

公告本

申請日期	85. 1. 16
案 號	85/00462
類 別	C07D233/28, 313/14, 403/02, 407/02, 471/04, A61K31/395

85. 1. 16
補正

A4

C4

(以上各欄由本局填註)

449584

發明專利說明書

一、發明 名稱	中 文	三環苯并吡啶庚因，其製備方法及含其之醫藥組成物
	英 文	Tricyclic Benzazepine, Their Perparation and the Pharmaceutical Composition Containing Them
二、發明 創作人	姓 名	1. 潔 D. 阿爾布萊特 Jay D. Albright 2. 愛雷娜巴卡姆 M. 維卡特桑 Aranapakam M. Venkatesan 3. 艾夫蘭 G. 狄羅絲桑托斯 Efren G. Delos Santos
	國 籍	1. 美國 2. 美國 3. 美國
	住、居所	1. 美國紐約州 10954 納努特克利福廣場 5 號 2. 美國紐約州 11373 艾爾姆赫斯特 4J 皇后林蔭大道 86-35 號 3. 美國紐約州 10954 納努特比爾契塢高地 38 號
三、申請人	姓 名 (名稱)	美國氰胺公司 American Cyanamid Company
	國 籍	美國
	住、居所 (事務所)	美國紐澤西州 07940 曼迪森 5 吉拉德農場
	代 表 人 姓 名	依岡 E. 貝格 Egon E. Berg

裝

訂

線

(由本局填寫)

承辦人代碼：
大 類：
I P C 分類：

A6

B6

本案已向：

國(地區) 申請專利，申請日期：

案號：

，☒有 ☐無主張優先權

美

1995年1月17日 08/373,169

1995年12月22日 08/548,805

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(一)

1. 本發明之領域

發明係有關新穎三環非肽類血管加壓素拮抗劑，其係有效治療需要減少血管加壓素含量之情形，例如充血性心臟衰竭，在具過量腎水再吸收之情形及在增加抗血管性及冠狀血管狹窄之情形。

2. 發明之背景

血管加壓素係回應由腦X-光透射力調整器檢測之增加胞漿容質度或由低壓容量受器和動脈重覺受器感知之減少血容量和血壓而從垂體後葉粉劑釋出。該激素施行其作用經二個已定義之受器亞常型：血管 V_1 和腎上皮 V_2 受器。血管加壓素誘發之制尿，由腎上皮 V_2 受器居間，幫助維持正常胞漿容質度，血容量和血壓。

血管加壓素包括於其抗末梢性增加之充血性心臟衰竭的某些情形中。 V_1 拮抗劑可減少系統抗血管性，增加心臟輸出和預防血管加壓素誘發之冠狀血管再狹窄。因此，在具因血管加壓素誘發在總抗末梢性增加及改變區域血流之情形， V_1 拮抗劑可為治療劑。 V_1 拮抗劑可降低血壓，誘發低血壓效果及因此治療上有效於某些類型之高血壓的治療。

V_2 受器之阻斷係用於治療以自由水之過量腎再吸收為特徵之病症。制尿係藉由結合至腎集合管細胞上之特定受器的血管加壓素(制尿激素)之腦下丘部之釋放而調節。此結合刺激腺嘌呤環酶和促進cAMP居間之合併水孔至該等細胞的管腔表面。 V_2 拮抗劑可校正充血性心臟

五、發明說明(>)

衰竭中之流體停滯，肝硬變，腎炎徵候簇，中樞神經系統傷害，肺疾病和血鈣過少。

高血管加壓素含量發生於充血性心臟衰竭，其一般較常發生於較老之具有慢性心臟衰竭患者。在具有血鈉過少充血性心臟衰竭和高血管加壓素含量之患者中， V_2 拮抗劑藉由拮抗制尿激素之作用可有效地促進自由水排泄作用，根據激素之生化和藥理效果，血管加壓素之拮抗劑被預期在治療及／或預防高血壓，心官能不足，血管痙攣，心臟絕血，腎血管痙攣，肝硬變，充血性心臟衰竭，腎炎徵候簇，腦水腫，腦絕血，腦出血-中風，栓塞-出血和水停滯之不正常狀態。

下列先前技藝參考資料揭示肽血管加壓素拮抗劑：

M. Manning等人，J. Med. Chem. 35，382(1992)；M. Manning等人，J. Med. Chem. 35，3895(1992)；H. Gavras和B. Lammek，美國專利第5,070,187(1991)；M. Manning和W. H. Sawyer，美國專利第5,055,448(1991)；F. E. Ali，美國專利第4,766,108(1988)；R. R. Ruffolo等人；Drug News and Perspective，4(4)，217，(5月)(1991)。P. D. Williams等人，已報導效能六肽催陣素拮抗劑[J. Med. Chem. 35，3905(1992)]，其亦顯示結合至 V_1 和 V_2 受器之弱血管加壓素拮抗活性。肽血管加壓素拮抗劑遭遇缺乏口服活性之困難且許多該等肽類為非選擇拮抗劑，因其亦呈現部份作用活性。

五、發明說明(>)

非肽血管加壓素拮抗劑最近已被揭示，Y. Yamamura等人，Science，252，579(1991)；Y. Yamamura等人，Br. J. Pharmacol.，105，787(1992)；Ogawa等人，(Otsuka Pharm Co., LTD)，EP 0514667-A1；EP 0382185-A2；W09105549和U.S.5,258,510；W09404525；Yamanouchi Pharm. Co., Ltd.，W0 9420473；W0 9412476；W0 9414796；Fujisawa股份有限公司，EP 620216-A1；Ogawa等人，(Otsuka Pharm股份有限公司)，EP 470514揭示 carbostyryl衍生物和含其之藥學組成物。非肽催陣素和血管加壓素拮抗劑已由Merck和Co.揭示；M. G. Bock和P. D. Williams，EP 053242A；M.G. Bock等人，EP 0533244A；J. M. Erb. D. F. Verber P. D. Williams，EP 0533240A；K. Gilbert等人，EP 0533243A。

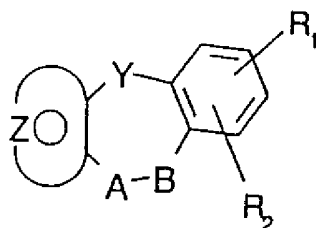
早產可造成胎兒健康問題和死亡率及於分娩機轉之關鍵介體為肽激素催陣素。根據催陣素之藥理作用，此激素之拮抗劑有效預防早產，B. E. Evans等人，J. Med. Chem.，35，39/9(1992)，J. Med. Chem.，36，3993(1993)且於本文併為參考。本發明之化合物為肽激素催陣素之拮抗劑及有效控制早產。

