10

式(I')化合物，式中 R^1 為經鹵 $(-CH_2-CH_2-O)_n$ 取代之單環系雜環，該化合物由式(I'-k)代表，其可與式(XXIII)或(XXIV)適當胺，於合適之反應惰性溶劑中，例如：四氫呋喃中反應，轉化成式(I'-1-1)或(I'-1-2)化合物。

15



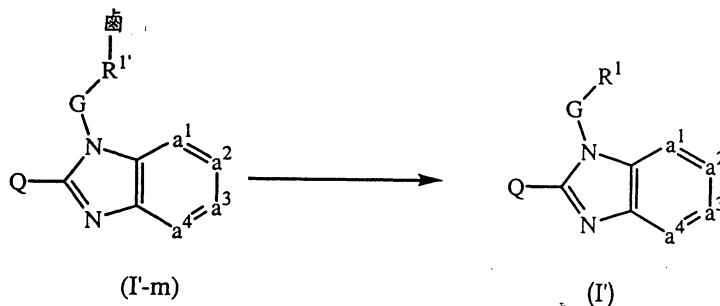
20



五、發明說明 (41)

式(I')化合物，其中 R^1 為經鹵素取代之單環系雜環，該化合物由式(I'-m)代表，其可與 1-丁硫醇，於 Pd/C 及 CaO 之存在下，於合適反應惰性溶劑中，如：四氫呋喃中反應，轉化成式(I')化合物。

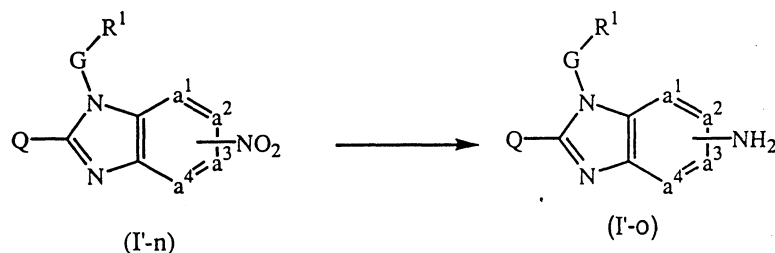
5



10

式(I')化合物，式中式(a-1)、(a-2)、(a-3)、(a-4)或(a-5)基團中氫原子被硝基置換，該化合物由式(I'-n)代表，其可於合適還原劑（如：氫）之存在下，於合適觸媒（如：Pt/C）之存在下，及視需要於合適觸媒毒藥（例如：噻吩溶液）之存在下，還原成式(I'-O)化合物。該反應可於合適之反應惰性

15 溶劑中，如：醇中進行。



20

亦可採用上述製備式(I')化合物之反應來製備(I'')類化合物。

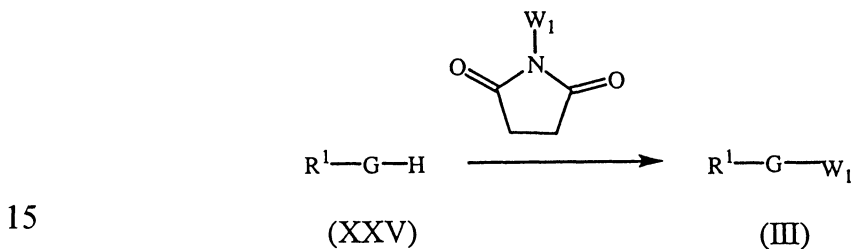
下列章節中，將說明製備上述製法之中間物之數種方法。多種中間物及起始物可自商品取得，或為已知化合物，

五、發明說明 (42)

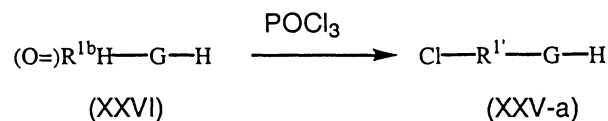
可根據相關技藝一般已知之常用反應方法或類似 EP-A-0,005,318, EP-A-0,099,139, EP-A-0,151,824, EP-A-0,151,826, EP-A-0,232,937, EP-A-0,295,740, EP-A-0,297,661, EP-A-0,539,420, EP-A-0,539,421, US4, 634, 704, US4, 695, 569 之方法製備。

上述及下列製法中，依相關技藝已知之方法操作反應混合物，並單離且若必要時，進一步純化反應產物。

式(III)中間物之製法可由式(XXV)中間物，與合適之脫離基（亦即 W_1 ）引進試劑，例如：1-鹵素-2,5-吡咯啉二酮，於二苯甲醯過氧化物之存在下，於反應惰性溶劑中，例如：四氯甲烷中反應。

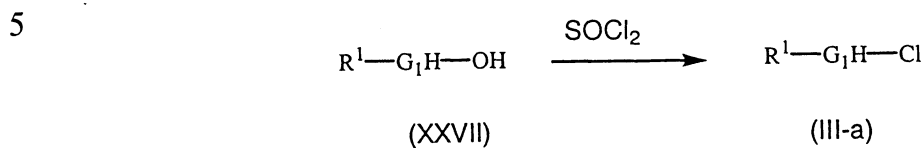


式(XXV)中間物，式中 R^1 為經氯取代之單環系雜環，該 R^1 由 $Cl\text{—}R^1$ 代表，且該中間物由式(XXV-a)代表，其製法可由式(XXV1)中間物，其中 $(O\text{=})R^{1b}H$ 如 R^1 之羰基衍生物之定義，其中與羰基相鄰之一個碳或氮帶有至少一個氫，與磷醯氯反應，式(XXV1)中間物亦可呈其烯醇互變異構型反應。



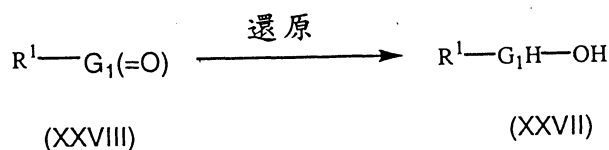
五、發明說明 (43)

式(III)中間物，其中 W_1 為氯，係附接在帶有至少一個氫之碳原子上，該 G 由 G_1H 代表，且該中間物由式(III-a)代表，其製法亦可由式(XXVII)中間物與亞硫醯氯，於反應惰性溶劑（例如：二氯甲烷）中反應。

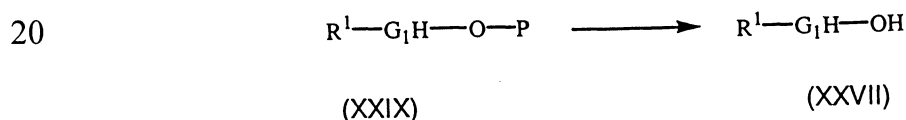


式(XXVII)中間物之製法為由式(XXVIII)中間物於反應惰性溶劑中（例如：醇），於合適還原劑（例如：氫硼化

10 鈉）之存在下還原。



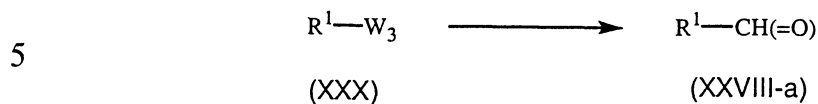
15 或者，式(XXVII)中間物亦可由式(XXIX)中間物，其中 P 為合適保護基團，例如： C_{1-4} 烷羰基，於反應惰性溶劑中（如：醇），於合適鹼之存在下（例如：氫氧化鈉）脫除保護基團製得。



或者，式(XXVIII)中間物，式中 $G_1(=O)$ 為 $CH(=O)$ ，該中間物由式(XXVIII-a)代表，其製法為由式(XXX)中間物，其

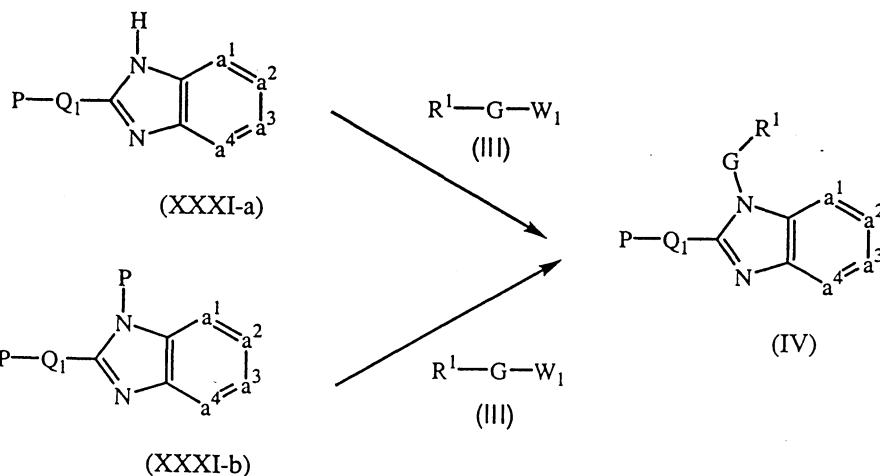
五、發明說明 (44)

中 W_3 為合適脫離基，如：鹵原子，例如：溴，與 N，N-二甲基甲醯胺，於丁基鋰之存在下，於反應惰性溶劑中，例如：四氫呋喃、乙醚或其混合物中反應。



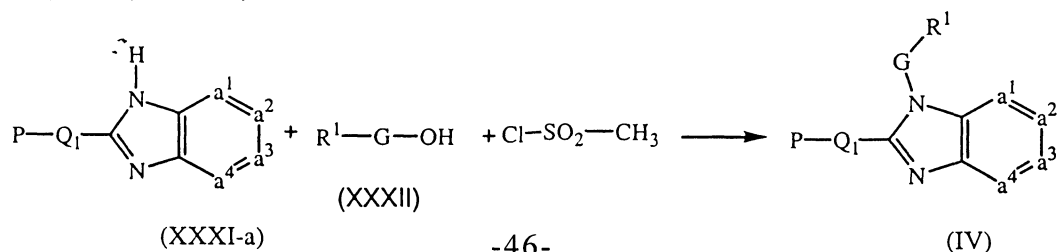
式(IV)中間物之製法為由式(XXXI-a)或(XXXI-b)，其中 P 代表合適之保護基團，如，例如：C₁₋₄ 烷氧羰基，與式(III)中間物，根據式(I')化合物之一般製法所述反應進行。

10



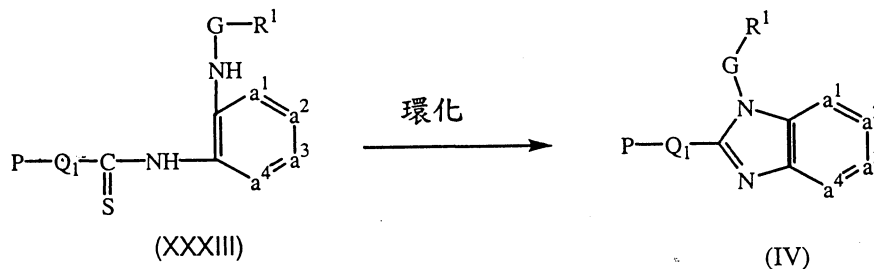
15

式(IV)中間物之製法亦可由式(XXXI-a)中間物與已與甲磺醯氯反應之式(XXXII)中間物，於合適鹼(如：氫化鈉)之存在下，及於合適之反應惰性溶劑之存在下(例如：N，N-二甲基甲醯胺)反應。

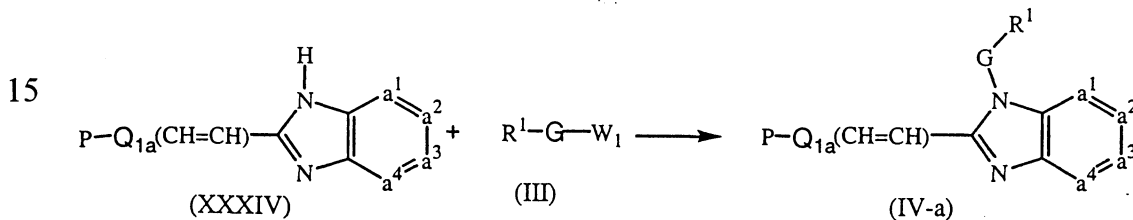


五、發明說明 (45)

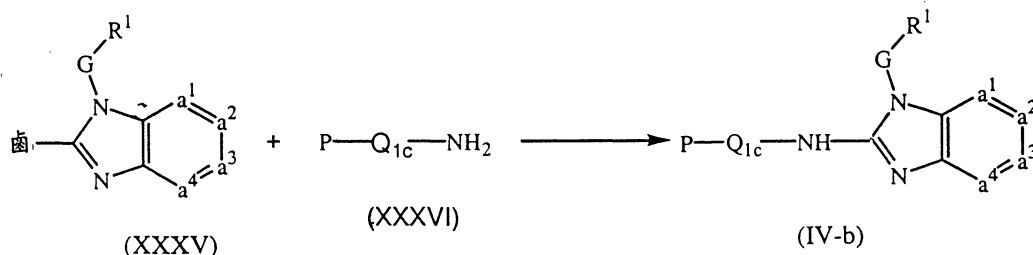
式(IV) 中間物之製法亦可由式(XXXIII)中間物，於反應惰性溶劑中，例如：醇或 N，N-二甲基甲醯胺，於氧化汞及硫之存在下進行環化反應。



10 式(IV)中間物，其中 Q_1 包括不飽和鍵，該 Q_1 由 Q_{1a} ($CH=CH$) 代表，且該中間物由式(IV-a)代表，其製法可由式(XXXIV)中間物與式(III)中間物，於合適鹼之存在下（如：碳酸二鉀）反應。



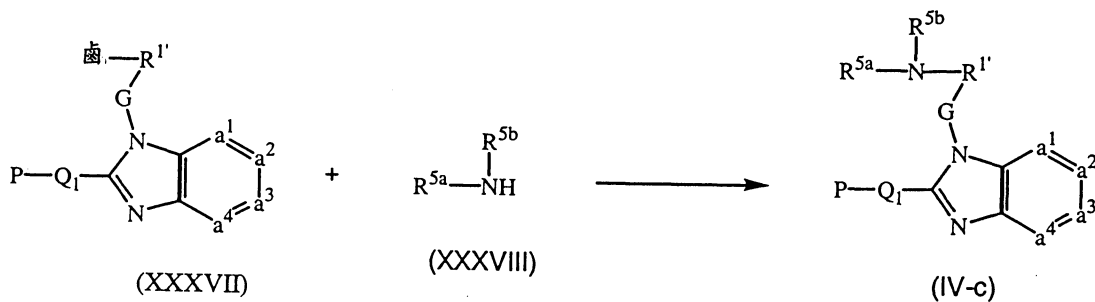
20 式(IV)中間物，式中， Q_1 之定義中，式(b-1)至(b-8)基團中 X^1 或 X^2 部份代表 NH ，該 Q_1 由 $Q_{1c}-NH$ 代表，且該中間物由式(IV-b)代表，其製法亦可由式(XXXV)中間物與式(XXXI)中間物反應。



五、發明說明 (46)

式(IV)中間物，式中 R^1 為經胺基或單-或二 (C_{1-6} 烷基) 胺基取代之單環系雜環，該 R^1 由 $R^{5a}R^{5b}N-R^1$ 代表，其中 R^{5a} 與 R^{5b} 如上述定義，且該中間物由式(IV-c)代表，其製法可由式(XXXVII)中間物與式(XXXVIII)所代表之適當胺，於適當觸媒(例如：鉍)，及 (R) - (+) - 2,2'-雙(二苯膦基)-1,1'-二萘之存在下，於合適之反應惰性溶劑中(例如：四氫呋喃)反應。

10

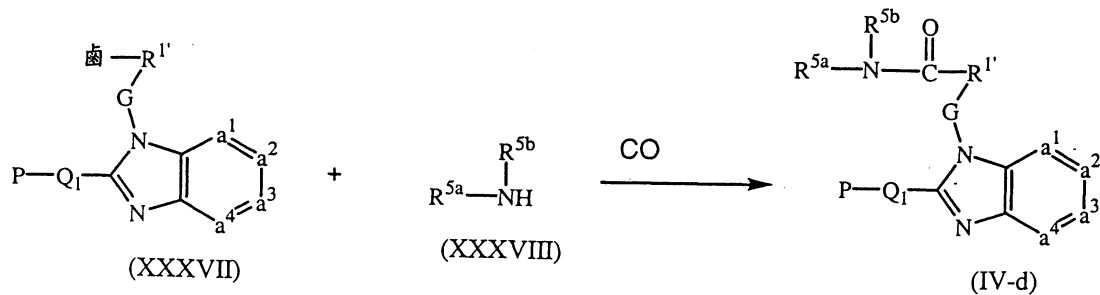


15

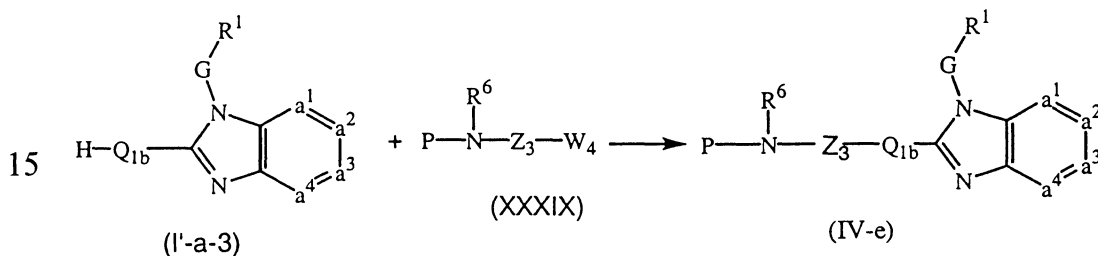
式(IV)中間物，式中 R^1 為經 $C(=O)-NR^{5a}R^{5b}$ 取代之單環系雜環，其中 R^{5a} 與 R^{5b} 如上述定義，該 R^1 由 $R^{5a}R^{5b}N-C(=O)-R^1$ 代表，且該中間物由式(IV-d)代表，其製法可由式(XXXVII)中間物與式(XXXVIII)所代表之適當胺，於一氧化碳蒙氣下，於合適觸媒(例如：乙酸鉍(II))及 1,3-雙(二苯膦基)丙烷之存在下，於合適反應惰性溶劑中，例如：四氫呋喃中反應。

20

五、發明說明 (47)

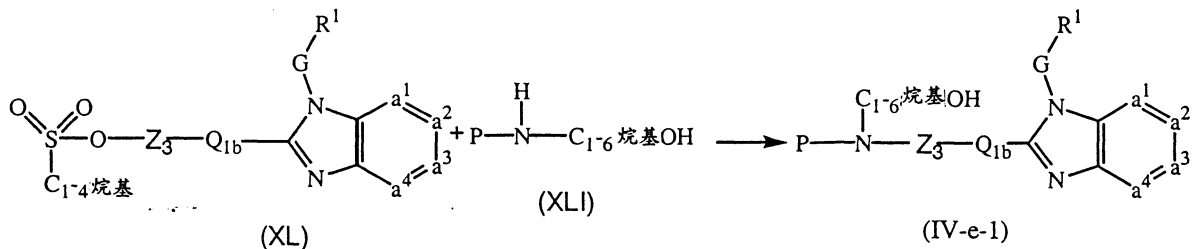


- 5 式(IV)中間物，式中 P-Q₁ 包括經 NR⁶-P 取代之 C₁₋₁₀ 烷基或 C₃₋₇ 環烷基，該 C₁₋₁₀ 烷基或 C₃₋₇ 環烷基由 Z₃ 代表，該 P-Q₁ 由 P-NR⁶-Z₃-Q_{1b} 代表，且該中間物由式(IV-e)代表，其製法可由式(I'-a-3)化合物與式(XXXIX)中間物反應，其中 W₄ 代表合適脫離基，如：對甲苯磺酸根。該反應可於反應惰性溶劑
- 10 (例如：乙腈) 中，於合適鹼之存在下 (例如：碳酸二鉀) 反應。



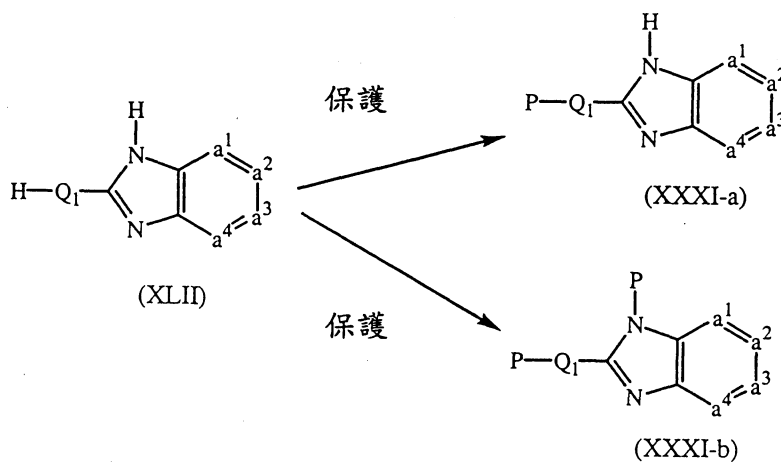
- 式(IV-e)中間物，其中 R⁶ 為羥基 C₁₋₆ 烷基，該中間物由式(IV-e-1)代表，其製法可由式(XL)中間物與式(XL1)中間物，於合適鹼之存在下 (例如：碳酸二鉀) 及於合適溶劑中 (例如：乙腈) 反應。
- 20

五、發明說明 (48)



- 5 式(XXXI-a)或(XXXI-b)中間物之製法可使用合適保護基團，如，例如：C₁₋₄ 烷氧羰基，於反應惰性溶劑中，如：二氯甲烷或醇，例如：甲醇、乙醇、2-丙醇，等等，於合適試劑之存在下(例如：二-C₁₋₄ 烷基二碳酸脂)，可視需要於合適鹼之存在下(例如：乙酸鈉)，保護式(XLII)中間物。

10



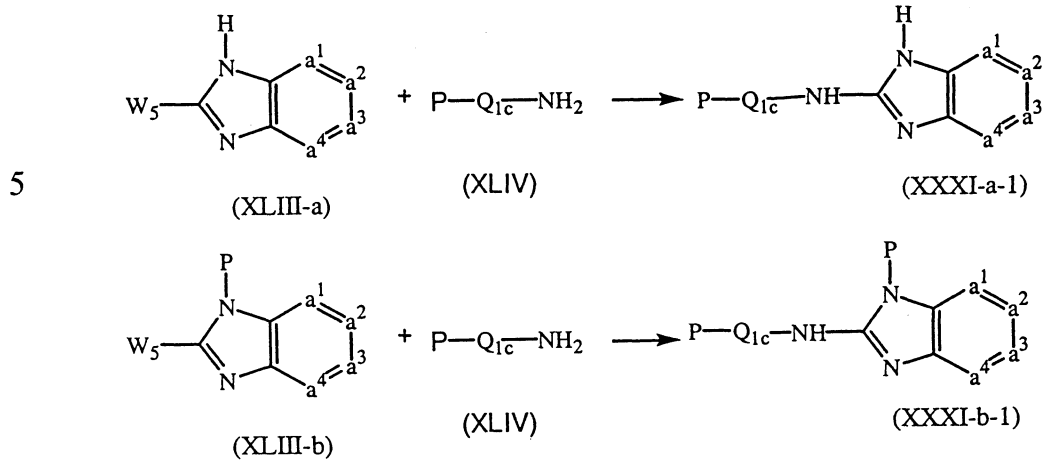
15

- 或者，式(XXXI-a)或(XXXI-b)中間物可與合適酸，如，鹽酸或氫溴酸，等等，或其混合物，於合適溶劑(例如：水)之存在下反應，轉化成式(XLII)中間物。

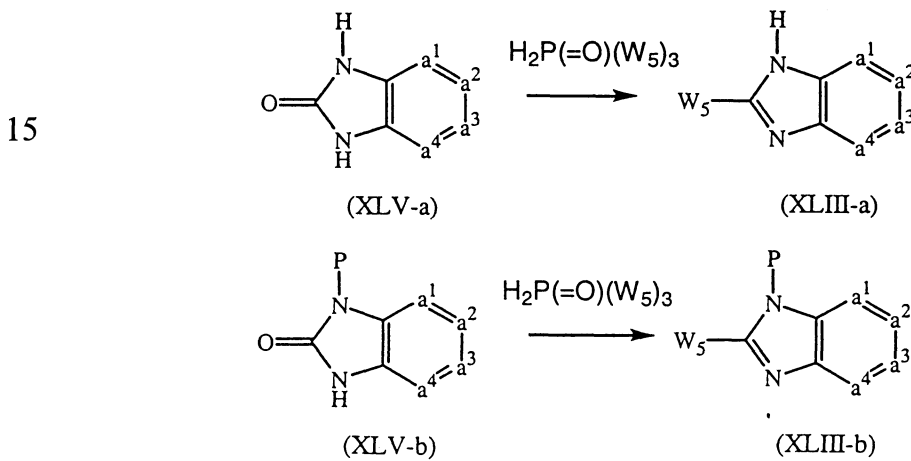
式(XXXI-a)或(XXXI-b)中間物，式中 Q₁ 之定義中，式(b-1)至(b-8)基團中 X¹ 或 X² 部份代表 NH，該 Q₁ 由 Q_{1c}-NH 代表，且該中間物由式(XXX-a-1)或(XXX-b-1)代表，其製法可由式(XLIII-a)或(XLIII-b)中間物，其中 W₅ 代表合適脫離基

五、發明說明 (49)

如，例如：鹵原子，例如：氯，與式(XLIV)中間物反應。

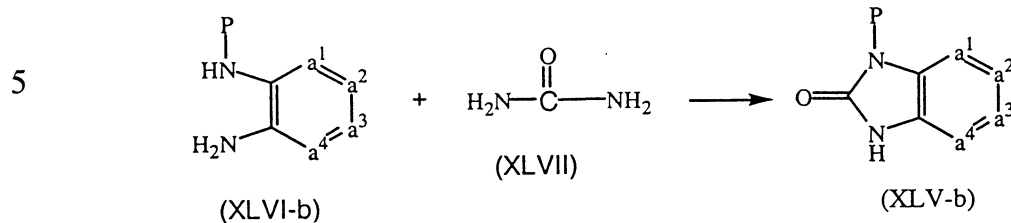
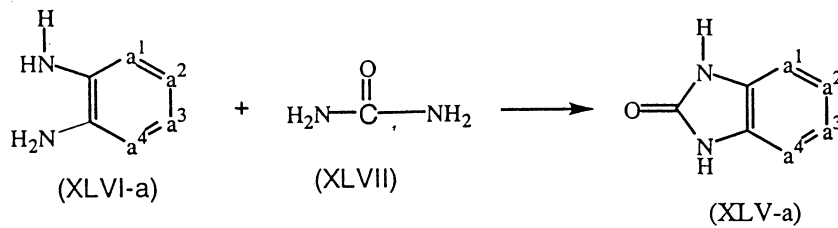


10 (XLIII-a)或(XLIII-b)中間物之製法可由式(XLV-a)或(XLV-b)中間物與 H₂P(=O)(W₅)₃，於合適酸之存在下（例如：鹽酸）反應。



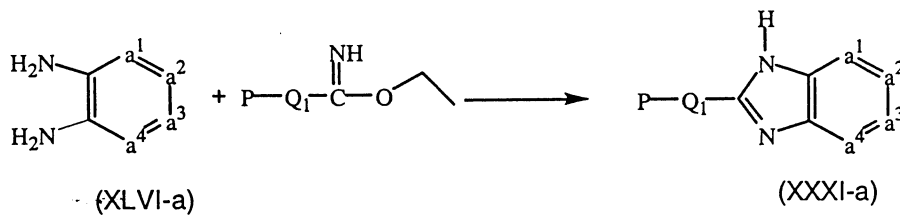
20 式(XLV-a)或(XLV-b)中間物之製法可由式(XLVI-a)或(XLVI-b)中間物與式(XLV11)中間物反應。

五、發明說明 (50)



式(XXXI-a)中間物之製法亦可由式(XLVI-a)中間物與 P-Q₁-C(=NH)-O-CH₂-CH₃ 於反應惰性溶劑中 (如：醇) 反應。

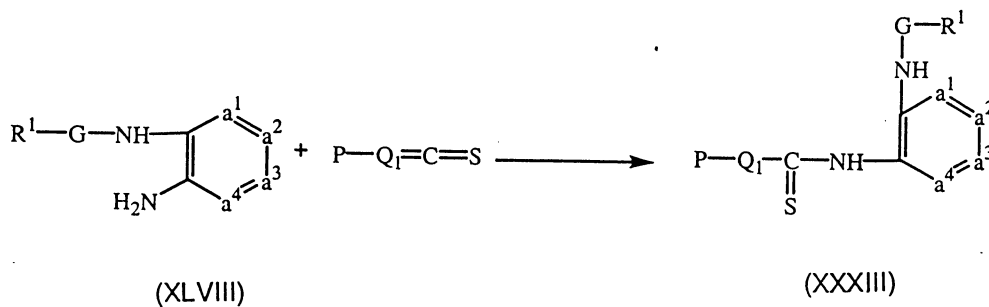
10



15

式(XXXIII)中間物之製法可由式(XLVIII)中間物與式 P-Q₁-C=S 中間物 (其係依 EP 0005318 所述方法合成)，於反應惰性溶劑中 (如：醇，例如：乙醇) 反應。為了提高反應速率，可在加溫下進行反應。

20



式(XLVIII)中間物之製法為由式(IL)中間物於反應惰性

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

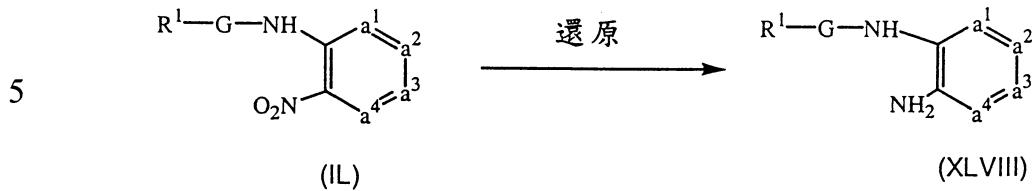
裝

訂

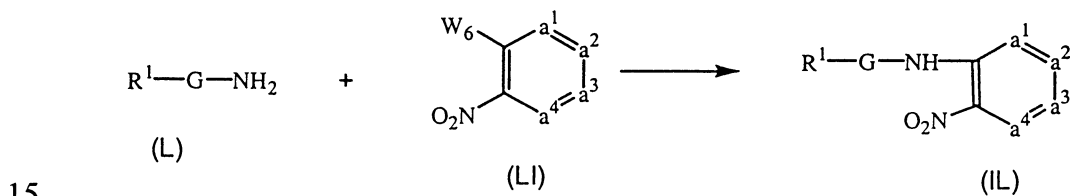
線

五、發明說明 (51)

