

申請日期	1999/12/27
案 號	88123003
類 別	C07D211/58, 213/15, 211/46, 295/40, 295/58, 295/52, A61K31/445

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	新穎醯胺化合物
	英 文	NEW AMIDE COMPOUNDS
二、發明 創作人	姓 名	1. 山田 明 2. 青木 敏
	國 籍	1-2 皆屬日本
	住、居所	1. 大阪府藤井寺市澤田4-8-30 2. 神奈川縣橫須賀市馬堀海岸2-38-3
三、申請人	姓 名 (名稱)	藤澤藥品工業股份有限公司 (藤澤藥品工業株式會社)
	國 籍	日本
	住、居所 (事務所)	大阪市中心區道修町三丁目4番7號
	代 表 人 姓 名	青木初夫

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：

澳洲 國(地區) 申請專利，申請日期： 案號： ，☒有 ☐無主張優先權

1999年1月14日 PP8180號

有關微生物已寄存於： ，寄存日期： ，寄存號碼：

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

裝

訂

線

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明 (1)

技術領域

本發明係關於新穎醯胺化合物及其醫藥可接受性鹽，可用作藥物。

背景技術

已知若干胺基六氫吡咩為有用的抗健忘或抗痴呆劑，例如述於PCT國際公告案第W091/01979和W098/35951號。

發明揭示

本發明係關於新穎醯胺化合物及其醫藥可接受性鹽。

特別本發明係關於具有膽鹼激性活性增強作用等的新穎醯胺化合物及其醫藥可接受性鹽，亦係關於其製法，包含該化合物之醫藥組合物，以及用於治療及／或預防哺乳類中樞神經系統病症之方法，特別係關於治療及／或預防健忘、痴呆（如老年痴呆，阿滋海默氏症，各種疾病關聯的痴呆，例如腦血管性痴呆，腦創傷後痴呆，腦瘤引起的痴呆，慢性硬膜下血腫引起的痴呆，正常壓水腦引起的痴呆，腦膜炎後痴呆，巴金森氏症型痴呆等）等之方法。此外，目標化合物預期可用作精神分裂症、憂鬱症、中風、頭部外傷、戒煙、脊索外傷、焦慮、頻尿、尿失禁、肌肉強直性失養症、注意力缺乏性過動症、白晝過度嗜睡（發作性睡病）、巴金森氏病或孤癱症之治療及／或預防劑。

本發明之一目的係提供新穎有用的醯胺化合物及其醫藥可接受性鹽，其具有膽鹼激性活性增強作用。

本發明之另一目的係提供製備該種醯胺化合物及其鹽

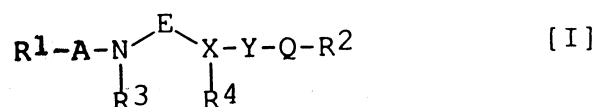
五、發明說明 (2)

之方法。

本發明之又一目的係提供一種醫藥組合物包含該醯胺化合物及其醫藥可接受性鹽作為活性成分。

本發明之又另一目的係提供使用該醯胺化合物及其醫藥可接受性鹽用於治療及／或預防哺乳類之前述疾病之治療性化合物。

本發明之醯胺化合物為新穎且可以如下通式 [I] 表示：



其中

R^1 為醯基，

R^2 為低碳烷基、低碳烷氧基，低碳胺基，低碳烯基，低碳烯氧基，低碳烯胺基，低碳炔基，低碳炔氧基，低碳炔胺基，環（低碳）烷基，環（低碳）烷氧基，環（低碳）烷胺基，芳基，芳氧基，芳胺基，雜環基或以雜環基取代的胺基，其各自可以適當取代基取代；或醯基；

A 為單鍵， $-\text{CO}-$ 或 $-\text{SO}_2-$ ，

E 為低碳伸烷基選擇性地以適當取代基取代，

X 為 CH 或 N，

Y 為單鍵，低碳伸烷基或 $-\text{NR}^5-$ （其中 R^5 為氫，低碳烷基，取代低碳烷基，N-保護基，芳基，醯基或雜環基）；

Q 為 $-\text{CH}_2-$ ， $-\text{CO}-$ ， $-\text{SO}_2-$ 或 $-\text{N}=\text{CH}-$ ，以及

R^3 和 R^4 各自為氫或低碳烷基，或共同形成低碳伸烷

五、發明說明 (3)

基選擇性地稠合一個環系烴或雜環系環，

規定當 X 為 N 時，

則 1) Y 為單鍵，及

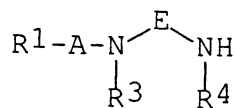
Q 為 $-\text{CH}_2-$ ， $-\text{CO}-$ 或 $-\text{SO}_2-$ ，或

2) Y 為低碳伸烷基，

及其醫藥可接受性鹽。

目標化合物 [I] 或其鹽可藉如下反應圖所舉例說明之方法製備。

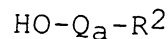
製備例 1



[II]

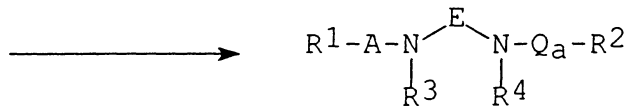
或其鹽

+



[III]

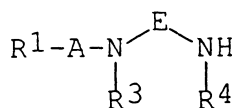
或其於羧基或磷基的反應性衍生物或其鹽



[Ia]

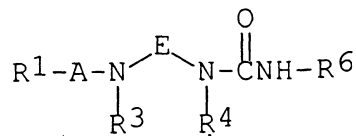
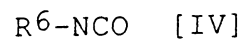
或其鹽

製備例 2



[II]

或其鹽

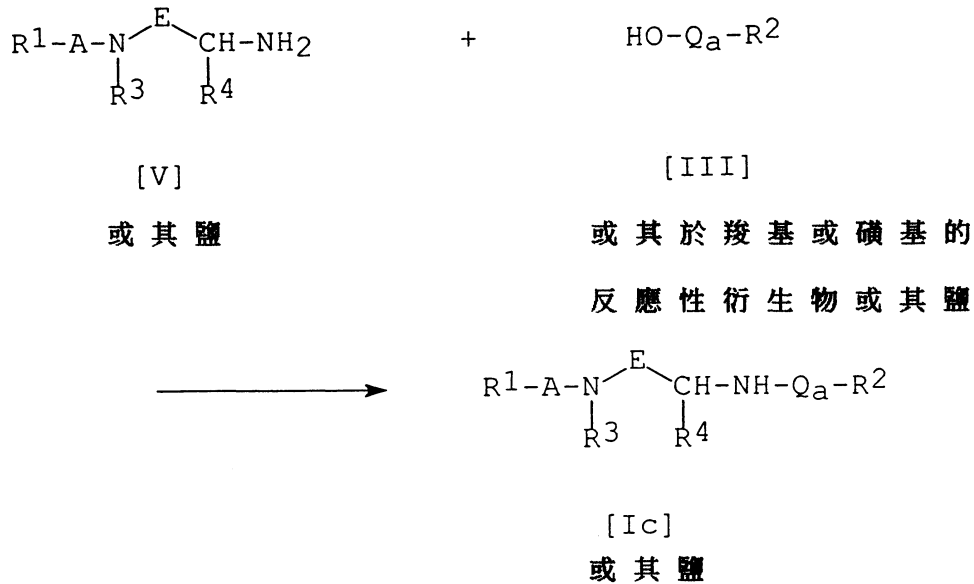


[Ib]

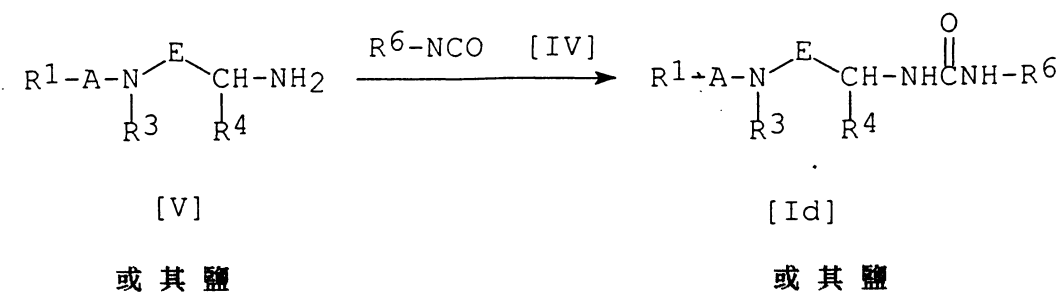
或其鹽

五、發明說明 (4)

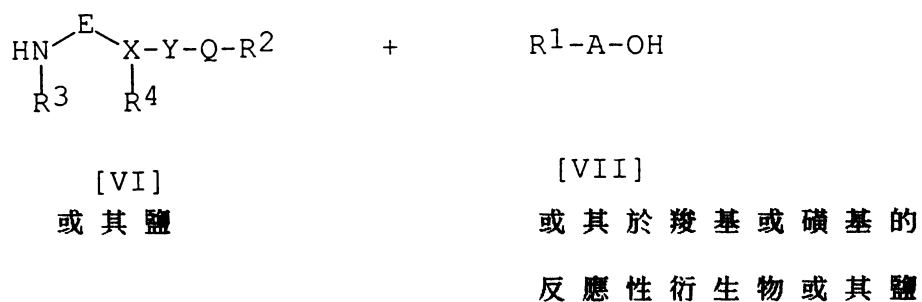
製備例 3



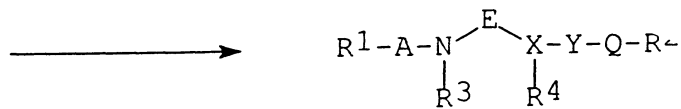
製備例 4



製備例 5



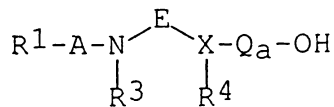
五、發明說明 (5)



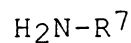
[I]

或其鹽

製備例 6



+

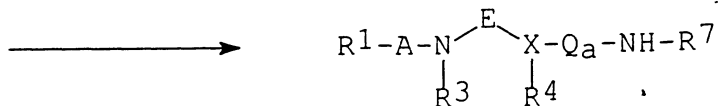


[VIII]

或其於羧基或磺基的
反應性衍生物或其鹽

[IX]

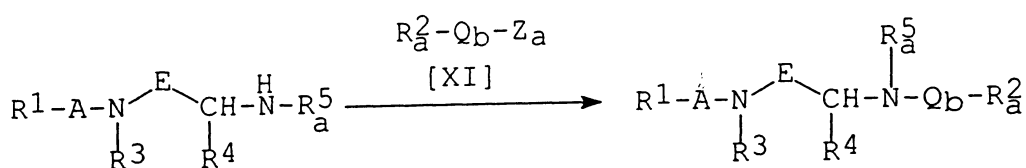
或其鹽



[Ie]

或其鹽

製備例 7



[X]

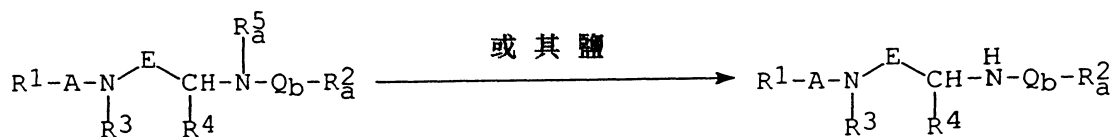
或其鹽

[If]

或其鹽

製備例 8

去除 N-保護基



[If]

或其鹽

[Ig]