本發明係有關顯示於V₁及／或V₂受器之拮抗活性和顯示活體內血管加壓素拮抗活性之新穎三環衍生物。該等化合物亦顯示於催陣素受器之拮抗活性。

發明之概述

五、發明說明(4)

本發明係有關選自通式 I 之新穎化合物：



式 I

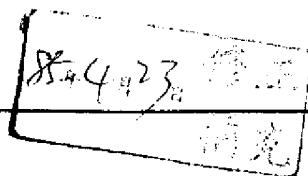
其中 Y 係選自 $(CH_2)_n$ ，O，S，NH， $NCOCH_3$ ，N-低級烷基 ($C_1 - C_3$)，CH-低級烷基 ($C_1 - C_3$)，CHNH-低級烷基 ($C_1 - C_3$)， $CHNH_2$ ， $CHN[低級烷基(C_1 - C_3)]_2$ ， CHO -低級烷基 ($C_1 - C_3$)， CHS -低級烷基 ($C_1 - C_3$)，其中 n 為 0-2 之整數；

A-B 為



其中 m 為 1-2 之整數；但其條件為當 Y 為 $-(CH_2)_n$ 且 $n=2$ 時，m 可亦為 0 及當 n 為 0 時，m 亦可為 3，且其條件為當 Y 為 $-(CH_2)_n$ 且 n 為 2 時，m 不可為 2；

R_1 為氫，鹵素（氯，溴，氟，碘），OH，-S-低級烷基 ($C_1 - C_3$)，-SH，-SO-低級烷基 ($C_1 - C_3$)，-SO₂-低級烷基 ($C_1 - C_3$)，-CO-低級烷基 ($C_1 - C_3$)，-CF₃，低級烷基 ($C_1 - C_3$)，-O-低級烷基 ($C_1 - C_3$)，-NO₂，-NH₂，-NHCO-低級烷基 ($C_1 - C_3$)，-N-[低級烷基 ($C_1 -$



五、發明說明 (5)

$C_3)]_2$, $-SO_2 NH_2$, $-SO_2 NH[低級烷基(C_1 - C_3)]_2$

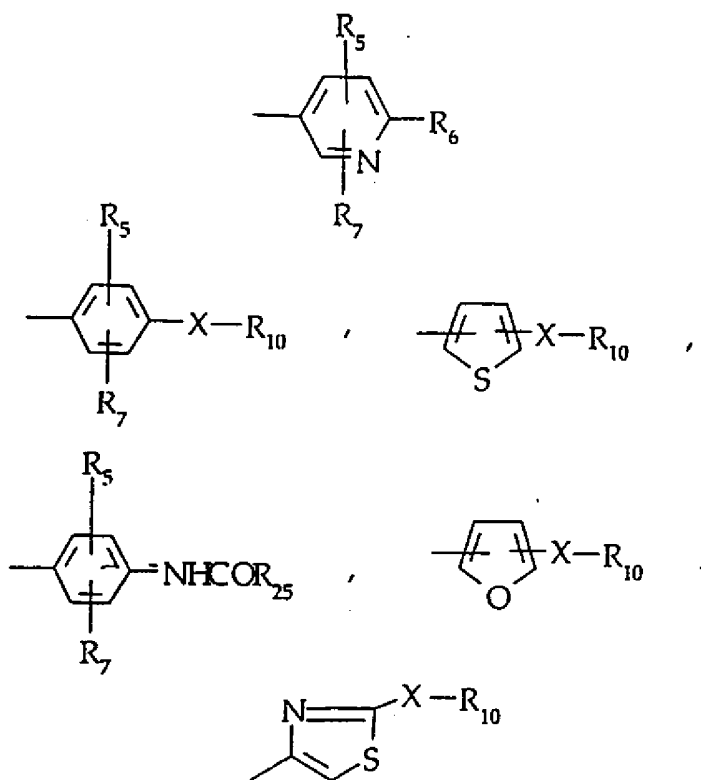
或 $-SO_2 N[低級烷基(C_1 - C_3)]_2$;

R_2 為 氫 , 氯 , 溴 , 碘 , $-OH$, 低級烷基 ($C_1 - C_3$) , $-O-$ 低級烷基 ($C_1 - C_3$) , 或 R_1 和 R_2 一起為 次甲二氧基 或 次乙二氧基 ;