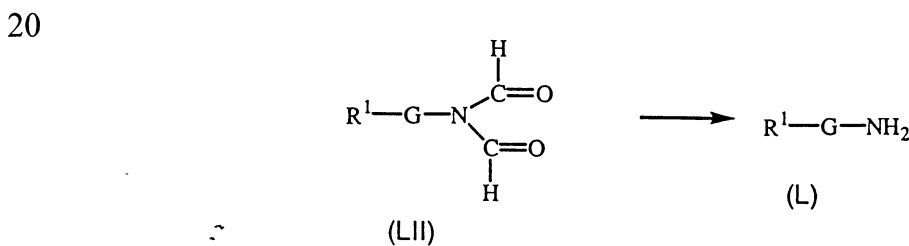
溶劑中 (例如：醇)，於合適還原劑 (例如：氫) 及適當觸媒 (例如：阮來鎳) 之存在下還原。



式(IL)中間物之製法可由式(L)中間物與式(LI)中間物反應，其中 W_6 代表合適脫離基，如：鹵原子，例如：氯。該反應可在反應惰性溶劑中 (例如：乙腈)，於合適鹼之存在下 (例如：碳酸二鉀) 進行。

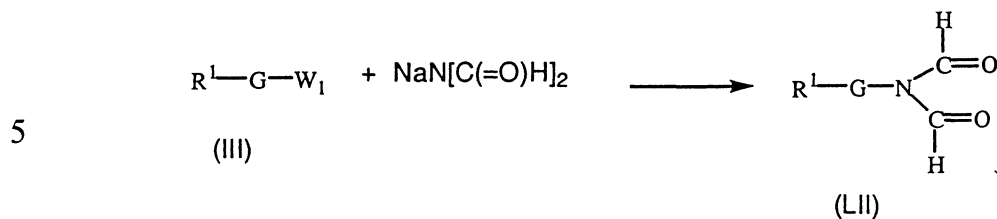


式(L)中間物之製法為由式(LII)中間物與合適酸 (如：鹽酸)，於合適溶劑之存在下 (例如：醇，例如：乙醇) 反應。

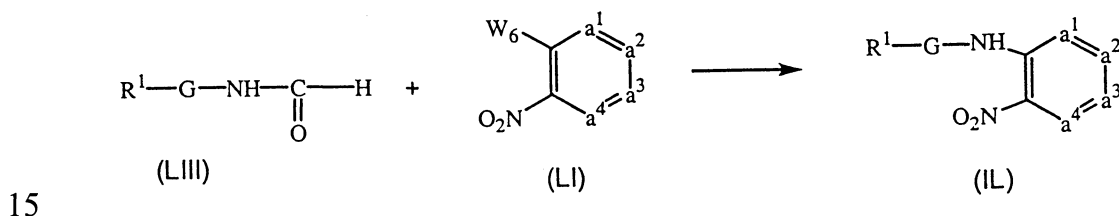


五、發明說明 (52)

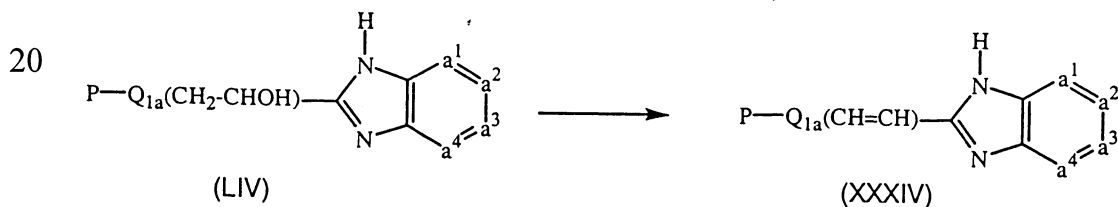
式(LII)中間物可由式(III)中間物與 $\text{NaN}[(\text{C}(=\text{O})\text{H})_2]$ 反應製得。



式(IL)中間物亦可由式(LI)中間物與式(LIII)中間物(J. Org. Chem., 25, p.1138, 1960)，於反應惰性溶劑中（例如：
 10 N，N-二甲基甲醯胺），於適當鹼之存在下（例如：氫化鈉）反應。



式(XXXIV)中間物之製法為由式(LIV)中間物經合適酸（如：硫酸）脫水。

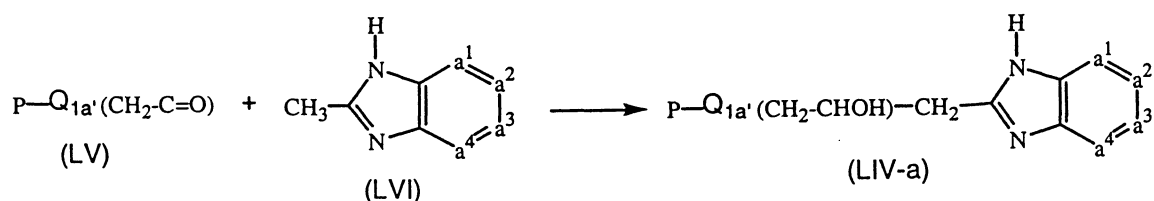


式(LIV)中間物，式中 Q_{1a} 之定義中， X^1 或 X^2 部份為

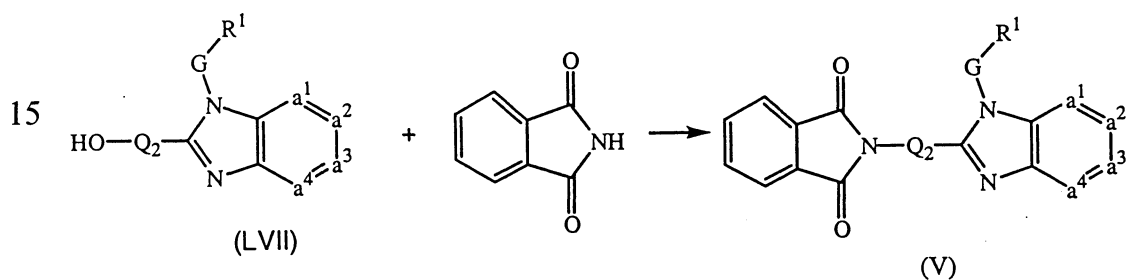
五、發明說明 (53)

CH₂，該 Q_{1a} 由 Q_{1a'} 代表，且該中間物由式 (LIV-a) 代表，其製法可由式 (LV) 羰基部份與式 (LVI) 中間物，於 N，N-二異丙胺及丁基鋰之存在下，於合適之反應惰性溶劑中（例如：四氫呋喃）反應。

5

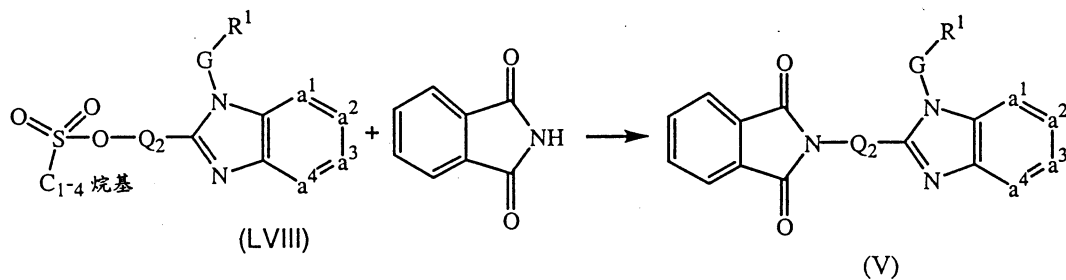


10 式 (V) 中間物之製法可由 (LVII) 中間物與 1H-異吡啶-1,3-(2H)-二酮，於三苯磷及偶氮二羧酸二乙酯之存在下反應。

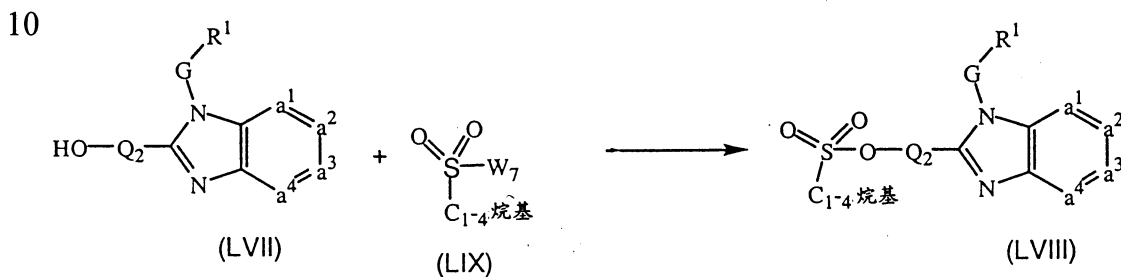


20 式 (V) 中間物之製法可由式 (LVIII) 中間物與 1H-異吡啶 1,3-(2H)-二酮，於合適鹼（如：氫化鈉）及合適溶劑（如：N，N-二甲基甲醯胺）之存在下反應。

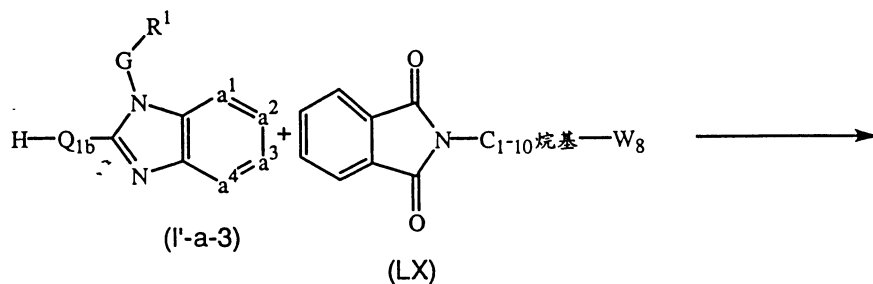
五、發明說明 (54)



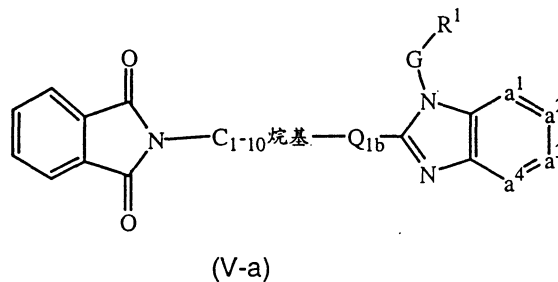
- 5 式(LVIII)中間物之製法可由式(LVII)中間物與式(LIX)中間物，其中 W_7 代表合適脫離基如，鹵原子，例如：氯，於合適鹼之存在下（如：N，N-二乙基乙胺）及合適溶劑中（如：二氯甲烷）反應。



- 15 式 (V) 中間物，式中 Q_2 之定義中， R^2 為 C_{1-10} 烷基，該 Q_2 由 C_{1-10} 烷基- Q_{1b} 代表，且該中間物由式(V-a)代表，其製法可由式(I'-a-3)化合物與式(LX)中間物，其中 W_8 為合適脫離基（如：鹵原子，例如：氯），於合適鹼之存在下（如：碳酸二鉀）及合適溶劑中（如：乙腈）反應。

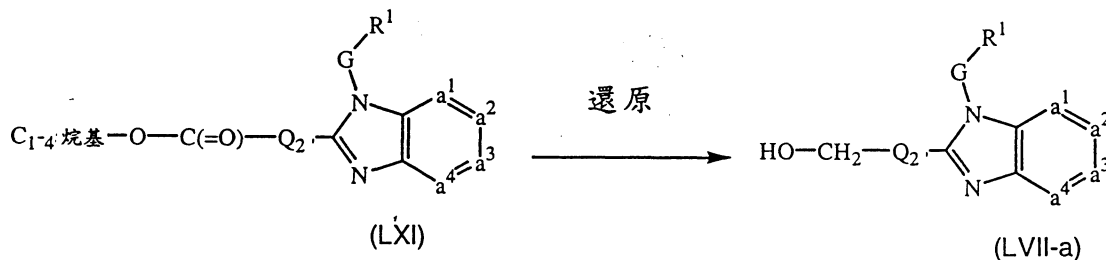


五、發明說明 (55)



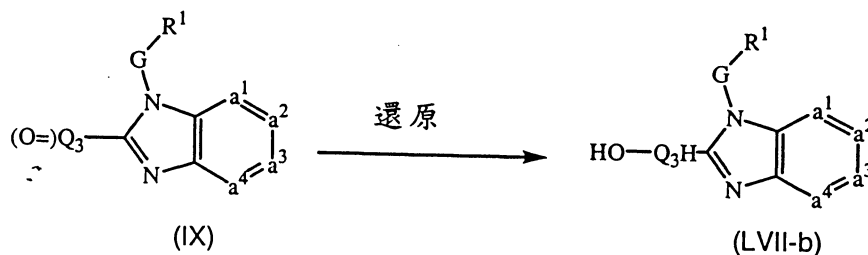
5

式 (LVII) 中間物，式中， Q_2 之定義中，帶有羥基之碳原子亦帶有二個氫原子，該 $HO-Q_2$ 由 $HO-CH_2-Q_2$ 代表，且該中間物由式 (LVII-a) 代表，其製法可由式 (LXI) 中間物，於合適還原劑之存在下（如：氫化鋰鋁），於合適之反應惰性溶劑中（例如：四氫呋喃）還原。



15

式 (LVII) 中間物，式中， Q_2 之定義中，帶有羥基之碳原子亦帶有至少一個氫，該 $HO-Q_2$ 由 $HO-Q_3H$ 代表，且該中間物由式 (LVII-b) 代表，其製法可由式 (IX) 中間物經合適還原劑（例如：氫硼化鈉），於反應惰性溶劑中（例如：醇）還原。

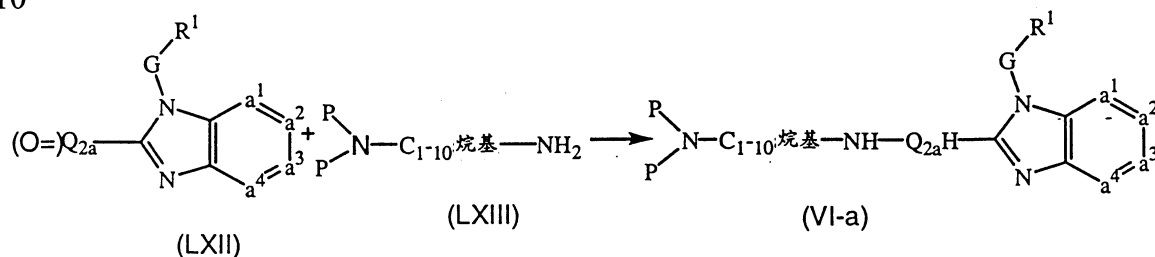


20

五、發明說明 (56)

式 (VI) 中間物，式中 Q_2 之定義中， R^2 為經 $N(P)_2$ 取代之 C_{1-10} 烷基且與帶著 R^2 取代基之碳原子相鄰之氮原子亦帶有至少一個氫原子，該 Q_2 由 $(P)_2-N-C_{1-10}$ 烷基-NH- $Q_{2a}H$ 代表，且該中間物由式(VI-a)代表，其製法可由式(LXII)中間物與式(LXIII)中間物，於合適還原劑(如：氫)及合適觸媒(如：Pt/C、Pt/C，等等)之存在下，及視需要於合適之觸媒毒藥(如：噻吩溶液)之存在下進行還原性胺化反應。適合此反應之溶劑為反應惰性溶劑，如：醇。

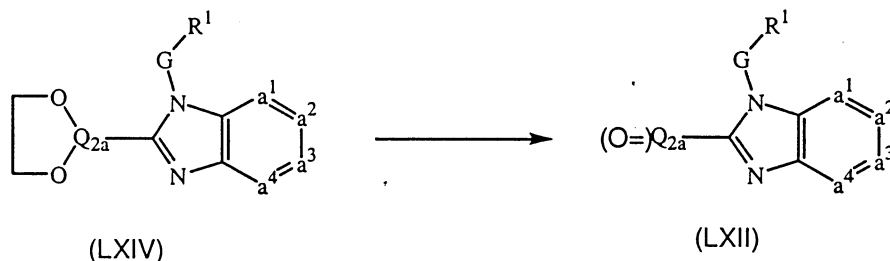
10



15

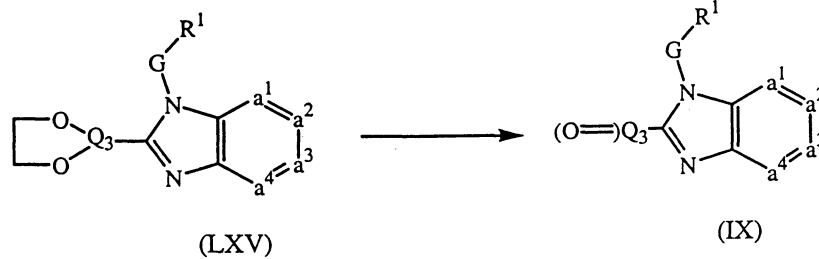
式(LXII)中間物之製法為由式(LXIV)中間物，於合適酸之存在下(如：鹽酸，等等)，於合適溶劑中(例如：水)脫除保護基團。

20



式(IX)中間物可由式(LXV)中間物於合適酸之存在下(如：鹽酸，等等)脫除保護基團製得。

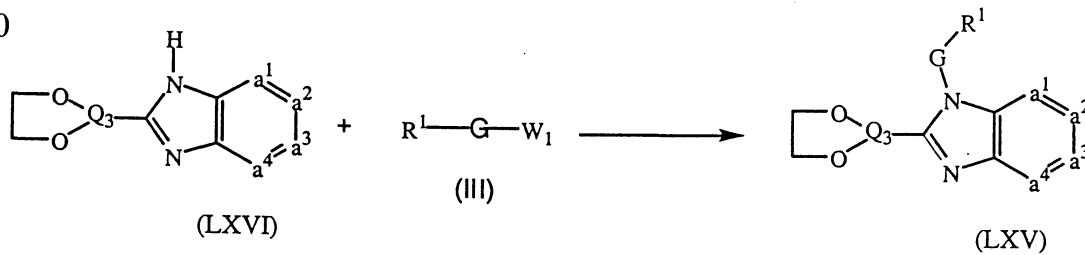
五、發明說明 (57)



5

式(LXV)中間物之製法可由式(LXVI)中間物與式(III)中間物，於合適鹼之存在下（例如：碳酸二鉀），於合適之反應惰性溶劑中（例如：乙腈）反應。

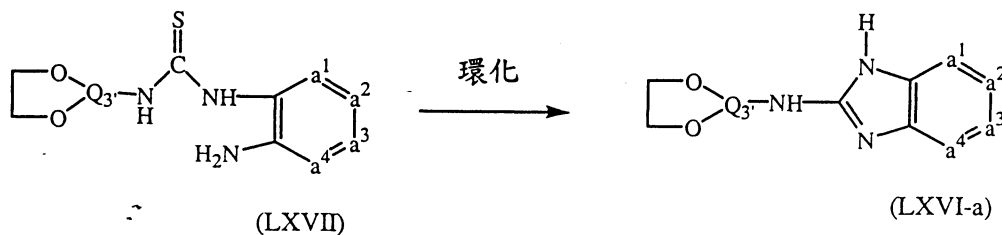
10



15

式(LXVI)中間物，式中，Q₃之定義中，式(b-1)至(b-8)基團之 X¹ 或 X² 部份代表 NH，該 Q₃ 由 Q₃'-NH 代表，且該中間物由式(LXVI-a)代表，其製法可由式(LXVII)中間物於氧化汞及硫之存在下，於合適之反應惰性溶劑中（例如：醇）環化。

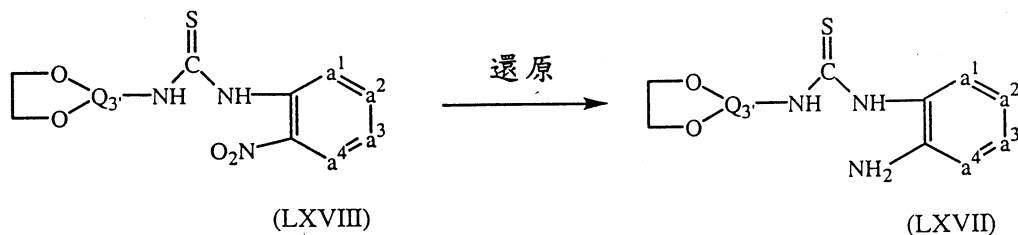
20



五、發明說明 (58)

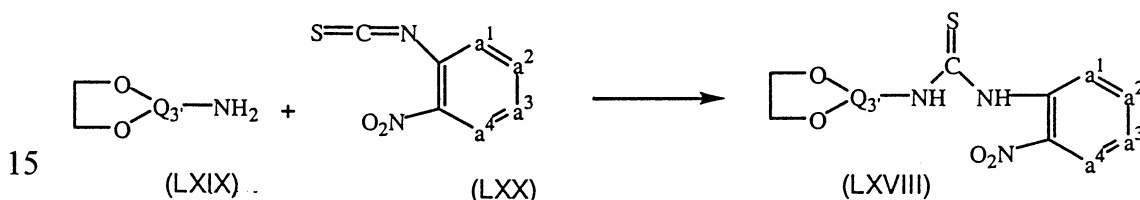
式(LXVII)中間物之製法為由式(LXVIII)中間物於合適還原劑(如：氫)之存在下，及於合適觸媒之存在下(如：Pd/C、Pt/C，等等)，於合適溶劑中(例如：含氮之醇混合物)還原。合適醇為甲醇、乙醇、2-丙醇，等等。

5



10

式(LXVIII)中間物之製法可由式(LXIX)中間物與式(LXX)中間物於合適之反應惰性溶劑中(例如：乙醇)反應。

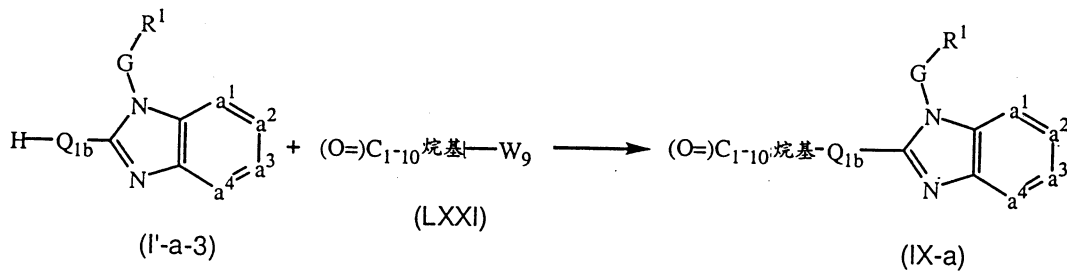


15

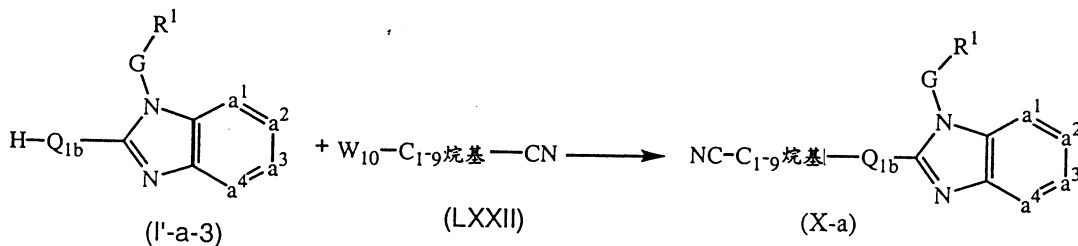
式(IX)中間物，式中， Q_3 之定義中， R^2 包括 C_{1-10} 烷基，該 Q_3 由 C_{1-10} 烷基- Q_{1b} 代表且該中間物由式(IX-a)代表，其製法可由式(I'-a-3)化合物與(LXXI)試劑，其中 $(O=)C_{1-10}$ 烷基代表 C_{1-10} 烷基之羰基衍生物且其中 W_9 為合適脫離基如：鹵原子，例如：溴，於反應惰性溶劑中(例如：乙腈)，於合適鹼之存在下(例如：碳酸二鉀)反應。

20

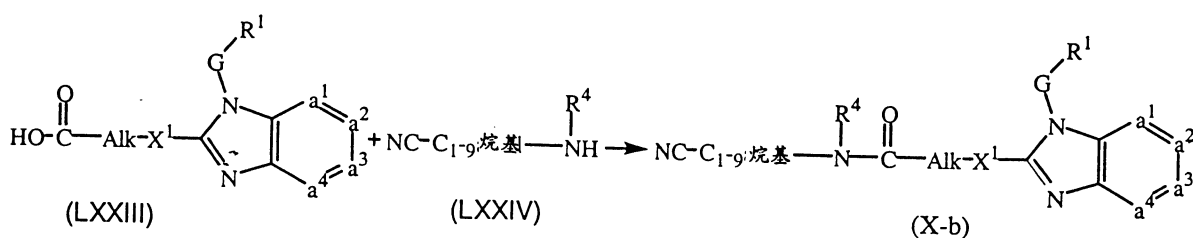
五、發明說明 (59)



- 5 式(X)中間物，式中 Q_4 包括 C_{1-9} 烷基，該 Q_4 由 C_{1-9} 烷基- Q_{1b} 代表，且該中間物由式(X-a)代表，其製法可由式(I'-a-3)化合物與式(LXXII)試劑，其中 W_{10} 代表合適脫離基（如：鹵原子，例如：氯），於反應惰性溶劑中（例如：3-甲基-2-丁酮），於合適鹼（例如：碳酸二鉀、碳酸二鈉，等
- 10 等）之存在下反應。

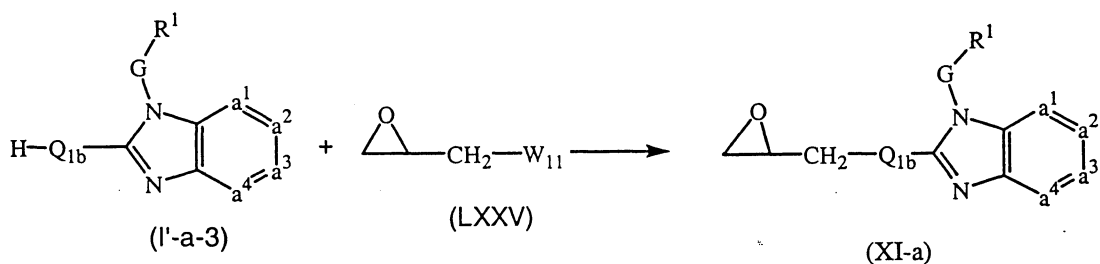


- 15 式(X)中間物，式中 NC-Q_4 代表 $\text{NC}-(\text{C}_{1-9}\text{烷基})(\text{R}^4)\text{N}-\text{C}(=\text{O})-\text{Alk}-\text{X}'$ ，該中間物由式(X-b)代表，其製法可由式(LXXIII)中間物與式(LXXIV)中間物，於二-1H-咪唑-2-基甲酮，合適鹼（如：N，N-二乙基乙胺）及合適溶劑（如：二
- 20 氯甲烷）之存在下反應。



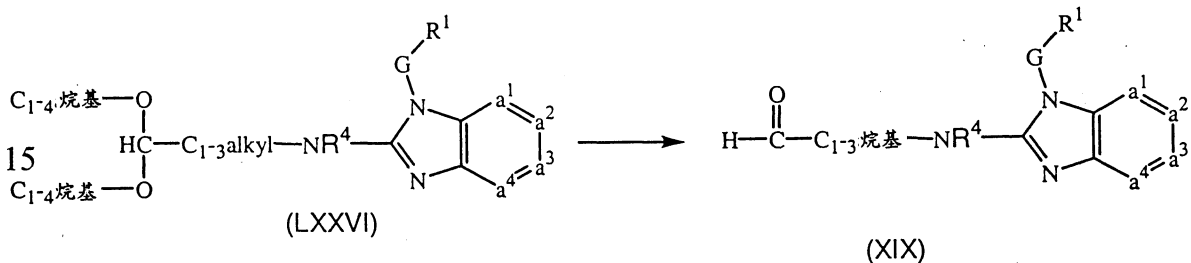
五、發明說明 (60)

式(XI)中間物，式中 Q_4 代表 Q_{1b} ，該中間物由式(XI-a)代表，其製法可由式(I'-a-3)化合物與式(LXXV)中間物，其中 W_{11} 代表合適脫離基（如：鹵原子，例如：氯），於合適鹼（如：碳酸二鈉）之存在下，及於合適溶劑（如：3-甲基-2-丁酮）之存在下反應。



10

式(XIX)中間物可由式(LXXVI)中間物與合適酸（如：鹽酸）反應製得。



15

式(I)化合物之純立體化學異構型可採用相關技藝已知之方法製得。非對映異構物可依物理方法分離，如：選擇性結晶法及層析技術，例如：逆流分佈法、液相層析法，等等。

20

依上述方法製備之式(I)化合物通常為對映異構物之消旋混合物，可依相關技藝已知之解析法互相分離。具有充份鹼性或酸性之式(I)消旋性化合物可分別與合適之對掌性酸及對掌性鹼反應而轉化成相應之非對映異構性鹽型。

五、發明說明 (61)

該非對映異構性鹽型再經例如：選擇性或分段式結晶法分離，利用鹼或酸釋出對映異構物，另一種分離式(I)化合物之對映異構物型之方法涉及液相層析法，特定言之使用對掌性固相之液相層析法。該純立體化學異構型亦可衍生自適當起始物之相應之純立體化學異構型，但其限制條件為該反應需為立體專一性反應。較佳者，若需要專一性立體異構物時，則可利用立體專一性製法合成該化合物。此等方法宜使用純對映異構性起始物。

式(I)、(I')化合物或(I'')類化合物或其任何次族群均展現抗病毒性質。可採用本發明化合物及方法治療之病毒感染包括彼等由正粘病毒及副粘病毒引起之感染，特定言之由人類及牛呼吸系統合胞體病毒(RSV)引起之感染。

本說明文之實驗部份說明之試驗法將測試本發明化合物於試管內對抗 RSV 之抗病毒活性，且亦可以病毒產量減少分析法證明。本化合物對抗 RSV 之活體內抗病毒活性可於 Wyde 等人(Antiviral Research (1998), 38, 31-42)所述之棉鼠(Cotton rats)之試驗模式中證明。

由於式(I)、(I')化合物或(I'')類化合物或其任何次族群、其前藥、N-氧化物、加成鹽、四級胺、金屬錯化物及立體化學異構型具有抗病毒性質，特定言之抗 RSV 性質，因此適用於治療感染病毒，特定言之感染 RSV 之個體，及供預防此等感染。通常，本發明化合物適用於治療感染病毒，特定言之呼吸系統合胞體病毒之溫血動物。