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

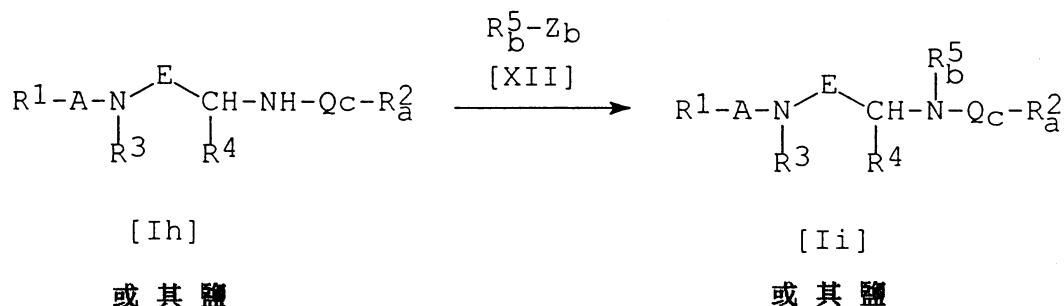
裝

訂

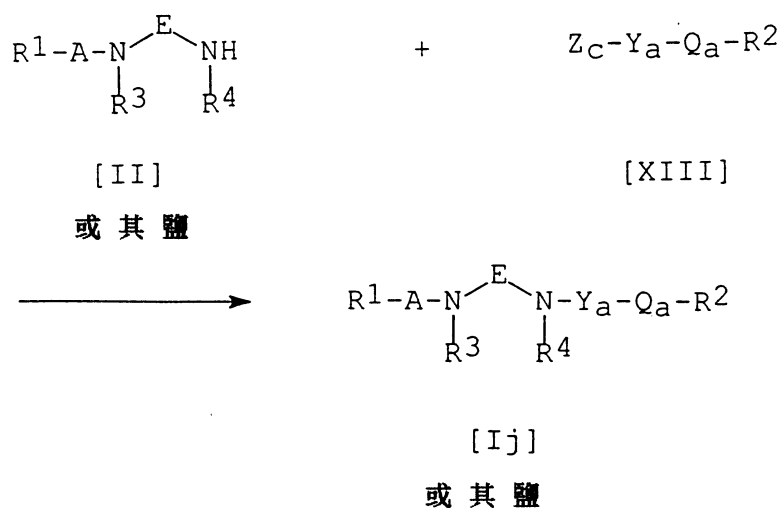
線

五、發明說明 (6)

製備例 9



製備例 10



其中

R¹ , R² , R³ , R⁴ , A , Q , X 及 Y 各自定義如前 ,Q_a 為 -CO- 或 -SO₂- ,R⁶ 為芳基其可以適當取代基取代 , 或吡啶基 ,R⁷ 為低碳烷基 , 低碳烯基 , 低碳炔基 , 環 (低碳) 烷基 , 芳基或雜環基 , 其各自可以適當取代基取代 ,R_a⁵ 為 N-保護基 ,R_a² 為低碳烷基 , 低碳烯基 , 低碳炔基 , 環 (低碳) 烷基 , 芳基或雜環基 , 其各自可以適當取代基取代 ,

五、發明說明 (7)

Q_b 為 $-CH_2-$ ， $-CO-$ ，或 $-SO_2-$ ，

Z_a 為酸殘基，

Q_c 為 $-CO-$ ，

R_b^5 為低碳烷基，

Z_b 為酸殘基，

Z_c 為酸殘基，及

Y_a 為低碳伸烷基。

前文和後文本說明書之說明中，含括於本發明之範圍的多種定義之適例細節說明如後。

「低碳」一詞除非另行規定，否則表示含 1-6 個碳原子之基。

「低碳烯基」、「低碳烯氧基」、「低碳烯胺基」、「低碳炔基」、「低碳炔氧基」及「低碳炔胺基」等詞的低碳基部分意圖表示含 2-6 個碳原子之基。

「環(低碳)烷基」、「環(低碳)烷氧基」和「環(低碳)烷胺基」等詞的低碳部分表示含 3-6 個碳原子之基。

「取代低碳烷基」、「芳(低碳)烷基」、「鹵(低碳)烷基」、「低碳烷胺基」、「低碳烷基矽烷基」、「低碳烷硫基」、「低碳烷基磺醯基」的適當「低碳烷基」和低碳烷基部分可為直鏈或分支 C_1-C_6 烷基，例如甲基，乙基，丙基，異丙基，丁基，異丁基，第三丁基，戊基，乙基丙基，己基等，其中較佳為甲基。

「低碳烯氧基」及「低碳烯胺基」等詞的適當「低碳烯基」及低碳烯基部份可為直鏈或分支 C_2-C_6 烯基如

五、發明說明(8)

乙烯基，丙烯基，丁烯基，戊烯基，己烯基，異丙烯基，丁二烯基，戊二烯基，己烯基等，其中較佳為乙烯基，丙烯基或丁二烯基。

「低碳炔氧基」及「低碳炔胺基」等詞之適當「低碳炔基」及低碳炔基部份可為直鏈或分支 $C_2 - C_6$ 炔基例如乙炔基，丙炔基，丁炔基等，其中較佳為乙炔基。

「環(低碳)烷氧基」及「環(低碳)烷胺基」等詞之適當「環(低碳)烷基」及環(低碳)烷基部份可為環($C_3 - C_6$)烷基例如環丙基，環丁基，環戊基或環己基，其中較佳為環丙基。

「芳(低碳)烷氧基」，「芳氧基」，「芳胺基」，「芳基磺醯基」，「芳醯基」及「芳(低碳)烷基」等詞之「芳基」及芳基或芳部份可為苯基，萘基，苯基以低碳烷基取代〔例如甲苯基，二甲苯基，三甲苯基，異丙苯基，二(第二丁基)苯基等〕等，其中較佳為苯基或甲苯基。

適當「芳(低碳)烷基」可為苄基，苯乙基，苯丙基，二苯甲基，三苯甲基等，其中較佳為苄基。

「低碳伸烷基二氧基」一詞之適當「低碳伸烷基」及低碳伸烷基部份可為直鏈或分支 $C_1 - C_6$ 伸烷基如亞甲基，伸乙基，三亞甲基，伸丙基，四亞甲基，五亞甲基，六亞甲基，乙基伸乙基等，其中較佳為亞甲基，伸乙基或三亞甲基。

「芳(低碳)烷氧基」及「鹵(低碳)烷氧基」等詞之適

五、發明說明(9)

當「低碳烷氧基」及低碳烷氧基部份可為直鏈或分支 $C_1 - C_6$ 烷氧基如甲氧基，乙氧基，丙氧基，異丙氧基，甲基丙氧基，丁氧基，異丁氧基，第三丁氧基，戊氧基，己氧基等，其中較佳為甲氧基或第三丁氧基。

適當「芳(低碳)烷氧基」可為苄氧基，苯乙氧基，苯丙氧基，二苯甲氧基，三苯甲氧基等。

「鹵(低碳)烷基」一詞等適當「鹵原子」及鹵部份可為氟，氯，溴及碘，其中較佳為氟，氯或碘。

適當「鹵(低碳)烷基」可為低碳烷基以一或多個鹵原子取代例如氯甲基，二氯甲基，氟甲基，二氟甲基，三氟甲基，五氯乙基等，其中較佳為三氟甲基。

適當「鹵(低碳)烷氧基」可為低碳烷氧基以一或多個鹵原子取代例如氯甲氧基，二氯甲氧基，五甲氧基，二氟甲氧基，三氟甲氧基，五氯甲氧基等，其中較佳為三氟甲氧基。

適當「低碳烷基胺基」可為一或二(低碳烷基胺基)例如甲基胺基，乙基胺基，丙基胺基，異丙基胺基，丁基胺基，第三丁基胺基，異丁基胺基，戊基胺基，己基胺基，二甲基胺基，二乙基胺基，二丙基胺基，二丁基胺基，二異丙基胺基，二戊基胺基，二己基胺基，N-甲基乙基胺基等，其中較佳為二甲基胺基。

適當「低碳烷基矽烷基」可為一，二或三(低碳)烷基矽烷基例如三甲基矽烷基，二甲基矽烷基，三乙基矽烷基，其中較佳為三甲基矽烷基。

五、發明說明(10)

適當「低碳伸烷基二氧基」可為亞甲基二氧基，伸乙基二氧基等，其中較佳為亞甲基二氧基。

適當「雜環基」可為含有至少一個選自氮、硫及氧原子之雜原子，且包括飽和或未飽和單環或多環雜環基，較佳雜環基可為含氮雜環基例如含有1至4個氮原子之未飽和4至6-員雜單環基，例如吡咯基，吡咯啉基，咪唑基，吡啶基，吡啶基，嘧啶基，嘧啶基，吡嗪基，噻吩基，三唑基〔例如4H-1,2,4-三唑基，1H-1,2,3-三唑基，2H-1,2,3-三唑基等〕，四唑基〔例如1H-四唑基，2H-四唑基等〕等；

含1至4個氮原子之飽和3至7-員雜單環基〔例如吡咯啉基，咪唑啉基，六氫吡啶基，六氫吡嗪基，高六氫吡嗪基等〕；

含1至5個氮原子之未飽和稠合雜環基例如吲哚基，異吲哚基，吲哚基，吲哚基，苯并咪唑基，喹啉基，異喹啉基，咪唑并吡啶基，吲哚基，苯并三唑基，四唑并哌嗪基，〔例如四唑并〔1,5-b〕哌嗪基等〕，喹啉基等；

含有1個氧原子之未飽和3至6-員雜單環基例如呋喃基呋喃基等，

含有1個氧原子之飽和3至6-員雜單環基例如1H-四氫呋喃基，四氫呋喃基等；

含有1至2個硫原子之未飽和3至6-員雜單環基例如噻吩基等；

含有1至2個氧原子及1至3個氮原子之未飽和3至6-

五、發明說明 (11)

員雜單環基例如噁唑基，異噁唑基，噁二唑基〔例如1, 2, 4-噁二唑基，1, 3, 4-噁二唑基，1, 2, 5-噁二唑基等〕，噁唑啉基〔例如2-噁唑啉基等〕等；

含1至2個氧原子及1至3個氮原子之飽和3至6-員雜單環基〔例如嗎啉基等〕；

含1至2個氧原子及1至3個氮原子之未飽和稠合雜環基〔例如苯并呋喃基，苯并噁唑基，苯并噁二唑基等〕；

含1至2個硫原子及1至3個氮原子之未飽和3至6-員雜單環基例如噻唑基，噻二唑基〔例如1, 2, 4-噻二唑基，1, 3, 4-噻二唑基，1, 2, 5-噻二唑基等〕等；

含1至2個硫原子及1至3個氮原子之飽和3至6-員雜單環基〔例如噻唑啉基等〕；

含1至2個硫原子及1至3個氮原子之未飽和稠合雜環基〔例如苯并噻唑基，苯并噻二唑基等〕；

含1至2個氧原子之未飽和稠合雜環基〔例如苯并呋喃基，苯并二氧伍圓基，苯并二氫呋喃基等〕等。

「雜環基」可以前文舉例說明之低碳烷基取代，其中較佳為噻吩基，吡啶基，甲基吡啶基，噻啉基，吲哚基，呋喃基，苯并呋喃基或四甲基苯并二氫呋喃基，及更佳為吡啶基。

適當「鹽基」可為羧基；酯化羧基；以低碳烷基、芳基、芳「低碳」烷基、芳基磺鹽基、低碳烷基磺鹽基或雜環基取代之胺基甲鹽基；取代或無取代芳基磺鹽基；低碳烷基磺鹽基；環（低碳）烷基胺基；低碳烷鹽基；

五、發明說明 (12)

取代或無取代芳鹽基；雜環胺基等。

酯化羧基可為取代或無取代低碳烷氧胺基〔例如甲氧胺基，乙氧胺基，丙氧胺基，丁氧胺基，第三丁氧胺基，己氧胺基，2-碘乙氧胺基，2,2,2-三氯乙氧胺基等〕，取代或無取代芳氧胺基〔例如苯氧胺基，4-硝基苯氧胺基，2-萘氧胺基等〕，取代或無取代芳（低碳）烷氧胺基〔例如苄氧胺基，苯乙氧胺基，二苯甲氧胺基，4-硝基苄氧胺基等〕等，其中較佳為無取代低碳烷氧胺基及更佳為甲氧胺基或第三丁氧胺基。

以低碳烷基取代之胺基甲鹽基可為甲基胺基甲鹽基，乙基胺基甲鹽基，丙基胺基甲鹽基，二甲基胺基甲鹽基，二乙基胺基甲鹽基，N-甲基-N-乙基胺基甲鹽基等。

以芳基取代之胺基甲鹽基可為苯基胺基甲鹽基，萘基胺基甲鹽基，低碳烷基取代之苯基胺基甲鹽基〔例如甲苯基胺基甲鹽基，二甲苯基胺基甲鹽基等〕等。

以芳（低碳）烷基取代之胺基甲鹽基可為苄基胺基甲鹽基，苯乙基胺基甲鹽基，苯丙基胺基甲鹽基等，其中較佳為苄基胺基甲鹽基。

以芳基磺鹽基取代之胺基甲鹽基可為苯基磺鹽基胺基甲鹽基，甲苯基磺鹽基胺基甲鹽基等。

以低碳烷基磺鹽基取代之胺基甲鹽基可為甲基磺鹽基胺基甲鹽基，乙基磺鹽基胺基甲鹽基等。

以雜環基取代之胺基甲鹽基可為以前述雜環基取代者。

低碳烷鹽基可為甲鹽基，乙鹽基，丙鹽基，丁鹽基，

五、發明說明 (¹³)