R_3 為 部分



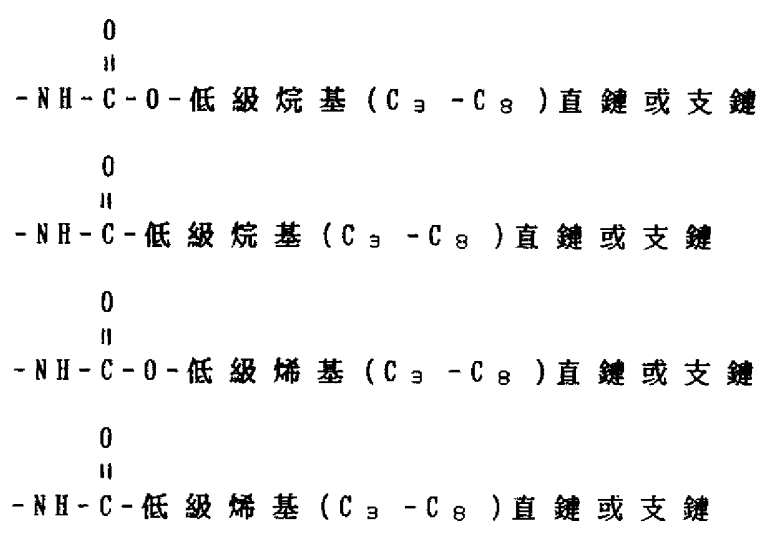
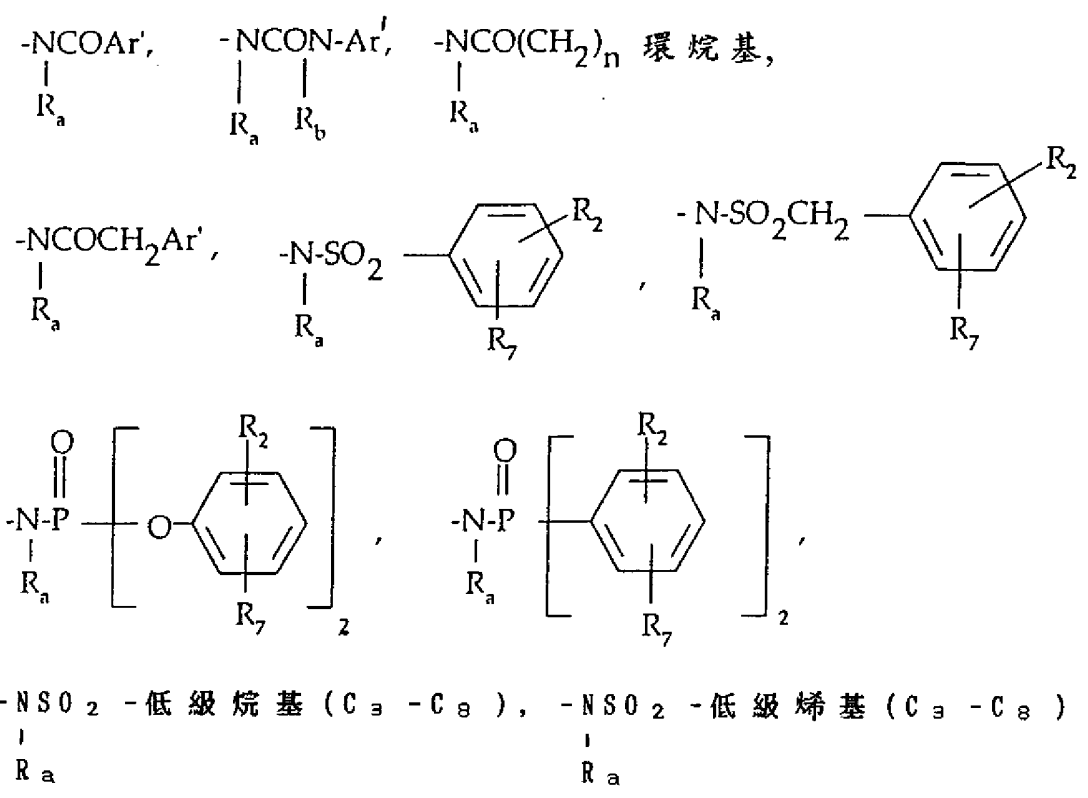
其中 Ar 為 選自 下列 各基 之 部分 :



五、發明說明 (6)

R₅ 和 R₇ 係選自 氫 , (C₁ - C₃) 低級 烷基 , (C₁ - C₃) 低級 烷 氧 基 和 鹵 素 ;

R₆ 係 選 自 (a) 下 式 之 部 分 :



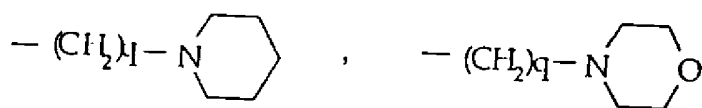
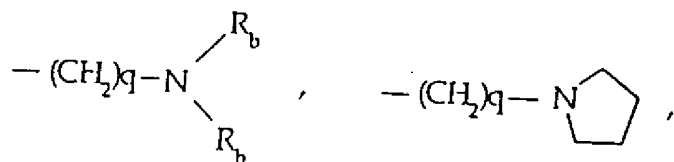
其中 環 烷 基 係 定 義 為 C₃ 至 C₈ 環 烷 基 , 環 己 烯 基 或 環 戊

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明(7)

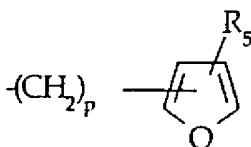
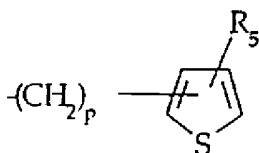
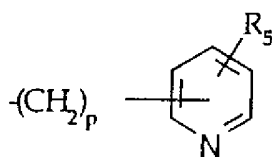
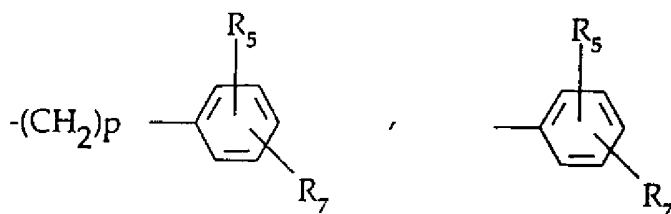
烯基； R_a 為氫， CH_3 ， C_2H_5 ，下式之部分：



$-(CH_2)_2-O$ -低級烷基(C_1-C_3)或 $-CH_2CH_2OH$ ； q 為 1, 2 或 3； R_b 為氫， $-CH_3$ 或 $-C_2H_5$ ；及

(b) 下式之部分：

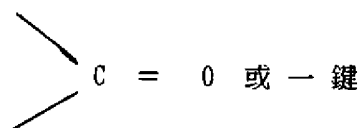
$-X-R_{10}$ ，其中 R_{10} 為低級烷基(C_3-C_8)，低級烯基(C_3-C_8)， $-(CH_2)_p$ -環烷基(C_3-C_6)，



五、發明說明(8)

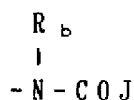
及 p 為 0 至 3 ;

X 為 O, S, NH, NCH₃ ,

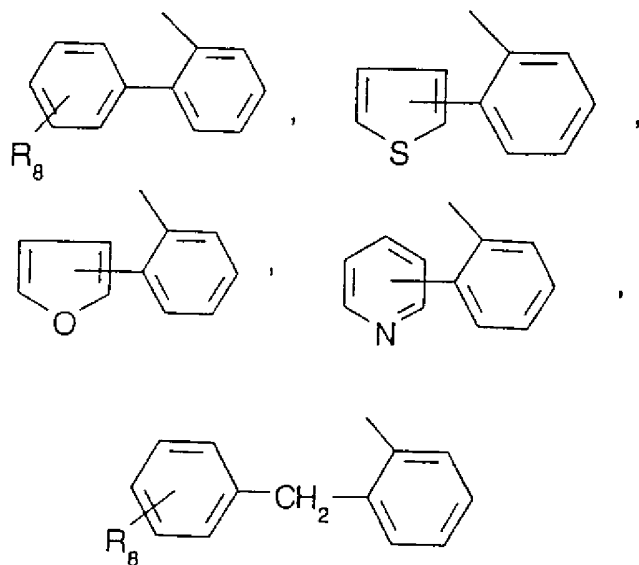


及 R₅ 和 R₇ 如前定義 ,

(c) 下式之部分 :