因此式(I')化合物或(I'')類化合物或其任何次族群可用為

五、發明說明（62）

醫藥。特定言之，式(I)、(I')化合物或(I'')類化合物可用於製造供治療或預防病毒感染，尤指 RSV 感染之醫藥，其作為醫藥之用途或治療方法包括對已罹患或容易罹患病毒感染之個體全身投與有效量，以對抗與病毒感染，特定言之 RSV 感染

5 有關之病症。

本發明化合物或其任何次族群可依投藥目的調配成不同醫藥形式。適當組合物可述及常用於全身投藥之所有組合物。為了製備本發明醫藥組合物，由有效量特定化合物，可視需要呈加成鹽型或金屬錯化物，作為活性成份，與醫藥上

10 可接受之載體均勻混合，該載體可呈多種不同形式，依所需投藥製劑形式而定。此等醫藥組合物，特定言之，需呈適合經口、直腸、經皮膚、或非經腸式注射之單位劑型。例如：製備口服劑型組合物時。任何常用之醫藥介質均可使用，如，例如：水、甘醇、油、醇類，等等用於口服液體製劑

15 如，懸浮液、糖漿、酏劑、乳液及溶液；或以固體載體如：澱粉、糖類、高嶺土、潤滑劑、結合劑、崩解劑、等等，用於散劑、丸劑、膠囊及片劑、由於片劑與膠囊投藥方便，因此代表最方便之口服單位劑型，此時當然使用固體醫藥載體。非經腸式投藥用組合物之載體通常包含無菌水，至少佔

20 大部份，但亦可使用其他成份，例如：供協助溶解。可製備例如：注射液，其中載體包括食鹽溶液、葡萄糖溶液或食鹽與葡萄糖溶液之混合物。亦可製備可注射懸浮液，此時可使用適當液體載體、懸浮劑，等等。亦包括固體形式製劑，臨用前方轉化成液體形式製劑。適合經皮膚投藥之組合物中，

五、發明說明 (63)

載體可視需要包含滲透加強劑及/或合適濕化劑，可視需要與少量任何性質之合適添加物組合，該添加物不會對皮膚造成顯著不良影響。

5 本發明化合物亦可利用相關技藝上常用於經口吸入或吹入投藥之方法及調配物依此方式投藥。因此，通常本發明化合物可呈溶液、懸浮液或乾粉形式投與肺部，以溶液較佳，為了經口吸入或吹入傳送溶液、懸浮液或乾粉而發展之任何方式均適合投與本發明化合物。

10 因此，本發明亦提供一種適用於經口吸入或吹入投藥之醫藥組合物，其包含式(I')化合物或(I'')類化合物及醫藥上可接受之載體。較佳者，本發明化合物係經由吸入氣化或霧化劑量之溶液進行投藥。

15 上述醫藥組合物特別宜調配成容易投藥且劑量均一之單位劑型。本文採用之單位劑型指適合單位投藥之物理分離單位，各單位含有經計算可產生所需醫療效果之預定量活性成份及所需之醫藥載體。此等單位劑型實例為藥片（包括劃線或包衣藥片）、膠囊、丸劑、粉末包、塞劑、糯米紙包、注射溶液或懸浮液，等等，及其集結之多劑量包裝。

20 通常，抗病毒之有效每日劑量為 0.01 毫克/公斤至 500 毫克/公斤體重，以 0.1 毫克/公斤至 50 毫克/公斤體重更佳。所需劑量宜在一天內分二、三、四或更多個小劑量，依適當間隔投藥。該等小劑量可調配成單位劑型，例如：每單位劑型含有 1 至 1000 毫克，特定言之 5 至 200 毫克活性成份。

五、發明說明 (64)

抗病毒有效之每日劑量宜在一天內，分成二、三、四或多個小劑量，依適當間隔投藥。該等小劑量可調配成單位劑型。

投藥之確實劑量及頻率依使用之特定式(I)、(I')化合物
5 或(I'')類化合物、待治療之特定病症、待治療病症之嚴重性、特定患者之年齡、體重、性別、病變程度及一般身體狀況，及該個體可能正在服用之其他藥物，等等習此技藝者習知之條件而定。此外，該有效每日劑量當然可依接受治療之
10 個體反應及/或依開立本發明化合物為處方之醫師之評估降低或提高劑量。上述有效每日劑量範圍僅供參考。

此外，可使用另一種抗病毒劑與式(I)、(I')化合物或(I'')類化合物之組合。因此，本發明亦有關含有(a)式(I)、(I')化合物或(I'')類化合物與(b)另一種抗病毒化合物之產品，作為
15 同時、分開或依序用於抗病毒治療法之組合製劑。不同的藥物可在單一製劑中與醫藥上可接受之載體組合。例如：本發明化合物可與 β -干擾素或腫瘤壞死因子- α 組合，以治療或預防RSV感染。

下列實例說明本發明。

20 實驗部份

下文中，“DMF”之定義為N，N-二甲基甲醯胺，“DIPE”之定義為二異丙基醚，“DMSO”之定義為二甲亞砜，且
“THF”之定義為四氫呋喃。

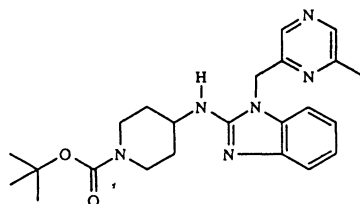
五、發明說明 (65)

中間化合物之製法實例 A1

- a) 添加 NaOCH_3 (0.2 莫耳) 至含 N-(4-六氫吡啶基)-1H-苯并咪唑-2-胺二氫溴酸鹽 (0.1 莫耳) 之甲醇 (389 毫升) 混合物
 5 中，混合物於冰浴上冷卻，攪拌 2 小時。添加雙(1, 1-二甲基乙基)二碳酸酯 (0.1 莫耳) 至冰浴上之冷卻混合物中，然後於室溫下攪拌 18 小時。混合物蒸發，懸浮於水/DIPE 中。殘質過濾，以水/DIPE 洗滌及乾燥。殘質於 CH_3OH 中煮沸。收量：17.46 克 1, 1-二甲基乙基 4-(1H-
 10 苯并咪唑-2-基胺基)-1-六氫吡啶羧酸酯 (55.2%) (中間物 1)。

b) 下式化合物之製法

15



(中間物 2)

- 依序添加 1-溴-2, 5-吡咯啉二酮 (0.055 莫耳) 及二苯
 20 甲醯基過氧化物 (觸媒量) 至含 2, 6-二甲基吡啶 (0.05 莫耳) 之 CCl_4 (100 毫升) 混合物中。混合物攪拌及回流 4 小時，於室溫及 N_2 氣流下攪拌一夜，於冰浴上冷卻及過濾。濾液蒸發，產生殘質 1。添加 NaH (0.04 莫耳) 至含中間物
 (1) (0.04 莫耳) 之 DMF (150 毫升) 溶液中。混合物於室

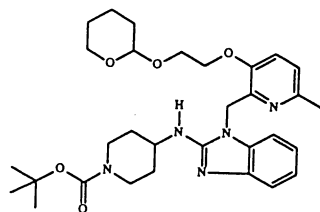
五、發明說明 (66)

溫及 N_2 流下攪拌 1 小時。殘質 1 溶於 DMF (50 毫升) 中，滴加至混合物中。混合物於 $50^\circ C$ 下攪拌一夜。蒸發 DMF。殘質溶於 H_2O 中，以 CH_2Cl_2 萃取混合物。分離有機層，脫水，過濾及蒸發溶劑，殘質經矽膠管柱層析法純化 (溶離液：
5 CH_2Cl_2/CH_3OH 98/2)。收集純溶離份，蒸發溶劑。收量：
6.82 克(中間物 2) (32%)

實例 A2

如下式化合物之製法

10



(中間物 3)

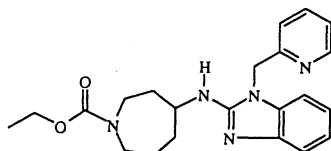
15 於 N_2 流下進行反應。添加 NaH (60%) (0.02 莫耳) 至含
(±)-6-甲基-3-[2-[(四氫-2H-吡喃-2-基)氧]乙氧基]-2-吡
啶甲醇(0.02 莫耳)之 DMF(75 毫升)混合物中。添加甲磺醯
氯(0.02 莫耳)。於室溫下添加混合物至含中間物 (1)
(0.02 莫耳) 與 NaH (0.022 莫耳) 之 DMF (100 毫升) 混合
20 物 (已預先於 $40^\circ C$ 下攪拌 1 小時) 中。混合物於室溫下攪拌
一夜，蒸發溶劑，殘質溶於 H_2O 與 CH_2Cl_2 中。分離有機層，
脫水，過濾及蒸發溶劑。殘質經矽膠管柱層析法純化 (溶離
液： $CH_2Cl_2/(CH_3OH/NH_3)$ 97/3)。收集純溶離份，蒸發溶劑。
收量：3.52 克中間物 (3) (31%)。

五、發明說明 (67)

實例 A3

如下式化合物之製法

5



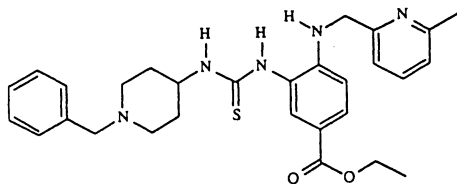
(中間物 4)

取 2-氯-1-(2-吡啶甲基)-1H-苯并咪唑 (0.0615 莫耳)
及 4-胺基六氫-1H-吡庚因-1-羧酸乙酯 (0.123 莫耳) 於 160
10 °C 下攪拌 3 小時。加水，以 CH_2Cl_2 萃取混合物。分離有機
層，脫水，過濾及蒸發溶劑。殘質 (13.6 克) 經矽膠管柱層析
法純化 (溶離液： $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 98/2/0.1)。收集純溶
離份，蒸發溶劑。收量：10.5 克中間物 (4) (43%)。

15 實例 A4

a) 如下式化合物之製法

20



(中間物 5)

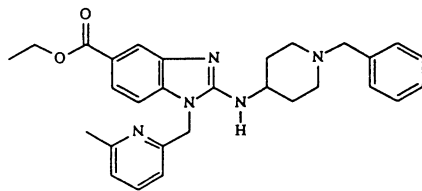
取 3-胺基-4-[[(6-甲基-2-吡啶基) 甲基]胺基] 苯甲
酸乙酯 (0.166 莫耳) 與 4-異硫氰基-1- (苯甲基) 六氫
吡啶 (0.166 莫耳) 之乙醇 (500 毫升) 混合物攪拌及回流 8

五、發明說明 (68)

小時，於室溫下攪拌一夜。濾出沈澱，不再純化即使用。收量：中間物 (5)

b) 如下式化合物之製法

5



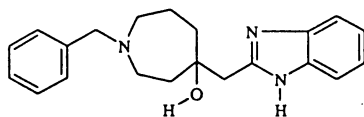
(中間物 6)

取含中間物(5)(0.16 莫耳)、HgO(0.192 莫耳)與 S(藥匙
10 尖端量)之 DMF(100 毫升)混合物於 80°C 下攪拌 4 小時，趁熱
經矽藻土過濾，以溫 DMF 洗滌，再度加熱，趁熱經矽藻土過
濾。蒸發溶劑，殘質溶於 CH₂Cl₂ 中。以 H₂O 洗滌混合物，分
離有機層，脫水(MgSO₂)，過濾及蒸發溶劑。殘質與甲苯共蒸
發。殘質自 CH₃CN 中結晶。濾除沈澱，乾燥。收量：53.5 克
15 中間物(6) (70%)。

實例 A5

a) 如下式化合物之製法

20



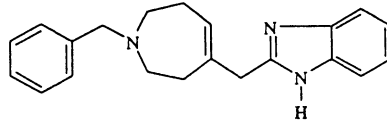
(中間物 7)

取含 N-(1-甲基乙基)-2-丙胺 (0.098 莫耳) 之 THF
(100 毫升) 混合物於 -40°C 及 N₂ 氣流下攪拌。滴加 1.6M

五、發明說明 (69)

BuLi 之己烷溶液 (0.098 莫耳)。混合物於 -40°C 下攪拌 30 分鐘，冷卻至 -70°C 。滴加含 1-(二乙氧甲基)-2-甲基-1H-
 5 苯并咪唑 (0.098 莫耳) 之 THF (50 毫升) 混合物，混合物攪拌 45 分鐘。於 -70°C 下，滴加六氫-1-(苯甲基)-4H-吡
 庚因-4-酮 (0.049 莫耳) 之 THF (50 毫升) 混合物。混合物
 於低溫下水解，以 EtOAc 萃取。分離有機層，脫水，過濾及
 蒸發溶劑。殘質經矽膠管柱層析純化 (溶離液： $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$
 98/2)。收集純溶離份，蒸發溶劑 (收量 7.5 克)。取部份
 殘質 (3.5 克) 自 EtOAc 中結晶。濾除沈澱，乾燥。收量：
 10 2.3 克中間物(7)。

b) 如下式化合物之製法



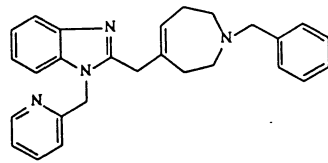
15

(中間物 8)

取含中間物(7) (0.029 莫耳) 之 1,1'-氧雙 [2-甲氧乙
 烷] (300 毫升) 與濃 H_2SO_4 (20 毫升) 之混合物於 160°C 下
 攪拌 24 小時。加冰水。以 K_2CO_3 固體鹼化混合物，以 CH_2Cl_2
 20 萃取。分離有機層，脫水，過濾，及蒸發溶劑。收量：18
 克二種化合物之混合物，其中一種化合物為中間物(8)(75%)

c) 如下式化合物之製法

五、發明說明 (70)

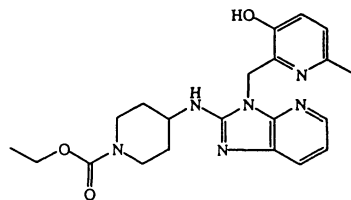


(中間物 9)

取含中間物(8)2-(氯甲基)吡啶(0.047 莫耳)與
5 K_2CO_3 (0.0775 莫耳)之乙腈(500 毫升)混合物攪拌及回流 24
小時。加水，以 CH_2Cl_2 萃取混合物。分離有機層，脫水，過
濾，及蒸發溶劑。收量：15.4 克二種化合物之混合物，其中
一種為中間物(9)。

10 實例 A6

如下式化合物之製法



15

(中間物 10)

依序添加 N, N-二乙基乙胺(16 毫升)及 2-氯甲基-6-
甲基-3-吡啶醇(0.0376 莫耳)至含 4-[(3H-咪唑并[4, 5-
b]吡啶-2-基)胺基]-1-六氫吡啶羧酸乙酯(0.0376 莫耳)
20 之 DMF(550 毫升)混合物中。混合物於室溫下攪拌 3 小
時，於 50°C 下攪拌一夜。蒸發溶劑。殘質倒至 H_2O 與 CH_2Cl_2
中。分離有機層，脫水，過濾，及蒸發溶劑。殘質經矽膠
HPLC(溶離液： CH_2Cl_2/C_2H_5OH 95/5 至 70/30)。收集所需溶
離份，蒸發溶劑，收量：2.1 克中間物(10)。

訂

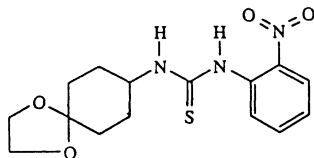
線

五、發明說明 (71)

實例 A7

a) 如下式化合物之製法

5

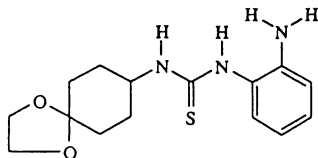


(中間物 11)

取 1, 4-二噁螺環 [4, 5] 癸烷-8-胺 (0.28 莫耳) 與
1-異硫氰醯基-2-硝基苯 (0.28 莫耳) 之乙醇 (300 毫升) 混
10 合物於室溫下攪拌 2 小時。蒸發溶劑。產物未再純化即使用。
收量：90 克中間物 (11)。

b) 如下式化合物之製法

15

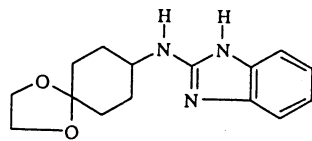


(中間物 12)

取含中間物 (11) (0.178 莫耳) 之 $\text{NH}_3/\text{CH}_3\text{OH}$ (500 毫
升) 與 THF (100 毫升) 混合物於室溫及 3 巴壓力下，以
20 Pd/C (52 克) 為觸媒進行氫化 24 小時。吸收 H_2 (3 當量)
後，經寅式鹽過濾觸媒，以 CH_3OH 洗滌，濾液蒸發，產物未
再純化即使用。收量：44 克中間物 (12)。

c) 如下式化合物之製法

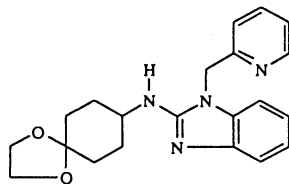
五、發明說明 (72)



中間物(13)

- 5 取含中間物(12) (0.071 莫耳)、HgO (0.142 莫耳) 與 S (0.56 克) 之乙醇 (300 毫升) 混合物攪拌及回流 4 小時，經寅式鹽過濾，以 CH_2Cl_2 洗滌，濾液蒸發。使用相同用量再反應一次，合併殘質，經矽膠管柱層析法純化(溶離液： $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{NH}_4\text{OH}$ 94/6/0.5；20-45 微米)。收集純溶離份，
- 10 蒸發溶劑。收量：14.5 克中間物(13)(43%)， $\text{mp} > 260^\circ\text{C}$ 。

d) 如下式化合物之製法



15

(中間物 14)

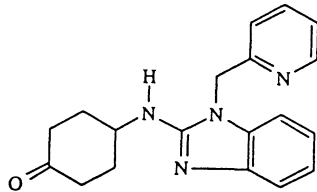
- 取含中間物(13) (0.049 莫耳)、2-(氯甲基)吡啶 (0.0735 莫耳) 與 K_2CO_3 (0.196 莫耳) 之乙腈 (325 毫升) 混合物攪拌及回流 4 小時後，使之回到室溫。使用同量再進行
- 20 反應一次。合併混合物，加水，以 EtOAc 萃取混合物，分離有機層，脫水 (MgSO_4)，過濾及蒸發溶劑。殘質經矽膠管柱層析純化 (溶離液： $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 98/2/0.1；20-45 微米)。收集純溶離份，蒸發溶劑。取部份此溶離份 (0.6 克) 自乙醚中結晶。濾除沈澱及乾燥。收量：0.46 克中間物(14)；

五、發明說明 (73)

mp : 136°C。

e) 如下式化合物之製法

5



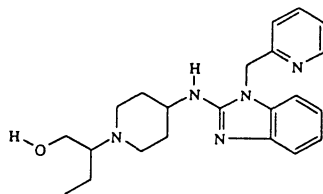
中間物(15)

取中間物(14) (0.077 莫耳) 之 3NHC1 (350 毫升) 混合
10 物攪拌及回流 1 小時，倒至冰水中，以 K_2CO_3 固體鹼化，以 CH_2Cl_2 萃取。分離有機層，以 H_2O 洗滌，脫水 ($MgSO_4$)，過濾及蒸發溶劑，取部份殘質 (1.5 克) 自 CH_3CN 及乙醚中結晶。濾除沈澱，乾燥，收量：0.5 克中間物(15)；mp148°C。

15 實例 A8

a) 如下式化合物之製法

20



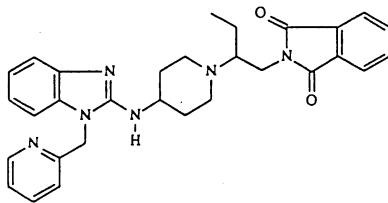
(中間物 16)

於 5°C 下，分批添加 $LiAlH_4$ (0.023 莫耳) 至含(±)- α -乙基-4-[[1-(2-吡啶甲基)-1H-苯并咪唑-2-基]]-1-六氫吡啶乙酸乙酯(0.021 莫耳)之 THF (100 毫升) 溶液中。混合

五、發明說明 (74)

物於 5°C 下攪拌 1 小時。添加 EtOAC。混合物經冰水水解，經寅式鹽過濾，以 EtOAC 洗滌，脫水 (MgSO₄)，過濾及蒸發溶劑。收量：7.2 克中間物(16)(88%)。

5 b) 如下式化合物之製法



10

(中間物 17)

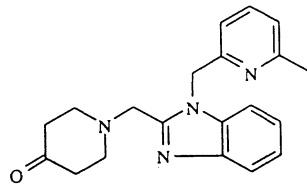
- 至室溫下，緩緩添加偶氮二羧酸二乙酯 (0.028 莫耳) 至中間物(16)(0.019 莫耳)、1H-異吲哚-1,3(2H)-二酮 (0.028 莫耳) 與三苯膦 (0.028 莫耳) 之 THF (200 毫升) 溶液中。混合物於室溫下攪拌 8 小時。蒸發溶劑至乾。殘質溶於 CH₂Cl₂ 中。以 3N HCl 酸化溶液，以 NH₄OH 鹼化，以 CH₂Cl₂ 萃取。分離有機層，脫水 (MgSO₄)，過濾，蒸發溶劑。殘質 (12 克) 經矽膠管柱層析法純化 (溶離液：CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₄OH 97/3/0.1；20-45 微米)。收集純溶離份，蒸發溶劑。收量：5.5 克中間物(17)(57%)。

20

實例 A9

a) 如下式化合物之製法

五、發明說明 (75)

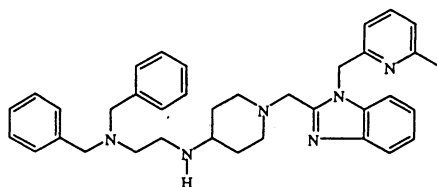


(中間物 18)

- 5 取含 8-[[1-[(6-甲基-2-吡啶基)甲基]-1H-苯并咪唑-2-基]甲基]-1,4,8-二噁-8-吡螺環[4,5]癸烷(0.0196 莫耳)之 6NHC1 (55 毫升)及 H₂O(55 毫升)混合物攪拌及回流 6 小時。添加甲苯。混合物倒至冰上，以 NaOH 溶液鹼化，以 CH₂Cl₂ 萃取。分離有機層，脫水(MgSO₄)，過濾及蒸發溶劑。取部份
- 10 此溶離份懸浮於 DIPE 中，過濾及乾燥。收量：0.32 克中間物(18)(91%)。

b) 如下式化合物之製法

15



(中間物 19)

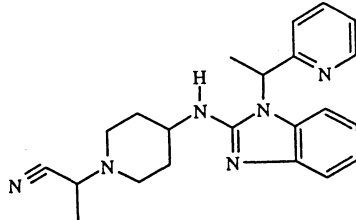
- 取含中間物(18) (0.008 莫耳) 與 N, N-二苄基乙二胺 (0.01 莫耳) 之甲醇 (15 毫升) 混合物以 Pd/c(10%)(1 克) 為觸媒，於噻吩溶液(0.5 毫升)之存在下氫化。吸收 H₂(1 當量)後，濾除觸媒，蒸發濾液。收量：5.39 克中間物(19)(全收量)。
- 20

五、發明說明 (76)

實例 A10

a) 如下式化合物之製法

5



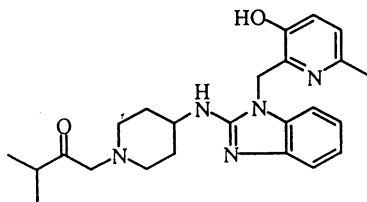
(中間物 20)

取含(±)-N-(4-六氫吡啶基)-1-[1-(2-吡啶基)乙基]-1H-苯并咪唑-2-胺(0.026 莫耳)、2-氯丙腈(0.039 莫耳)與 K_2CO_3 (0.052 莫耳)之乙腈(100 毫升)混合物攪拌及回流 8 小時。加水，以 EtOAc 萃取混合物。分離有機層，脫水($MgSO_4$)，過濾及蒸發溶劑。殘質(8.5 克)經矽膠管柱層析法純化(溶離液： CH_2Cl_2/CH_3OH 96/4；20-45 微米)。收集純溶離份，蒸發溶劑。收量：4.5 克中間物(20)(46%)。

15

b) 如下式化合物之製法

20



(中間物 22)

取含化合物 49 (0.0164 莫耳)、1-溴-3-甲基-2-丁酮(0.03 莫耳)與 K_2CO_3 (0.06 莫耳)之 CH_3CN (100 毫升)混合物攪拌及回流數小時。加水。蒸發溶劑。添加 4-甲基-2-戊

五、發明說明 (77)

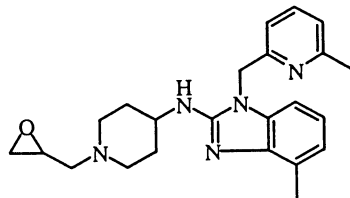
酮。分離有機層，脫水 (MgSO_4)，過濾及蒸發溶劑。殘質經矽膠管柱層析法純化 (溶離液： $\text{CH}_2\text{Cl}_2/(\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_3)$ 98/2)。收集所需溶離份，蒸發溶劑。收量：2.75 克中間物 (22)(40%)。

5

實例 A11

如下式化合物之製法

10



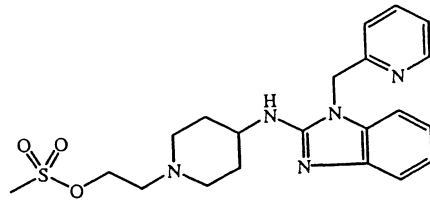
(中間物 21)

取含化合物 90 (0.015 莫耳) (氯甲基)環氧乙烷 (0.008 莫耳) 與 Na_2CO_3 (1.59 克) 之 4-甲基-2-戊酮 (150 毫升) 之混合物緩緩加熱至 100°C (於一小時內至 40°C ，於一小時內至 70°C)，於 100°C 下攪拌一夜，然後攪拌及回流 20 小時。蒸發溶劑。殘質經矽膠管柱層析法純化 (溶離液： $\text{CH}_2\text{Cl}_2/(\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_3)$ 95/5)。收集二份溶離份，蒸發溶劑。溶離份 1 自 DIPE 中結晶。濾出沈澱，乾燥。收量：0.18 克中間物 (21)。

實例 A12

a) 如下式化合物之製法

五、發明說明 (78)

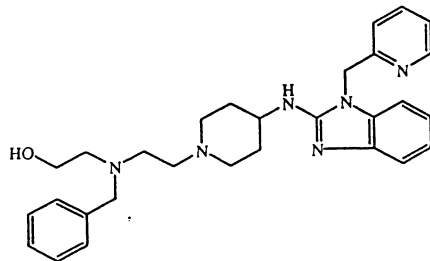


(中間物 23)

- 5 於 0°C 及 N₂ 氣流下滴加甲磺醯氯 (0.0512 莫耳) 至含 4-[[1-(2-吡啶甲基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基]-1-六氫吡啶乙醇 (0.0256 莫耳) 之 N, N-二乙基乙胺 (0.0512 莫耳) 之 CH₂Cl₂ (200 毫升) 混合物中。混合物於室溫下攪拌 90 分鐘。蒸發溶劑至乾。收量：中間物(23)

10

b) 如下式化合物之製法



15

(中間物 24)

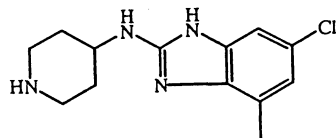
- 取含中間物(23) (0.028 莫耳)、2-[(苯甲基)胺基]乙醇 (0.034 莫耳) 與 K₂CO₃(0.112 莫耳)之 CH₃CN (200 毫升) 混合物於 60°C 下攪拌 4 小時。加水, 以乙酸乙酯萃取混合物。分離有機層, 脫水 (MgSO₄), 過濾及蒸發溶劑。殘質 (13.5 克) 經矽膠管柱層析純化 (溶離液: CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₄OH 97/3/0.5; 35-70 微米)。收集純溶離份, 蒸發溶劑。收量: 5.5 克中間物(24)(41%)。

五、發明說明 (79)

實例 A13

如下式化合物之製法

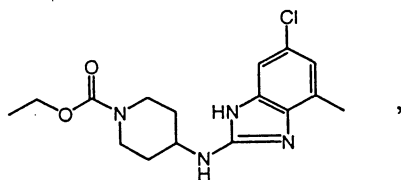
5



(中間物 25)

添加 12N HCl (165 毫升) 至含式

10

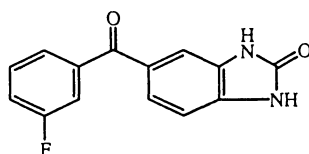


(中間物 36) (根據實例 A7C 製備) (0.049 莫耳) 之 H_2O (145 毫升) 混合物中。混合物攪拌及回流 6 小時。蒸發溶劑。添加 48% HBr (320 毫升)。混合攪拌及回流 4 小時後，攪拌一夜。蒸發溶劑。添加 2-丙醇。再蒸發溶劑一次。殘質懸浮於 DIPE 中。傾析混合物，溶於 H_2O /DIPE 中，然後分層。添加 CH_2Cl_2 至水層。混合物經 NH_4OH 鹼化。添加 2-丙醇。分離有機層，脫水，過濾及蒸發溶劑。收量：15 克中間物(25)。

20

實例 A14

a) 如下式化合物之製法



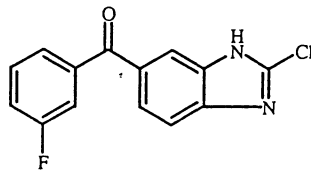
五、發明說明 (80)

(中間物 26)

取 3, 4-二胺苯基-(3-氟苯基) 甲酮 (0.056 莫耳) 及
 尿素 (0.084 莫耳) 於 150 至 160°C 下攪拌 4 小時 (熔化)
 5 後，冷卻。加水。混合物於 50°C 下攪拌一下後，冷卻。濾
 出沈澱，於 2-丙酮中攪拌，乾燥。收量：11.4 克中間物
 (26)。

b) 如下式化合物之製法

10



(中間物 27)

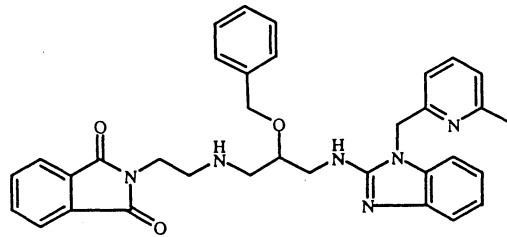
小心添加磷醯氯 (50 毫升) 至中間物 (26) (0.045 莫
 耳) 中，混合物攪拌及回流 24 小時後，於室溫下靜置一個
 15 周末。蒸發溶劑。殘質溶於 CH_2Cl_2 /冰/ K_2CO_3 固體中。混合物
 分層，以 CH_2Cl_2 萃取水層。濾除不溶物，產生殘質 1。合併
 之有機層脫水，過濾及蒸發溶劑，產生殘質 2。合併殘質 1
 及殘質 2。收量：16.75 克中間物 (27) (100%)。