異丁醯基，戊醯基，異戊醯基，特戊醯基，己醯基等，其中較佳為乙醯基或特戊醯基。

取代或無取代芳醯基可為苯甲醯基，萘甲醯基，甲苯甲醯基，二(第三丁基)苯甲醯基，鹵(低碳)烷氧苯甲醯基〔例如三氟甲氧苯甲醯基等〕等，其中較佳為苯甲醯基或三氟甲氧苯甲醯基。

取代或無取代芳基磺醯基可為苯基磺醯基，甲苯基磺醯基，鹵苯基磺醯基〔例如氟苯基磺醯基等〕等，其中較佳為氟苯基磺醯基。

低碳烷基磺醯基可為甲基磺醯基，乙基磺醯基等，其中較佳為甲基磺醯基。

環(低碳)烷基羧基可為環(C₃-C₆)烷基羧基例如環丙基羧基，環丁基羧基，環戊基羧基，環己基羧基，其中較佳為環丙基羧基。

「雜環羧基」一詞的雜環基部份可為前述雜環基。

適當「酸殘基」可為鹵原子〔例如氟，氯，溴，碘〕，芳烯磺醯氧基〔例如苯磺醯氧基，甲苯磺醯氧基等〕，烷磺醯氧基〔例如甲烷磺醯氧基，乙烷磺醯氧基等〕等，其中較佳為鹵原子。

適當「N保護基」可為常見N保護基例如取代或無取代低碳磺醯基〔例如甲醯基，乙醯基，丙醯基，三氟乙醯基等〕，低碳烷氧羧基〔例如第三丁氧羧基，第三戊氧羧基等〕，取代或無取代芳烷氧羧基〔例如苄氧羧基，對硝基苄氧羧基等〕，9-芴基甲氧羧基，取代或無取

五、發明說明 (14)

代芳烯磺醯基〔例如苯磺醯基，甲苯磺醯基等〕，硝基苯基磺烷基，芳烷基〔例如三苯甲基，苄基等〕等，其中較佳為低碳烷氧羰基及更佳為第三丁氧羰基。

適當「環系烴」可為飽和或未飽和環狀烴例如環戊烷，環己烷，苯，萘，四氫萘，萘等。

適當「取代低碳烷基」可為低碳烷基以鹵原子、芳基、磺基、低碳烷氧基、芳氧基等取代，其中較佳為苄基。

適當「雜環族環」可為前述雜環基由氫加成。

較佳 R^1 之「磺基」可為低碳烷磺基；低碳烷氧羰基；選擇性以鹵（低碳）烷氧基取代之芳磺基；選擇性以鹵原子取代之芳基磺醯基；低碳烷基磺醯基；或環（低碳）烷基羰基，其中更佳為乙磺基，特戊磺基，甲氧羰基，第三丁氧羰基，苯甲磺基，三氟甲氧苯甲磺基，氟苯基磺醯基，甲基磺醯基或環丙基羰基。

做為 R^2 之低碳烷基，低碳烷氧基，低碳烷基胺基，低碳烯基，低碳烯氧基，低碳烯基胺基，低碳炔基，低碳炔氧基，低碳炔基胺基，環（低碳）烷基，環（低碳）烷氧基，環（低碳）烷基胺基，芳基，芳氧基，芳基胺基，雜環基或胺基取代雜環基之取代基等較佳「適當取代基」可為鹵（低碳）烷基，鹵（低碳）烷氧基，低碳烯基，低碳炔基，低碳烷基胺基，磺基胺基，磺基，低碳烷基矽烷基，低碳烷氧基，芳基，低碳伸烷基二氧基，磺氧基，羰基，硝基，胺基，氨基，鹵原子，芳氧基，低碳烷磺基等。

五、發明說明 (15)

R^2 之較佳「可以適當取代基取代之芳基」可為選擇性以鹵原子取代之芳基，其中更佳為氟苯基。

R^2 之較佳「可以適當取代基取代之芳基胺基」可為選擇性以鹵原子取代之芳基胺基，其中較佳為苯基胺基或氟苯基胺基。

較佳 R^2 之「可以適當取代基取代之芳氧基」可為選擇性以鹵原子取代之芳氧基，其中較佳為氟苯氧基。

較佳 Y 之「低碳伸烷基」可為亞甲基。

較佳 Y 之 R^5 之「低碳烷基」可為甲基。

較佳 Y 之 R^5 之「 N 保護基」可為第三丁氧羰基。

較佳做為 E 之低碳伸烷基之取代基的「適當取代基」可為氧基，低碳烷基，羥（低碳）烷基或鹽基，其中更佳為氧基，二氧基，甲基，二甲基，羥甲基或苄基甲鹽基。

較佳 E 之「低碳伸烷基」可為亞甲基，伸乙基或三亞甲基，及更佳為伸乙基。

較佳 R^3 及 R^4 之「低碳烷基」可為甲基。

較佳「 R^3 及 R^4 共同形成之低碳伸烷基」可為伸乙基或三亞甲基。

較佳「低碳伸烷基稠合之環狀烴」可為苯。

較佳化合物 [I] 為含有低碳烷鹽基，低碳烷氧羰基，芳鹽基，以鹵（低碳）烷氧基取代之芳鹽基，低碳烷基磺鹽基，芳基磺鹽基，以鹵原子取代之芳基磺鹽基或環（低碳）烷基羰基做為 R^1 ；芳基，芳氧基或芳胺基，各芳基可以鹵原子取代；吡啶基或吡啶基胺基做為 R^2 ；

五、發明說明 (16)

單鍵做為 A ; 乙烯基做為 E ; CH 做為 X ; -NH- 做為 Y ; -CO- 做為 Q ; 及乙烯基做為 R³ 及 R⁴ 共同形成之基 ; 或低碳烷醯基 , 低碳烷氧羰基 , 芳醯基 , 以鹵 (低碳) 烷氧基取代之芳醯基 , 低碳烷基磺醯基 , 芳基磺醯基 , 以鹵原子取代之芳基醯基或環 (低碳) 烷基羰基做為 R¹ ; 芳基 , 芳氧基或芳胺基 , 各芳基可以鹵原子取代 ; 吡啶基或吡啶基胺基做為 R² ; 單鍵做為 A ; 伸乙基做為 E ; N 做為 X ; 單鍵做為 Y ; -CO- 做為 Q , 及乙烯基做為 R³ 及 R⁴ 共同形成之基。

目標化合物 [I] 之適當醫藥可接受性鹽為習知無毒鹽 , 包括酸加成鹽例如無機酸加成鹽 [例如氫氯酸鹽 , 氫溴酸鹽 , 硫酸鹽 , 磷酸鹽等] , 有機酸加成鹽 [例如甲酸鹽 , 乙酸鹽 , 三氟乙酸鹽 , 馬來酸鹽 , 酒石酸鹽 , 甲烷磺酸鹽 , 苯磺酸鹽 , 甲苯磺酸鹽等] , 與胺基酸生成之鹽 [例如天冬酸鹽 , 麩胺酸鹽等] , 金屬鹽如鹼金屬鹽 [例如鈉鹽 , 鉀鹽等] 及鹼土金屬鹽 [如鈣鹽 , 鎂鹽等] 等。

目標化合物 [I] 之製法細節說明如後。

方法 1

化合物 [I a] 或其鹽可經由化合物 [II] 或其鹽與化合物 [III] 或其於羧基或磺基之反應性衍生物 , 或其鹽反應製備。

適當化合物 [I a] 及 [II] 之鹽可同化合物 [I] 舉例說明之鹽。

五、發明說明 (17)

適當化合物 [Ⅲ] 或其於羧基或磺基之反應性衍生物之鹽可為如對化合物 [I] 舉例說明之鹼金屬鹽或鹼土金屬鹽。

化合物 [Ⅲ] 於羧基或磺基之適當反應性衍生物包括酯，鹽鹵，酐等。適當反應性衍生物之例為鹽鹵 [例如鹽氯，鹽溴等]；

對稱性酐；與酸之混合酐例如脂族羧酸 [例如乙酸，特戊酸等]，取代磷酸 [例如二烷基磷酸，二苯基磷酸等]；酯如取代或無取代低碳烷基酯 [例如甲酯，乙酯，丙酯，己酯，三氯甲酯等]，取代或無取代芳 (低碳) 烷基酯 [例如苄酯，二苯甲酯，對氯苄酯等]，取代或無取代芳基酯 [例如苯酯，甲苯酯，4-硝基苯酯，2,4-二硝基苯酯，五氯苯酯，萘酯等]，或與 N,N-二甲基羥胺，N-羥丁二醯亞胺，N-羥酞醯亞胺，或 1-羥苯并三唑，1-羥-6-氯-1H-苯并三唑等形成的酯。此等反應性衍生物可選擇性根據使用的化合物 [Ⅲ] 種類選擇。

反應通常係於習知溶劑進行例如水，丙酮，二噁烷，氯仿，二氯甲烷，仲乙基二氯，四氫呋喃，乙腈，乙酸乙酯，N,N-二甲基甲醯胺，吡啶，或任何其它對反應無不良影響之有機溶劑進行。此等溶劑中，親水性溶劑可與水混合使用。

反應也較佳於習知鹼存在下進行例如三乙基胺，二異丙基乙基胺，吡啶，N,N-二甲基胺基吡啶等或其混合物。

當化合物 [Ⅲ] 以自由態酸形式或其鹽形式使用於反應

五、發明說明 (18)

時，反應較佳係於習知縮合劑存在下進行，例如 N,N'-二環己基甲二醯亞胺，N-環己基-N'-嗎啉基乙基甲二醯亞胺，N-乙基-N'-(3-二甲基胺基丙基)甲二醯亞胺，亞磺醯氯，草醯氯，低碳烷氧羰基鹵〔例如氯甲酸乙酯，氯甲酸異丁酯等〕，1-(對氯苯磺醯氯)-6-氯-1H-苯并三唑等。

反應溫度並無特殊限制，反應可於冷卻至加熱下進行。

方法 2

化合物 [I b] 或其鹽可經由化合物 [II] 或其鹽化合物 [IV] 反應製備。

適當化合物 [I b] 及 [II] 之適當鹽類可為同對化合物 [I] 舉例說明之鹽類。

反應通常係於溶劑如二噁烷，四氫呋喃，苯，甲苯，氯仿，二氯甲烷或任何其它對反應無不良影響之有機溶劑進行。

反應溫度並無特殊限制，反應通常係於冷卻至溫熱下進行。

方法 3

化合物 [I c] 或其鹽可經由化合物 [V] 或其鹽化合物 [III] 或其於羧基或磺基之反應性衍生物或其鹽反應製備。

適當化合物 [I c] 及 [V] 之鹽同對化合物 [I] 舉例說明之鹽。

適當化合物 [III] 或其於羧基或磺基之反應性衍生物之鹽可為對化合物 [I] 舉例說明之金屬鹽或鹼土金屬鹽。

五、發明說明 (19)

此反應可以實質上方法 1 之相同方式進行，因此此反應之反應模式及反應條件〔例如溶劑，反應溫度等〕可參照方法 1 之說明。

方法 4

化合物 [I d] 或其鹽可經由化合物 [V] 或其鹽化合物 [IV] 反應製備。

適當化合物 [I d] 及 [V] 之鹽可同對化合物 [I] 舉例說明之鹽。

此反應可以實質上方法 2 之相同方式進行，因此此反應之反應模式及反應條件〔例如溶劑，反應溫度等〕可參照方法 2 之說明。

方法 5

化合物 [I] 或其鹽可經由化合物 [VI] 或其鹽化合物 [VII] 或其於羧基或磺基之反應性衍生物或其鹽反應製備。

適當化合物 [VI] 之鹽可如前對化合物 [I] 舉例說明之酸加成鹽。

適當化合物 [VII] 及其於羧基或磺基之反應性衍生物之鹽可為對化合物 [I] 舉例說明之鹼金屬鹽或鹼土金屬鹽。

此反應可以實質上方法 1 之相同方式進行，因此此反應之反應模式及反應條件〔例如溶劑，反應溫度等〕可參照方法 1 之說明。

方法 6

化合物 [I e] 或其鹽可經由化合物 [VII] 或其於羧基或磺基之反應性衍生物或其鹽與化合物 [IX] 或其鹽反應製備。

五、發明說明 (20)