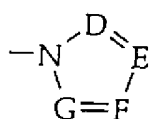
其中 J 為 R_a , 低級烷基 (C₃ - C₈) 支鏈或直鏈 , 低級烯基 (C₃ - C₈) 支鏈或直鏈 , -O-低級烷基 (C₃ - C₈) 支鏈或直鏈 , -O-低級烯基 (C₃ - C₈) 支鏈或直鏈 , 四氫呋喃 , 四氫噻吩 , 下列各部分 :



或 -CH₂ -K' 其中 K' 為 鹵素 , -OH , 四氫呋喃 , 四氫噻吩

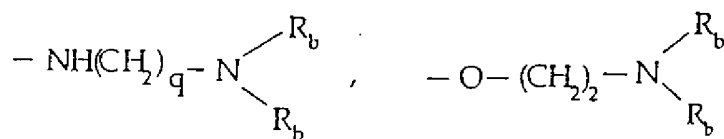
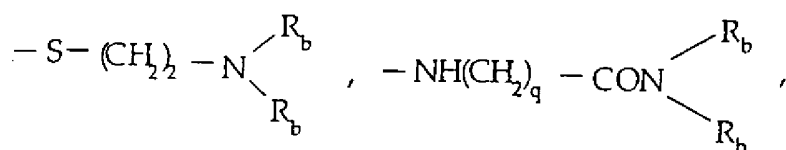
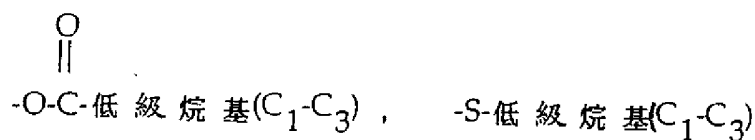
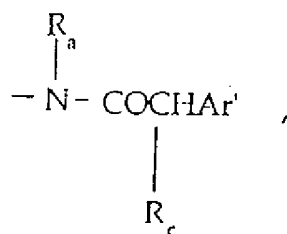
或下式雜環部分 :

五、發明說明(9)



其中 D, E, F 和 G 係選自碳或氮及其中該碳原子可經選擇地被鹵素, (C₁-C₃) 低級烷基, 羥基, -CO-低級烷基 (C₁-C₃), CHO, (C₁-C₃) 低級烷氧基, -CO₂-低級烷基 (C₁-C₃) 取代, 及 R_a 和 R_b 如前定義;

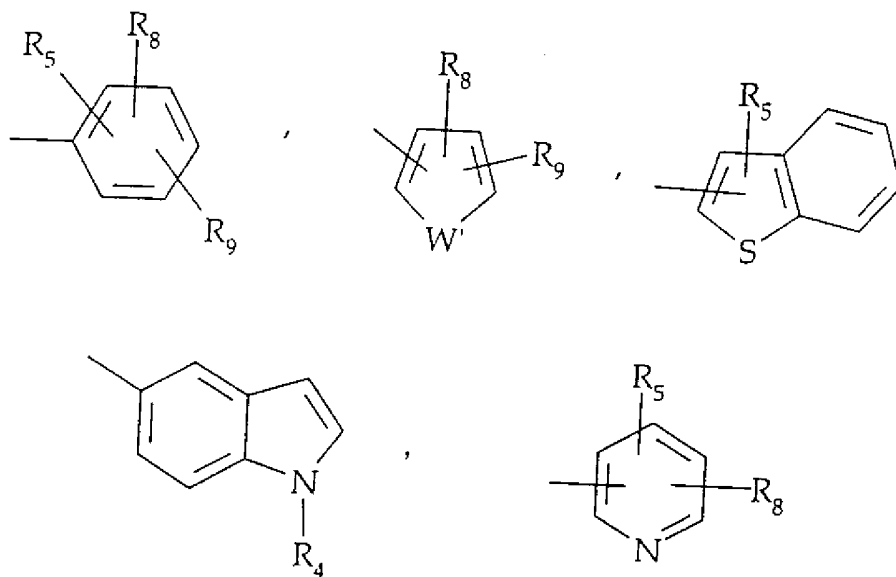
(d) 一種選自下式之部分:



其中 R_c 係選自鹵素, (C₁-C₃) 低級烷基, -O-低級烷基 (C₁-C₃) 和 OH; 及 R_b 如前定義;

其中 Ar' 係選自下列各基:

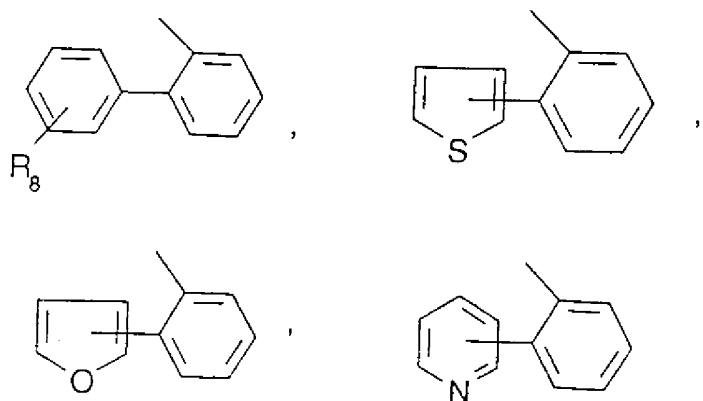
五、發明說明(10)



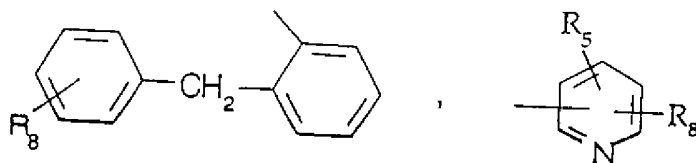
R_8 和 R_9 分別為氫，低級烷基 ($C_1 - C_3$)，-O-低級烷基 ($C_1 - C_3$)，-S-低級烷基 ($C_1 - C_3$)，-CF₃，-CN，-OH，-SCF₃，-OCF₃，鹵素，NO₂，胺基，或 -NH-低級烷基 ($C_1 - C_3$)；-N-[低級烷基 ($C_1 - C_3$)]₂，
-N(R_b)(CH₂)_q-N(R_b)₂；

W' 係選自 O，S，NH，-N-低級烷基 ($C_1 - C_3$)，-NCO-低級烷基 ($C_1 - C_3$) 或 -NSO₂-低級烷基 ($C_1 - C_3$)；

R₂₅ 係選自下列部分



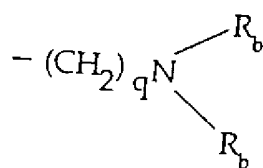
五、發明說明 (11)