20

實例 A15

如下式化合物之製法

五、發明說明 (81)



(中間物 28)

- 5 取含化合物(341)(0.0025 莫耳)(根據 B25a 製備)，2-(2-溴乙基)-1H-異吲哚-1,3(2H)-二酮(0.00275 莫耳)及 K_2CO_3 (3 克)之 CH_3CN (100 毫升)混合物攪拌及回流 24 小時。蒸發溶劑。殘質溶於 CH_2Cl_2 中後，以水洗滌。有機層脫水 ($MgSO_4$)，過濾及蒸發溶劑。殘質經矽膠管柱層析純化(溶離
- 10 液： $CH_2Cl_2/(CH_3OH/NH_3)$ 97/3)。收集純溶離份，蒸發溶劑。收量：中間物(28)。

實例 A16

- a) 取 2, 4, 5-三甲基嘧啶 (0.225 莫耳) 於 CCl_4 (500 毫
- 15 升) 於 N_2 流下攪拌。添加 1-溴-2,5-吡咯啉二酮 (0.225 莫耳) 與苯甲醯過氧化物 (觸媒量)。此混合物於 N_2 流下攪拌及回流 1 小時。反應混合物於冰浴 (冰/鹽) 中冷卻。過濾混合物。濾液蒸發。收量：42.7 克 (<100%) 5-(溴甲基)-2,4-二甲基嘧啶 (中間物 30)。
- 20 b) 取中間物 (30) (0.225 莫耳) 溶於 DMF (450 毫升) 中。分批添加 $Na [N(CH(=O))_2]$ (0.225 莫耳)，混合物於 $50^\circ C$ 攪拌 1 小時，於室溫下攪拌一夜。混合物蒸發。收量：41 克 (100%) N-[(2, 4-二甲基-5-嘧啶基) 甲

五、發明說明 (82)

基〕-N-甲醯基甲醯胺 (中間物 31)。

- 5 c) 取含中間物 (31) (0.225 莫耳) 之 36% HCl (120 毫升) 及乙醇 (500 毫升) 混合物回流 1 小時，攪拌一夜。濾除混合物，以 $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$ 洗滌沈澱，濾液蒸發。殘質溶於冰水中，以 NaOH 鹼化，以 CH_2Cl_2 萃取。分離混合物，有機層脫水，及蒸發。收量：28 克 (100%) 2, 4-二甲基-5-噁唑甲胺 (中間物 32)
- 10 d) 添加 2-氯-3-硝基吡啶 (0.225 莫耳) 與 Na_2CO_3 (0.225 莫耳) 至含中間物 (32) (0.225 莫耳) 之乙醇 (500 毫升) 混合物中，混合物攪拌及回流 6 小時，混合物蒸發，殘質溶於冰水中，以 CH_2Cl_2 萃取。分離混合物，有機層脫水，過濾及蒸發。殘質經矽膠管柱層析法純化。
- 15 收集純溶離份，蒸發。收量：27 克 (48%) N-〔(2, 4-二甲基-5-噁唑基) 甲基〕-3-硝基-2-吡啶胺 (中間物 33)。
- 20 e) 取含中間物 (33) (0.1 莫耳) 之混合物於 4% 噻吩溶液 (3 毫升) 及甲醇 (400 毫升) 中，以 Pd/C 5% (4 克) 為觸媒氫化。吸收 H_2 (3 當量) 後，濾除觸媒。殘質蒸發，未再純化即使用。收量：21.8 克 (100%) N^2 -〔(2, 4-二甲基-5-噁唑基) 甲基〕-2, 3-吡啶二胺 (中間物 34)。

五、發明說明 (83)

- f) 取含中間物 (34) (0.1 莫耳) 溶於 DMF (250 毫升) 中。添加 4-異硫氰醯基-1-六氫吡啶羧酸乙酯 (0.1 莫耳)，混合物於 50°C 下攪拌 20 小時。添加 HgO (0.125 莫耳) 與硫粉 (幾粒晶體)，混合物於 75°C 下攪拌 3 小時 30 分鐘。混合物經矽藻土過濾，濾液蒸發。殘質溶於水/CH₂Cl₂ 中。分離混合物，有機層脫水，過濾及蒸發。殘質經矽膠管柱層析法純化。(溶離液：CH₂Cl₂/CH₃OH 95/5)。收集純溶離份，蒸發。殘質 DIPE 中結晶，自 CH₃CN 中再結晶。收量：216.6277 克 (55.4%) 4-[[3-[(2,4-二甲基-5-噁唑基)甲基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基]胺基-1-六氫吡啶羧酸乙酯 (中間物 35)。

實例 A17

- 添加 Cl-CH₂-C(=NH)-O-C₂H₅ (0.0625 莫耳) 至含 N²-[(2-甲基-5-噁唑基)甲基]-2,3-吡啶二胺 (0.05 莫耳) 之乙酸 (150 毫升) 混合物中，混合物於室溫下攪拌 20 小時。混合物回升至 90°C，於此溫度下攪拌 10 分鐘，混合物於 50°C 以下蒸發。殘質溶於水/CH₂Cl₂+Na₂CO₃ 中。分離有機層，以 CH₂Cl₂ 萃取，脫水 (MgSO₄) 及過濾。殘質溶於 DIPE+活性碳中，攪拌 1 小時。混合物過濾及蒸發，收量：13.1 克 (100%) 2-(氯甲基)-3-[(2-甲基-5-噁唑基)甲基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶 (中間物 29)。

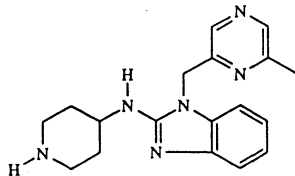
最終化合物之製法

五、發明說明 (84)

實例 B1

a) 如下式化合物之製法

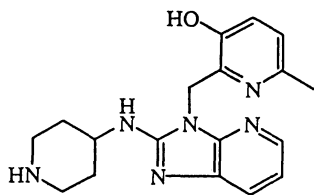
5



(化合物 1)

取含中間物 (2) (0.016 莫耳) 之 2-丙醇/HCl (10 毫升) 及 2-丙醇 (100 毫升) 之混合物攪拌及回流 2 小時後，冷却。濾除沈澱，以 DIPE 洗滌及乾燥。殘質溶於 H₂O, NH₃ 及 CH₃OH 中，以 CH₂Cl₂ 萃取，分離有機層，脫水，過濾及蒸發溶劑。殘質經玻璃濾器上之矽膠純化 (溶離液：CH₂Cl₂/(CH₃OH/NH₃) 90/10)。收集純溶離份，蒸發溶劑。收量：1.8 克化合物(1)(35%)。

15 b) 如下式化合物之製法



20

(化合物 308)

取含中間物 (10) (0.0054 莫耳) 之 48% HBr (50 毫升) 混合物攪拌及回流 5 小時。蒸發溶劑。殘質懸浮於 DIPE 中，過濾，自乙醇中結晶。蒸發溶劑，經高效液相層析法，經 RP Hyperprep 純化 (溶離液：0.5% NH₄OAC 之 H₂O 溶液)

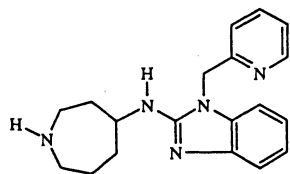
五、發明說明 (86)

(化合物 3)

- 取 4-[[1-[(3, 5-二氫-3, 3-二甲基-9-(苯甲氧基)-1H-[1, 3]二噁呼并[5, 6-C]吡啶-2-基)甲基]-1H-苯并咪唑-2-基]胺基]-1-六氫吡啶羧酸 1, 1-二甲基乙酯 (0.00552 莫耳)
- 5 之 10N HCl (200 毫升) 混合物攪拌及回流 6 小時。蒸發溶劑。殘質懸浮於 DIPE 中，過濾及乾燥。收量：0.58 克化合物 (3)。

實例 B3

- 10 如下式化合物之製法

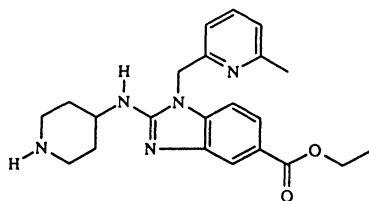


(化合物 4)

- 15 取含中間物 (4) (0.021 莫耳) 與 KOH (0.43 莫耳) 之 2-丙醇 (100 毫升) 混合物攪拌及回流一夜。加水，以 CH_2Cl_2 萃取混合物。分離有機層，脫水 (MgSO_4)，過濾及蒸發溶劑。收量：6.9 克化合物 (4) (全收量)。

20 實例 B4

如下式化合物之製法



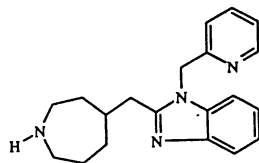
五、發明說明 (87)

(化合物 5)

取含中間物(6)(0.02 莫耳)之乙醇(120 毫升)混合物以 Pd/C 10%(2 克)為觸媒進行氫化。吸收 H₂ (1 當量)後，濾除觸媒，蒸發濾液，產生 8 克殘質(100%)。取部份殘質(0.7 5 克)溶於乙醇中，經 2-丙醇/HCl 轉化成鹽酸鹽 (1:3)。添加 DIPE。攪拌混合物。濾除沈澱及乾燥。收量：0.65 克化合物 (5)。

實例 B5

10 如下式化合物之製法



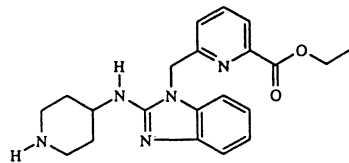
(化合物 6)

- 15 取含中間物(9)(0.035 莫耳)之甲醇 (200 毫升) 混合物於室溫及 3 巴壓力下，以 Pd/C (1.5 克)為觸媒氫化 48 小時，然後續於 40℃及 3 巴壓力下氫化 48 小時。吸收 H₂ (2 當量)後，經寅式鹽過濾觸媒，濾液蒸發。殘質(12 克)經矽膠管柱層析法純化(溶離液：CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₄OH 80/20/3)。
- 20 收集純溶離份，蒸發溶劑。收量：3.8 克化合物 (6) (34%)。

實例 B6

如下式化合物之製法

五、發明說明 (88)



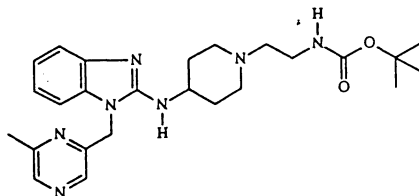
(化合物 7)

- 5 取含 6-[[2-(4-六氫吡啶胺基)-1H-苯并咪唑-1-基}甲基-2-吡啶羧酸之 36% HCl(5 毫升)及乙醇(50 毫升)混合物攪拌及回流一夜。蒸發溶劑。添加 H₂O、NaHCO₃ 及 CH₂Cl₂ 中分離有機層，脫水，過濾及蒸發溶劑。殘質經玻璃濾器上之矽膠純化 (溶離液：CH₂Cl₂/(CH₃OH/NH₃) 90/10)。收集純溶離
- 10 份，蒸發溶劑。收量：0.83 克化合物 (7)。

實例 B7

如下式化合物之製法

15



(化合物 8)

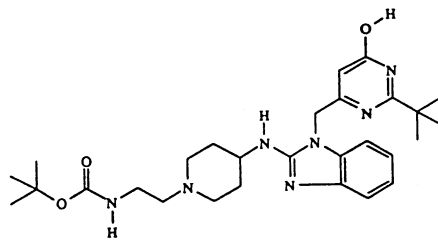
- 取含化合物(1)(0.003 莫耳)、(2-溴乙基)胺甲酸 1, 1-二甲基乙酯(0.004 莫耳)與 Na₂CO₃ (0.004 莫耳)之 2-丁酮(100 毫升)溶液之混合物攪拌及回流一夜。反應混合物冷卻，以水洗滌，分層。有機相以 NH₄Cl 溶液洗滌。以 CH₂Cl₂ 萃取水相，合併之有機相脫水，過濾及蒸發溶劑。殘質經玻璃濾器上之矽膠純化 (溶離液：CH₂Cl₂/(CH₃OH/NH₃)

五、發明說明 (89)

97/3)。收集純溶離份，蒸發溶劑。收量：殘質為 1.18 克化合物(8)(84%)。

實例 B8

5 如下式化合物之製法



10 (化合物 9)

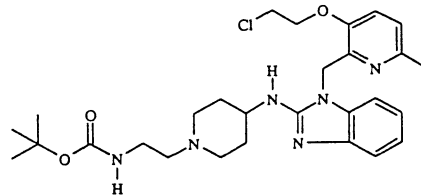
此反應於 N_2 流下進行。添加 NaH(0.01 莫耳)至含[2-[4-(1H-苯并咪唑-2-基胺基)-1-六氫吡啶基]乙基]胺甲酸 1, 1-二甲基乙酯(0.01 莫耳)之無水 DMF p. a. (100 毫升)混合物中。混合物於室溫下攪拌 4 小時。滴加含在少量無水 DMF p. a. 中之 6-氯-甲基-2-(1,1-二甲基乙基)-4-嘓啶醇 (0.01 莫耳)。混合物於 50°C 下攪拌一夜後，冷卻。加水(50 毫升)，蒸發溶劑。殘質溶於 CH_2Cl_2 中。有機溶液以 $\text{H}_2\text{O}/\text{HOAc}$ 洗滌，脫水(MgSO_4)，過濾及蒸發溶劑，產生殘質 1。水層溶於 HOAc 中，以 CH_2Cl_2 萃取。分離有機層，脫水(MgSO_4)，過濾及蒸發溶劑。產生殘質 2。合併殘質 1 與 2，經 RP 18 BDS 管柱層析純化 (溶離液： NH_4OAc (0.5% H_2O 溶液)/ $\text{CH}_3\text{OH}/\text{CH}_2\text{CN}$ 70/15/15, 0/50/50 及 0/0/100)。收集純溶離份，蒸發溶劑。收量：化合物(9)。

五、發明說明 (90)

實例 B9

a) 如下式化合物之製法

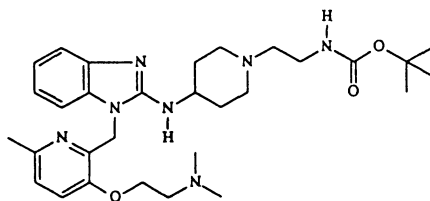
5



(化合物 10)

- 添加亞硫鹽氯(0.03 莫耳)至含(±)-6-甲基-3-[2-[(四
 10 氫-2H-吡喃-2-基)氧]乙氧基]-2-吡啶甲醇(0.015 莫耳)之
 CH_2Cl_2 (100 毫升)混合物中。添加甲苯，再蒸發一次。殘質溶
 於 DMF(50 毫升)中後，加至含[2-[4-(1H-苯并咪唑-2-基胺
 基)-1-六氫吡啶基]乙基]胺甲酸 1,1-二甲基乙酯(0.015 莫
 耳)與 NaH(0.06 莫耳)之 DMF(200 毫升)混合物中。混合物
 於 50°C 下攪拌一夜。蒸發溶劑。殘質溶於 H_2O 與 CH_2Cl_2 中。
 15 分離有機層，脫水，過濾及蒸發溶劑。殘質經玻璃濾器上之
 矽膠純化(溶離液： $\text{CH}_2\text{Cl}_2/(\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_3)$ 99/1)。收集純溶
 離份，蒸發溶劑。殘質懸浮於石油醚中。濾除沈澱，乾燥。
 收量：1.55 克化合物(10)(20%)。

20 b) 如下式化合物之製法



五、發明說明 (91)

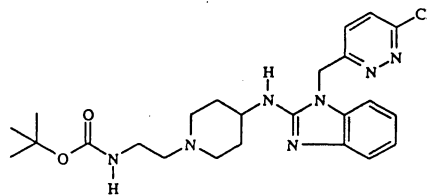
(化合物 11)

取化合物(10)(0.00147 莫耳)與 $\text{NH}(\text{CH}_3)_2$ 氣體(20 克)之 THF(100 毫升) 混合物於 125°C 下攪拌 16 小時。蒸發溶劑。殘質經玻璃濾器上之矽膠純化(溶離液： $\text{CH}_2\text{Cl}_2/(\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_3)$ 5 95/5)。收集純溶離份，蒸發溶劑。收量：0.43 克化合物(11)(53%)。

實例 B10

a)如下式化合物之製法

10



(化合物 12)

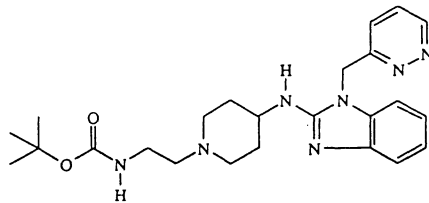
15 依序添加 1-溴-2, 5-吡咯啉二酮(0.088 莫耳)與二苯甲醯過氧化物(觸媒量)至含 3-氯-6-甲基嗒吡(0.08 莫耳)之 CCl_4 (分子篩) (200 毫升) 溶液中。混合物攪拌及回流 6 小時後，經矽藻土過濾。再添加 1-溴-2, 5-吡咯啉二酮(0.088 莫耳)及 二苯甲醯過氧化物(觸媒量)。混合物攪拌及回流一夜，經矽藻土過濾。於 40°C 以下溫度蒸發溶劑。殘質溶於 DMF(70 毫升)中，加至[2-[4-(1H-苯并咪唑-2-基胺基)-1-六氫吡啶基]乙基]胺甲酸 1,1-二甲基乙酯(0.0214 莫耳)與 NaH(0.0235 莫耳)之 DMF(190 毫升)混合物中。該混合物已預先於室溫下攪拌一小時，於 40°C 下 1 小時。所得混合

五、發明說明 (92)

物於 50°C 攪拌一夜。蒸發溶劑。加水及 CH_2Cl_2 。分離有機層，脫水，過濾及蒸發溶劑。殘質經矽膠層析法純化（溶離液： $\text{CH}_2\text{Cl}_2/(\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_3)$ 97/3）。收集純溶離份，蒸發溶劑。收量：1.21 克化合物(12)。

5

b)如下式化合物之製法



10

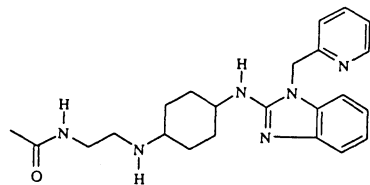
(化合物 13)

取化合物(12)(0.0025 莫耳)，CaO(2 克)及 Pd/C(1 克)之 1-丁硫醇(2 毫升)與 THF(100 毫升)混合物於室溫下攪拌一個週末。蒸發溶劑。收量：1 克化合物(13)(88%)。

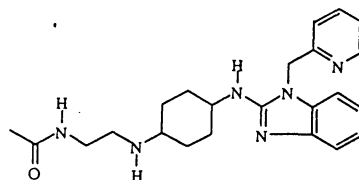
15

實例 B11

如下式化合物之製法



及



20

(順式)(化合物 14)

(反式)(化合物 15)

取含中間物(15)(0.031 莫耳)與 N-(2-胺乙基)乙醯胺

五、發明說明 (93)

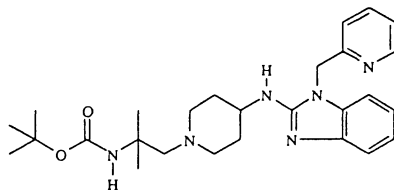
(0.093 莫耳)之甲醇(300 毫升)混合物於 30°C 及 3 巴壓力下，以 Pd/c(5 克)為觸媒，氫化 12 小時。吸收 H₂(1 當量)後，經寅式鹽過濾觸媒，以 CH₃OH 洗滌，濾液蒸發。殘質經矽膠管柱層析法純化 (溶離液：CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₄OH 5 92/8/0.5；20-45 微米)。收集二份純溶離份，蒸發其溶劑。產生殘質 2.8 克(22%)及 9 克(71%)。取此等溶離份之一部份(0.6 克；0.8 克)自乙醚中結晶。濾除沈澱，乾燥。收量：0.52 克化合物(14)；mp 126°C 及 0.53 克化合物(15)；mp 200°C。

10

實例 B12

如下式化合物之製法

15



(化合物 16)

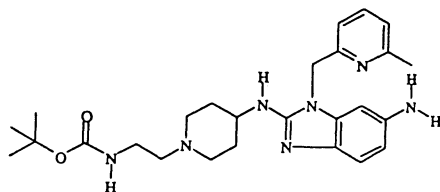
於 5°C 下，分批添加 NaBH₃CN(0.048 莫耳)至含 N-4-六氫吡啶基-1-(2-吡啶基甲基)-1H-苯并咪唑-2-胺二鹽酸鹽 (0.032 莫耳)與(1, 1-二甲基-2-氧乙基)胺甲酸 1, 1-二甲基乙酯(0.032 莫耳)之甲醇(100 毫升)溶液中。混合物於室溫下攪拌 8 小時，於 5°C 下，經冰水水解。蒸發甲醇。以 CH₂Cl₂ 萃取殘質。分離有機層，脫水 (MgSO₄)，過濾及蒸發溶劑。殘質(13 克)經矽膠管柱層析純化 (溶離液：

五、發明說明 (94)

$\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 95/5/0.1 ; 20-45 微米) 。收集純溶離份，蒸發溶劑。收量：2.2 克化合物(16)(14%)。

實例 B13

5 如下式化合物之製法



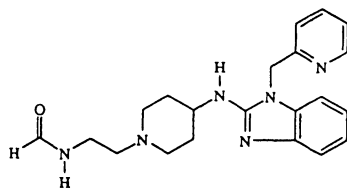
10

(化合物 17)

取含[2-[4-[[(-[(6-甲基-2-吡啶基)甲基]-6-硝基-1H-苯并咪唑-2-基]胺基]-1-六氫吡啶基)乙基]胺甲酸 1, 1-二甲基乙酯(0.0084 莫耳)之甲醇(150 毫升)混合物於 50°C 下，以 5% Pk/C(1 克)為觸媒，於噻吩溶液(1 毫升)之存在下氫化。吸收 H_2 (3 當量)後，濾除觸媒，濾液蒸發，殘質經矽膠管柱層析法純化 (溶離液： $\text{CH}_2\text{Cl}_2/(\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_3)$ 99/1 至 97.5/2.5) 。收集純溶離份，蒸發溶劑。收量：3.5 克化合物(17)(82%)。

20 實例 B14

如下式化合物之製法



五、發明說明 (95)

(化合物 18)

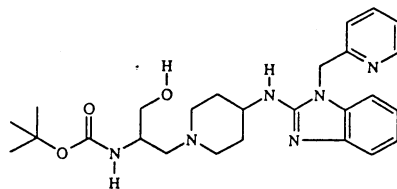
取含 N-[1-(2-胺乙基)-4-六氫吡啶基]-1-[(2-吡啶基)甲基]-1H-苯并咪唑-2-胺(0.143 莫耳)之 HCOOH(50 毫升)混合物攪拌及回流 3 小時。蒸發溶劑至乾。殘質溶於 CH₂Cl₂ 5 中。以 Na₂CO₃ 鹼化混合物，過濾及蒸發溶劑至乾。殘質(4.9 克)經矽膠管柱層析純化(溶離液：CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₄OH 92/8/1；20-45 微米)。收集純溶離份，蒸發溶劑。殘質自 2-丙酮中結晶。濾除沈澱，乾燥。收量：2.8 克化合物 (18)(51%)；mp146°C。

10

實例 B15

如下式化合物之製法

15



(化合物 19)

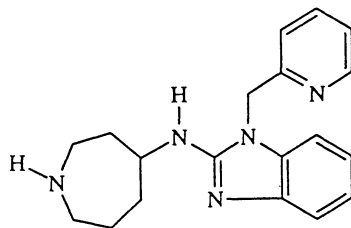
於 5°C 下，分批添加 LiAlH₄(0.0065 莫耳)至含(±)[1-(甲氧羰基)-2-[4-[(1-(2-吡啶甲基)-1H-苯并咪唑-2-基)胺基]1-六氫吡啶基]乙基]胺甲酸 1, 1-二甲基乙酯(0.0059 莫耳)之 THF(30 毫升)溶液中。混合物於 5°C 下攪拌 1 小時。添加 EtOAc。混合物經冰水水解，經寅式鹽過濾，以 EtOAc 萃取。分離有機層，脫水(MgSO₄)，過濾及蒸發溶劑。殘質(2.8 克)經矽膠管柱層析法純化(溶離液：

五、發明說明 (96)

$\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 92/8/0.5 ; 15-40 微米) 。收集純溶離份，蒸發溶劑。收量：1.55 克化合物(19)(56%)。

實例 B16

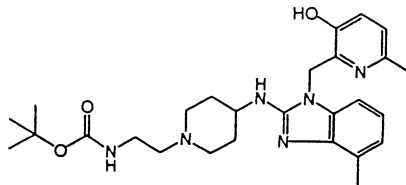
5 a)如下式化合物之製法



10

(化合物 290)

取含下式化合物



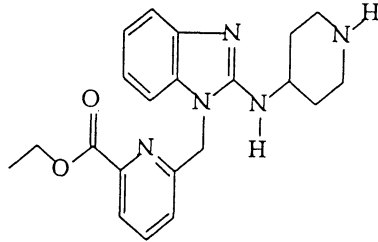
15

(0.021 莫耳)之 2-丙醇/ HCl

(29 毫升)與 2-丙醇(290 毫升)混合物攪拌及回流 2 小時後，冷卻至室溫。濾除沈澱，與依類似方法得到之部份合併。沈澱物溶於回流中之乙醇(150 毫升)，然後使之結晶析出。濾除沈澱，乾燥(45°C ，16 小時，然後冷凍乾燥 30 分鐘)。收量：8.9 克(70%)化合物(290)。根據相關技藝已知方法轉化化合物(290)成游離鹼，產生化合物(355)。

b)如下式化合物之製法

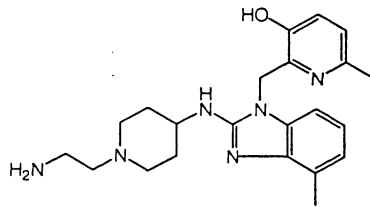
五、發明說明 (97)



5

(化合物 356)及

如下式化合物之製法



10

羥基丁二酸鹽(1:1)水合物(1:2)

(化合物 357)

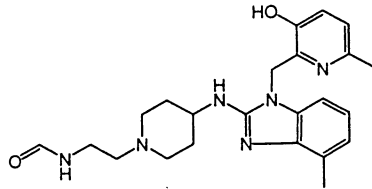
添加化合物(355)(0.001 莫耳)至乙醇(6 毫升；無水乙醇)中，加熱至回流溫度，形成均勻溶液(I)。溶液(I)經丁二酸(0.118 克，0.001 莫耳)處理，立即有鹽形成。混合物加熱至回流溫度，轉成均勻後，冷卻至室溫。濾除沈澱，乾燥(真空，50℃，24 小時)。收量：0.46 克(78%)化合物(356)。以羥基丁二酸(0.134 克，0.001 莫耳)處理溶液(I)，

15 混合物加熱至回流溫度，轉成均勻後，冷卻至室溫。濾除沈澱、乾燥(真空，50℃，24 小時)。收量：0.46 克(87%)化合物(357)。

20

c)如下式化合物之製法

五、發明說明 (98)



5

(化合物 354)

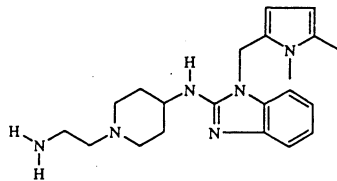
使化合物(290)(0.000065 莫耳)溶於水(3 毫升)中。混合物攪拌，以濃 NH_4OH (400 微升，及 100 微升)鹼化。添加 CHCl_3 (20 毫升)。混合物激烈攪拌 10 分鐘。添加更多濃 NH_4OH (100 微升)，混合物激烈攪拌 5 分鐘。分離有機層，鹼性層經 CHCl_3 (5 毫升)再萃取一次。合併之有機層經飽和 NaCl 水溶液洗滌一次後，脫水 (MgSO_4)，過濾及蒸發溶劑。殘質於 HCOOH (20 毫升)中攪拌至完全溶解(2 分鐘後)。以 1 分鐘時間滴加乙酸酐(0.00213 莫耳)，反應混合物於室溫下攪拌。24 小時後，添加更多乙酸酐(50 微升)至反應混合物中。全部於 60°C 油浴上攪拌 2 小時 15 分鐘，然後於室溫下靜置一個周末。添加更多乙酸酐(1000 微升)至反應混合物中。全部於 $60^\circ\text{C} - 70^\circ\text{C}$ 油浴上攪拌 30 分鐘，然後於室溫下攪拌一夜。反應混合物再於 60°C 下攪拌 2.5 小時。添加更多乙酸酐(100 微升)，反應混合物於 60°C 下攪拌 45 分鐘後，於室溫下靜置一夜。加水(100 微升)分解其餘乙酸酐。蒸發溶劑(於 60°C ，真空)。添加甲苯至殘質中，再蒸發一次(真空， 60°C)。添加二甲苯後，蒸發(60°C ，真空)，產生(x)。在樣本中加水(3 滴)。添加 NH_4OH (10 微升)。加水(5 滴)，混合物激烈攪拌，產生(y)。使(x)與(y)溶於 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/(\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_3)$

五、發明說明 (99)

84/12/4，然後經矽膠管柱層析純化（溶離液：
 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/(\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_3)$ 84/12/4）。收集產物溶離份，蒸
 發溶劑。此溶離份(0.185 克)於煮沸之乙醇(±10 毫升)中攪
 拌、冷卻至室溫後，添加 Et_2O (10 毫升)，混合物攪拌 15 分
 5 鐘。抽吸過濾沈澱。以 Et_2O 潤洗，風乾 3 小時，進一步乾燥
 （高度真空，室溫下 2 小時，然後於室溫下風乾一夜）。收
 率：0.153 克化合物(354)。

實例 B17

10 如下式化合物之製法



H_2O (1:1)

15 (化合物 21)