適當化合物 [I e]、[VI] 及其於羧基或磺基之反應性衍生物之鹽可同對化合物 [I] 舉例說明。

適當化合物 [IX] 之鹽可為對化合物 [I] 舉例說明之酸加成鹽。

此反應可以實質上方法 1 之相同方式進行，因此此反應之反應模式及反應條件 [例如溶劑，反應溫度等] 可參照方法 1 之說明。

方法 7

化合物 [I f] 可經由化合物 [X] 或其鹽與化合物 [XI] 反應製備。

適當化合物 [I f] 及 [X] 可同對化合物 [I] 舉例說明之鹽。

本反應較佳係於鹼存在下進行，例如鹼金屬 [例如鋰，鈉，鉀等]，鹼土金屬 [例如鈣等]，鹼金屬氫化物 [例如氫化鈉等]，鹼土金屬氫化物 [例如氫化鈣等]，鹼金屬或鹼土金屬之氫氧化物或碳酸鹽或重碳酸鹽 [例如碳酸氫鉀等] 等。

此反應通常係於溶劑如 N,N-二甲基甲醯胺，乙醚，四氫呋喃，二噁烷，苯，甲苯，乙腈或任何其它對反應無不良影響之溶劑進行。

反應溫度並無特殊限制，反應通常係於冷卻至溫熱下進行。

方法 8

目標化合物 [I g] 或其鹽可經由化合物 [I f] 或其鹽接

五、發明說明 (²¹)

受 N 保護基之去除反應製備。

適當化合物 [I f] 及 [I g] 之鹽可為如對化合物 [I] 舉例說明之酸加成鹽。

此反應可根據習知方法例如水解、還原等進行。

水解較佳係於鹼或酸包括路易士酸存在下進行。

適當鹼包括無機鹼及有機鹼例如鹼金屬〔例如鈉，鉀等〕，鹼土金屬〔例如鎂，鈣等〕，其氫氧化物或碳酸鹽或重碳酸鹽，胍，烷基胺〔例如甲基胺，三甲基胺，三乙基胺等〕，甲基吡啶，1,5-二吡雙環[4.3.0]壬-5-烯，1,4-二吡雙環[2.2.2]辛烷，1,8-二吡雙環-[4.5.0]十一碳-7-烯等。

適當酸包括有機酸〔例如甲酸，乙酸，丙酸，三氯乙酸，三氟乙酸等〕，無機酸〔例如氫氯酸，氫溴酸，硫酸，氯化氫，溴化氫，氟化氫等〕及酸加成鹽化合物〔例如吡啶鹽酸鹽等〕。

使用三鹵乙酸〔例如三氯乙酸，三氟乙酸等〕等之去除反應較佳係於陽離子捕捉劑〔例如茴香醚，酚等〕存在下進行。

反應通常係與溶劑如水，醇〔例如甲醇，乙醇等〕，二氯甲烷，氯仿，四氯甲烷，二噁烷，四氫呋喃，其混合物或任何其它對反應無不良影響之溶劑進行。液態鹼或酸也可做為溶劑。反應溫度並無特殊限制，反應通常係於冷卻至溫熱下進行。

適用於去除反應之方法包括化學還原及催化還原。

五、發明說明 (23)

用於化學還原之適當還原劑為金屬〔例如錫，鋅，鐵等〕或金屬化合物〔例如氯化鉻，乙酸鉻等〕與有機或無機酸〔例如甲酸，乙酸，丙酸，三氟乙酸，對甲苯磺酸，氫氯酸，氫溴酸等〕之組合。

用於催化還原之適當催化劑為習知者例如鉑催化劑〔例如鉑片，海棉狀鉑，鉑黑，膠狀鉑，氧化鉑，鉑絲等〕，鈀催化劑〔例如海綿狀鈀，鈀黑，氧化鈀，鈀／碳，膠狀鈀，鈀／硫酸鋇，鈀／碳酸鋇等〕，鎳催化劑〔例如還原鎳，氧化鎳，阮來鎳等〕，鈷催化劑〔例如還原鈷，阮來鈷等〕，鐵催化劑〔例如還原鐵，阮來鐵等〕，銅催化劑〔例如還原銅，阮來銅，烏爾曼銅等〕等。

於N保護基為苄基之例，還原較佳於係於鈀催化劑〔例如鈀黑，鈀／碳等〕及甲酸或其鹽〔例如甲酸銨等〕存在下進行。

還原通常係於習知對反應無不良影響之溶劑進行，例如水，甲醇，乙醇，丙醇，N,N-二甲基甲醯胺或其混合物。此外，若於前述用於化學還原之酸為液體，則也可用做溶劑。進一步，用於催化還原之適當溶劑可為前述溶劑，以及其它習知溶劑，例如乙醚，二噁烷，四氫呋喃等或其混合物。

此還原之反應溫度並無特殊限制，反應通常係於冷卻至加熱下進行。

方法 9

五、發明說明 (23)

化合物 [I i] 或其鹽可經由化合物 [I h] 或其鹽與化合物 [XII] 反應製備。

適當化合物 [I h] 及 [I i] 之鹽可同對化合物 [I] 舉例說明之鹽。

此反應可以實質上方法 7 之相同方式進行，因此此反應之反應模式及反應條件〔例如溶劑，反應溫度等〕可參照方法 7 之說明。

方法 10

化合物 [I j] 或其鹽可經由化合物 [II] 或其鹽與化合物 [XIII] 反應製備。

適當化合物 [I j] 及 [II] 之鹽可同對化合物 [I] 舉例說明之鹽。

此反應可以實質上方法 7 之相同方式進行，因此此反應之反應模式及反應條件〔例如溶劑，反應溫度等〕可參照方法 7 之說明。

藉前述方法所得化合物可藉習知方法分離及純化例如粉化，再結晶，管柱層析術，再沉澱等。

構注意化合物 [I] 及其它化合物可包括一或多種立體異物例如由於非對稱碳原子及雙鍵形成的光學異構物或幾何異構物，全部此等異構物及其混合物皆涵括於本發明之範圍。

此外，需注意任一種化合物 [I] 或其鹽可接受性鹽之媒合物〔例如包接化合物（例如水合物等）〕也涵括於本發明之範圍。

五、發明說明 (24)

目標化合物 [I] 及其醫藥可接受性鹽具有強力膽鹼激性活性增強作用，可用於治療及／或預防哺乳類之中樞神經系統病症，特別健忘、痴呆（如老年痴呆，阿滋海默氏症，各種疾病關聯的痴呆，例如腦血管性痴呆，腦創傷後痴呆，腦瘤引起的痴呆，慢性硬膜下血腫引起的痴呆，正常壓水腦引起的痴呆，腦膜炎後痴呆，巴金森氏症型痴呆等）等之方法。此外，目標化合物預期可用作精神分裂症、憂鬱症、中風、頭部外傷、戒煙、脊索外傷、焦慮、頻尿，尿失禁、肌肉強直性失養症、注意力缺乏性過動症、白晝過度嗜睡（發作性睡病）、巴金森氏病或孤癱症。

為舉例說明目標化合物 [I] 之用途，化合物 [I] 之藥理資料顯示如後。

試驗

大鼠之陰莖勃起

（本試驗係根據日本藥理學期刊第 64 期，147-153 頁（1994 年）所述類似方式進行）

(i) 方法

使用 8 周齡之 344 頭雄費雪大鼠 (n=7)。全部大鼠於試驗前連續 3 日每日接受處理 3 分鐘。大鼠分成 7 組且以半隨機順序給予不等劑量之試驗化合物。試驗化合物恰於使用前懸浮於 0.5% 甲基纖維素，且於試驗開始前以 1 毫升／千克容積於腹內投藥。恰於注射後，各大鼠置於 perspex 箱 (25×25×35 厘米) 觀察其表現 60 分鐘，其

五、發明說明 (25)

間記錄陰莖勃起次數。各箱後方放置一面鏡子輔助大鼠。資料以平均次數表示。

(ii) 試驗結果

試驗化合物 (實例編號)	劑量 (毫克 / 千克)	陰莖勃起 (次數 / 小時)
2	1	1.14
19	0.32	0.75

顯然具有前述活性之化合物可改善記憶缺失 (健忘, 癡呆等), 如藥理及實驗治療學期刊第 279 卷, 第 3 期, 1157-1173 頁 (1996 年) 之說明。進一步, 由若干專利申請案 (例如 PCT 國際公告案第 W098/27930 號等) 可預期具有前述活性之化合物可用做前述病症之治療及 / 或預防治。

用於治療目的, 本發明之化合物 [I] 及其醫藥可接受性鹽可呈醫藥製劑形式使用, 含有一種前述化合物做為活性成份混合適合經口或腸外投藥之醫藥可接受性載劑例如有機或無機固體、半固體或液體賦形劑。醫藥助劑可為膠囊劑, 錠劑, 頰用錠, 粒劑, 栓劑, 溶液劑, 懸浮液劑, 乳液劑等。若有所需, 可於製劑內涵括輔助性物質、安定劑、濕潤或乳化劑、緩衝劑及其它常用添加劑。

雖然化合物 [I] 之劑量可隨病人年齡及情況而異, 但平均單一劑量約 0.1, 1, 10, 50, 100, 250, 500 及 1000 毫克化合物 [I] 可有效用於治療前述疾病。通常, 每日

五、發明說明 (²⁶)

投藥劑量為每人 0.1 毫克至約 1000 毫克。

下列製備例及實例係供舉例說明本發明之目的。

製備例 1

於 1-苄基-4-胺基六氫吡啶 (50 克) 於水 (360 毫升) 於以冰浴冷卻下逐滴加入二碳酸二第三丁酯 (61 克) 於丙酮 (360 毫升) 之溶液。攪拌 2.5 小時後，沉澱收集於濾紙，以水洗滌及脫水。粗產物倒於二異丙基醚 (200 毫升) 與正己烷 (200 毫升) 之混合物及攪拌混合物。過濾後，獲得 N-(1-苄基六氫吡啶-4-基) 胺基甲酸 0-第三丁酯 (66.9 克)。

NMR (DMSO-d₆, δ): 1.2-1.5 (2H, m), 1.37 (9H, s), 1.66 (2H, br d, J=9.9Hz), 1.91 (2H, br t, J=10.7Hz), 2.73 (2H, distorted d, J=11.8Hz), 3.2 (1H, m), 3.41 (2H, s), 6.75 (1H, d, J=7.8Hz), 7.1-7.4 (5H, m)

MASS (APCI) (m/z): 291

製備例 2

於 N-(1-苄基六氫吡啶-4-基) 胺基甲酸 0-第三丁酯 (45 克) 及 10% 鈀 / 碳 (50% 濕, 9 克) 於甲醇 (1 升) 之混合物內於周圍溫度於攪拌下通入氫氣。藉玻璃過濾器去除催化劑及於減壓下去除溶劑。以二異丙基醚清洗後獲得 N-(1-六氫吡啶-4-基) 胺基甲酸 0-第三丁酯 (28.35 克)。洗滌後之溶劑於減壓下去除，殘餘物以二異丙基醚清洗。獲得第二份 N-(六氫吡啶-4-基) 胺基甲酸 0-第三丁酯 (344 毫克)。

五、發明說明 (27)

NMR (DMSO- d_6 , δ): 1.18 (2H, ddd, $J=3.8, 11.8, 11.8\text{Hz}$),
1.37 (9H, s), 1.62 (2H, 扭 曲 d, $J=10.8\text{Hz}$),
1.85 (1H, m), 2.38 (2H, dt, $J=2.2, 12.0\text{Hz}$), 2.86
(2H, distorted d, $J=12.3\text{Hz}$), 3.2 (1H, m), 6.72 (1H,
br d)