及該部分



表：(1) 苯基或經選擇地被一或二個選自 $(C_1 - C_3)$ 低級烷基，鹵素，胺基， $(C_1 - C_3)$ 低級烷氧基或 $(C_1 - C_3)$ 低級烷胺基的取代基取代之經取代苯基；(2) 具有一個選自 O, N 和 S 雜原子之 5-員芳族 (未飽和) 雜環；(3) 具有一個氮原子之 6-員芳族 (未飽和) 雜環；(4) 具有二個氮原子之 5-或 6-員芳族 (未飽和) 雜環；(5) 具有一個氮原子和一個氧或一個硫原子之 5-員芳族 (未飽和) 雜環；其中該 5-或 6-員雜環選擇性地被 $(C_1 - C_3)$ 低級烷基，甲醯基，下式部分：



鹵素或 $(C_1 - C_3)$ 低級烷氧基取代。例如，稠合雜環可以經取代或未經取代之呋喃、吡咯、吡啶、噻吩、噻唑、嘧啶、咪唑、嘧啶或吡啶環代表。

本發明之詳細說明

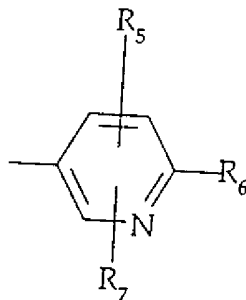
以式 I 定義之化合物之族群範圍內，該等化合物之某

五、發明說明 (12)

些次族群為特佳的。特佳為該等化合物其中 R^3 為部分：

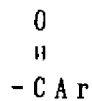


及 Ar 係選自部分：

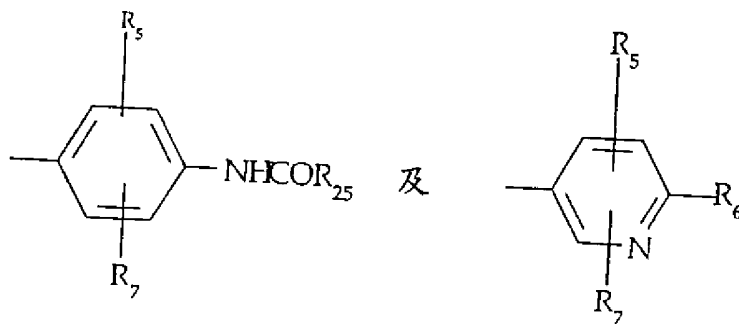


其中 R^5 , R^6 和 R^7 如前所定義。

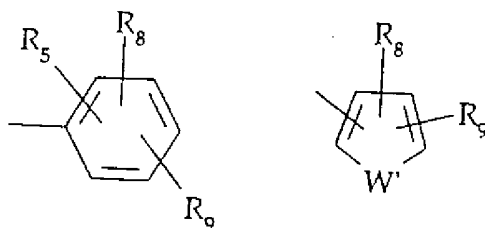
特佳為該等化合物其中 R^3 為部分：



及 Ar 係選自部分：



R^6 為 $NHCOAr'$ 和 Ar' 為



88年(112)修正
備查

五、發明說明 (13)

其中 R^8 , R^9 , R_{25} 和 W' 如前所定義。

特佳之化合物亦為其中式 I 中之 Y 為 $-(CH_2)_n-$ 及 n 為 0 或 1; $A-B$ 為

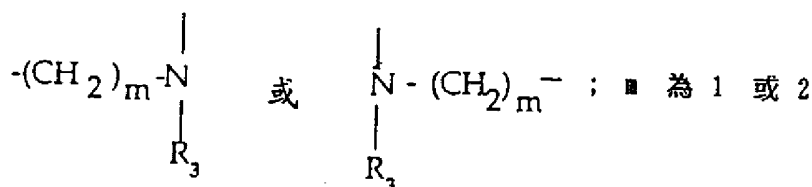


及 R_5 , R_6 , R_7 , R_8 , R_9 和 R_{10} 如前所定義;

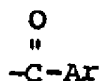
及 m 為 1-2 整數。

最佳之式 I 化合物為該等其中式 I 中之 Y 為 $-(CH_2)_n-$ 及 n 為 1;

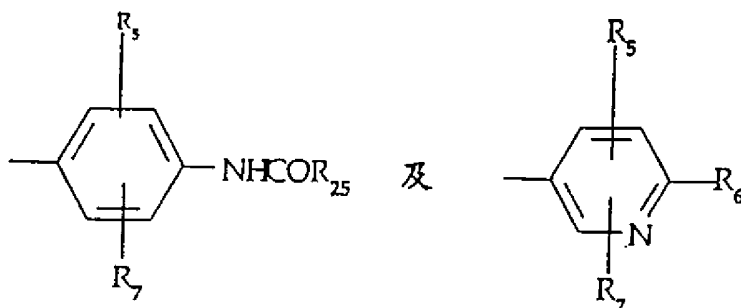
$A-B$ 為



R_3 為部分:



Ar 為



R_6 為

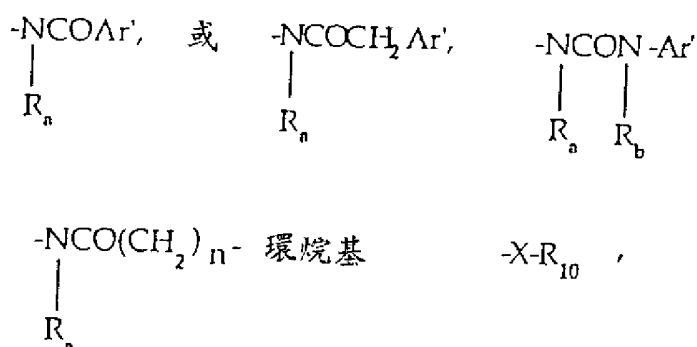
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

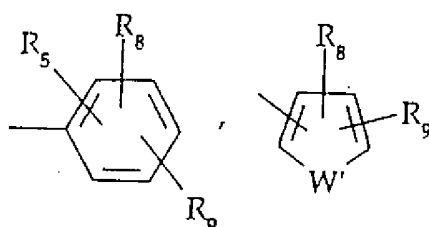
訂

線

五、發明說明 (14)