取含〔2-[4-[[1-(1, 5-二甲基-1H-吡咯-2-基)-1H-苯并
 咪唑-2-基]胺基]-1-六氫吡啶基]乙基]胺甲酸 1, 1-二甲基
 乙酯(0.002 莫耳)與 KOH (1 克)之第二丁醇(25 毫升)混合物
 攪拌及回流 1 小時。蒸發溶劑。殘質經矽膠管柱層析法純化
 20 （溶離液： $\text{CH}_2\text{Cl}_2/(\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_3)$ 90/10）。收集純溶離份，
 蒸發溶劑。殘質懸浮於 DIPE 。濾除沈澱，乾燥。收量：0.57
 克化合物(21)。

實例 B18

如下式化合物之製法

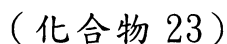


(化合物 22)

取 2-[2-[4-[[1-[3-[2-吡啶基)丙基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基]-1-六氫吡啶基]乙基]-1H-異吲哚-1,3(2H)-二酮 (0.005 莫耳) 之 6N HCl(120 毫升) 及 HOAc(60 毫升) 混合物攪拌及回流 30 小時。然後於冰浴上冷卻。小心滴加 NaOH 溶液直到 pH>7。以 CH₂Cl₂ 萃取混合物，然後分層。以 CH₂Cl₂ 萃取水層。合併之有機層以 H₂O 洗滌，再分層，脫水(MgSO₄)，過濾，蒸發溶劑。殘質溶於少量 2-丙醇中，經 2-丙醇/6 N HCl 轉化成鹽酸鹽(1:4)。添加 DIPE。濾除沈澱，以 DIPE 洗滌及乾燥。收量：1.95 克化合物(22)(70%)。

實例 B19

如下式化合物之製法



經濟部智慧財產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

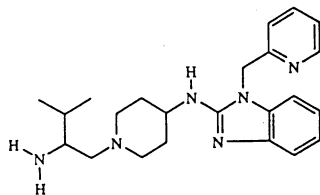
線

五、發明說明 (101)

取含中間物(17)(0.01 莫耳)之胼(5 毫升)與乙醇(50 毫升)混合物攪拌及回流 30 分鐘。蒸發溶劑。殘質溶於 CH_2Cl_2 中，有機溶液以 H_2O 洗滌，脫水 (MgSO_4)，過濾及蒸發溶劑。殘質(4.8 克)經矽膠管柱層析法純化(溶離液：
5 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 89/10/1；15-40 微米)。收集純溶離份，蒸發溶劑。殘質自乙醚中結晶。濾除沈澱及乾燥。收量：51.7 克化合物(23)(45%)， $\text{mp} 112^\circ\text{C}$ 。

實例 B20

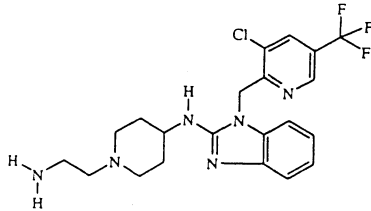
10 如下式化合物之製法



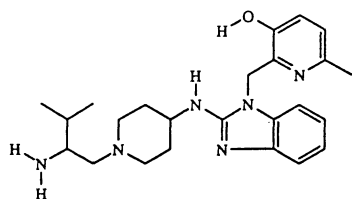
15 (化合物 24)

取含 3-甲基-1-[4-[[1-(2-吡啶甲基)-1H-苯并咪唑-2-基]氨基]-1-六氫吡啶基]-2-丁酮(0.01 莫耳)與苯甲胺(0.031 莫耳)之甲醇(50 毫升)混合物於 40°C 及 3 巴壓力下，經 Pd/C (0.4 克)為觸媒進行氫化 24 小時。吸收 H_2 (1 當量)
20 後，經寅式鹽過濾觸媒，以 CH_3OH 及 CH_2Cl_2 洗滌，蒸發濾液。殘質(5 克)經矽膠管柱層析法純化。(溶離液： $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NA}_4\text{OH}$ 93/7/1；15-40 微米)。收集純溶離份，蒸發溶劑。殘質自戊烷中結晶。濾除沈澱及乾燥。收量：1 克化合物(24)(21%)， $\text{mp} : 115^\circ\text{C}$ 。

5



五、發明說明 (103)

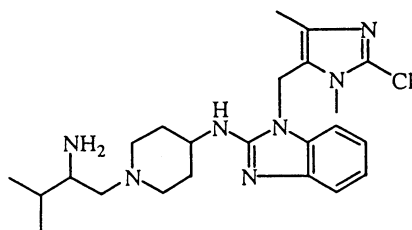


5 (化合物 26)

取含 1-[4-[[1-[(3-羥基-6-甲基-2-吡啶基)甲基]-1H-苯并咪唑-2-基]胺基]-1-六氫吡啶基]-3-甲基-2-丁酮 (0.0065 莫耳) 之 $\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_3$ (300 毫升) 混合物於室溫下，以 $\text{Rh}/\text{Al}_2\text{O}_3$ (1 克) 為觸媒，於 $\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_3$ (3 毫升) 之存在下氫化。

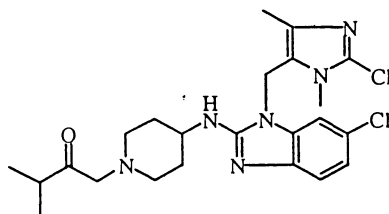
- 10 吸收 H_2 (1 當量後)，濾除觸媒，蒸發濾液。殘質經玻璃濾器上矽膠純化。(溶離液： $\text{CH}_2\text{Cl}_2/(\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_3)$ 95/5 至 90/10)。收集純溶離份，蒸發溶劑。收量：1.52 克化合物 (26) (55%)。

15 b) 如下式化合物之製法



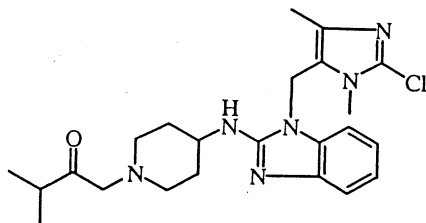
20 (化合物 298)

取含



五、發明說明 (104)

與

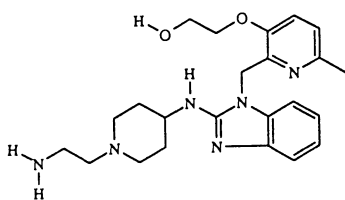


5

之混合物 (0.6 克) (類似實例 A10b 所述方法製備) 之 $\text{NH}_3/\text{CH}_3\text{OH}$ (100 毫升) 混合物於 50°C 下，以 Rh/C (0.5 克) 為觸媒，於噻吩溶液 (1 毫升) 之存在下氫化 16 小時。吸收 H_2 (1 當量) 後，濾除觸媒，蒸發濾液。殘質經 Kromasil C18 進行高效液相層析法純化 ($100\text{\AA}$ ；溶離液： NH_4OAc 0.5% H_2O 溶液/ CH_3CN 75%，25% CH_3OH 100%)。收集二組純溶離份，蒸發溶劑。收量：0.165 克化合物 298。

實例 B23

15 如下式化合物之製法

HCl (1:3); H_2O (1:1)

20

(化合物 27)

取含(±)[2-[4-[[1-[[6-甲基-3-[2-((四氫-2H-吡喃-2-基)氧]乙氧基]-2-吡啶基]甲基]-1H-苯并咪唑-2-基]胺基]-1-六氫吡啶基]乙基]胺甲酸 1, 1-二甲基乙酯 (0.0014 莫耳) 之 2-丙醇/ HCl (5 毫升) 與 2-丙醇 (50 毫升) 混合物攪拌及回

五、發明說明 (105)

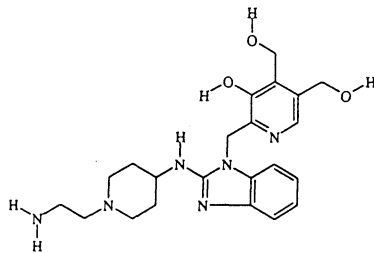
流 4 小時，溶於 H_2O ， Na_2CO_3 及 CH_2Cl_2 中。分離有機層。再加一份 2-丙醇/ HCl (5 毫升)與 2-丙醇(50 毫升)混合物攪拌及回流 1 小時，轉化成鹽酸鹽。濾除沈澱及乾燥。殘質經玻璃濾器上矽膠純化。(溶離液： $CH_2Cl_2/(CH_3OH/NH_3)$

5 90/10)。收集純溶離份，殘質轉化成鹽酸鹽。濾除沈澱，乾燥。收量：0.18 克化合物(27)(23%)。

實例 B24

如下式化合物之製法

10



HCl (1:1)

15

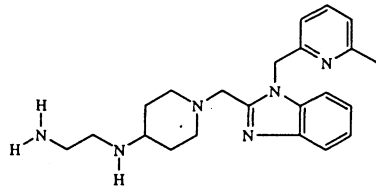
(化合物 28)

取含 [2-[4-[[1-[[3,5-二氫-3, 3-二甲基-9-(苯甲氧基)-1H-[1,3]二噁呼并[5,6-C]吡咯-2-基]甲基]-1H-苯并咪唑-2-基]胺基]-1-六氫吡啶基]乙基] 胺甲酸 1,1-二甲基乙酯(0.00213 莫耳)之 10 $NHCl$ (100 毫升)混合物攪拌及回流 4 小時。蒸發溶劑。殘質懸浮於 $DIPE$ 中。濾出沈澱，乾燥。收量：0.9 克化合物(28)。

實例 B25

a)如下式化合物之製法

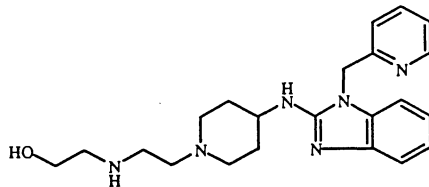
五、發明說明 (106)



5 (化合物 29)

取含中間物(19)(0.008 莫耳)之甲醇(150 毫升)混合物，以 Pd/C(1 克)為觸媒進行氫化。吸收 H₂ (1 當量)後，濾除觸媒，濾液蒸發。殘質經玻璃濾器上矽膠純化。(溶離液：CH₂Cl₂/(CH₃OH/NH₃) 95/5，93/7 至 90/10)。收集純溶離份，蒸發溶劑。收量：1.81 克化合物(29)(60%)。

b)如下式化合物之製法



15 (化合物 312)

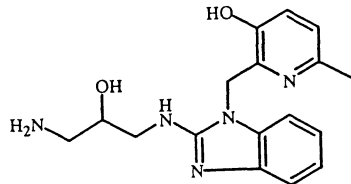
取含中間物(24) (0.011 莫耳)之甲醇 (100 毫升) 混合物於室溫及 3 巴壓力下，以 Pd/C (2 克) 為觸媒，氫化一夜。觸媒再生，續於室溫及 3 巴壓力下，以 Pd/C (2 克) 為觸媒，氫化 2 小時。吸收 (1 當量) 後，濾除觸媒，以 CH₃OH 及 CH₂Cl₂ 洗滌，濾液蒸發。殘質(4.5 克)經矽膠管柱層析法純化。(溶離液：CH₂Cl₂/CH₃OH/NA₄OH 85/15/1 及 56/40/4；15-40 微米)。收集純溶離份，蒸發溶劑。殘質自 2-丙醇及乙醚中結晶。濾除沈澱及乾燥。收量：1.8 克化合物

五、發明說明 (107)

(312)(40%)。

c)如下式化合物之製法

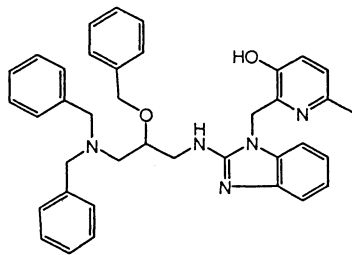
5



(化合物 313)

取含

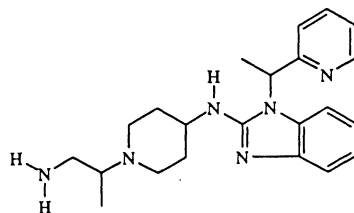
10



(0.016 莫耳)(依 A5C 製備)之甲醇(250 毫升)混合物，以
 15 Pd/C10% (2 克)為觸媒氫化。吸收氫氣(3 當量)後，濾除
 觸媒，濾液蒸發。殘質經矽膠管柱層析法純化。(溶離液：
 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/(\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_3)$ 90/10)。收集產物溶離份及蒸發溶
 劑。收量：4.2 克化合物(313)。

20 實例 B26

如下式化合物之製法



五、發明說明 (108)

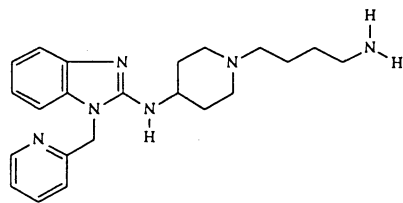
(化合物 30)

於 5°C 下，分批添加 LiAlH_4 (0.014 莫耳) 至含中間物 (20) (0.012 莫耳) 之 THF (50 毫升) 溶液中。混合物回升室溫後，於室溫下攪拌 48 小時。添加 EtOAc。混合物經冰水
 5 水解，經寅式鹽過濾，以 EtOAc 洗滌，以 EtOAc 萃取濾液。分離有機層，脫水 (MgSO_4)，過濾及蒸發溶劑。殘質 (3 克) 經矽膠管柱層析法純化。(溶離液： $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 87/13/1；15-40 微米)。收集純溶離份，蒸發溶劑。殘質自 DIPE 中結晶。濾除沈澱，乾燥。收量：0.75 克化合物
 10 (30)(16%)；mp 85°C。

實例 B27

a) 如下式化合物之製法

15



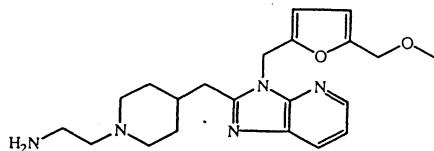
(化合物 31)

取 4-[[1-(2-吡啶甲基)-1H-苯并咪唑-2-基]胺基]-1-六
 20 氫吡啶-丁腈 (0.01 莫耳) 之 $\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_3$ (80 毫升) 混合物於室溫及 3 巴壓力下，以阮來鎳 (3.8 克) 為觸媒，氫化一夜。吸收 H_2 (2 當量) 後，經寅式鹽過濾觸媒，殘質自乙醚中結晶。濾出沈澱，乾燥。收量：2.9 克化合物 (31) (76%)；mp 94°C。

五、發明說明 (109)

b)如下式化合物之製法

5

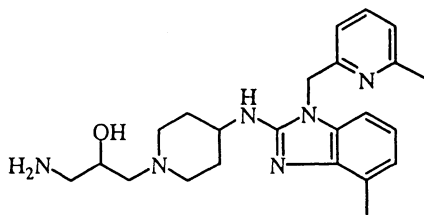


(化合物 314)

- 取含 5-[[2-[[1-(2-胺乙基)-4-六氫吡啶基]甲基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基]甲基]-2-呋喃甲醇(0.0068 莫耳)之 $\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_3$ (300 毫升)混合物於 20°C 下，以阮來鎳(1 克)為觸媒進行氫化。吸收 H_2 (2 當量)後，濾除觸媒，濾液蒸發。殘質經矽膠管柱層析法純化。(溶離液： $\text{CH}_2\text{Cl}_2/(\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_3)$ 由 95/5 至 90/10)。收集所需溶離份，蒸發溶劑。殘質經矽膠管柱層析法純化(溶離液： $\text{CH}_2\text{Cl}_2/(\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_3)$ 95/5)。收集純溶離份，蒸發溶劑。殘質溶於 $\text{HCl}/2$ -丙醇中，添加 DIPE。濾出所形成之鹽，經矽膠管柱層析法純化(溶離液： $\text{CH}_2\text{Cl}_2/(\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_3)$ 98/2)。收集純溶離份及蒸發溶劑。收量：0.2 克化合物(314)。

實例 B28

- 20 如下式化合物之製法



五、發明說明 (110)

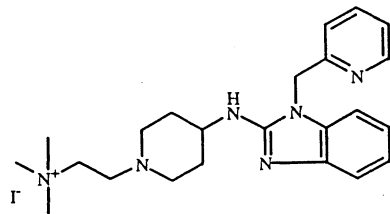
(化合物 303)

取含中間物 21 (0.001 莫耳) 之 $\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_3$ (100 毫升) 混合物於室溫下攪拌 20 小時， 100°C 以下 16 小時。蒸發溶劑。殘質經矽膠管柱層析法純化。(溶離液：
5 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/(\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_3)$ 90/10)。收集純溶離份，蒸發溶劑。殘質乾燥。收量：0.11 克化合物 303。

實例 B29

如下式化合物之製法

10



15

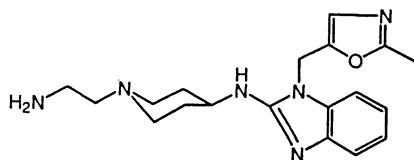
(化合物 315)

於室溫下，添加碘甲烷(0.00494 莫耳)至含化合物
(328)(0.004491 莫耳)之 2-丙酮(17 毫升)溶液中，反應混合
物於室溫下攪拌 1 小時。濾出沈澱，乾燥。殘質(1.6 克)自
2-丙酮中結晶。濾出沈澱，乾燥。收量：1.5 克化合物
20 (315)(64%)。

實例 B30

如下式化合物之製法

五、發明說明 (111)



5

鹽酸鹽(1:3)水合物(1:1)

(化合物 316)

取化合物(317)(0.0027 莫耳)溶於乙醇(50 毫升)中。混合物經 2-丙酮/HCl 轉化成鹽酸鹽(1:3)。濾出沈澱，乾燥。
收量：1.68 克化合物(316)。

10

表 1 至 17 列出根據上述實例之一製備之式(I')化合物及(I'')類化合物。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

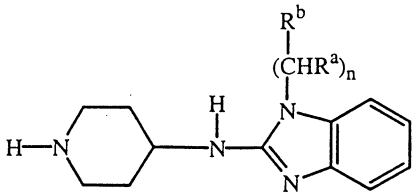
裝

訂

線

五、發明說明 (112)

表 1



化合物 No.	實例 No.	n	R ^a	R ^b	物理數據
32	B1a	1	H	1,4-二甲基-1H-咪唑-5-基	H ₂ O (1:2)
33	B1a	1	H	1,4-二甲基-5-[-COOC ₂ H ₅]-1H-咪唑-2-基	HCl (1:3)
34	B1a	1	H	2-溴-5-吡啶基	
35	B1a	1	CH ₃	2-吡啶基	
36	B1a	1	乙基	2-吡啶基	
37	B1a	1	H	2-吡啶基	HCl (1:2); 熔點 >160°C
38	B1a	1	CH ₃	2-吡啶基	
39	B1a	2	H	2-吡啶基	HCl (1:3); H ₂ O (1:2)
40	B1b	2	H	2-吡啶基	
41	B1b	3	H	2-吡啶基	HBr (1:3)
42	B1a	0	-	2-嘧啶基	
43	B1a	1	H	2-嘧啶基	HCl (1:3); H ₂ O (1:1)
44	B1a	1	H	3,5,6-三甲基-2-吡啶基	
45	B1a	1	H	3-[C ₂ H ₅ -O-(CH ₂) ₂ -O]-6-甲基-2-吡啶基	HCl (1:3); H ₂ O (1:3)
46	B1a	1	H	3-胺基-2-吡啶基	HCl (1:3); H ₂ O (1:2)
47	B1a	1	H	3-胺基-2-吡啶基	
48	B1a	1	H	3-羥基-2-吡啶基	HCl (1:3); H ₂ O (1:1)
49	B1a	1	H	3-羥基-6-甲基-2-吡啶基	HCl (1:3); H ₂ O (1:3)
50	B1a	1	H	3-羥基-6-噻吡基	HCl (1:2); H ₂ O (1:1)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝
訂
線

五、發明說明 (113)

化合物 No.	實例 No.	n	R ^a	R ^b	物理數據
51	B1a	1	H	3- 甲氧基 -6- 甲基 -2- 吡啶基	HCl (1:3); H ₂ O (1:2)
52	B1a	1	H	3- 甲氧基 -6- 甲基 -2- 吡啶基	
53	B1a	1	H	3- 甲基 -2- 吡啶基	
3	B2b	1	H	3-OH-4,5-(-CH ₂ -OH) ₂ -2-吡啶基	HCl (1:3); H ₂ O (1:2)
54	B1a	1	H	3- 噻吩基	
55	B3	1	H	1,5-(CH ₃) ₂ -1H- 吡咯 -2- 基	
56	B1a	1	H	4,6- 二甲基 -2- 吡啶基	
57	B1a	1	H	4- 氯 -2- 吡啶基	
58	B1a	1	H	4- 甲氧基 -2- 吡啶基	
59	B1a	1	H	4- 甲基 -1H- 咪唑 -5- 基	HCl (1:3); H ₂ O (1:1)
60	B1a	1	H	4- 吡啶基	HCl (1:3); H ₂ O (1:1)
61	B1a	1	H	4- 吡啶基	
62	B1a	1	H	4- 噻吩基	
63	B1a	1	H	5- 氯 -1- 甲基 -1H- 咪唑 -2- 基	
64	B1a	1	H	5- 甲基 -2- 吡啶基	HCl (1:1)
65	B1a	1	H	5- 甲基 -2- 吡啶基	
66	B1a	1	H	6-(-CH ₂ -O-CH ₃)- 2- 吡啶基	HCl (1:2); H ₂ O (1:3)
67	B1a	1	H	6-(羥甲基)-2- 吡啶基	
68	B1a	1	H	6-[-CO-N(CH ₃) ₂]-2- 吡啶基	
69	B1a	1	H	6- 溴 -2- 吡啶基	HCl (1:2)
70	B1a	1	H	6- 溴 -2- 吡啶基	
71	B1a	1	H	6- 氯 -2- 吡啶基	HCl (1:2)
72	B1a	1	H	6-HOOC-2- 吡啶基	
73	B1a	1	CH ₃	6- 羥甲基 -2- 吡啶基	HCl (1:3); H ₂ O (1:1)
74	B1a	1	H	6- 甲氧基 -2- 吡啶基	
1	B1a	1	H	6- 甲基 -2- 吡啶基	
75	B1a	1	CH ₃	6- 甲基 -2- 吡啶基	
2	B2a	1	H	6- 甲基 -3-[-O-(CH ₂) ₂ -OH]- 2- 吡啶基	HCl (1:3); H ₂ O (1:2)
76	B1a	1	H	6- 甲基 -3-[-O-(CH ₂) ₂ -N(CH ₃) ₂]-2- 吡啶基	HCl (1:4); H ₂ O (1:1)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

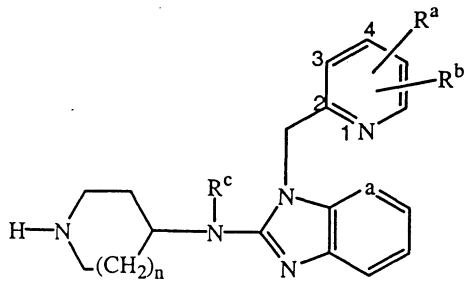
線

五、發明說明 (114)

化合物 No.	實例 No.	n	R ^a	R ^b	物理數據
7	B6	1	H	6-(-COOC ₂ H ₅)-2-吡啶基	

表 2

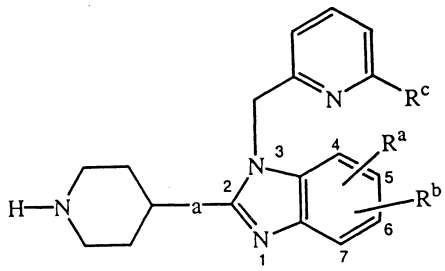
5



10

化合物 No.	實例 No.	n	a	R ^a	R ^b	R ^c	物理數據
78	B1a	1	CH	H	H	CH ₃	-
4	B3	2	CH	H	H	H	-
81	B16	1	CH	H	H	-CH ₂ -苯基	-
308	B1b	1	N	3-OH	6-CH ₃	H	-

表 3



化合物 No.	實例 No.	a	R ^a	R ^b	R ^c	物理數據
82	B4	CH ₂	5-OCH ₃	6-OCH ₃	H	
83	B1b	NH	5-Cl	6-Cl	CH ₃	HBr (1:3)
84	B1b	NH	5-CH ₃	6-CH ₃	CH ₃	HBr (1:3)
85	B1b	NH	4-Cl	H	CH ₃	HBr (1:3)
86	B1b	NH	7-Cl	H	CH ₃	HBr (1:3); H ₂ O (1:1)
87	B1b	NH	6-NO ₂	H	CH ₃	HBr (1:3); H ₂ O (1:1)
88	B1b	NH	7-CH ₃	H	CH ₃	HBr (1:3)
89	B1b	NH	5-NO ₂	H	CH ₃	HBr (1:3); H ₂ O (1:1)
90	B1b	NH	7-CH ₃	H	CH ₃	
91	B1b	NH	4-CH ₃	H	CH ₃	HBr (1:3)
92	B1b	NH	4-CH ₃	H	CH ₃	

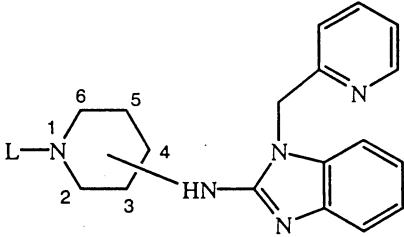
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝
訂
線

五、發明說明 (115)

化合物 No.	實例 No.	a	R ^a	R ^b	R ^c	物理數據
93	B1b	NH	5-CF ₃	H	CH ₃	
94	B1b	NH	6-CF ₃	H	CH ₃	
95	B1b	NH	6-Cl	H	CH ₃	
96	B1b	NH	5-Cl	H	CH ₃	
5	B4	NH	6-(-COOC ₂ H ₅)	H	CH ₃	
97	B4	NH	6-(-COOC ₂ H ₅)	H	CH ₃	HCl (1:3); H ₂ O (1:1)
98	B4	NH	6-(-CH ₂ -OH)	H	CH ₃	HCl (1:3); H ₂ O (1:2)
99	B4	NH	6-(-CH ₂ -OH)	H	CH ₃	
100	B1a	CH[N(CH ₃) ₂]	H	H	CH ₃	HCl (1:4); H ₂ O (1:1)

表 4



化合物 No.	實例 No.	*	L	物理數據
101	B4	4	3-六氫吡啶基	HCl (1:4); H ₂ O (1:2)
102	B4	3	H	
18	B14	4	-(CH ₂) ₂ -NH-CHO	熔點 146°C
103	B7	4		
104	B16	4		HCl (1:4); H ₂ O (1:2); 熔點 226°C
105	B16	4	-CH ₂ -C(CH ₃) ₂ -NH ₂	HCl (1:3); H ₂ O (1:2); 熔點 195°C
106	B16	4	-CH ₂ -CH(CH ₂ OH)-NH ₂	HCl (1:4); H ₂ O (1:2); 熔點 200°C
23	B19	4	-CH(C ₂ H ₅)-CH ₂ -NH ₂	熔點 112°C
107	B19	4	-CH(C ₆ H ₅)-CH(C ₆ H ₅)-NH ₂	(A); 熔點 106°C
108	B19	4	-CH(C ₆ H ₅)-CH(C ₆ H ₅)-NH ₂	(B); 熔點 98°C
109	B19	4	2-胺基環己基	熔點 116°C
110	B19	4	-CH(苯甲基)-CH ₂ -NH ₂	熔點 168°C
111	B19	4	-CH[C(CH ₃) ₃]-CH ₂ -NH ₂	熔點 133°C
112	B19	4	-CH[CH ₂ -N(CH ₃) ₂]-CH ₂ -NH ₂	熔點 112°C
113	B19	4	•CH ₂ -CH(NH ₂)-苯基	熔點 128°C

五、發明說明 (116)

化合物 No.	實例 No.	*	L	物理數據
114	B19	4	-CH[CH ₂ -(1-六氫吡啶基)]-CH ₂ -NH ₂	HCl (1:4); 熔點 203°C
115	B19	4	-CH ₂ -CH(環丙基)-NH ₂	H ₂ O (1:2); 熔點 84°C
24	B20	4	-CH ₂ -CH[CH(CH ₃) ₂]-NH ₂	熔點 115°C
116	B20	4	-CH ₂ -CH(CH ₃)-NH ₂	H ₂ O (1:1)
117	B20	4	-CH(CH ₃)-CH(CH ₃)-NH ₂	(B); 熔點 114°C
118	B20	4	-CH ₂ -CH(C ₂ H ₅)-NH ₂	熔點 140°C
119	B20	4	-CH ₂ -CH(cycloC ₆ H ₁₁)-NH ₂	熔點 134°C
120	B20	4	-CH(CH ₃)-CH(CH ₃)-NH ₂	(A); HCl (1:4); H ₂ O (1:4); 熔點 214°C
121	B20	4	-CH ₂ -CH(NH ₂)-CH ₂ -CH(CH ₃) ₂	熔點 124°C
10 122	B20	4	-CH ₂ -CH(NH ₂)-(CH ₂) ₃ -CH ₃	熔點 142°C
123	B20	4	-CH ₂ -CH(NH ₂)-(CH ₂) ₂ -CH(CH ₃) ₂	熔點 152°C
124	B20	4	-CH ₂ -CH(NH ₂)-(CH ₂) ₂ -CH ₃	熔點 146°C
125	B20	4	-CH ₂ -CH(NH ₂)-(CH ₂) ₇ -CH ₃	熔點 136°C
126	B20	4	-CH ₂ -CH(NH ₂)-(CH ₂) ₂ -苯基	熔點 136°C
127	B20	4	-CH ₂ -CH(NH ₂)-CH ₂ -C(CH ₃) ₃	HCl (1:4); H ₂ O (1:1); 熔點 244°C
128	B20	4	-CH ₂ -CH(NH ₂)-CH(CH ₃)(C ₂ H ₅)	(A); H ₂ O (1:1); 熔點 80°C
15 129	B20	4	-CH ₂ -CH(NH ₂)-CH(CH ₃)(C ₂ H ₅)	(B); 熔點 90°C
130	B20	4	-CH ₂ -CH(NH ₂)-(CH ₂) ₂ - (4-甲氧苯基)	熔點 100°C
131	B1a	4	-CH ₂ -CH(NH ₂)-(4-六氫吡啶基)	HCl (1:5); H ₂ O (1:1); 熔點 269°C
31	B27a	4	-(CH ₂) ₄ -NH ₂	熔點 94°C
132	B27a	4	-CH(CH ₃)-CH ₂ -NH ₂	熔點 142°C
133	B27a	3	-(CH ₂) ₂ -NH ₂	H ₂ O (1:1); 熔點 90°C
134	B16	4	-(CH ₂) ₃ -NH ₂	HCl (1:4); H ₂ O (1:1); 熔點 >250°C
20 328	B7	4	-(CH ₂) ₂ -N(CH ₃) ₂	-
327	B7	4	-(CH ₂) ₂ -N(CH ₃) ₂	HCl (1:4); H ₂ O (1:3); 熔點 180°C