MASS (APCI) (m/z): 201

製 備 例 3

於 N-(六 氫 吡 啶 -4-基)胺 基 甲 酸 0-第 三 丁 酯 (4.0
克)於 二 氯 甲 烷 (40 毫 升)之 懸 浮 液 內 於 周 圍 溫 度
加 入 吡 啶 (1.94 毫 升), 二 氯 甲 烷 (40 毫 升), 乙 酐 (20.8
毫 升), 及 然 後 N,N-二 甲 基 胺 基 吡 啶 (0.1 克)。攪 拌 3
小 時 後, 混 合 物 與 0.1N 鹽 酸、水 及 鹽 水 洗 滌。以 硫 酸 鎂
脫 水 後, 於 減 壓 下 去 除 溶 劑。以 二 異 丙 基 醚 清 洗 後 獲 得
N-(1-乙 醯 基 六 氫 吡 啶 -4-基)胺 基 甲 酸 0-第 三 丁 酯 (4.01
克)。

NMR (DMSO- d_6 , δ): 1.23 (2H, m), 1.38 (9H, s), 1.70
(2H, 扭 曲 t, $J=11.4\text{Hz}$), 1.97 (3H, s), 2.64 (1H,
br t, $J=11.1\text{Hz}$), 3.04 (1H, dt, $J=2.8, 11.5\text{Hz}$), 3.42
(1H, m), 3.72 (1H, br d, $J=15.0\text{Hz}$), 4.19 (1H, br d,
 $J=13.1\text{Hz}$), 6.86 (1H, d, $J=7.5\text{Hz}$)

MASS (APCI) (m/z): 243

製 備 例 4

於 N-(1-乙 醯 基 六 氫 吡 啶 -4-基)胺 基 甲 酸 0-第 三 丁 酯
(2.42 克)於 二 氯 甲 烷 (24 毫 升)之 溶 液 內 加 入 4N 氫 化 氫 於
二 噁 烷 (24 毫 升)。於 減 壓 下 去 除 溶 劑。以 二 異 丙 基 醚 清
洗 後 獲 得 1-乙 醯 基 -4-胺 基 六 氫 吡 啶 鹽 酸 鹽 (2.02 克)。

五、發明說明 (28)

NMR (DMSO- d_6 , δ): 1.41 (2H, m), 1.93 (2H, distorted t), 2.00 (3H, s), 2.60 (1H, br t, $J=10.4\text{Hz}$), 3.06 (1H, br t, $J=11.3\text{Hz}$), 3.12 (1H, m), 3.84 (1H, br d, $J=14.0\text{Hz}$), 4.34 (1H, br d, $J=13.0\text{Hz}$), 8.32 (3H, br s)

MASS (APCI) (m/z): 143

製備例 5

於氯甲酸苯酯 (5.64克) 於二氯甲烷 (70毫升) 之溶液內於冰水浴冷卻下逐滴加入 4-胺基吡啶 (2.84克) 及三乙基胺 (5.02毫升) 於二氯甲烷 (100 毫升) 之溶液。攪拌 1 小時後，於減壓下去除溶劑。殘餘物以二氯甲烷 (200 毫升) 及水 (200 毫升) 稀釋。分離有機相且以水及鹽水洗滌。以硫酸鎂脫水後，於減壓下去除溶劑。反應混合物以二異丙基醚稀釋及過濾沉澱。以乙醚清洗後獲得 N-(4-吡啶基) 胺基甲酸 0-苯酯 (5.07克)。

NMR (CDCl_3 , δ): 7.17 (2H, m), 7.27 (1H, m), 7.3-7.5 (4H, m), 8.50 (2H, dd, $J=1.4, 5.0\text{Hz}$), 8.06 (1H, s)

MASS (APCI) (m/z): 215

製備例 6

硫醯氯 (3.55毫升) 於氯仿 (45毫升) 之溶液於以冰水浴冷卻下逐滴加入 1-乙醯基六氫吡啶 (5.66毫克) 及三乙基胺 (6.16毫升) 於氯仿 (15毫升) 之溶液。攪拌 6 小時後，過濾收集沉澱。以氫氧化鈉脫水後獲得 1-乙醯基六氫吡啶-4-磺醯氯 (2.43克)。

NMR (CDCl_3 , δ): 2.15 (3H, s), 3.35 (4H, m), 3.69 (2H, t, $J=5.1\text{Hz}$), 3.83 (2H, br s)

MASS (APCI) (m/z): 227

五、發明說明 (29)

製備例 7

於 1-苄基-4-胺基六氫吡啶 (1.13 克) 於二氯甲烷 (10 毫升) 之溶液內於以冰水浴冷卻下加入 4-氟苯甲醯氯 (0.99 克) 於二氯甲烷 (1 毫升) 及二異丙基乙基胺 (1.09 毫升) 之溶液。混合物於攪拌下緩慢溫熱至周圍溫度。混合物以二氯甲烷稀釋及以水、飽和碳酸氫鈉水溶液、水、及鹽水洗滌。以硫酸鎂脫水後，於減壓下去除溶劑。殘餘物藉管柱層析術純化 (矽膠 100 毫升，二氯甲烷：甲醇 = 15:1)。以二異丙基醚-正己烷 (1:1) 清洗後，獲得 N-(1-苄基六氫吡啶-4-基)-4-氟苯甲醯胺 (1.31 克)。

NMR (DMSO- d_6 , δ): 1.4-1.7 (2H, m), 1.7-1.9 (2H, m), 2.01 (2H, br t, $J=10.7\text{Hz}$), 2.81 (2H, br d, $J=11.6\text{Hz}$), 3.46 (2H, s), 3.73 (1H, m), 7.2-7.4 (7H, m), 7.90 (2H, dd, $J=5.6, 8.9\text{Hz}$), 8.26 (1H, br d, $J=7.7\text{Hz}$)

MASS (APCI) (m/z): 313

製備例 8

下列化合物係使用 4-胺基-1-苄基六氫吡啶做為起始物料根據實例 2 之類似方式獲得。

N-(1-苄基六氫吡啶-4-基)-N'-(4-氟苯基)脒

NMR (DMSO- d_6 , δ): 1.25-1.5 (2H, m), 1.7-1.9 (2H, m), 2.0-2.2 (2H, m), 2.65-2.8 (2H, m), 3.4-3.6 (3H, m), 6.07 (1H, d, $J=7.6\text{Hz}$), 7.05 (2H, t, $J=9\text{Hz}$), 7.2-7.45 (2H, m), 8.35 (1H, s)

MASS (APCI) (m/z): 328

五、發明說明 (30)

製備例 9

於 N-(1-苄基六氫吡啶-4-基)-N'-(4-氟苯基)脒 (3.0 克) 與 甲醇 (15 毫升) 及 四氫呋喃 (15 毫升) 之混合物之溶液內加入 鈀 / 碳 (10% w/w, 50% 濕, 0.6 克), 混合物於大氣壓氫氣下氫化 8 小時。過濾去除催化劑, 及溶劑於減壓下蒸發獲得殘餘物, 以二異丙基醚研製獲得 N-(六氫吡啶-4-基)-N'-(4-氟苯基)脒 (1.97 克)。

NMR (DMSO-d₆, δ): 1.1-1.4 (2H, m), 1.65-1.85 (2H, m), 2.3-2.65 (2H, m), 2.8-3.0 (2H, m), 3.3-3.7 (1H, m), 6.08 (1H, d, J=8Hz), 7.04 (2H, t, J=9Hz), 7.25-7.5 (2H, m), 8.33 (1H, s)

MASS (APCI) (m/z): 238

製備例 10

N-(1-苄基六氫吡啶-4-基)-4-氟苯甲醯胺 (937 毫克) 及 10% 鈀 / 碳 (50% 濕, 0.2 克) 於 甲醇 (20 毫升) 之混合物於周圍溫度於氫氣氣氛下攪拌 7.5 小時。藉玻璃過濾器去除催化劑及於減壓下去除溶劑。以二異丙基醚清洗, 獲得 N-(吡啶-4-基)-4-氟苯甲醯胺 (653 毫克)。

NMR (DMSO-d₆, δ): 1.40 (2H, ddd, J=4.0, 11.9, 23.8Hz), 1.72 (2H, br d, J=9.5Hz), 2.3-2.7 (2H, m), 2.8-3.2 (2H, m), 3.80 (1H, m), 7.27 (2H, t, J=8.9Hz), 7.92 (2H, dd, J=5.6, 8.9Hz), 8.26 (1H, d, J=7.7Hz)

MASS (APCI) (m/z): 223

五、發明說明 (31)

實例 1

於 N-(4-吡啶基)胺基甲酸 O-苯酯 (446 毫克) 於 1,2-二氯乙烷 (5 毫升) 之溶液內於周圍溫度加入 1-乙醯基六氫吡啶 (1.12 克) 於 1,2-二氯乙烷 (20 毫升) 之懸浮液。混合物於 60℃ 攪拌加熱 9 小時。混合物冷卻至周圍溫度及以二氯甲烷及水稀釋。分離水相及以氫氧化鈉溶液調整至 pH11.5。加入過量氯化鈉至水溶液。混合物以二氯甲烷及甲醇混合物 (約 10:1) 萃取，有機相以鹽水洗滌。以硫酸鎂脫水後，於減壓下去除溶劑。殘餘物藉管柱層析術純化 (矽膠 100 毫升，二氯甲烷：甲醇：氨水溶液 = 10:1:0.1)。以二異丙基醚清洗後，獲得 1-乙醯基-4-(4-吡啶基胺基羧基)六氫吡啶 (398 毫克)。

NMR (DMSO-d₆, δ): 2.03 (3H, s), 3.3-3.6 (8H, m), 7.47 (2H, dd, J=1.5, 4.8Hz), 8.31 (2H, dd, J=1.5, 4.8Hz), 9.01 (1H, s)

MASS (APCI) (m/z): 271

實例 2

於 1-乙醯基六氫吡啶 (0.648 毫克) 於四氫呋喃 (10 毫升) 之攪拌溶液內於周圍溫度加入異氰酸 4-氟苯酯 (0.574 克)。於周圍溫度攪拌 1 小時後，於減壓下蒸發去除溶劑，殘餘物以二異丙基醚研製獲得 1-乙醯基-4-(4-氟苯基胺基甲醯基)六氫吡啶 (1.25 克)。

NMR (DMSO-d₆, δ): 2.03 (3H, s), 3.3-3.6 (8H, m), 7.07 (2H, t, J=9Hz), 7.46 (2H, dd, J=5, 9Hz), 8.61 (1H, s)

MASS (APCI) (m/z): 266

五、發明說明 (33)

及氯甲酸 4-氟苯酯 (0.29 毫升)。任混合物溫熱至周圍溫度及攪拌 1 小時，攝取於水與乙酸乙酯之混合物。分離之有機層又以鹽酸 (1N)、碳酸氫鈉水溶液及鹽水洗滌，及以硫酸鎂脫水。於減壓下蒸發獲得殘餘物，殘餘物以二異丙基醚研製獲得 1-乙醯基-4-(4-氟苯氧羰基胺基)六氫吡啶 (347 毫克)。

NMR (DMSO- d_6 , δ): 1.15-1.55 (2H, m), 1.7-1.95 (2H, m), 2.00 (3H, s), 2.65-2.85 (1H, m), 3.0-3.25 (1H, m), 3.5-3.7 (1H, m), 3.7-3.9 (1H, m), 4.15-4.3 (1H, m), 7.05-7.3 (4H, m), 7.86 (1H, d, $J=8\text{Hz}$)

MASS (APCI) (m/z): 281

實例 6

於 1-乙醯基-4-胺基六氫吡啶鹽酸鹽 (715 毫克) 於二氯甲烷 (7 毫升) 之懸浮液內於周圍溫度加入二異丙基乙基胺 (1.83 毫克) 及 4-氟苯甲醯氯 (0.83 毫克) 於二氯甲烷 (2 毫升) 之溶液。攪拌 6.5 小時後，反應混合物以二氯甲烷稀釋及以水、飽和碳酸氫鈉水溶液及鹽水洗滌。以硫酸鎂脫水後，於減壓下去除溶劑。殘餘物藉管柱層析術純化 (矽膠 50 毫升，二氯甲烷：甲醇 = 50:1 至 10:1)。以二異丙基醚清洗後獲得 N-(1-乙醯基六氫吡啶-4-基)-4-氟苯甲醯胺 (738 毫克)。