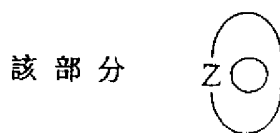


及 Ar' 為部分：



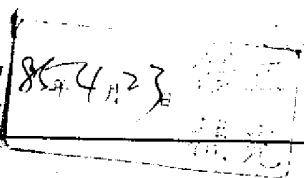
環烷基， R_a ， R_b 和 W' 如前定義及 R_8 和 R_9 較佳為鄰位 CF_3 ， Cl ， OCH_3 ， CH_3 ， SCH_3 或 OCF_3 取代基或 Ar' 為經二取代衍生物其中 R_8 和 R_9 分別為 Cl ， OCH_3 ， CH_3 和 F 。

最佳之式 I 化合物為該等其中 Y 係選自為 $-(CH)_n-$ ， n 為整數 0 或 1 及



表一 苯基，經取代苯基，噻吩，呋喃，吡咯或吡啶環；

A-B 為

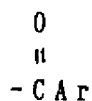


五、發明說明 (15)

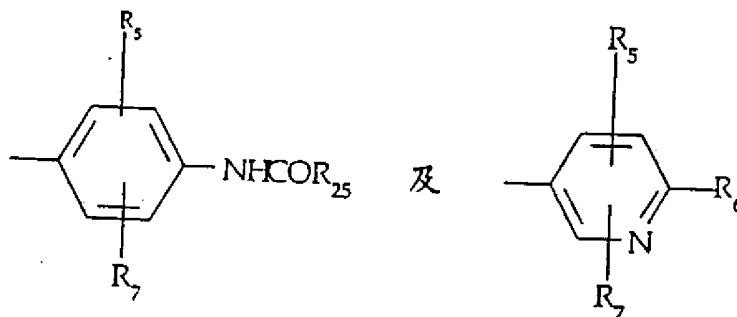


當 n 為 1 時 m 為 1 及當 n 為 0 時 m 為 2;

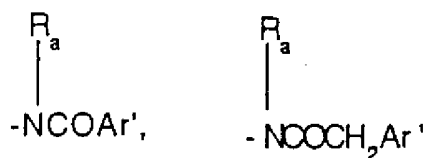
R_3 為部分：



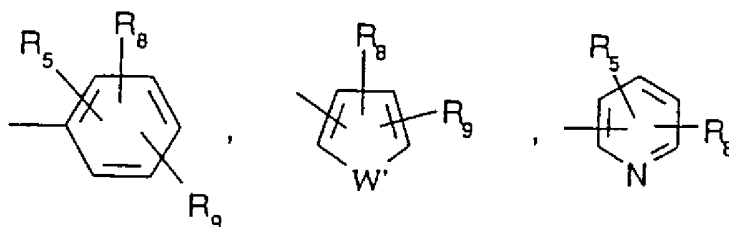
其中 Ar 為



及 R_6 為選自下列各基



其中 Ar' 為選自下列各部分：



及 R_a , R_b , R_1 , R_2 , R_5 , R_6 , R_7 , R_8 ,

R_9 , R_{25} 和 W' 如前所定義。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

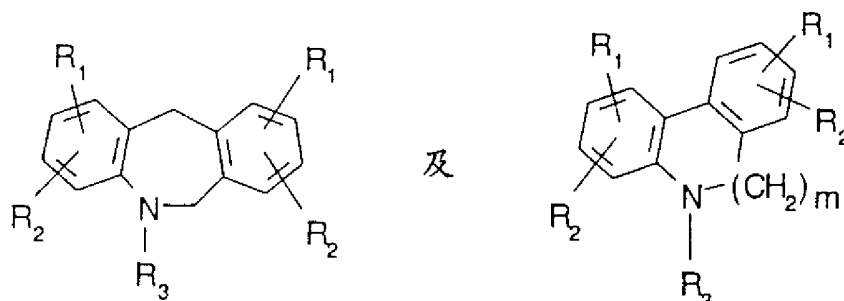
裝

訂

線

五、發明說明 (16)

最特佳者為下式之化合物：

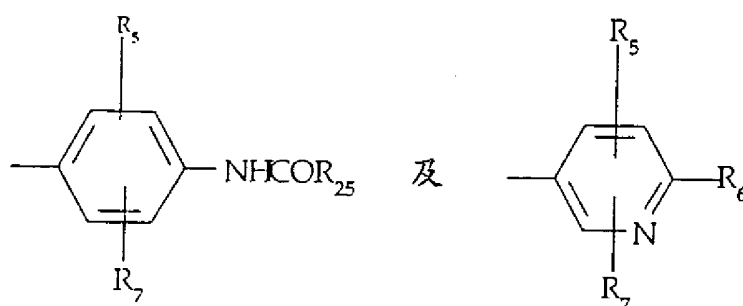


其中 m 為整數 1 或 2； R_1 和 R_2 如前所定義；

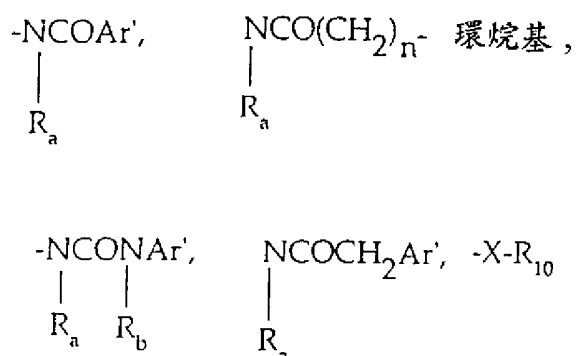
R_3 為部分：



其中 Ar 為選自下式之部分：



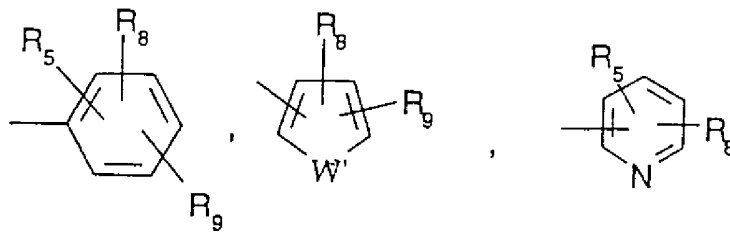
R_6 為



其中環烷基係定義為 C_3 至 C_6 環烷基，環己烯基或環戊

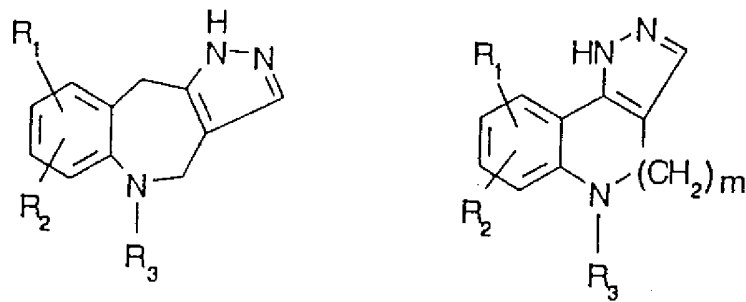
五、發明說明(17)