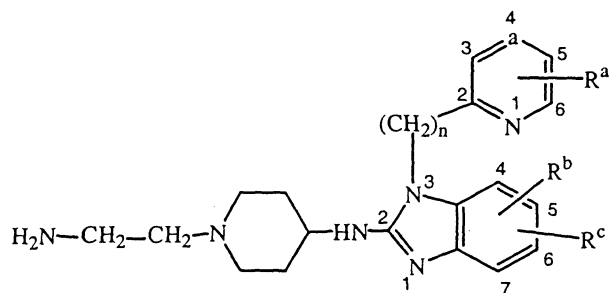
* = 六氫吡啶基位置

(A)指首先單離之立體異構型

25 (B)指其次單離之立體異構型

五、發明說明 (117)

表 5



化合物 No.	實例 No.	n	a	R ^a	R ^b	R ^c	物理數據
135	B1a	1	CH	6-[-COOCH(CH ₃) ₂]	H	H	
136	B1a	1	CH	6-[-COOC ₂ H ₅]	H	H	
137	B16	1	CH	6-CH ₂ OH	H	H	
138	B16	1	CH	6-CH ₃	5-Cl	6-Cl	HCl (1:4); H ₂ O (1:1)
139	B16	1	N	3-CH ₃	H	H	HCl (1:3); H ₂ O (1:1)
20	B16	1	N	6-CH ₃	H	H	HCl (1:3); H ₂ O (1:2)
140	B16	1	N	5-CH ₃	H	H	HCl (1:4); H ₂ O (1:2)
141	B16	2	CH	H	H	H	HCl (1:4); H ₂ O (1:1)
142	B16	1	CH	6-CH ₃	5-CH ₃	6-CH ₃	HCl (1:4); H ₂ O (1:2); 2-丙酸鹽 (1:1)
143	B16	1	CH	6-CH ₃	4-Cl	H	HCl (1:4); H ₂ O (1:2)
144	B16	1	CH	6-CH ₃	7-Cl	H	HCl (1:4); H ₂ O (1:2)
145	B16	1	CH	6-CH ₃	6-NO ₂	H	HCl (1:4); H ₂ O (1:3)
146	B16	1	CH	6-CH ₃	6-NH ₂	H	HCl (1:5); H ₂ O (1:2)
147	B16	1	CH	6-CH ₃	5-NO ₂	H	HCl (1:4); H ₂ O (1:1)
148	B16	1	CH	6-CH ₃	5-NH ₂	H	HCl (1:5); H ₂ O (1:1)
149	B16	1	CH	6-CH ₃	7-CH ₃	H	
151	B16	1	CH	6-Cl	H	H	
153	B16	1	CH	6-Br	H	H	
154	B16	1	CH	6-OH	H	H	
155	B16	1	CH	6-OCH ₃	H	H	
156	B16	1	CH	4-Cl	H	H	HCl (1:4); H ₂ O (1:1)
157	B16	1	CH	4-OCH ₃	H	H	HCl (1:4); H ₂ O (1:2); 2-丙酸鹽 (1:1)
158	B16	1	CH	6-CH ₂ OCH ₃	H	H	HCl (1:4); H ₂ O (1:2)
159	B16	1	N	5-COOC ₂ H ₅	H	H	HCl (1:3); H ₂ O (1:1)
160	B16	1	CH	6-CH ₃	4-CH ₃	H	HCl (1:4); H ₂ O (1:2)
161	B16	1	CH	6-CH ₃	6-COOC ₂ H ₅	H	HCl (1:4); H ₂ O (1:1)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

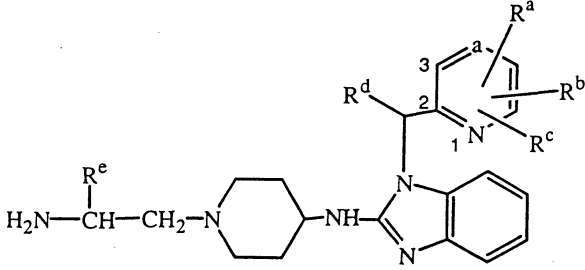
線

五、發明說明 (118)

5

化合物 No.	實例 No.	n	a	R ^a	R ^b	R ^c	物理數據
162	B16	1	CH	6-CH ₃	6-CH ₂ OH	H	H ₂ O (1:1)
163	B16	1	CH	6-CH ₃	5-CF ₃	H	HCl (1:4); H ₂ O (1:2)
164	B16	1	CH	6-CH ₃	6-CF ₃	H	HCl (1:4); H ₂ O (1:1)
165	B16	1	CH	6-CON(CH ₃) ₂	H	H	HCl (1:3); H ₂ O (1:2)
166	B16	1	CH	6-CH ₃	5-Cl	H	HCl (1:4); H ₂ O (1:2)
22	B18	3	CH	H	H	H	HCl (1:4); H ₂ O (1:2)
167	B27a	1	CH	6-CH ₃	H	H	
305	B16	1	CH	6-CH ₃	5-CH ₃	H	-
306	B16	1	CH	6-CH ₃	6-Cl	H	HCl (1:4)

10 表 6



化合物 No.	實例 No.	a	R ^a	R ^b	R ^c	R ^d	R ^e	物理數據
168	B27a	CH ₃ -OH		H	H	H	H	-
169	B1a	CH ₃ -[-O-(CH ₂) ₂ - N(CH ₃) ₂]		6-CH ₃	H	H	H	HCl (1:5); H ₂ O (1:2)
152	B16	CH	H	H	H	CH ₃	H	HCl (1:4); H ₂ O (1:3)
170	B20	CH	3-NH ₂	H	H	H	CH(CH ₃) ₂	HCl (1:4); H ₂ O (1:3)
171	B20	N	5-CH ₃	H	H	H	CH ₃	熔點 175°C
172	B20	N	6-CH ₃	H	H	H	CH ₃	熔點 126°C
173	B20	N	3-CH ₃	5-CH ₃	6-CH ₃	H	CH ₃	HCl (1:4); H ₂ O (1:3); 熔點 208°C
174	B20	N	3-CH ₃	5-CH ₃	6-CH ₃	H	CH(CH ₃) ₂	熔點 124°C
175	B16	N	H	H	H	CH ₃	H	HCl (1:3)
176	B16	N	3-CH ₃	5-CH ₃	6-CH ₃	H	H	HCl (1:4); H ₂ O (1:1); 2- 丙酸鹽 (1:1)
177	B16	N	H	H	H	乙基	H	HCl (1:3); H ₂ O (1:1)
178	B16	N	6-CH ₃	H	H	CH ₃	H	HCl (1:3); H ₂ O (1:1)
179	B16	CH	4-CH ₃	6-CH ₃	H	H	H	HCl (1:4); H ₂ O (1:2)
180	B16	CH	6-Cl	H	H	CH ₃	H	HCl (1:3); H ₂ O (1:1)
181	B16	CH	3-OH	6-CH ₃	H	H	H	HCl (1:3); H ₂ O (1:2)

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

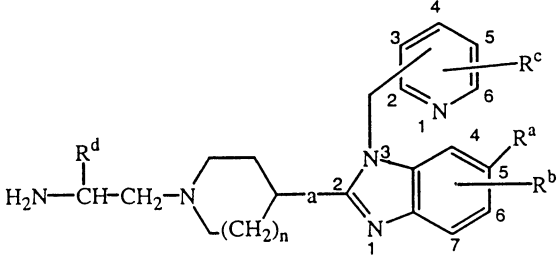
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝
訂
線

五、發明說明 (119)

化合物 No.	實例 No.	a	R ^a	R ^b	R ^c	R ^d	R ^e	I 物理數據
182	B16	CH	3-OCH ₃	6-CH ₃	H	H	H	
183	B16	CH	6-CH ₂ OH	H	H	CH ₃	H	HCl (1:4); H ₂ O (1:1)
184	B16	CH	3-[O-(CH ₂) ₂ - OC ₂ H ₅	6-CH ₃	H	H	H	HCl (1:4); H ₂ O (1:2)
5 185	B16	CH	3-OCH ₂ CH ₂ Cl	6-CH ₃	H	H	H	HCl (1:3); H ₂ O (1:2)
186	B20	CH	H	H	H	CH ₃	CH ₃	HCl (1:3); H ₂ O (1:3); 熔點 170°C
187	B20	N	6-CH ₃	H	H	H	CH(CH ₃) ₂	HCl (1:3); H ₂ O(1:3); 熔點 200°C
188	B20	CH	H	H	H	CH ₃	CH(CH ₃) ₂	熔點 233°C
10 189	B20	N	5-CH ₃	H	H	H	CH(CH ₃) ₂	熔點 114°C
190	B20	CH	H	H	H	H	CH(CH ₃) ₂	熔點 50°C
25	B21	CH	3-Cl	5-CF ₃	H	H	H	
26	B22a	CH	3-OH	6-CH ₃	H	H	CH(CH ₃) ₂	
27	B23	CH	3-O-(CH ₂) ₂ -OH	6-CH ₃	H	H	H	HCl (1:3); H ₂ O(1:1)
15 28	B24	CH	4-CH ₂ OH	3-OH	5-CH ₂ OH	H	H	HCl (1:1)
192	B27a	CH	6-CH ₃	H	H	CH ₃	H	
299	B16	CH	3-CN	H	H	H	H	熔點 142°C
300	B20	CH	4-OCH ₃	3-OCH ₃	H	H	CH(CH ₃) ₂	HCl (1:4); H ₂ O(1:2); 熔點 210°C
301	B16	CH	3-NH-SO ₂ -苯基	6-Cl	H	H	H	熔點 161°C
20 307	B20	CH	5-OCH ₃	6-OCH ₃	H	H	CH(CH ₃) ₂	C ₂ H ₂ O ₄ (2:7); 熔點 90°C

表 7



化合物 No.	實例 No.	n	*	a	R ^a	R ^b	R ^c	R ^d	物理數據
193	B16	2	2	CH ₂	H	H	H	H	乙二酸鹽 (1:3); H ₂ O (1:2); 熔點 125°C
194	B22b	1	2	NH	Cl	H	6-CH ₃	CH(CH ₃) ₂	
195	B22b	1	2	NH	H	7-CH ₃	6-CH ₃	CH(CH ₃) ₂	
196	B16	2	2	NH	H	H	H	H	乙二酸鹽 (2:7); H ₂ O (1:2); 熔點 170°C

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝 · 訂 · 線

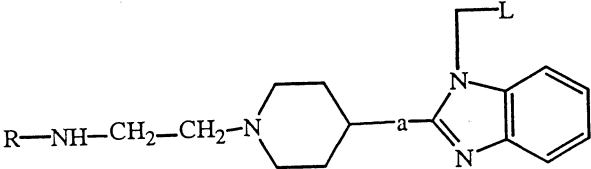
五、發明說明 (120)

化合物 No.	實例 No.	n	*	a	R ^a	R ^b	R ^c	R ^d	物理數據
197	B16	1	2	N(CH ₃)	H	H	H	H	
198	B16	1	2	N(CH ₂ - 苯基)	H	H	H	H	HCl (1:3); H ₂ O (1:1)
199	B27a	0	2	NH	H	H	H	H	HCl (1:4); H ₂ O (1:2)
200	B1a	1	2	CH ₂	OCH ₃	6-OCH ₃	H	H	HCl (1:4); H ₂ O (1:1); 2- 丙酸鹽 (1:1)
201	B1a	1	3	NH	H	H	6-Br	H	HBr (1:4); H ₂ O (1:4)
202	B16	1	4	NH	H	H	H	H	HCl (1:4); H ₂ O (1:3)
296	B22b	1	2	NH	CH ₃	H	6-CH ₃	CH(CH ₃) ₂	-

* =吡啶基位置

10

表 8



化合物 No.	實例 No.	L	a	R	物理數據
203	B16	4- 嘧啶基	NH	H	HCl (1:4); H ₂ O (1:2)
204	B16	2- 嘧啶基	NH	H	HCl (1:3); H ₂ O (1:1)
205	B16	2- 嘧啶基	NH	H	
206	B16	3- 嗒咩基	NH	H	HCl (1:3); H ₂ O (1:1)
207	B16	4,6- 二甲氧基- 2- 嘧啶基	NH	H	HCl (1:4); H ₂ O (1:3)
208	B16	2- 嘧啶基	NH	H	HCl (1:4); H ₂ O (1:1)
209	B16	6- 甲基 -2- 吡啶基	CH[N(CH ₃) ₂]	H	HCl (1:4); H ₂ O (1:2); 2- 丙酸鹽 (1:1)
210	B7	6- 甲基 -2- 吡啶基	CH[N(CH ₃) ₂]	-COOC(CH ₃) ₃	
211	B25a	2- 吡啶基	NH	CH ₃	HCl (1:4); H ₂ O (1:2); 熔點 224°C
212	B27a	2-[C(CH ₃) ₃]-6-OH- 4- 嘧啶基	NH	H	
320	B30	2- 吡啶基	NH	H	HCl (1:4); H ₂ O (1:1)
319	B27a	2,4- 二甲基 -5- 嘧啶基	NH	H	
329	B16	2,5- 二甲基 -4- 嘧啶基	NH	H	HCl (1:3); H ₂ O (1:1)
333	B16	5- 甲基 -3- 異嘧啶基	NH	H	HCl (1:3); H ₂ O (1:1)
317	B27a	2- 甲基 -5- 嘧啶基	NH	H	熔點 115°C; H ₂ O (1:1)
323	B27a	4- 嘧啶基	NH	H	
326	B16	5- 苯基 -1,2,4- 嘧二唑 3- 基	NH	H	HCl (1:3)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

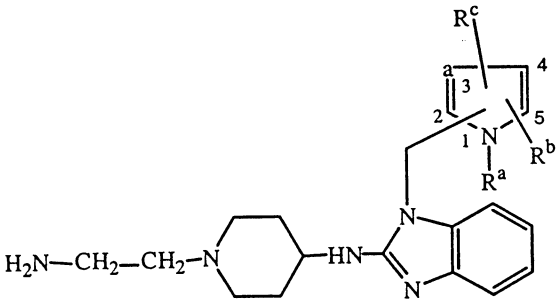
裝
訂
線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明 (121)

化合物 No.	實例 No.	L	a	R	物理數據
332	B16	2-(羥甲基)-5- 噁唑基	NH	H	HCl (1:4); H ₂ O (1:2)
331	B16	3- 甲基 -5-異噁唑基	NH	H	HCl (1:3); H ₂ O (1:1)
324	B16	2-(二甲胺基)-4- 噻唑基	CH ₂	H	HCl (1:4); H ₂ O (1:1); 丙酸鹽 (1:1)
325	B27a	2- 甲基 -4- 噻唑基	CH ₂	H	
318	B27a	2- 甲基 -3- 咪喃基	NH	H	熔點 142°C
312	B25b	2-吡啶基	NH	CH ₂ -CH ₂ OH	熔點 151°C
316	B30	2- 甲基 -5-噁唑基	NH	H	HCl (1:4);H ₂ O(1:1)

表 9



化合物 No.	實例 No.	*	a	R ^a	R ^b	R ^c	物理數據
213	B16	2	N	CH ₂ C ₆ H ₅	H	H	HCl (1:4)
214	B16	5	N	H	4-CH ₃	H	HCl (1:4); H ₂ O (1:3)
215	B16	5	N	CH ₃	4-CH ₃	H	HCl (1:4); H ₂ O (1:2)
216	B16	2	N	CH ₃	5-COOC ₂ H ₅	4-CH ₃	HCl (1:4)
217	B16	2	N	CH ₃	5-Cl	H	HCl (1:4); H ₂ O (1:2)
218	B16	5	N	2- 丙基	2-SCH ₃	H	HCl (1:4); H ₂ O (1:1)
219	B16	5	N	C ₂ H ₅	2-CH ₃	4-CH ₃	HCl (1:4); H ₂ O (1:2); 2- 丙酸鹽 (1:1)
220	B16	5	N	CH ₃	2-CH ₃	4-CH ₃	HCl (1:4); H ₂ O (1:2)
21	B17	2	CH	CH ₃	5-CH ₃	H	H ₂ O (1:1)
221	B27a	2	CH	CH ₃	5-COOC ₂ H ₅	H	
222	B27a	2	CH	CH ₃	5-COOC ₂ H ₅	4-Br	

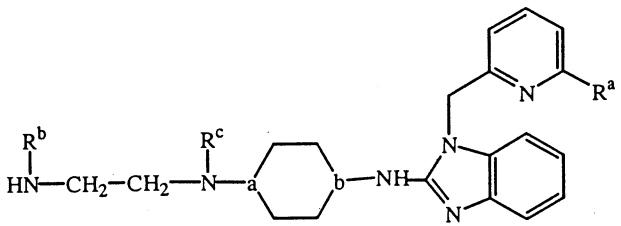
* = 單環系雜環位置

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝
訂
線

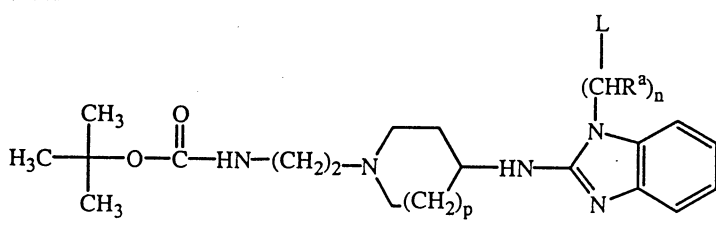
五、發明說明 (122)

表 10



化合物 No.	實例 No.	a	b	R ^a	R ^b	R ^c	物理數據
14	B11	CH	CH	H	COCH ₃	H	(順式); 熔點 126
15	B11	CH	CH	H	COCH ₃	H	(反式); 熔點 200
223	B16	CH	CH	H	H	H	(反式); HCl (1:4); H ₂ O (1:1); 熔點 210
29	B25a	CH	N	CH ₃	H	H	
224	B25a	CH	N	CH ₃	H	CH ₃	HCl (1:5); H ₂ O (1:3)

表 11



化合物 No.	實例 No.	n	p	R ^a	L	物理數據
225	B7	1	1	H	6-氯-2-吡啶基	
8	B7	1	1	H	6-甲基-2-吡啶基	
226	B7	1	2	H	2-吡啶基	
227	B7	1	1	H	5-甲基-2-吡啶基	
228	B7	1	1	CH ₃	2-吡啶基	
229	B7	1	2	H	2-吡啶基	
230	B7	1	1	H	4-甲基-1H-咪唑-5-基	
231	B7	1	1	H	3-甲基-2-吡啶基	
232	B7	2	1	H	2-吡啶基	
233	B7	1	1	H	1,4-二甲基-1H-咪唑-5-基	
234	B7	1	1	H	4-噻吩基	
235	B7	0	1	-	2-噻吩基	
236	B7	1	1	H	6-(羥甲基)-2-吡啶基	
237	B7	1	1	H	1,4-二甲基-5-(-COOC ₂ H ₅)- 1H-咪唑-2-基	

經濟部智慧財產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

五、發明說明 (123)

化合物 No.	實例 No.	n	p	R ^a	L	物理數據
238	B7	1	1	CH ₃	2-吡啶基	H ₂ O (1:1)
239	B7	1	1	H	3,5,6-三甲基-2-吡啶基	
240	B7	1	1	乙基	2-吡啶基	
241	B7	1	1	CH ₃	6-甲基-2-吡啶基	
242	B7	1	1	H	5-氯-1-甲基-1H-咪唑-2-基	
243	B7	1	1	H	4,6-二甲基-2-吡啶基	
244	B7	1	1	H	6-溴-2-吡啶基	
245	B7	1	1	H	6-(-COOC ₂ H ₅)-2-吡啶基	
246	B7	1	1	H	1,5-二甲基-2-吡啶基	
247	B7	1	1	H	6-甲氧基-2-吡啶基	
248	B7	1	1	H	4-氯-2-吡啶基	
249	B7	1	1	H	4-甲氧基-2-吡啶基	
250	B7	1	1	H	2-噻吩基	
251	B7	1	1	H	3-甲氧基-6-甲基-2-吡啶基	
252	B7	1	1	H	6-甲基-3-(-O-C ₂ H ₄ -O-C ₂ H ₅)-2-吡啶基	
253	B7	1	1	CH ₃	6-羥甲基-2-吡啶基	
254	B7	1	1	H	6-溴-3-吡啶基	
9	B8	1	1	H	2-(1,1-二甲基乙基)-6-羥基-4-噻吩基	
255	B8	1	1	H	1-(苄基)-1H-咪唑-2-基	
256	B8	1	1	H	1-(2-丙基)-2-(-S-CH ₃)-1H-咪唑-5-基	
257	B8	1	1	CH ₃	6-氯-2-吡啶基	
258	B8	1	1	H	1-乙基-2,4-二甲基-1H-咪唑-5-基	
259	B8	1	1	H	3-羥基-6-甲基-2-吡啶基	
260	B8	1	1	H	4,6-二甲氧基-2-噻吩基	
261	B8	1	1	H	5-(-COOC ₂ H ₅)-2-吡啶基	
262	B8	1	1	H	1,2,4-三甲基-1H-咪唑-5-基	
10	B9a	1	1	H	3-(-O-C ₂ H ₄ Cl)-6-甲基-2-吡啶基	
263	B9a	1	1	H	6-(-CH ₂ -O-CH ₃)-2-吡啶基	
11	B9b	1	1	H	3-[-O-C ₂ H ₄ -N(CH ₃) ₂]-6-甲基-2-吡啶基	
12	B10a	1	1	H	6-氯-3-噻吩基	
13	B10b	1	1	H	3-噻吩基	
330	B7	1	1	H	2-甲基-4-甲氧基-5-噻吩基	

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

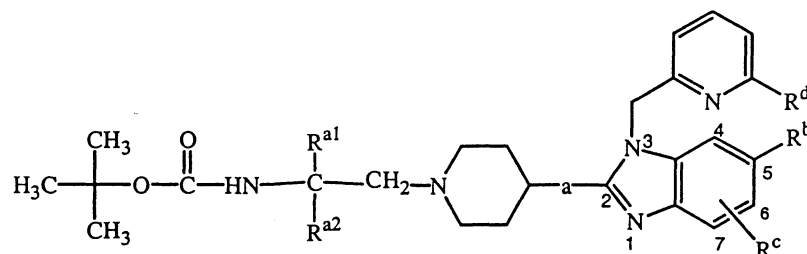
裝

訂

線

五、發明說明 (124)

表 12



化合物 No.	實例 No.	R ^{a1} , R ^{a2}	R ^b	R ^c	a	R ^d	物理數據
264	B7	H, H	OCH ₃	6-OCH ₃	CH ₂	H	
265	B7	H, H	H	H	N(CH ₃)	H	
266	B7	H, H	H	H	N(CH ₂ -C ₆ H ₅)	H	
267	B7	H, H	Cl	6-Cl	NH	CH ₃	
268	B7	H, H	CH ₃	6-CH ₃	NH	CH ₃	
269	B7	H, H	H	4-Cl	NH	CH ₃	
270	B7	H, H	H	7-Cl	NH	CH ₃	
271	B7	H, H	H	6-NO ₂	NH	CH ₃	
272	B7	H, H	NO ₂	H	NH	CH ₃	
273	B7	H, H	H	7-CH ₃	NH	CH ₃	
274	B7	H, H	H	4-CH ₃	NH	CH ₃	H ₂ O (1:1)
275	B7	H, H	H	6-乙氧羰基- carbonyl	NH	CH ₃	
276	B7	H, H	H	6-羥甲基- methyl	NH	CH ₃	
277	B7	H, H	CF ₃	H	NH	CH ₃	
278	B7	H, H	H	6-CF ₃	NH	CH ₃	
279	B7	H, H	H	H	NH	-CO-N(CH ₃) ₂	
280	B7	H, H	Cl	H	NH	CH ₃	
16	B12	CH ₃ , CH ₃	H	H	NH	H	
17	B13	H, H	-NH ₂	H	NH	CH ₃	
281	B13	H, H	H	6-NH ₂	NH	CH ₃	
19	B15	-CH ₂ OH, H	H	H	NH	H	

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

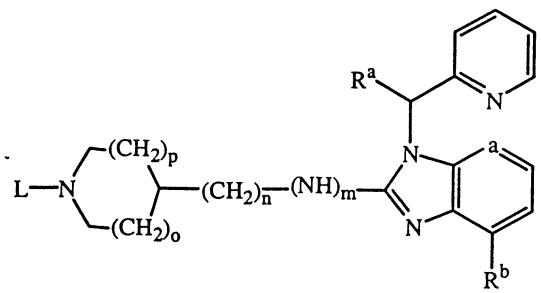
裝

訂

線

五、發明說明 (125)

表 13

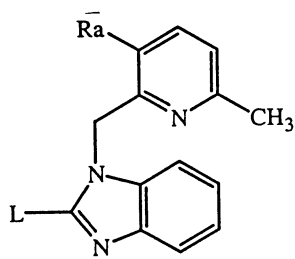


5

化合物 No.	實例 No.	n	m	o	p	a	R ^a	R ^b	L	物理數據
6	B5	1	0	2	1	CH	H	H	H	
283	B27a	1	0	1	1	N	H	H	$-(CH_2)_2-NH_2$	HCl (1:4), H ₂ O (1:1); 2- 丙酸鹽 (1:1)
284	B27a	1	1	1	1	N	H	H	$-(CH_2)_2-NH_2$	HCl (1:1)
285	B27a	1	1	0	2	CH	H	H	$-(CH_2)_2-NH_2$	HCl (1:4), H ₂ O (1:1); 熔點 205°C
286	B4	1	1	0	2	CH	H	H	H	
30	B26	0	1	1	1	CH	CH ₃	H	$-CH(CH_3)-CH_2-NH_2$	熔點 85°C

10

15 表 14



化合物 No.	實例 No.	R _a	L	物理數據
288	B25a	H	$-N(CH_2)_4-NH-(CH_2)_2-NH_2$	
289	B4	H	$-N(CH_2)_5-NH_2$	
309	B19	H	$-NH-(CH_2)_3-NH_2$	HCl (1:3); H ₂ O (1:2)
347	B16	H	$-NH-CH(CH_3)-(CH_2)_2-NH-(CH_2)_2-NH_2$	HCl(1:4); 2- 丙酸鹽 (1:1)
345	B19	H	$-N(CH_3)-(CH_2)_3-NH-(CH_2)_2-NH_2$	HCl (1:4); H ₂ O (1:1)
346	B19	H	$-NH-(CH_2)_2-O-(CH_2)_2-NH-CH_2-CH_2-NH_2$	HCl (1:4); H ₂ O (1:1)

經濟部智慧財產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

五、發明說明 (126)

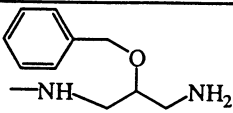
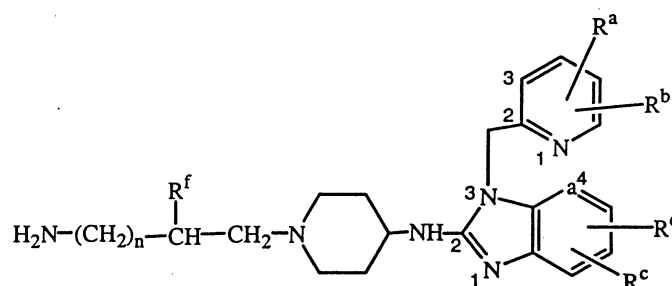
化合物 No.	實例 No.	R _a	L	物理數據
341	B25a	H		HCl (1:3); H ₂ O (1:1)
313	B25c	OH	-NHCH ₂ CH(OH)CH ₂ NH ₂	

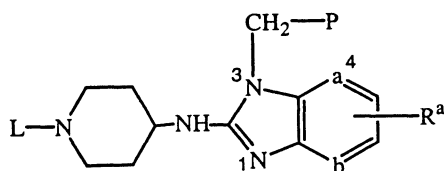
表 15



化合物 No.	實例 No.	a	n	R ^a	R ^b	R ^c	R ^d	R ^f	物理數據
290	B16	CH	0	3-OH	6-CH ₃	7-CH ₃	H	H	HCl (1:4); H ₂ O (1:4)
291	B22b	N	0	3-OH	6-CH ₃	7-CH ₃	H	CH-(CH ₃) ₂	-
292	B22b	CH	0	3-OH	6-CH ₃	7-CH ₃	H	CH ₃	HCl (1:4); H ₂ O (1:3)
293	B22b	CH	0	3-OH	6-CH ₃	7-CH ₃	H	CH-(CH ₃) ₂	-
195	B22b	CH	0	6-CH ₃	H	7-CH ₃	H	CH-(CH ₃) ₂	-
303	B28	CH	1	6-CH ₃	H	7-CH ₃	H	OH	H ₂ O (1:1)
304	B22b	CH	0	6-CH ₃	H	6-CH ₃	H	CH-(CH ₃) ₂	-
342	B16	CH	0	3-OH	6-CH ₃	5-Cl	7-CH ₃	H	HCl (1:4), 2- 丙酸鹽 (1:1)
348	B16	CH	0	3-OH	6-CH ₃	5-Br	7-CH ₃	H	HCl (1:4)
351	B22b	CH	0	3-OH	6-CH ₃	4-CH ₃	H	CH-(CH ₃) ₂	HCl (1:4); H ₂ O (1:1)
340	B16	CH	0	3-OH	6-CH ₃	4-CH ₃	H	H	HCl (1:4); H ₂ O (1:2)
344	B16	CH	0	3-OH	6-CH ₃	4-CH ₃	6-Cl	H	HCl (1:4); H ₂ O (1:4)
349	B16	CH	0	3-OH	6-CH ₃	5-(4-氟苯甲 - 鹽基)	H	H	HCl (1:4); H ₂ O (1:2)
350	B16	CH	0	3-OH	6-CH ₃	6-(4-氟苯甲 - 鹽基)	H	H	HCl (1:4); H ₂ O (1:2)
355	B16	CH	0	3-OH	6-CH ₃	7-CH ₃	H	H	
356	B16	CH	0	3-OH	6-CH ₃	7-CH ₃	H	H	C ₄ H ₆ O ₄ (1:1); H ₂ O(1:1)
357	B16	CH	0	3-OH	6-CH ₃	7-CH ₃	H	H	C ₄ H ₆ O ₅ (1:1); H ₂ O(1:2)
353	B16	CH	0	3-OH	6-CH ₃	7-CH ₃	H	H	HCl(1:4); H ₂ O(1:5)

五、發明說明 (127)