NMR (DMSO- d_6 , δ): 1.40 (2H, m), 1.81 (2H, 扭曲 t, $J=12.4\text{Hz}$), 2.01 (3H, s), 2.68 (1H, br t, $J=11.4\text{Hz}$), 3.13 (1H, br t, $J=11.6\text{Hz}$), 3.83 (1H, br t, $J=13.9\text{Hz}$), 4.01 (1H, m), 4.33 (1H, br d, $J=13.7\text{Hz}$), 7.29 (2H, t, $J=8.9\text{Hz}$), 7.92 (2H, dd, $J=5.5, 8.8\text{Hz}$), 8.31 (1H, d, $J=7.7\text{Hz}$)

MASS (APCI) (m/z): 265

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (34)

實例 7

於 1-乙醯基-4-胺基六氫吡啶鹽酸鹽 (536 毫克) 於二氯甲烷 (5 毫升) 之懸浮液內於周圍溫度加入異菸鹼鹽基氯鹽酸鹽 (534 毫克) 及二異丙基乙基胺 (1.05 毫克)。攪拌 8 小時後，反應混合物倒入水中及以二氯甲烷稀釋。混合物以 1N 氫氧化鈉溶液調整至 pH 8.5。添加氯化鈉至混合物及分離有機相。水相以二氯甲烷萃取，合併有機相以硫酸鎂脫水。於減壓下去除溶劑。殘餘物藉管柱層析術純化 (矽膠 50 毫升，二氯甲烷：甲醇 = 10:1)。由二異丙基醚：正己烷結晶後獲得 N-(1-乙醯基六氫吡啶-4-基)-N-異菸鹼鹽胺 (477 毫克)。

NMR (DMSO- d_6 , δ): 1.4 (2H, m), 1.83 (2H, 扭曲 t, J=11Hz), 2.01 (3H, s), 2.69 (1H, br t, J=11Hz), 3.14 (1H, br t, J=12Hz), 3.83 (1H, br d, J=14.1Hz), 4.03 (1H, m), 4.33 (1H, br d, J=13.1Hz), 7.75 (2H, dd, J=1.7, 4.4Hz), 8.62 (1H, d, J=7.5Hz), 8.72 (2H, dd, J=1.6, 4.4Hz)

MASS (APCI) (m/z): 248

實例 8

於 1-乙醯基-4-胺基六氫吡啶鹽酸鹽 (715 毫克) 於二氯甲烷 (7 毫升) 之懸浮液內於周圍溫度加入二異丙基乙基胺 (1.83 毫克) 及 4-氟苯磺醯氯 (0.83 毫克) 於二氯甲烷 (2 毫升) 之溶液。攪拌 6.5 小時後，反應混合物以二氯甲烷稀釋及以水、飽和碳酸氫鈉水溶液及鹽水洗滌。以硫酸鎂脫水後，於減壓下去除溶劑。殘餘物藉管柱層析

五、發明說明 (35)

術純化 (矽膠 50 毫升, 二氯甲烷: 甲醇 = 50:1 至 20:1)

。以二異丙基醚清洗後獲得 N-(1-乙醯基六氫吡啶-4-基)-4-氟苯磺醯胺 (859 毫克)。

NMR (DMSO- d_6 , δ): 1.21 (2H, m), 1.54 (2H, m), 1.94 (3H, s), 2.66 (1H, br t, $J=10.8\text{Hz}$), 3.02 (1H, dt, $J=2.9, 12.0\text{Hz}$), 3.22 (1H, m), 3.64 (1H, br d, $J=14.0\text{Hz}$), 4.05 (1H, br d, $J=13.2\text{Hz}$), 7.44 (2H, t, $J=8.9\text{Hz}$), 7.8-8.0 (3H, m)

MASS (APCI) (m/z): 301

實例 9

於 N-(4-吡啶基)胺基甲酸 O-苯酯 (0.81 克) 於氯仿 (10 毫升) 之溶液內於周圍溫度加入 1-乙醯基-4-胺基六氫吡啶鹽酸鹽 (0.68 克) 及三乙基胺 (1.06 毫升)。攪拌 1 日後, 混合物改成溶液。於減壓下去除溶劑。殘餘物藉管柱層析術純化 (矽膠 100 毫升, 二氯甲烷: 甲醇 = 10:1 至 5:1, 及矽膠 50 毫升, 二氯甲烷: 甲醇: 氨水溶液 = 10:1:0.1)。所需溶離分之溶劑於減壓下去除。殘餘物溶解於甲醇 (5 毫升) 及二氯甲烷 (5 毫升), 4N 氯化氫於二噁烷 (1.5 毫升) 添加至溶液。於減壓下去除溶劑, 殘餘物與甲醇共沸蒸發。由二異丙基醚及正己烷結晶後獲得 N-(1-乙醯基六氫吡啶-4-基)-N'-(4-吡啶基)脒 (343 毫克)。

NMR (DMSO- d_6 , δ): 1.1-1.6 (2H, m), 1.77 (2H, m), 2.01 (3H, s), 2.94 (1H, br t, $J=10.4\text{Hz}$), 3.22 (1H, br t, $J=10.1\text{Hz}$), 3.76 (2H, m), 4.05 (1H, d, $J=13.6\text{Hz}$), 7.60 (1H, d, $J=7.8\text{Hz}$), 7.83 (2H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 8.52 (2H, d, $J=7.1\text{Hz}$), 11.21 (1H, s), 14.66 (1H, br s)

MASS (APCI) (m/z): 263

五、發明說明 (36)

實例 10

於 1-乙 醯 基 -4-胺 基 六 氫 吡 啶 鹽 酸 鹽 (536 毫 克) 於 二 氯 甲 烷 (5 毫 升) 之 懸 浮 液 內 於 周 圍 溫 度 加 入 異 氰 酸 4-氟 苯 酯 (375 微 升) 及 二 異 丙 基 乙 基 胺 (575 微 升)。攪 拌 3 小 時 後, 反 應 混 合 物 以 二 氯 甲 烷 稀 釋。有 機 相 經 分 離 及 水 相 以 二 氯 甲 烷 萃 取。合 併 有 機 相 以 硫 酸 鎂 脫 水。於 減 壓 下 去 除 溶 劑。由 二 異 丙 基 醚 及 正 己 烷 結 晶 後 獲 得 N-(1-乙 醯 基 六 氫 吡 啶 -4-基) -N'-(4-氟 苯 基) 脲 (448 毫 克)。

NMR (DMSO-d₆, δ): 1.1-1.5 (2H, m), 1.80 (2H, 扭 曲 t, J=10Hz), 2.00 (3H, s), 2.77 (1H, br d, J=10.8Hz), 3.14 (1H, br d, J=11.1Hz), 3.5-3.9 (2H, m), 4.16 (1H, br d, J=13.2Hz), 6.15 (1H, d, J=7.6Hz), 7.05 (2H, t, J=8.9Hz), 7.40 (2H, dd, J=5.0, 9.2Hz), 8.37 (1H, s)

MASS (APCI) (m/z): 280

實例 11

於 4-(4-氟 苯 甲 醯 基 胺 基) 六 氫 吡 啶 (0.25 克) 於 二 氯 甲 烷 (5 毫 升) 之 溶 液 內 於 0℃ 依 次 加 入 吡 啶 (0.14 毫 升) 及 氯 甲 酸 甲 酯 (87 微 升)。任 混 合 物 溫 熱 至 周 圍 溫 度 及 攪 拌 1 小 時。混 合 物 內 加 入 N,N-二 甲 基 胺 基 吡 啶 (0.13 克) 及 又 任 其 攪 拌 1 小 時。反 應 混 合 物 攝 取 於 水 與 乙 酸 乙 酯 之 混 合 物。分 離 之 有 機 層 又 以 鹽 酸 (1N)、碳 酸 氫 鈉 水 溶 液 及 鹽 水 洗 滌, 及 以 硫 酸 鎂 脫 水。於 減 壓 下 蒸 發 獲 得 殘 餘 物, 殘 餘 物 以 二 異 丙 基 醚 研 製 獲 得 4-(4-氟 苯 甲 醯 基 胺 基) -1-甲 氧 羰 基 六 氫 吡 啶 (0.265 克)。

五、發明說明 (37)

NMR (DMSO- d_6 , δ): 1.3-1.6 (2H, m), 1.75-1.9 (2H, m),
2.8-3.05 (2H, m), 3.60 (3H, s), 3.85-4.1 (2H, m),
7.29 (2H, t, $J=9\text{Hz}$), 7.90 (2H, dd, $J=6, 9\text{Hz}$), 8.30
(1H, d, $J=8\text{Hz}$)

MASS (APCI) (m/z): 281

實例 12

於 4-(4-氟苯甲醯基胺基)六氫吡啶 (0.25 克) 於吡啶
(5 毫升) 之溶液內於 0℃ 依次加入 4-三氟苯磺醯氯 (0.219
克) 及催化量之 N,N-二甲基胺基吡啶。任混合物溫熱至
周圍溫度及攪拌 1 小時，攝取於水與二氯甲烷之混合物
。分離之有機層又以鹽酸 (1N)、碳酸氫鈉水溶液及鹽水
洗滌，及以硫酸鎂脫水。於減壓下蒸發獲得殘餘物，殘
餘物以二異丙基醚研製獲得 4-(4-氟苯甲醯基胺基)-1-
(4-三氟苯基磺醯基)六氫吡啶 (0.38 克)。

NMR (DMSO- d_6 , δ): 1.45-1.7 (2H, m), 1.8-1.95 (2H, m),
2.35-2.55 (2H, m), 3.5-3.85 (3H, m), 7.28 (2H, t,
 $J=9\text{Hz}$), 7.50 (2H, t, $J=9\text{Hz}$), 7.75-7.95 (4H, m),
8.31 (1H, d, $J=8\text{Hz}$)

MASS (APCI) (m/z): 381

實例 13

於 4-(4-氟苯甲醯基胺基)六氫吡啶 (0.15 克) 於二氯甲
烷 (5 毫升) 之溶液內於 0℃ 依次加入吡啶 (82 微升) 及 4-
三氟甲氧苯甲醯氯 (106 微升)。任混合物溫熱至周圍溫度及
攪拌 4 小時，攝取於水與二氯甲烷之混合物。分離之有
機層依次以鹽酸 (1N)、碳酸氫鈉水溶液及鹽水洗滌，及
以硫酸鎂脫水。於減壓下蒸發去除溶劑獲得 4-(4-氟苯

五、發明說明 (38)

甲 醯 基 胺 基)-1-(4-三 氟 甲 氧 苯 甲 醯 基)六 氫 吡 啶 (205 毫 克)。

NMR (DMSO- d_6 , δ): 1.3-1.7 (2H, m), 1.7-2.0 (2H, m),
2.7-3.4 (2H, m), 3.4-3.8 (1H, m), 3.9-4.2 (1H, m),
4.2-4.6 (1H, m), 7.30 (2H, t, $J=9\text{Hz}$), 7.35-7.6 (4H,
m), 7.91 (2H, dd, $J=6, 9\text{Hz}$), 8.35 (1H, d, $J=8\text{Hz}$)

MASS (LD) (m/z): 433.2

實 例 14

於 4-(4-氟 苯 甲 醯 基 胺 基)六 氫 吡 啶 (0.15克)於 二 氯 甲 烷 (5 毫 升)之 溶 液 內 於 0℃ 依 次 加 入 吡 啶 (0.14毫 升)及 甲 烷 磺 醯 氯 (66微 升)。 任 混 合 物 溫 熱 至 周 圍 溫 度 及 攪 拌 2 小 時 。 混 合 物 內 加 入 N,N-二 甲 基 胺 基 吡 啶 (0.13克)及 又 任 其 攪 拌 1 小 時 。 反 應 混 合 物 攝 取 於 水 與 二 氯 甲 烷 之 混 合 物 。 分 離 之 有 機 層 依 次 以 鹽 酸 (1N)、 碳 酸 氫 鈉 水 溶 液 及 鹽 水 洗 滌 , 及 以 硫 酸 鎂 脫 水 。 於 減 壓 下 蒸 發 獲 得 殘 餘 物 , 殘 餘 物 以 二 異 丙 基 醚 研 製 獲 得 4-(4-氟 苯 甲 醯 基 胺 基)-1-甲 基 磺 醯 基 六 氫 吡 啶 (0.30克)。