烯基；及其中 Ar' 為選自下式部分：



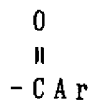
R_a 為分別選自氫， CH_3 或 $-C_2H_5$ ；及 R_5 ， R_6 ， R_8 ， R_9 ， R_{10} ， R_{25} ， X 和 W' 如前所定義。

下式之化合物亦為特佳者：

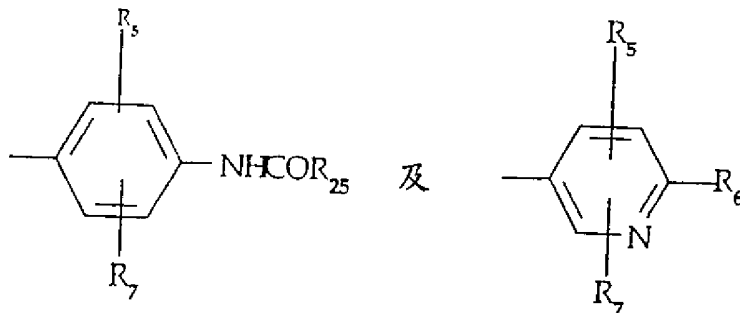


其中 m 為整數 1 或 2； R_1 和 R_2 如前所定義；

R_3 為部分：

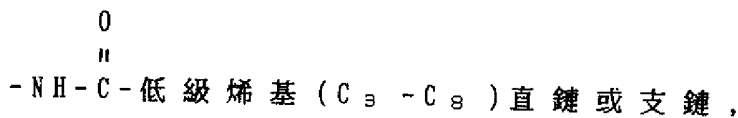
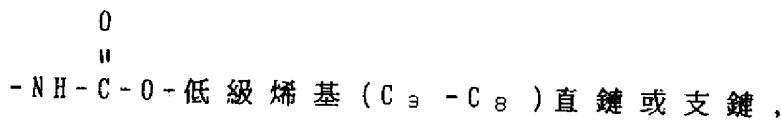
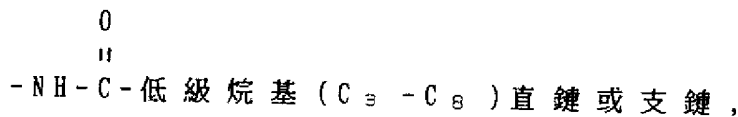
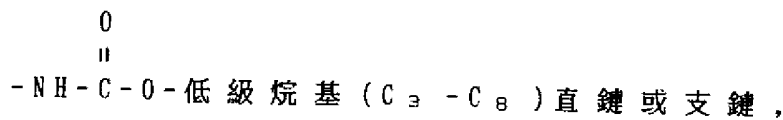
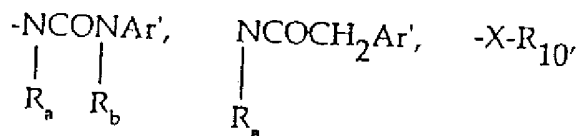
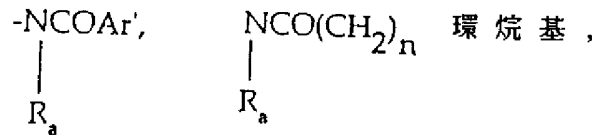


其中 Ar 為選自下式之部分：

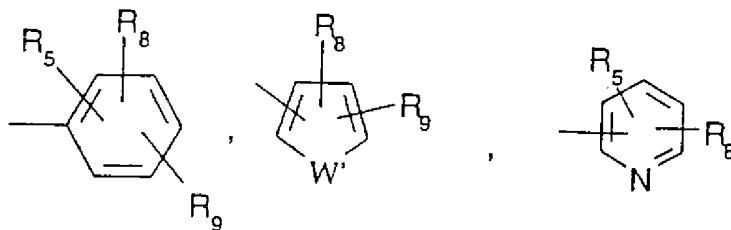


五、發明說明 (18)

R₆ 為



其中環烷基係定義為 C₃ 至 C₈ 環烷基，環己烯基或環戊烯基及其中 Ar' 為選自下式部分：



R_a 為分別選自氫，CH₃ 或 -C₂H₅；及 R₅，R₇，R₈，R₉，R₁₀，R₂₅，X 和 W' 如前所定義。

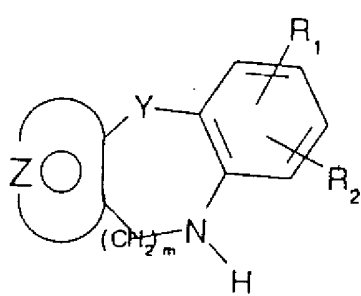
五、發明說明 (19)

本發明之化合物可如流程圖 I 所示藉由式 3a 和 3b 之三環衍生物與經取代或未經取代之氯化 6-硝基吡啶-3-羰基 4 之反應產生中間物 5a 和 5b。中間物 5a 和 5b 中之硝基的反應產生 6-胺基-3-吡啶羰基衍生物 6a 和 6b。中間物 5a 和 5b 中之硝基的反應可進行於觸媒還原條件 (氫-Pd/C ; Pd/C-肼-乙醇) 下或於化學還原條件 (SnCl_2 -乙醇 ; Zn-乙酸 ; TiCl_3) 下及該技藝已知用於將硝基轉化成胺基之相關的還原條件下。用於將硝基轉化成胺基之條件根據與分子中其他官能基之保護的相容性而選擇。