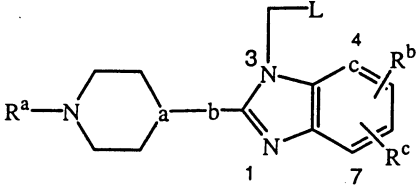
表 16



化合物 No.	實例 No.	a	b	R ^a	L	P	物理數據
295	B22b	CH	CH	5-Cl	-CH ₂ -CH(NH ₂)-CH(CH ₃) ₂		H ₂ O (1:1)
297	B22b	CH	CH	5-Cl	-CH ₂ -CH(NH ₂)-CH(CH ₃) ₂		
298	B22b	CH	CH	H	-CH ₂ -CH(NH ₂)-CH(CH ₃) ₂		
310	B1b	CH	N	H	H		HBr (1:3).H ₂ O (1:1).C ₂ H ₆ O.(1:1)
302	B1a	CH	CH	5-Cl	H		
321	B27a	N	CH	H	-CH ₂ -CH ₂ -NH ₂	2,4-二甲基-5- 噁唑基	
339	B8	N	CH	7-CH ₃	-C(=O)-O-CH ₂ -CH ₃		熔點 171°C
336	B9b	CH	CH	H	-C(=O)-O-C(CH ₃) ₃		
337	B25a	CH	CH	H	-C(=O)-O-CH ₂ -CH ₃		
352	B7	CH	CH	7-CH ₃	-(CH ₂) ₃ -NH- C(=O)OC(CH ₃) ₃		.HCl(1:4)
354	B16	CH	CH	7-CH ₃	-(CH ₂) ₃ -NH-CH=O		

五、發明說明 (128)

表 17



5

10

化合物 No.	實例 No.	a	b	c	R ^a	R ^b	R ^c	L	物理數據
343	B1b	CH	NH	CH	H	5-Br	7-CH ₃	3- 羥基 -6- 甲基 - 2-吡啶基	HBr (1:3)
338	B1b	CH	NH	CH	H	H	7-CH ₃	3- 羥基 -6- 甲基 - 2-吡啶基	
335	B20	N	NH	CH	$\text{---CH}_2\text{---CH(CH}_3)_2\text{---NH}_2$	H	H	2-吡啶基	熔點 198°C
334	B27a	N	NH	CH	$\text{---(CH}_2)_2\text{---NH}_2$	H	H	2-吡啶基	熔點 186
322	B27a	N	CH ₂	N	$\text{---(CH}_2)_2\text{---NH}_2$	H	H	2- 甲基 -5- 噁唑基	
314	B27b	CH	CH ₂	N	$\text{---(CH}_2)_2\text{---NH}_2$	H	H	5- 甲氧基 -2- 呋喃基	

15 C. 醫藥實例

實例 C1：對抗呼吸系統合胞體病毒之活性之試管內篩選法

由劑量-效應曲線計算試驗化合物對抗病毒所引起細胞病症之保護百分比（抗病毒活性或 IC50）及其細胞毒性（CC50）。抗病毒效果之選擇性由選擇指數(SI)代表，其計
20 算法為由 CC50(50%細胞之細胞毒性劑量)除以 IC50(50%細胞之抗病毒活性)

採用自動化之以四唑鎗為主之比色分析法來測定試驗化合物之 IC50 及 CC50。在平底之 96 孔塑膠微滴定盤中填入 180 微升伊格氏(Eagle's)基礎培養基，其中補充 5%FCS(FLU

五、發明說明 (129)

則為 0%)及 20mM Hepes 緩衝液。隨後，添加 45 微升體積之化合物保存溶液（最終試驗濃度之 7.8 倍）至一系列三重覆凹孔內，以供同時評估其對受病毒感染或為感染之細胞之效應。採用自動機器系統，直接在微滴定盤中製備 5 個 5 倍稀釋液。每個試驗均包括未處理之病毒對照組及 Hela 細胞對照組。在三排中的二排添加約 100 TCID₅₀ 呼吸系統合胞體病毒，體積 50 微升。取相同體積之培養基加至第三排中，以測定化合物在用於測定抗病毒活性時之相同濃度下之細胞毒性。培養 2 小時後，添加 Hela 細胞之懸浮液(4×10^5 個細胞/毫升)至所有孔中，體積 50 微升。培養物於 37°C 及 5% CO₂ 蒙氣下培養。感染 7 天後，以分光光度分析法測定細胞毒性及抗病毒活性。在微滴定盤之各孔中添加 25 微升 MTT 溶液(3-(4, 5-二甲基噻唑-2-基)-2, 5-二苯基四唑鎢溴化物)。培養盤再於 37°C 下 2 小時，之後排除各盤中培養基。添加 100 微升 2-丙醇使甲 晶體溶解。培養盤置於振盪機上 10 分鐘後，可使甲 晶體完全溶解。最後，於 8 個頻道之電腦控制之光度計(Multiskan MCC, Flow Laboratories)上，讀取二種波長(540 與 690 nm)之光度。於 690 nm 測得之吸光度自動於 540 nm 之吸光度中扣除，因此消去了非專一性吸收效應。

特定 IC₅₀、CC₅₀ 及 SI 列於下表 18。

五、發明說明 (130)

表 18

Co. No.	IC ₅₀ (μM)	CC ₅₀ (μM)	SI
290	0.00013	>0.010	>79
292	0.00032	63.85	199526
351	0.00063	50.04	79433
297	0.00251	>99.93	>39811
296	0.00631	19.95	3162
27	0.0126	>100.08	>7943
192	0.0631	63.1	1000
144	0.1259	50.11	398
222	0.5012	39.59	79
142	1.2589	40.28	32
145	2.5119	>50.24	>20

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

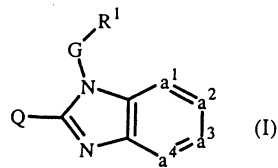
裝

訂

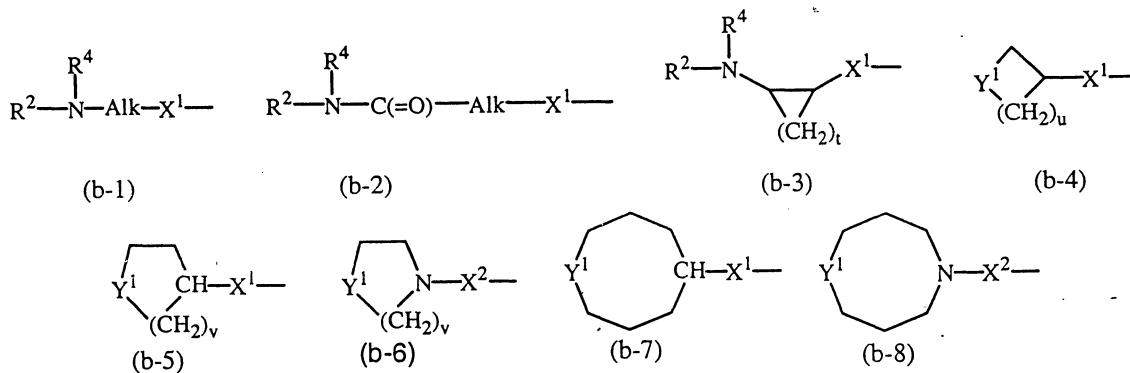
線

四、中文發明摘要(發明之名稱： 呼吸系統之合胞體病毒複製抑制劑(一))

本發明係有關利用下式化合物



其前藥、N-氧化物、加成鹽、四級胺、金屬錯化物或立體化學異構物製造治療病毒感染(特定言之RSV感染)用醫藥之用途，其中 $-a^1=a^2-$ $a^3=a^4-$ 為如式 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{N}-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{CH}=\text{N}-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{N}=\text{CH}-$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{N}-$ 之基團，其中各氫原子可視需要經取代；Q為下式基團：



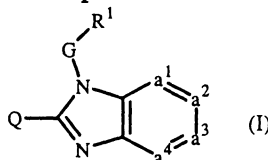
其中 Alk 為 C_{1-6} 烷二基； Y^1 為式 $-\text{NR}^2-$ 或 $-\text{CH}(\text{NR}^2\text{R}^4)-$ 二價基； X^1 為 NR^4 、 S 、 $\text{S}(=\text{O})$ 、 $\text{S}(=\text{O})_2$ 、 O 、 CH_2 、 $\text{C}(=\text{O})$ 、 $\text{CH}(=\text{CH}_2)$ 、 $\text{CH}(\text{OH})$ 、 $\text{CH}(\text{CH}_3)$ 、 $\text{CH}(\text{OCH}_3)$ 、 $\text{CH}(\text{SCH}_3)$ 、 $\text{CH}(\text{NR}^{5a}\text{R}^{5b})$ 、 CH_2-NR^4 或 NR^4-CH_2 ； X^2 為直接鍵結、 CH_2 、 $\text{C}(=\text{O})$ 、 NR^4 、 C_{1-4} 烷基- NR^4 、 $\text{NR}^4-\text{C}_{1-4}$ 烷基； t 為 2 至 5； u 為 1 至 5； v 為 2 或 3；且 Alk 中及(b-3)、(b-4)、(b-5)、(b-6)、(b-7)及(b-8)中各氫可視需要經 R^3 置換；但其限制條件為當 R^3 為羥基或 C_{1-6} 烷氧基時，

四、中文發明摘要(發明之名稱：

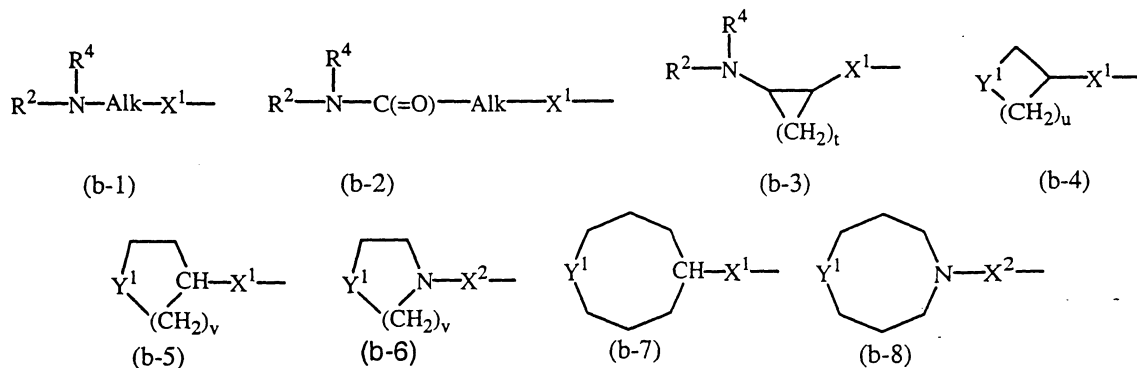
則 R^3 不可置換氮原子之相對 α 位置上之氫原子； G 為直接鍵結或 C_{1-10} 烷二基； R^1 為可視需要經取代之單環系雜環； R^2 為氫、甲醯基、吡咯啉基、六氫吡啶基、高碳六氫吡啶基、 C_{3-7} 環烷基或 C_{1-10} 烷基，其經 $N(R^6)_2$ 取代且可視需要經另一個取代基取代； R^3 為氫、羥基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、芳基 C_{1-6} 烷基或芳基 C_{1-6} 烷氧基； R^4 為氫、 C_{1-6} 烷基或芳基 C_{1-6} 烷基； R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{5c} 及 R^{5d} 分別為氫或 C_{1-6} 烷基；或 R^{5a} 與 R^{5b} ，或 R^{5c} 與 R^{5d} ，共同形成式 $-(CH_2)_s-$ 二價基，其中 s 為 4 或 5； R^6 為氫、 C_{1-4} 烷基、甲醯基、羥基 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷羰基或 C_{1-6} 烷氧羰基；芳基為可視需要經取代之苯基。

英文發明摘要(發明之名稱：Respiratory syncytial virus replication inhibitors)

This invention concerns the use of compounds of formula



prodrugs, *N*-oxides, addition salts, quaternary amines, metal complexes or stereochemically isomeric forms thereof wherein $-a^1=a^2-a^3=a^4-$ is a radical of formula $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{N}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{CH}=\text{N}-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{N}=\text{CH}-$, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{N}-$ wherein each hydrogen atom may optionally be substituted; Q is a radical of formula



蔡專
代
理
人

四、中文發明摘要 (發明之名稱：)

wherein Alk is C₁₋₆alkanediyl; Y¹ is a bivalent radical of formula -NR²- or -CH(NR²R⁴)-; X¹ is NR⁴, S, S(=O), S(=O)₂, O, CH₂, C(=O), CH(=CH₂), CH(OH), -CH(CH₃), CH(OCH₃), CH(SCH₃), CH(NR^{5a}R^{5b}), CH₂-NR⁴ or NR⁴-CH₂; X² is a direct bond, CH₂, C(=O), NR⁴, C₁₋₄alkyl-NR⁴, NR⁴-C₁₋₄alkyl; t is 2 to 5; u is 1 to 5; v is 2 or 3; and whereby each hydrogen in Alk and in (b-3), (b-4), (b-5), (b-6), (b-7) and (b-8), may optionally be replaced by R³; provided that when R³ is hydroxy or C₁₋₆alkyloxy, then R³ can not replace a hydrogen atom in the α position relative to a nitrogen atom; G is a direct bond or C₁₋₁₀alkanediyl; R¹ is an optionally substituted monocyclic heterocycle; R² is hydrogen, formyl, pyrrolidinyl, piperidinyl, homoiperidinyl, C₃₋₇cycloalkyl or C₁₋₁₀alkyl substituted with N(R⁶)₂ and optionally with another substituent; R³ is hydrogen, hydroxy, C₁₋₆alkyl, C₁₋₆alkyloxy, arylC₁₋₆alkyl or arylC₁₋₆alkyloxy; R⁴ is hydrogen, C₁₋₆alkyl or arylC₁₋₆alkyl; R^{5a}, R^{5b}, R^{5c} and R^{5d} each independently are hydrogen or C₁₋₆alkyl; or R^{5a} and R^{5b}, or R^{5c} and R^{5d} taken together from a bivalent radical of formula -(CH₂)_s- wherein s is 4 or 5; R⁶ is hydrogen, C₁₋₄alkyl, formyl, hydroxyC₁₋₆alkyl, C₁₋₆alkylcarbonyl or C₁alkyloxyarbonyl; aryl is optionally substituted phenyl; for the manufacture of a medicament for the treatment of viral infections, in particular RSV infections.

蔡
中
利
曾
代
理
人

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

裝

訂

線

六、申請專利範圍

93.8.7
補充專利申請案第 89112477 號
ROC Patent Appln.No. 89112477

修正後無劃線之申請專利範圍中文本 - 附件(二)

Amended Claims in Chinese - Encl.(II)

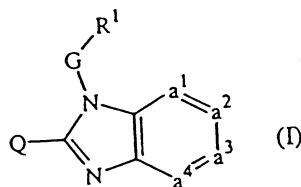
5

(民國 93 年 8 月 7 日送呈)

(Submitted on August 7, 2004)

1. 一種治療病毒感染之醫藥組合物，其中該化合物為下式化合物

10



其前藥、加成鹽或四級胺，其中

15

-a¹=a²-a³=a⁴-代表如下式二價基

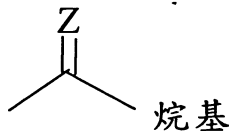
-CH=CH-CH=CH- (a-1)；

-N=CH-CH=CH- (a-2)；或

-CH=CH-CH=N- (a-5)；

其中(a-1)、(a-2)與(a-5)基團中各氫原子可視需要經下列基團置換：鹵素、C₁₋₆ 烷基、硝基、胺基、CF₃，或如下式基團

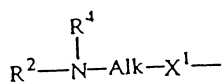
20



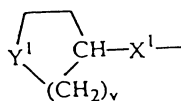
其中 =Z 為=O；

25

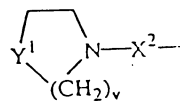
Q 為下式基團：



(b-1)



(b-5)



(b-6)

六、申請專利範圍

其中 Alk 為 C_{1-6} 烷二基；

Y^1 為如式 $-NR^2$ 或 $-CH(NR^2R^4)-$ 二價基；

X^1 為 NR^4 、 $CH(NR^{5a}R^{5b})$ 或 CH_2-NR^4 ；

X^2 為一個直接鍵結、 CH_2 或 NR^4 ；

5 v 為 2 或 3；且

Alk 中各氫原子可視需要經 R^3 置換；但其限制條件為當 R^3 為羥基時，則 R^3 不可置換氫原子之相對 α 位置上之氫原子；

G 為一個直接鍵結或 C_{1-4} 烷二基；

10 R^1 為選自下列之單環系雜環：吡啶基、吡嗪基、噻吩基、噁吩基、吡咯基、呋喃基、呋唑基、噻唑基、咪唑基、異呋唑基或呋二唑基；且各雜環可視需要經 1 至 3 個選自下列之取代基取代：鹵素、羥基、胺基、氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷硫基、 C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷基、芳基、芳基 C_{1-6} 烷基、羥基 C_{1-6} 烷基、單-或二 (C_{1-6} 烷基) 胺基、芳基- $\dot{S}O_2$ - NR^{5c} 、 C_{1-6} 烷氧羰基、 $-C(=O)-NR^{5c}R^{5d}$ 、 $\dot{H}O(-CH_2-CH_2-O)_n$ -、鹵 $(-CH_2-CH_2-O)_n$ -、及單-或二 (C_{1-6} 烷基) 胺基 $(-CH_2-CH_2-O)_n$ -；

20 n 為 1；

R^2 為氫、甲醯基、吡咯啉基、六氫吡啶基、經 $N(R^6)_2$ 取代之 C_{3-7} 環基、或經 $N(R^6)_2$ 取代之 C_{1-10} 烷基，其可視需要經 2 至 4 個選自下列之取代基取代：胺基、羥基、 C_{2-5} 烷二基、六氫吡啶基、單-或二 (C_{1-6}

六、申請專利範圍

烷基) 胺基或 C_{1-6} 烷氧羰胺基;

R^3 為氫、羥基或芳基 C_{1-6} 烷氧基;

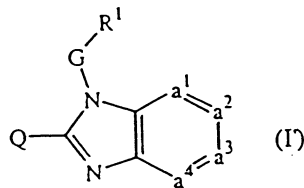
R^4 為氫、 C_{1-6} 烷基或芳基 C_{1-6} 烷基;

R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{5c} 及 R^{5d} 分別為氫或 C_{1-6} 烷基;

- 5 R^6 為氫、 C_{1-4} 烷基、甲醯基、羥基 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 烷氧羰基; 及
芳基為苯基。

2. 一種式(I')之化合物

10



其前藥、加成鹽或四級胺，其中

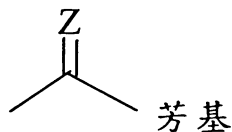
$a^1=a^2$ - $a^3=a^4$ -代表如下式基團

- 15 -CH=CH-CH=CH- (a-1);
-N=CH-CH=CH- (a-2); 或
-CH=CH-CH=N- (a-5);

其中(a-1)、(a-2)與(a-5)基團中各氫原子可視需要經下

列基團置換：鹵素、 C_{1-6} 烷基、硝基、胺基、

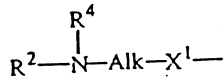
20 CF_3 ，或如下式基團



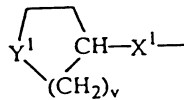
其中 $=Z$ 為 $=O$;

六、申請專利範圍

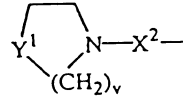
Q 為下式基團：



(b-1)



(b-5)



(b-6)

5

其中 Alk 為 C₁₋₆ 烷二基；

Y¹ 為如式 -NR²- 或 -CH(NR²R⁴)- 二價基；

X¹ 為 NR⁴、CH₂、CH(NR^{5a}R^{5b}) 或 CH₂-NR⁴；

X² 為一個直接鍵結、NR⁴ 或 CH₂；

10

v 為 2 或 3；且

Alk 可視需要經 R³ 置換；但其限制條件為當 R³ 為羥基時，則 R³ 不可置換氮原子之相對 α 位置上之氮原子；

G 為一個直接鍵結或 C₁₋₄ 烷二基；

15

R¹ 為選自下列之單環系雜環：吡啶基、吡嗪基、噻吩基、噁吩基、吡咯基及咪唑基；且各雜環可視需要經 1 至 3 個選自下列之取代基取代：鹵素、羥基、胺基、氰基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 烷硫基、C₁₋₆ 烷氧基 C₁₋₆ 烷基、芳基、芳基 C₁₋₆ 烷基、羥基 C₁₋₆ 烷基、單-或二(C₁₋₆ 烷基)胺基、芳基-SO₂-NR^{5c}、C₁₋₆ 烷氧羰基、-C(=O)-NR^{5c}R^{5d}、HO(-CH₂-CH₂-O)_n-、鹵(-CH₂-CH₂-O)_n-及單-或二(C₁₋₆ 烷基)胺基(-CH₂-CH₂-O)_n-；

20

各 n 分別為 1；

裝

計

線

六、申請專利範圍

R^2 為氫、六氫吡啶基、經 $N(R^6)_2$ 取代之 C_{3-7} 環烷基、
或經 $N(R^6)_2$ 取代之 C_{1-10} 烷基，其可視需要經第二
個、第三個或第四個選自下列之取代基取代：羥
基、六氫吡啶基及單-或二 (C_{1-6} 烷基) 胺基；

5 R^3 為氫、羥基或芳基 C_{1-6} 烷氧基；

R^4 為氫、 C_{1-6} 烷基或芳基 C_{1-6} 烷基；

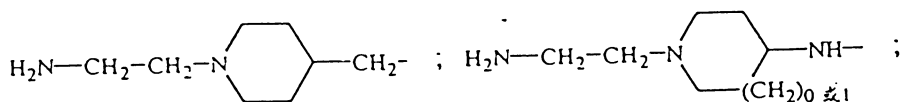
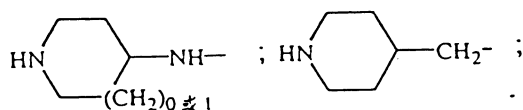
R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{5c} 及 R^{5d} 分別為氫或 C_{1-6} 烷基；

R^6 為氫、 C_{1-4} 烷基、甲醯基、羥基 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 烷
氧羰基；及

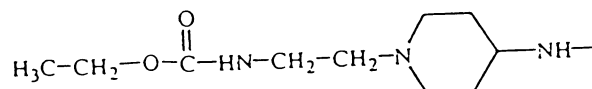
10 芳基為苯基；

但其限制條件為當 G 為亞甲基，且 R^1 為 2-吡啶基、3-
吡啶基、6-甲基-2-吡啶基、2-吡嗪基或 5-甲基-咪唑-4-
基，且 $-a^1=a^2-$ $a^3=a^4-$ 為 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$ 或 $-\text{N}=\text{CH}-$
 $\text{CH}=\text{CH}-$ 時，則 Q 不為

15

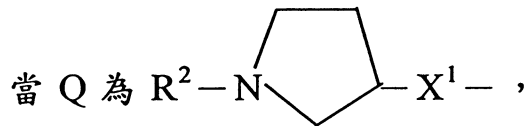


20



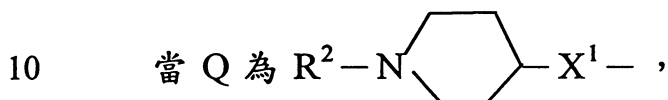
3. 根據申請專利範圍第 2 項之化合物，其中適用下列限
制條件：

六、申請專利範圍



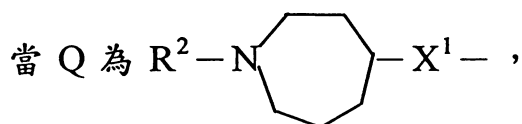
- 其中 X^1 為 NR^4 或 CH_2 時，則 R^1 不為吡啶基、經 C_{1-6} 烷基取代之吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、咪唑基及經 C_{1-6} 烷基取代之咪唑基。

4. 根據申請專利範圍第 2 項之化合物，其中適用下列限制條件：



- 其中 X^1 為 NR^4 或 CH_2 時，則 R^1 不為吡啶基、經 C_{1-6} 烷基取代之吡啶基、經 1 或 2 個 C_{1-6} 烷氧基取代之吡啶基、吡嗪基、吡咯基、經 C_{1-2} 烷基取代之吡咯基、咪唑基及經 C_{1-6} 烷基取代之咪唑基。

5. 根據申請專利範圍第 2 項之化合物，其中適用下列限制條件：



- 其中 X^1 為 NR^4 或 CH_2 時，則 R^1 不為吡啶基、經 C_{1-6} 烷基取代之吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、咪唑基及經 C_{1-6} 烷基取代之咪唑基。

6. 根據申請專利範圍第 2 項之化合物，其中適用下列限

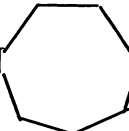
六、申請專利範圍

制條件：

當 Q 為 R^2-N  $N-CH_2$ 時，

- 5 則 R^1 不為吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、咪唑基及經 C_{1-6} 烷基取代之咪唑基。

7. 根據申請專利範圍第 2 項之化合物，其中適用下列限制條件：

10 當 Q 為 R^2-N  $N-X^2-$ ，

其中 X^2 為 CH_2 或一個直接鍵結時，則 R^1 不為吡啶基、經 C_{1-6} 烷基取代之吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、咪唑基及經 C_{1-6} 烷基取代之咪唑基。

- 15 8. 根據申請專利範圍第 2 項之化合物，其中該化合物係選自：

(±)-2-[[2-[[1-(2-胺基-3-甲基丁基)-4-六氫吡啶基]胺基]-7-甲基-1H-苯并咪唑-1-基]甲基]-6-甲基-3-吡啶醇四鹽酸鹽單水合物，

- 20 2-[[2-[[1-(2-胺乙基)-4-六氫吡啶基]胺基]-1H-苯并咪唑-1-基]甲基]-3-吡啶醇；

(±)-N-[1-(2-胺基-3-甲基丁基)-4-六氫吡啶基]-6-氯-1-[(1,4-二甲基-1H-咪唑-5-基)甲基]-1H-苯并咪唑-2-胺單水合物；

六、申請專利範圍

- (±)-N-[1-(2-胺基-3-甲基丁基)-4-六氫吡啶基]-6-氯-1-[(6-甲基-2-吡啶基)甲基]-1H-苯并咪唑-2-胺；
- (±)-2-[[2-[(3-胺基-2-羥丙基)胺基]-1H-苯并咪唑-1-基]甲基]-6-甲基-3-吡啶醇；
- 5 N-[1-(2-胺乙基)-4-六氫吡啶基]-1-[[3-(2-乙氧乙氧基)-6-甲基-2-吡啶基]甲基]-1H-苯并咪唑-2-胺四鹽酸鹽二合物；
- (±)-N-[1-(2-胺基-3-甲基丁基)-4-六氫吡啶基]-1-[(2-氯-1,4-二甲基-1H-咪唑-5-基)甲基]-1H-苯并咪唑-2-胺；
- 10 (±)-N-[1-(2-胺基-3-甲基丁基)-4-六氫吡啶基]-6-氯-1-[(2-氯-1,4-二甲基-1H-咪唑-5-基)甲基]-1H-苯并咪唑-2-胺；
- (±)-N-[1-(2-胺基-3-甲基丁基)-4-六氫吡啶基]-6-甲基-1-[(6-甲基-2-吡啶基)甲基]-1H-苯并咪唑-2-胺；
- 15 (±)-N-[1-(2-胺丙基)-4-六氫吡啶基]-1-[(3,5,6-三甲基吡啶基)甲基]-1H-苯并咪唑-2-胺四鹽酸鹽三水合物；
- (±)-N-[1-(2-胺基-3-甲基丁基)-4-六氫吡啶基]-1-[(3,5,6-三甲基吡啶基)甲基]-1H-苯并咪唑-2-胺；
- 20 N-[1-(2-胺乙基)-4-六氫吡啶基]-1-[[3-(2-氯乙氧基)-6-甲基-2-吡啶基]甲基]-1H-苯并咪唑-2-胺三鹽酸鹽二水合物；
- (±)-N-[1-(2-胺基-3-甲基丁基)-4-六氫吡啶基]-1-[(3-胺基-2-吡啶基)甲基]-1H-苯并咪唑-2-胺四鹽酸鹽三水合物；

六、申請專利範圍

- Z-[[2-[[1-(2-胺乙基)-4-六氫吡啶基]胺基]-4-甲基-1H-苯并咪唑-1-基] 甲基]-6-甲基-3-吡啶醇四鹽酸鹽；
- (±)-2-[[2-[[1-(2-胺基-3-甲基丁基)-4-六氫吡啶基]胺基]-7-甲基-3H-咪唑并[4, 5-b]吡啶-3-基]甲基]-6-甲基-3-吡啶醇；
- 5 2-[[2-[[1-(2-胺乙基)-4-六氫吡啶基]胺基]-6-氯-4-甲基-1H-苯并咪唑-1-基]甲基]-6-甲基-3-吡啶醇四鹽酸鹽 2-丙酸鹽(1:1)；
- (±)-2-[[2-[[1-(2-胺基-3-甲基丁基)-4-六氫吡啶基]胺基]-4-甲基-1H-苯并咪唑-1-基]甲基]-6-甲基-3-吡啶醇；
- 10 (±)-2-[[2-[[1-(2-胺丙基)-4-六氫吡啶基]胺基]-4-甲基-1H-苯并咪唑-1-基]甲基]-6-甲基-3-吡啶醇四鹽酸鹽三水合物；
- 2-[[2-[[1-(2-胺乙基)-4-六氫吡啶基]胺基]-7-甲基-1H-苯并咪唑-1-基]甲基]-6-甲基-3-吡啶醇四鹽酸鹽二水合物；
- 15 2-[[2-[[1-(2-胺乙基)-4-六氫吡啶基]胺基]-6-溴-4-甲基-1H-苯并咪唑-1-基]甲基]-6-甲基-3-吡啶醇四鹽酸鹽；
- 2-[[2-[[1-(2-胺乙基)-4-六氫吡啶基]胺基]-1H-苯并咪唑-1-基]甲基]-6-甲基-3-吡啶醇四鹽酸鹽單水合物；
- 20 (±)-2-[[2-[[1-(2-胺基-3-甲基丁基)-4-六氫吡啶基]胺基]-1H-苯并咪唑-1-基]甲基]-6-甲基-3-吡啶醇；及
- (±)-N-[1-(2-胺基-3-甲基丁基)-4-六氫吡啶基]-4-甲基-1-[(6-甲基-2-吡啶基) 甲基]-1H-苯并咪唑-2-胺，