NMR (DMSO- d_6 , δ): 1.45-1.7 (2H, m), 1.8-2.05 (2H, m),
2.7-2.95 (2H, m), 2.88 (3H, s), 3.5-3.65 (2H, m),
3.8-4.05 (1H, m), 7.30 (2H, t, $J=9\text{Hz}$), 7.91 (2H,
dd, $J=6, 9\text{Hz}$), 8.36 (1H, d, $J=8\text{Hz}$)

MASS (APCI) (m/z): 301

實 例 15

於 N-(六 氫 吡 啶 -4-基)-N'-(4-氟 苯 基)脲 (0.3 克)於 四 氫 呋 喃 (4 毫 升)之 溶 液 內 於 0℃ 依 次 加 入 吡 啶 (0.28毫 升), 氯 甲 酸 甲 酯 (98微 升)及 催 化 量 之 N,N-二 甲 基 胺 基

五、發明說明 (39)

吡啶。任混合物溫熱至周圍溫度及攪拌2小時。反應混合物攝取於水與乙酸乙酯之混合物。分離之有機層又依次以鹽酸(1N)、碳酸氫鈉水溶液及鹽水洗滌及以硫酸鎂脫水。於減壓下蒸發獲得殘餘物，殘餘物以二異丙基醚研製獲得N-(1-甲氧羰基胺基六氫吡啶-4-基)-N'-(4-氟苯基)脒(0.312克)。

NMR. (DMSO- d_6 , δ): 1.1-1.4 (2H, m), 1.7-1.9 (2H, m),
2.8-3.1 (2H, m), 3.5-3.75 (1H, m), 3.59 (3H, s),
3.75-3.95 (2H, m), 6.15 (1H, d, $J=7.6\text{Hz}$), 7.05 (2H,
t, $J=9\text{Hz}$), 7.37 (2H, dd, $J=5, 9\text{Hz}$), 8.37 (1H, s)
MASS (APCI) (m/z): 296

實例 16

於N-(六氫吡啶-4-基)-N'-(4-氟苯基)脒(0.3克)於四氫呋喃(4毫升)之溶液內於0℃依次加入N,N-二甲基胺基吡啶(0.23克)及4-氟苯磺醯氯(0.25克)。任混合物溫熱至周圍溫度及攪拌1小時。反應混合物攝取於水與二氯甲烷之混合物。分離之有機層又依次以鹽酸(1N)、碳酸氫鈉水溶液及鹽水洗滌，及以硫酸鎂脫水。於減壓下蒸發獲得殘餘物，殘餘物以二異丙基醚研製獲得N-(1-(4-氟苯基磺醯基)六氫吡啶-4-基)-N'-(4-氟苯基)脒(0.468克)。

NMR (DMSO- d_6 , δ): 1.3-1.6 (2H, m), 1.75-1.95 (2H, m),
2.45-2.7 (2H, m), 3.35-3.6 (3H, m), 6.14 (1H, d,
 $J=7.5\text{Hz}$), 7.03 (2H, t, $J=9\text{Hz}$), 7.34 (2H, dd, $J=5, 9\text{Hz}$),
7.50 (2H, t, $J=9\text{Hz}$), 7.75-7.95 (2H, m), 8.31
(1H, s)
MASS (APCI) (m/z): 396

五、發明說明 (⁴⁰)

實例 17

於 N-(六氫吡啶-4-基)-4-氟苯甲醯胺 (0.5 克) 於二氯甲烷 (5 毫升) 之懸浮液內於周圍溫度加入吡啶 (218 微升), 二氯甲烷 (5 毫升) 及苯甲醯氯 (290 微升)。攪拌 3.5 小時後, 水 (5 毫升) 倒入混合物。分離有機層及以水及鹽水洗滌。以硫酸鎂脫水後, 於減壓下去除溶劑。殘餘物藉管柱層析術純化 (矽膠, 甲苯: 乙酸乙酯 = 1: 1 至乙酸乙酯)。以二異丙基醚清洗後獲得 N-(1-苯甲醯基六氫吡啶-4-基)-4-氟苯甲醯胺 (515 毫克)。

NMR (DMSO-d₆, δ): 1.50 (2H, br s), 1.85 (2H, br s), 2.8-3.3 (2H, m), 3.61 (1H, m), 4.1 (1H, m), 4.35 (1H, m), 7.29 (2H, t, J=8.9Hz), 7.3-7.5 (5H, m), 7.92 (2H, dd, J=5.6, 8.9Hz), 8.34 (1H, d, J=7.9Hz)

MASS (APCI) (m/z): 327

實例 18

於 N-(六氫吡啶-4-基)-4-氟苯甲醯胺 (556 毫克) 於二氯甲烷 (5 毫升) 之懸浮液內於周圍溫度加入特戊醯氯 (0.37 毫升), 吡啶 (0.24 毫升) 及 N,N-二甲基胺基吡啶 (25 毫克)。攪拌 1 日後, 混合物以二氯甲烷稀釋, 及以水及鹽水洗滌。以硫酸鎂脫水後, 於減壓下去除溶劑。以二異丙基醚清洗後獲得 N-(1-特戊醯基六氫吡啶-4-基)-4-氟苯甲醯胺 (305 毫克)。

NMR (DMSO-d₆, δ): 1.20 (9H, s), 1.41 (2H, m), 1.7-1.9 (2H, m), 2.91 (2H, br t, J=11.9Hz), 4.07 (1H, m), 4.27 (2H, br d, J=13.3Hz), 7.29 (2H, t, J=8.9Hz), 7.92 (2H, dd, J=5.5, 8.9Hz), 8.30 (1H, d, J=7.8Hz)

MASS (APCI) (m/z): 329

五、發明說明 (⁴¹)

實例 19

於 N-(六氫吡啶-4-基)-4-氟苯甲醯胺 (556 毫克) 於二氯甲烷 (6 毫升) 之懸浮液內於周圍溫度加入環丙烷羧酸 (0.20 毫升), 1-羥苯并三唑 (338 毫克) 及 1-乙基-3-(3-二甲基胺基丙基) 甲二醯亞胺鹽酸鹽 (480 毫克)。攪拌 21 小時後, 混合物以二氯甲烷稀釋, 及以水、飽和碳酸氫鈉水溶液及鹽水洗滌。以硫酸鎂脫水後, 於減壓下去除溶劑。由二異丙基醚結晶後獲得 N-(1-環丙基羰基六氫吡啶-4-基)-4-氟苯甲醯胺 (627 毫克)。

NMR (DMSO-d₆, δ): 0.6-0.8 (4H, m), 1.2-1.6 (2H, m), 1.7-2.0 (2H, m), 1.85 (1H, m), 2.72 (1H, m), 3.21 (1H, m), 4.04 (1H, m), 4.30 (2H, m), 7.29 (2H, t, J=8.9Hz), 7.92 (2H, dd, J=5.6, 8.9Hz), 8.31 (1H, d, J=7.7Hz)

MASS (APCI) (m/z): 313

實例 20

1-第三丁氧羰基-4-(4-氟苯基胺基甲醯基)六氫吡啶 (0.30 克) 溶解於氯化氫於乙酸乙酯之溶液 (4N, 2 毫升), 溶液於周圍溫度攪拌 1 小時。於減壓下蒸發去除溶劑獲得 1-(4-氟苯基胺基甲醯基)六氫吡啶呈白色粉末, 攝取於二氯甲烷 (3 毫升), 混合物內依次加入吡啶 (0.25 毫升), 4-三氟甲氧基苯甲醯氯 (0.146 毫升) 及催化量之 N,N-二甲基胺基吡啶。於周圍溫度攪拌 12 小時後, 混合物依次以鹽酸 (0.5N)、碳酸氫鈉水溶液及鹽水洗滌, 以硫酸鎂脫水及於減壓下蒸發。殘餘物於矽膠 (50 毫升) 層

五、發明說明 (⁴²)

析，以 0%-3% 甲醇於二氯甲烷溶離獲得 1-(4-氟苯基胺基甲醚基)-4-(4-三氟甲氧苯甲醚基)六氫吡啶 (0.19 克)。

NMR (DMSO-d₆, δ): 3.2-3.8 (8H, m), 7.08 (2H, t, J=9Hz), 7.35-7.5 (4H, m), 7.5-7.65 (2H, m)
 MASS (LD) (m/z): 434.1

實例 21

下述化合物係使用氯甲酸甲酯做為與羧基之反應性衍生物根據實例 20 之類似方法獲得。

1-甲氧羧基-4-(4-氟苯基胺基甲醚基)六氫吡啶

NMR (DMSO-d₆, δ): 3.3-3.5 (8H, m), 3.62 (3H, s), 7.07 (2H, t, J=9Hz), 7.44 (2H, dd, J=5, 9Hz), 8.62 (1H, s)

MASS (APCI) (m/z): 282

實例 22

N-乙醚基六氫吡啶-4-羧酸 (514 毫克)，1-羥苯并三唑 (405 毫克)，1-乙基-3-(3-二甲基胺基丙基)甲二醚亞胺鹽酸鹽 (575 毫克) 及 4-氟苯胺 (284.2 毫升) 於二氯甲烷 (5 毫升) 之混合物於周圍溫度攪拌 18 小時。混合物以二氯甲烷稀釋及以水、飽和碳酸氫鈉水溶液、水及鹽水洗滌。以硫酸鎂脫水後，於減壓下去除溶劑。殘餘物藉管柱層析術純化 (矽膠 40 毫升，二氯甲烷：甲醇 = 15:1)。以二異丙基醚研製後獲得 1-乙醚基-4-(4-氟苯基)胺基甲醚基六氫吡啶 (532 毫克)。

NMR (DMSO-d₆, δ): 1.3-1.7 (2H, m), 1.8 (2H, m), 2.01 (3H, s), 2.5 (2H, m), 3.05 (1H, br t, J=10.6Hz), 3.87 (1H, br d, J=14.1Hz), 4.40 (1H, br d, J=13.1Hz), 7.12 (2H, t, J=8.9Hz), 7.61 (2H, dd, J=5.1, 9.1Hz), 9.96 (1H, s)

MASS (APCI) (m/z): 265

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

製

五、發明說明 (⁴³)

實例 23

N-乙醯基六氫吡啶-4-磺醯氯 (0.91克) 於氯仿 (10毫升) 之溶液於周圍溫度添加 4-氟苯胺 (0.38毫升) 及三乙基胺 (0.56毫升)。攪拌 6 日後，於減壓下去除溶劑。殘餘物藉管柱層析術純化 (矽膠 100 毫升，二氯甲烷：甲醇 = 19:1)。以二異丙基醚清洗後獲得 1-乙醯基-4-(4-氟苯基)胺基磺醯基六氫吡啶 (716 毫克)。

NMR (CDCl₃, δ): 1.97 (3H, s), 3.09 (4H, m), 3.37 (4H, m), 7.20 (4H, m), 10.00 (1H, s)

MASS (APCI) (m/z): 302

實例 24

於 1-(乙醯基六氫吡啶-4-基)胺基甲酸 O-第三丁酯 (0.97克) 於 N,N-二甲基甲醯胺 (10毫升) 之溶液內於周圍溫度加入 60% 氫化鈉 (0.18克)。攪拌 40 分鐘後，4-氟苄基溴 (0.6 毫升) 加至反應混合物。又攪拌 4 小時後，反應混合物倒入乙酸乙酯 (50毫升) 與水 (10毫升) 之混合物內。有機相經分離及以水及鹽水洗滌。以硫酸鎂脫水後，於減壓下去除溶劑。殘餘物藉管柱層析術純化 (矽膠 100 毫升，甲苯：乙酸乙酯 = 1:1 至 2:1)。由二異丙基醚及正己烷結晶後獲得 N-(4-氟苄基)-N-(1-乙醯基六氫吡啶-4-基)胺基甲酸 O-第三丁酯 (922 毫克)。

NMR (DMSO-d₆, δ): 1.35 (9H, br s), 1.3-1.8 (4H, m), 1.95 (3H, s), 2.3-2.6 (1H, m), 2.97 (1H, m), 3.80 (1H, br d, J=15.2Hz), 4.0 (1H, m), 4.32 (2H, s), 4.2-4.6 (1H, m), 7.0-7.4 (4H, m).

MASS (APCI) (m/z): 295

五、發明說明 (44)

實例 25

於 N-(4-氟苄基)-N-(1-乙醯基六氫吡啶-4-基)胺基甲酸 0-第三丁酯 (0.5 克) 於二氯甲烷 (5 毫升) 之溶液內加入 4N 氯化氫二噁烷 (5 毫升)。反應混合物以二異丙基醚稀釋及藉過濾收集沉澱。於減壓下脫水後獲得 1-乙醯基-4-(4-氟苄基)胺基六氫吡啶鹽酸鹽 (409 毫克)。

NMR (DMSO- d_6 +D₂O, δ): 1.54 (2H, m), 2.02 (3H, s),
2.0-2.3 (2H, m), 2.4-2.7 (1H, m), 3.04 (1H, br t, J=12.1Hz), 3.29 (1H, m), 3.9 (1H, m), 4.17 (2H, s),
4.44 (1H, br d, J=13.6Hz), 7.27 (2H, t, J=8.9Hz),
7.66 (2H, br t, J=6.8Hz)

MASS (APCI) (m/z): 251

實例 26

於 1-(乙醯基六氫吡啶-4-基)-4-氟苄甲醯胺 (529 毫克) 於 N,N-二甲基甲醯胺 (5 毫升) 之溶液內加入氫化鈉 (0.1 克)。攪拌 45 分鐘後, 甲基碘 (623 毫升) 加至溶液。攪拌 45 分鐘後, 混合物以乙酸乙酯 (100 毫升) 及水 (50 毫升) 稀釋。有機相經分離及以水及鹽水洗滌。以硫酸鎂脫水後, 於減壓下去除溶劑。以二異丙基醚研製後獲得 N-(1-乙醯基六氫吡啶-4-基)-N-甲基-4-氟苄甲醯胺 (248 毫克)。

NMR (DMSO- d_6 , δ): 1.65 (4H, m), 2.00 (3H, s), 2.78 (3H, s), 3.8 (1H, m), 4.4 (1H, m), 2.0-4.6 (3H, br m), 7.26 (2H, t, J=8.9Hz), 7.46 (2H, dd, J=5.6, 8.7Hz)

MASS (APCI) (m/z): 301

五、發明說明 (⁴⁵)

實例 27

1-乙醯基六氫吡啶 (0.627克), 2-氯-4'-氟苯乙酮 (0.844克), 及碳酸氫鉀 (0.735克) 於乙腈 (12毫升) 之懸浮液於周圍溫度攪拌 3 日。過濾去除固體後, 濾液於減壓下蒸發獲得殘餘物, 殘餘物於矽膠 100 毫升層析以 0%-5% 甲醇於二氯甲烷溶離。自由態目標化合物攝取於乙酸乙酯 (2 毫升) 及於溶液內加入氯化氫乙酸乙酯溶液 (4N, 2 毫升)。過濾收集所得沉澱, 以二異丙基醚洗滌及真空脫水獲得 1-乙醯基-4-(4-氟苯基羰基甲基)六氫吡啶鹽酸鹽 (1.47克)。

NMR (DMSO-d₆, δ): 2.06 (3H, s), 2.95-3.8 (6H, m), 3.9-4.15 (1H, m), 4.2-4.45 (1H, m), 5.13 (2H, s), 7.48 (2H, t, J=9Hz), 8.09 (2H, dd, J=5, 9Hz)

MASS (APCI) (m/z): 265

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

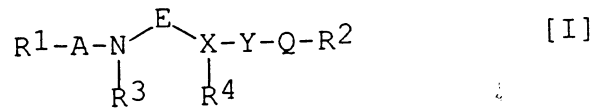
訂

線

四、中文發明摘要(發明之名稱：

新穎醃胺化合物

本發明係關於具有膽鹼激性活性增強作用等的新穎醃胺化合物，可以通式 [I] 表示：



其中

R¹ 為醃基，

R² 為低碳烷基等，

A 為單鍵，-CO-或-SO₂-，

E 為低碳伸烷基等，

X 為CH或N，

Y 為單鍵等，

Q 為-CH₂-等，以及

R³ 和 R⁴ 共同形成低碳伸烷基等，

及其醫藥可接受性鹽，亦係關於其製法及包含該化合物之醫藥組合物。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

裝

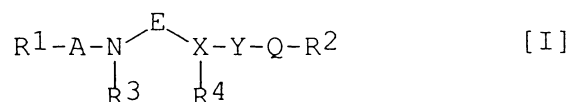
訂

線

四、中文發明摘要 (發明之名稱: NEW AMIDE COMPOUNDS)

)

This invention relates to new amide compounds having the potentiation of the cholinergic activity, etc., and represented by general formula [I].



wherein R^1 is acyl,

R^2 is lower alkyl, etc.,

A is a single bond, $\text{-}\overset{\text{O}}{\underset{\text{||}}{\text{C}}}\text{-}$ or $\text{-SO}_2\text{-}$,

E is lower alkylene, etc.,

X is CH or N,

Y is a single bond, etc.,

Q is $\text{-CH}_2\text{-}$, etc., and

R^3 and R^4 are taken together to form lower alkylene, etc.,

and pharmaceutically acceptable salts thereof, to processes for preparation thereof and a pharmaceutical composition comprising the same.

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

裝

訂

線

9/10/22

五、發明說明 (32)

實例 3

下列化合物係根據實例 2 之類似方式使用 1-第三丁氧羰基六氫吡啶做為起始化合物獲得。

1-第三丁氧羰基-4-(4-氟苯基胺基甲酯基)六氫吡啶

NMR (DMSO- d_6 , δ): 1.42 (9H, s), 3.25-3.5 (8H, m), 7.07 (2H, t, $J=9\text{Hz}$), 7.45 (2H, dd, $J=5, 9\text{Hz}$), 8.60 (1H, s)

MASS (LD) (m/z): 346.2

實例 4

於吡啶-4-羧酸 (1.0 克) 及三乙基胺 (1.2 毫升) 於甲苯 (20 毫升) 之溶液內於周圍溫度加入二苯基磷鹽疊氮 (1.75 毫升)。所得混合物回流加熱 30 分鐘及冷卻至 0°C 。混合物內加入 1-第三丁氧羰基六氫吡啶 (1.51 克)，混合物加熱至 90°C 歷 1 小時。冷卻至周圍溫度後，反應混合物攝取於乙酸乙酯，又以水及鹽水洗滌，以硫酸鎂脫水及於減壓下蒸發。殘餘物於矽膠層析 (150 毫升)，以 0-7% 甲醇於二氯甲烷溶離。以二異丙基醚及乙醇之混合物研製獲得 1-第三丁氧羰基-4-(吡啶-4-基胺基甲酯基)六氫吡啶 (0.66 克)。

NMR (DMSO- d_6 , δ): 1.42 (9H, s), 3.25-3.5 (8H, m), 7.46 (2H, d, $J=1.5, 5\text{Hz}$), 8.30 (2H, d, $J=1.5, 5\text{Hz}$), 9.00 (1H, s)

MASS (LD) (m/z): 307.2

實例 5

於 1-乙酯基-4-胺基六氫吡啶鹽酸鹽 (0.4 克) 於二氯甲烷 (5 毫升) 之懸浮液內於 0°C 依次加入吡啶 (0.54 毫升)

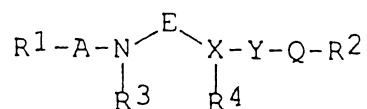
六、申請專利範圍

第 88123003 號「新穎醯胺化合物」專利案

(93 年 1 月 20 日修正本)

六、申請專利範圍：

1. 一種下式化合物，

修正
本 93 年 1 月 20 日
補充
(1)

其中

R^1 為 C_1 - C_6 烷醯基， C_1 - C_6 烷氧羰基，苯甲醯基，以 1 個鹵 (C_1 - C_6) 烷氧基取代之苯甲醯基， C_1 - C_6 烷基磺醯基，苯磺醯基，以 1 個鹵原子或 1 個鹵 (C_1 - C_6) 烷氧基取代之苯磺醯基，或環 (C_3 - C_7) 烷基羰基，

R^2 為苯基，苯氧基或苯胺基，其中之各苯基可經 1 個鹵原子取代；吡啶基；或吡啶基胺基；

A 為單鍵，

E 為伸乙基，

X 為 CH_2 ，
 R^5 Y 為 $-\text{N}-$ (其中 R^5 為氫)；Q 為 $-\overset{\text{O}}{\underset{\parallel}{\text{C}}}-$ 或 $-\text{SO}_2-$ ，以及 R^3 和 R^4 共同形成伸乙基，

及其醫藥可接受性鹽。

2. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中

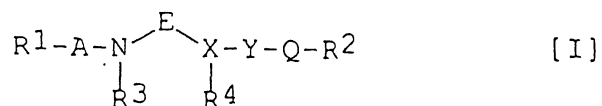
Q 為 $-\overset{\text{O}}{\underset{\parallel}{\text{C}}}-$ 。3. 如申請專利範圍第 2 項之化合物，其中 R^1 為 C_1 - C_6 烷

六、申請專利範圍

醯基，且 R^2 為可經 1 個鹵原子取代之苯基。

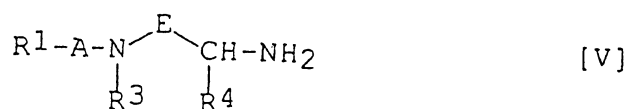
4. 如申請專利範圍第 3 項之化合物，其係 N-(1-乙醯六氫吡啶-4-基)-4-氟苯甲醯胺。

5. 一種製備下式化合物之方法，



其中 R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , A, E, Q, X 及 Y 分別如申請專利範圍第 1 項所定義者，

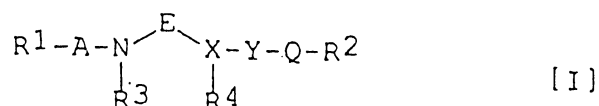
1) 將式 [V] 化合物：



或其鹽與式 [III] 化合物：



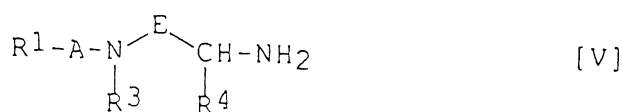
或式 [III] 之羧基或磺基之醯鹵化物或其鹽反應，獲得下式化合物：



或其鹽，上式中，

X, Y, Q, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , A 及 E 分別如申請專利範圍第 1 項所定義者，或

2) 將式 [V] 化合物：

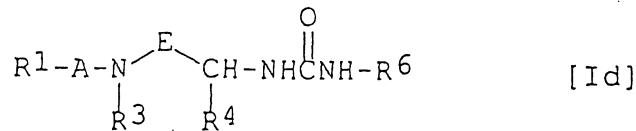


六、申請專利範圍

或其鹽與式 [IV] 化合物：

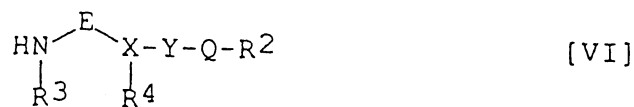


反應獲得下式化合物：



或其鹽，上式中， R^6 為可經鹵原子取代之苯基；或吡啶基，且 R^1, R^3, R^4, A 及 E 分別如申請專利範圍第 1 項所定義者，或

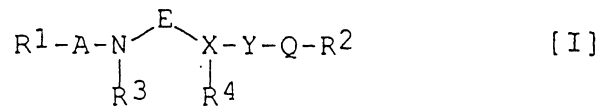
3) 將式 [VI] 化合物：



或其鹽與式 [VII] 化合物：



或式 [VII] 之羧基或磺基之鹵化物或其鹽反應，獲得下式化合物：



或其鹽，上式中，

$R^1, R^2, R^3, R^4, A, E, X, Y$ 及 Q 分別如申請專利範圍第 1 項所定義者。

6. 一種用於治療及／或預防中樞神經系統病症之醫藥組合物，其係包含如申請專利範圍第 1 項之化合物做為

六、申請專利範圍

活性成份，並結合一種醫藥可接接受性實質上無毒性載劑或賦形劑。

7. 如申請專利範圍第 6 項之醫藥組合物，其係用於治療及／或預防健忘、癡呆或精神分裂症。
8. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其係作為治療及／或預防中樞神經系統病症之藥物。