六、申請專利範圍

其前藥、加成鹽及四級胺。

9. 根據申請專利範圍第 2 項之化合物，其中該化合物係選自：

5 2-[[2-[[1-(2-胺乙基)-4-六氫吡啶基]胺基]-5-氯-7-甲基-H-苯并咪唑-1-基]甲基]-6-甲基-3-吡啶醇四鹽酸鹽四水合物

N-[1-(2-胺乙基)-4-六氫吡啶基]-1-[(2,4-二甲基-5-噁唑基)甲基]-1H-苯并咪唑-2-胺；

10 N-[1-(2-胺乙基)-4-六氫吡啶基]-1-[(2,5-二甲基-4-噁唑基)甲基]-1H-苯并咪唑-2-胺三鹽酸鹽單水合物；

4-[[3-[[5-(甲氧甲基)-2-呋喃基]甲基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基]甲基]-1-六氫吡啶乙胺；

N-[1-(2-胺乙基)-4-六氫吡啶基]-1-[(5-甲基-3-異噁唑基)甲基]-1H-苯并咪唑-2-胺三鹽酸鹽單水合物；

15 N-[1-(2-胺乙基)-4-六氫吡啶基]-1-[(2-甲基-5-噁唑基)甲基]-1H-苯并咪唑-2-胺單水合物；

N-[1-(2-胺乙基)-4-六氫吡啶基]-1-[(2-甲基-5-噁唑基)甲基]-1H-苯并咪唑-2-胺三鹽酸鹽單水合物；

20 N-[1-(2-胺乙基)-4-六氫吡啶基]-3-[(2,4-二甲基-5-噁唑基)甲基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-胺；

4[[3-[(2-甲基-5-噁唑基)甲基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基]甲基]-1-六氫吡啶乙胺；

N-[1-(2-胺乙基)-4-六氫吡啶基]-1-(4-噻唑基甲基)-1H-苯并咪唑-2-胺；

六、申請專利範圍

- N-[1-(2-胺乙基)-4-六氫吡啶基]-1-[(5-苯基-1,2,4-噁二唑-3-基)甲基]-1H-苯并咪唑-2-胺三鹽酸鹽；
- 5-[[2-[[1-(2-胺乙基)-4-六氫吡啶基]胺基]-1H-苯并咪唑-1-基]甲基]-2-噁唑甲醇四鹽酸鹽二水合物；
- 5 N-[1-(2-胺乙基)-4-六氫吡啶基]-1-[(3-甲基-5-異噁唑基)甲基]-1H-苯并咪唑-2-胺三鹽酸鹽單水合物；
- 4-[[1-[(2-(二甲胺基)-4-噻唑基)甲基]-1H-苯并咪唑-2-基]甲基]-1-六氫吡啶乙胺四鹽酸鹽單水合物 2-丙酸鹽 (1:1)；
- 10 5-[[2-[[1-[2-[(1,1-二甲基乙氧基)羰基]胺基]乙基]-4-六氫吡啶基]胺基]-1H-苯并咪唑-1-基]甲基]-2-甲基-4-噁唑羧酸乙酯；
- 4-[[1-[(2-甲基-4-噻唑基)甲基]-1H-苯并咪唑-2-基]甲基]-1-六氫吡啶乙胺；
- 15 N-[1-(2-胺乙基)-4-六氫吡啶基]-1-[(2-甲基-3-呋喃基)甲基]-1H-苯并咪唑-2-胺；
- 4-[[3-[(3-羥基-6-甲基-2-吡啶基)甲基]-7-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基]胺基]-1-六氫吡啶羧酸乙酯；
- 4-[[1-[(3-[2-(二甲胺基)乙氧基]-6-甲基-2-吡啶基)甲基]-1H-苯并咪唑-2-基]胺基]-1-六氫吡啶羧酸 1,1-二甲基乙酯；
- 20 4-[[1-[(3-胺基-2-吡啶基)甲基]-1H-苯并咪唑-2-基]胺基]-1-六氫吡啶羧酸乙酯；及
- N-[1-(6-甲基-2-吡啶基)-1H-苯并咪唑-2-基]-1-(3-吡啶羰

六、申請專利範圍

基)-4-六氫吡啶胺，

其前藥、加成鹽及四級胺。

10. 根據申請專利範圍第 9 項之化合物，其使用於製造治療病毒感染用之藥物。

5 11. 根據申請專利範圍第 1 項之醫藥組合物，其中該病毒感染為呼吸系統合胞體病毒感染。

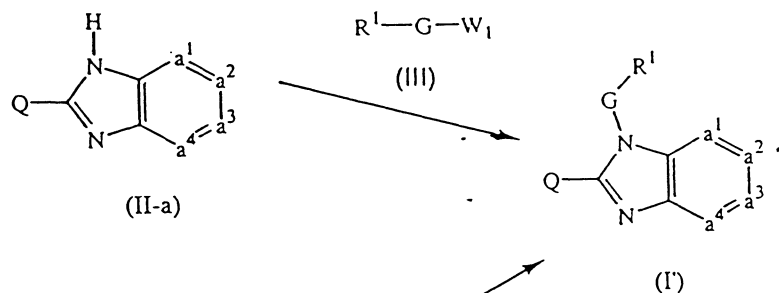
12. 根據申請專利範圍第 10 項之化合物，其中該病毒感染為呼吸系統合胞體病毒感染。

13. 一種用於治療病毒感染之醫藥組合物，其包含醫藥上可接受之載體及作為活性成份之醫療有效量根據申請專利範圍第 2 或 9 項之化合物。

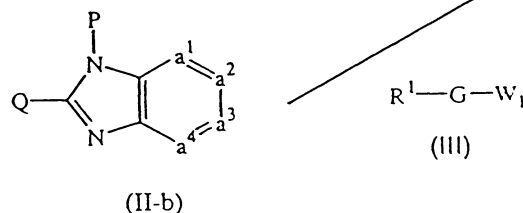
14. 一種製備根據申請專利範圍第 2 項之化合物之方法，其特徵在於：

a) 由式(II-a)或(II-b)中間物與式(III)中間物反應

15



20

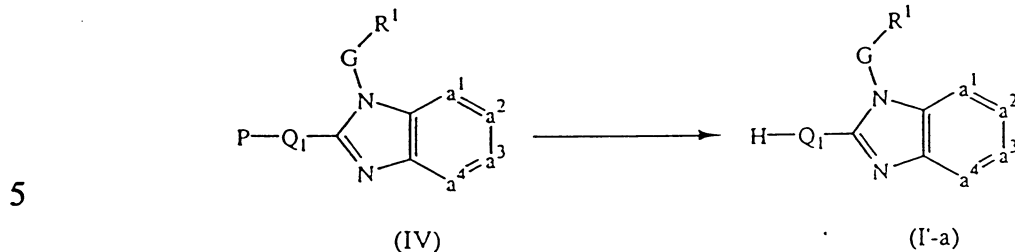


其中 R^1 、 G 、 Q 及 $-\text{a}^1=\text{a}^2-\text{a}^3=\text{a}^4-$ 如申請專利範圍第 2 項之定義，且 W_1 為合適脫離基，該反應係於合適鹼之存在下及合適反應惰性溶劑中進行；

25

六、申請專利範圍

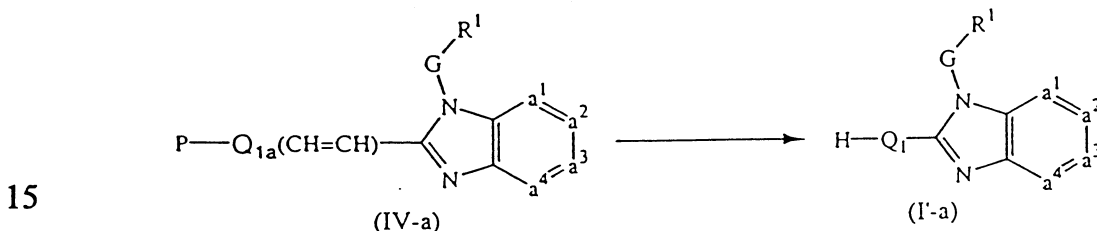
b) 由式(IV)中間物脫除保護基團



其中 R^1 、G 與 $-a^1=a^2-a^3=a^4-$ 如申請專利範圍第 2 項之定義，且 $H-Q_1$ 如申請專利範圍第 2 項中 Q 之定義，但其限制條件為 R^2 或至少一個 R^6 取代基為氮，且 P 為保護基團；

10

c) 由式(IV-a)中間物脫除保護基團並予還原

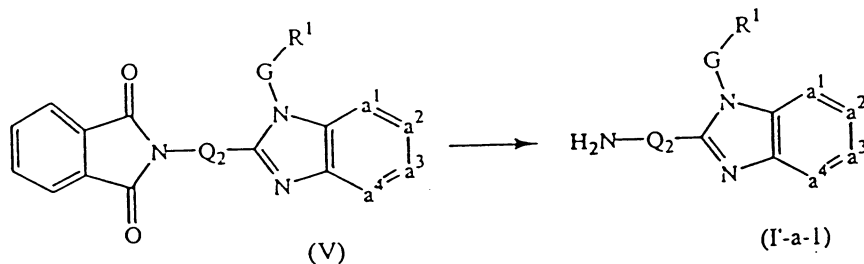


其中 R^1 、G 與 $-a^1=a^2-a^3=a^4-$ 如申請專利範圍第 2 項之定義，且 $H-Q_1$ 如申請專利範圍第 2 項中 Q 之定義，但其限制條件為 R^2 或至少一個 R^6 取代基為氮， $Q_{1a}(CH=CH)-$ 之定義如 Q_1 ，但其限制條件為 Q_1 包括不飽和鍵，且 P 為保護基團；

20

d) 由式(V)中間物脫除保護基團

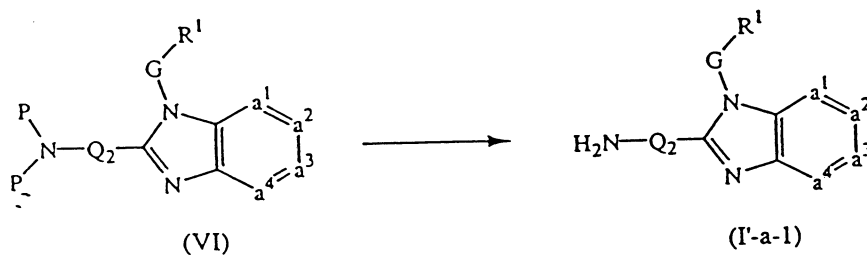
六、申請專利範圍



- 5 其中 R^1 、 G 與 $-a^1=a^2-a^3=a^4$ -如申請專利範圍第 2 項之定義，且 H_2N-Q_2 如申請專利範圍第 2 項中 Q 之定義，但其限制條件為二個 R^6 取代基均為氫，或 R^2 與 R^4 均為氫；

e) 由式(VI)中間物脫除保護基團：

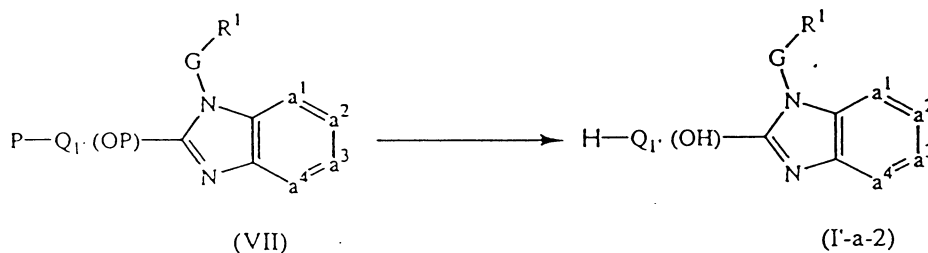
10



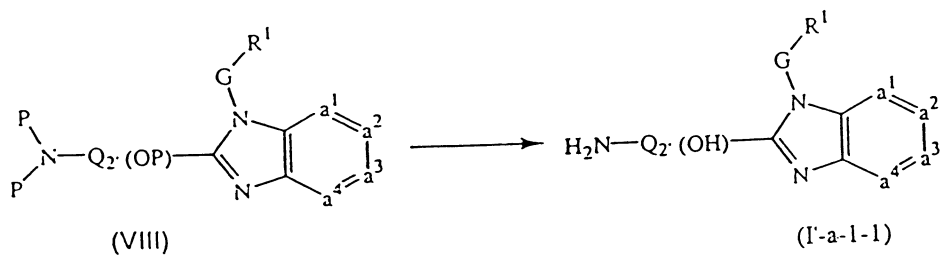
- 15 其中 R^1 、 G 與 $-a^1=a^2-a^3=a^4$ -如申請專利範圍第 2 項之定義，且 H_2N-Q_2 如申請專利範圍第 2 項中 Q 之定義，但其限制條件為二個 R^6 取代基均為氫，或 R^2 與 R^4 均為氫且 P 為保護基團；

f) 由式(VII)或(VIII)中間物脫除保護基團：

20

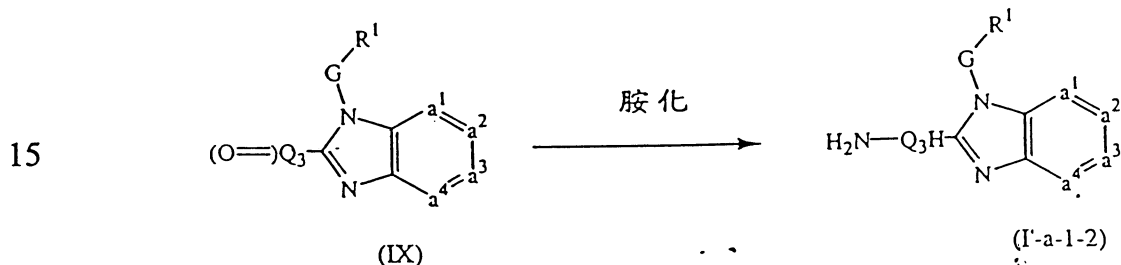


六、申請專利範圍



- 5 其中 R^1 、 G 與 $-a^1=a^2-a^3=a^4-$ 如申請專利範圍第 2 項之定義，且 $H-Q_1'(OH)$ 如申請專利範圍第 2 項中 Q 之定義，但其限制條件為 R^2 或至少一個 R^6 取代基為氫，但其限制條件為 Q 包括羥基部份， $H_2N-Q_2'(OH)$ 如申請專利範圍第 2 項中 Q 之定義，但其限制條件為二個 R^6 取代基均為氫，或 R^2 與 R^4 均為氫，但其限制條件為 Q 包括羥基部份，且 P 為保護基團；
- 10

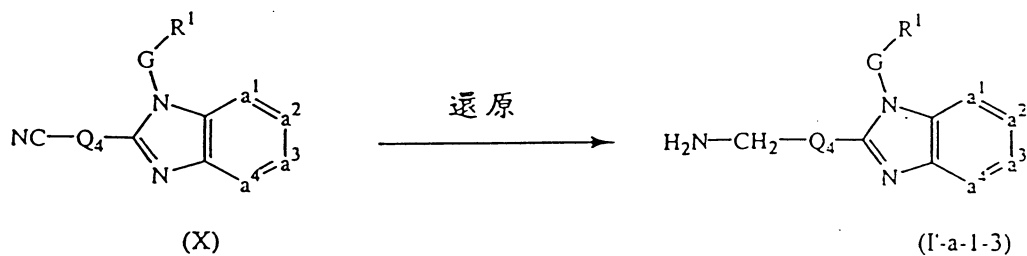
g) 由式(IX)中間物進行胺化反應：



- 15 其中 R^1 、 G 與 $-a^1=a^2-a^3=a^4-$ 如申請專利範圍第 2 項之定義，且 H_2N-Q_3H 如申請專利範圍第 2 項中 Q 之定義，但其限制條件為二個 R^6 取代基均為氫，或 R^2 與 R^4 均為氫，與帶著 R^6 或 R^2 與 R^4 取代基之氮相鄰之碳含有至少一個氫，該反應係於合適胺化試劑存在下進行；
- 20

h) 還原式(X)中間物

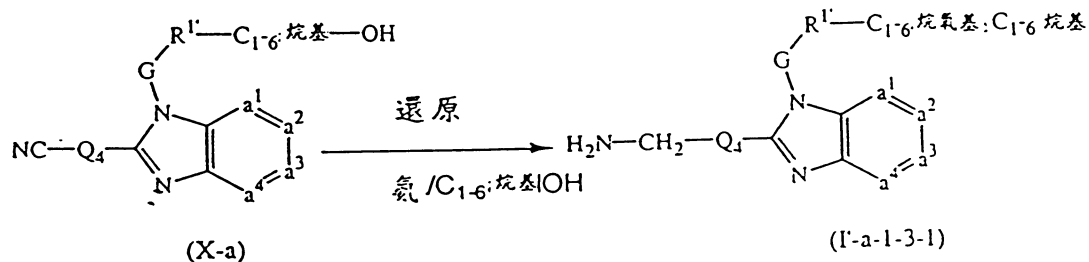
六、申請專利範圍



- 5 其中 R^1 、G 與 $-a^1=a^2-a^3=a^4$ -如申請專利範圍第 2 項之定義，且 $H_2N-CH_2-Q_4$ 如申請專利範圍第 2 項中 Q 之定義，但其限制條件為 Q 包括 $-CH_2-NH_2$ 部份，該反應係於合適還原劑之存在下進行；

i) 還原式(x-a)中間物

10



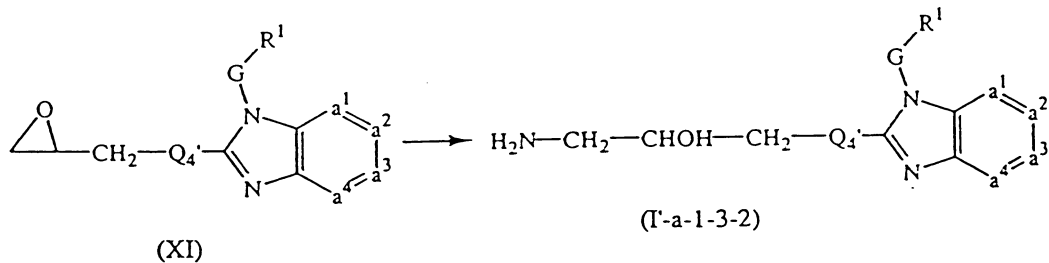
15

- 其中 G 及 $-a^1=a^2-a^3=a^4$ -如申請專利範圍第 2 項之定義，且 $H_2N-CH_2-Q_4$ 如申請專利範圍第 2 項中 Q 之定義，但其限制條件為 Q 包括 $-CH_2-NH_2$ 部份，且 R^1 如申請專利範圍第 2 項中 R^1 之定義，但其限制條件為其包括至少一個取代基，該反應係於合適還原劑與合適溶劑之存在下進行；

20

j) 由式(XI)中間物進行胺化反應：

六、申請專利範圍

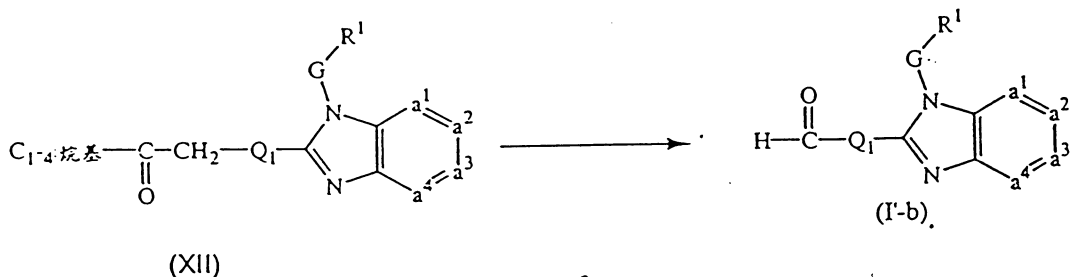


5

其中 R^1 、G 及 $-a^1=a^2-a^3=a^4-$ 如申請專利範圍第 2 項之定義，且 $H_2N-CH_2-CHOH-CH_2-Q_4'$ 如申請專利範圍第 2 項中 Q 之定義，但其限制條件為 Q 包括 $-CH_2-CHOH-CH_2-NH_2$ 部份，其係於合適胺化試劑之存在下進行；

10

k) 由式(XII)中間物與甲酸、甲醯胺及氨反應



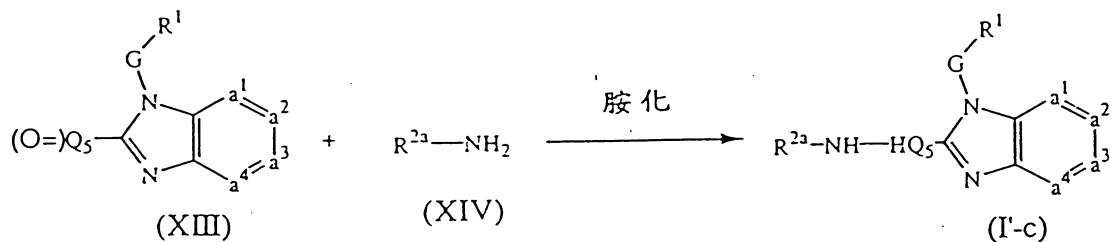
15

其中 R^1 、G 與 $-a^1=a^2-a^3=a^4-$ 如申請專利範圍第 2 項之定義，且 $H-C(=O)-Q_1$ ，如申請專利範圍第 2 項中 Q 之定義，但其限制條件為 R^2 或至少一個 R^6 取代基為甲醯基；

20

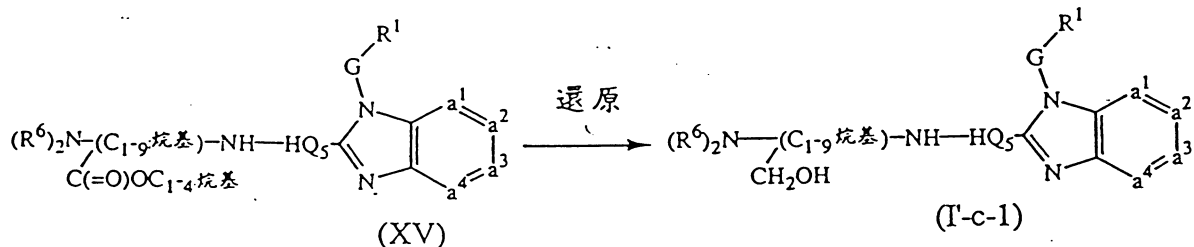
l) 由式(XIII)中間物與式(XIV)中間物進行胺化反應：

六、申請專利範圍



- 5 其中 R^1 、 G 與 $-a^1=a^2-a^3=a^4-$ 如申請專利範圍第 2 項之定義，且 $R^{2a}-NH-HQ_5$ 如申請專利範圍第 2 項中 Q 之定義，但其限制條件為 R^2 不為氫，且由 R^{2a} 代表， R^4 為氫，且與帶著 R^2 及 R^4 取代基之氮原子相鄰之碳原子亦帶有至少一個氫原子，其係於合適還
- 10 原劑之存在下進行；

m) 以合適還原劑還原式(XV) 中間物：



15

其中 R^1 、 G 與 $-a^1=a^2-a^3=a^4-$ 如申請專利範圍第 2 項之定義，且 $(R^6)_2N-((C_{1-9} \text{ 烷基})CH_2OH)-NH-HQ_5$ 如申請專利範圍第 2 項中 Q 之定義，但其限制條件為 R^2 不為氫且由經 $N(R^6)_2$ 及經羥基取代之 C_{1-10} 烷基代表，且帶著羥基之碳原子亦帶有二個氫原子，但其限制條件為 R^4 為氫，與帶著 R^2 及 R^4 取代基之氮原子相鄰之碳原子亦帶有至少一個氫原子；

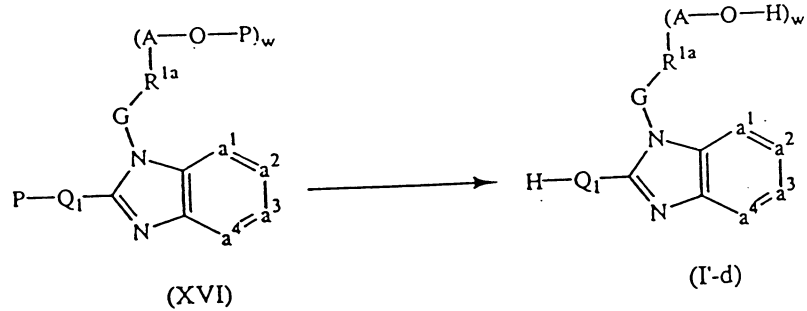
20

n) 以合適酸脫除式(XVI)、(XV1-a)或(XV1-b)中間物之

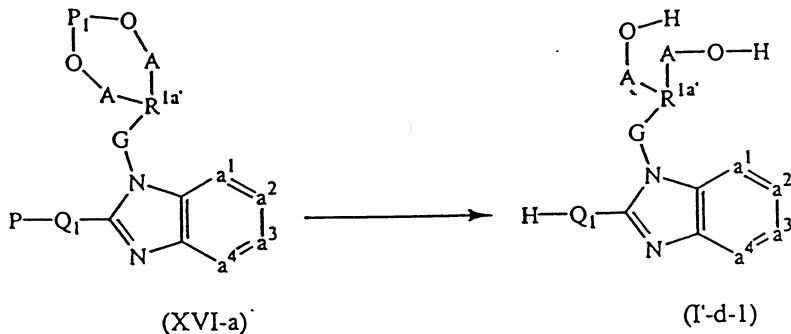
六、申請專利範圍

保護基團：

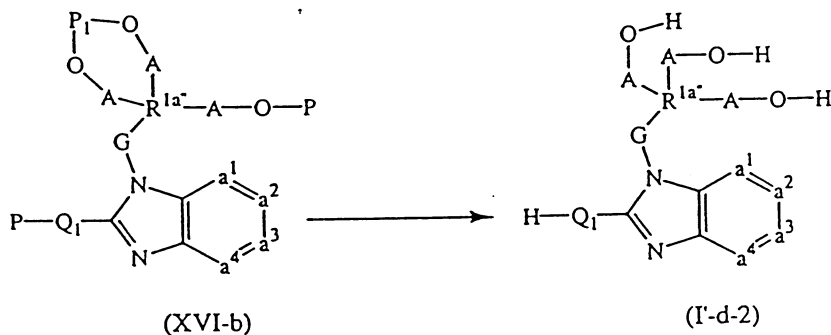
5



10



15

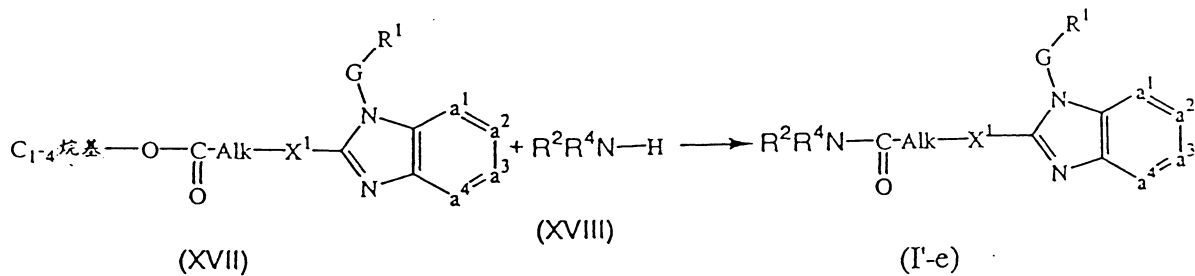


其中 G 及 $-a^1=a^2-a^3=a^4-$ 如申請專利範圍第 2 項之定義，且 H- Q_1 如申請專利範圍第 2 項中 Q 之定義，但其限制條件為 R^2 或至少一個 R^6 取代基為氫，且 $R^{1a}-(A-O-H)_w$ ， $R^{1a'}-(A-O-H)_2$ 及 $R^{1a''}-(A-O-H)_3$ 如申請專利範圍第 2 項中 R^1 之定義，但其限制條件為 R^1 經羥基、羥基 C_{1-6} 烷基、或 $HO(-CH_2-CH_2-O)_n$ 取代，w 為 1 至 4 之整數，且 P 或 P_1 為合適保護基團；

25

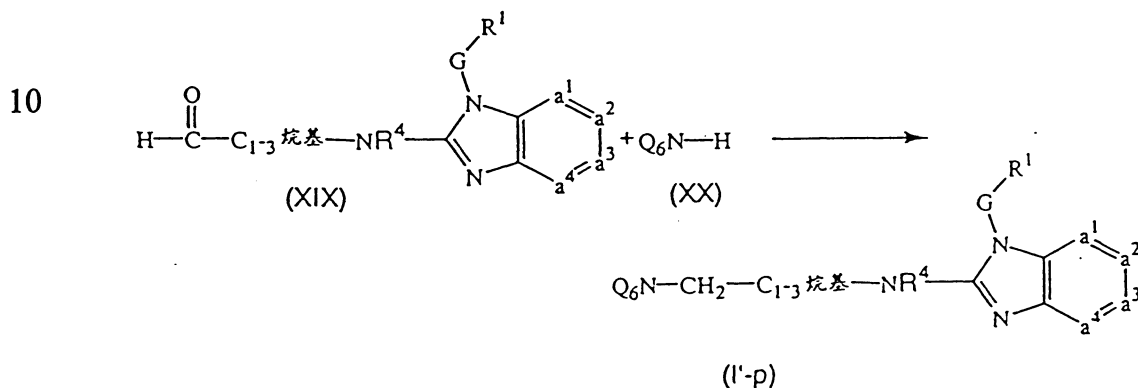
o) 由式(XVII)中間物進行胺化反應

六、申請專利範圍



- 5 其中 R^1 、 G 、 $-\text{a}^1=\text{a}^2-\text{a}^3=\text{a}^4-$ 、 Alk 、 X^1 、 R^2 與 R^4 如申請專利範圍第 2 項之定義，其係於合適胺化劑之存在下進行；

p) 由式(XIX)中間物進行胺化反應



- 15 其中 R^1 、 G 與 $-\text{a}^1=\text{a}^2-\text{a}^3=\text{a}^4-$ 如申請專利範圍第 2 項之定義，且 $\text{Q}_6\text{N}-\text{CH}_2-\text{C}_{1-3}\text{烷基}-\text{NR}^4$ 如申請專利範圍第 2 項中 Q 之定義，但其限制條件為 Q 之定義中， X^2 為 $\text{C}_{2-4}\text{烷基}-\text{NR}^4$ ，其係於合適胺化劑之存在下進行；且若需要時，依相關技藝已知之轉形法，由式
- 20 (I')化合物互相轉化，且若再需要時，以酸處理式(I')化合物，轉化成醫療活性無毒性酸加成鹽，或以鹼處理，轉化成醫療活性無毒性鹼加成鹽，或反之，以鹼處理酸加成鹽，轉化成游離鹼，或以酸處理鹼加成鹽，轉化成游離酸；且若需要時，製備其四級
- 25 胺。