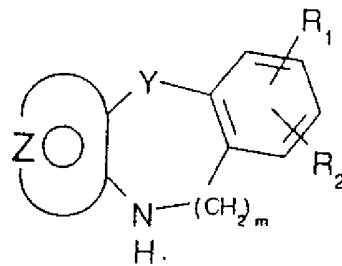
如流程圖 I 所示式 6a 和 6b 化合物與氯化芳醯基、氯化雜芳醯基、氯化芳基磺醯基、氯化二芳磷基、氯化二苯氧基磷基、氯化烷基 ($\text{C}_3 - \text{C}_8$) 羰基、氯化烯基 ($\text{C}_3 - \text{C}_8$) 羰基、氯化烷氧基 ($\text{C}_3 - \text{C}_8$) 羰基、氯化烯氧基 ($\text{C}_3 - \text{C}_8$) 羰基、氯化烷基 ($\text{C}_3 - \text{C}_8$) 磺醯基、氯化烯基 ($\text{C}_3 - \text{C}_8$) 磺醯基、氯化環烷羰基、氯化芳基胺基甲醯基或氯化雜芳基胺基甲醯基之反應產生本發明之新穎化合物 8a 和 8b。該反應可進行於溶劑如氯仿、二氯甲烷、二噁烷、四氫呋喃、甲苯等在三級鹼如三乙胺、二異丙基乙胺或吡啶，在 0°C 至 50°C 下。若一個以上之芳基、雜芳基或芳基磺醯基等等在反應期間引入，溫和鹼處理 (NaOH , KOH 等) 於低級烷醇除去第二該基而產生產物 8a 和 8b。

五、發明說明(20)

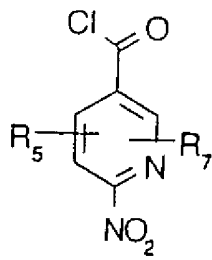
流程圖 1



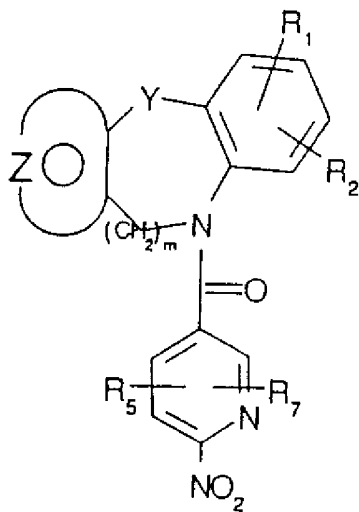
3a



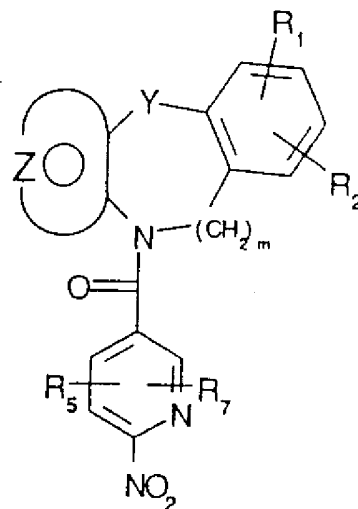
3b



4



5a



5b

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

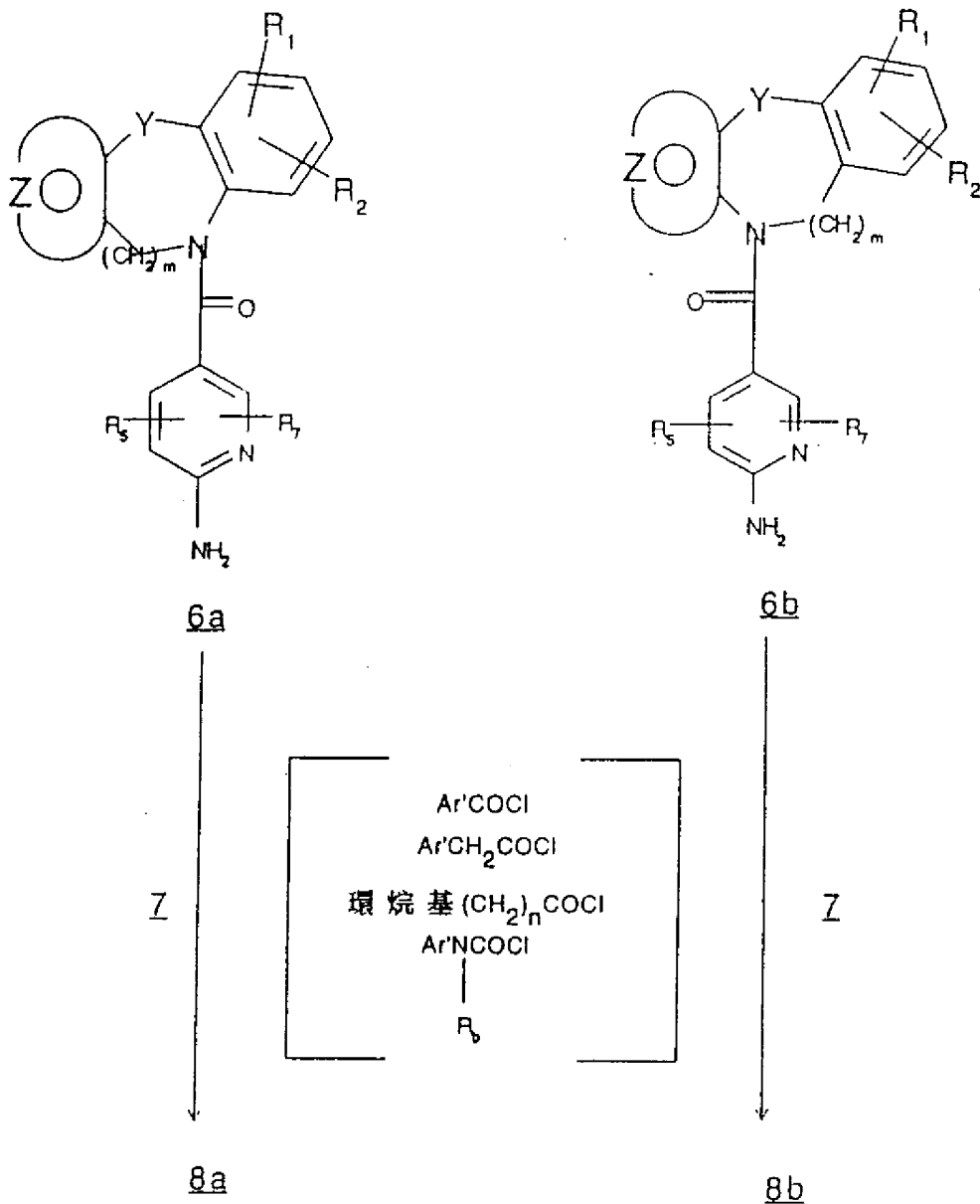
裝

訂

線

五、發明說明 (一)

流程圖 1 (續)



$\text{R}_6 = -\text{NHCOAr}'; -\text{NHCONAr}'; -\text{NHCO}(\text{CH}_2)_n\text{環烷基};$

$\downarrow$
 $-\text{NHCOCH}_2\text{Ar}'$

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

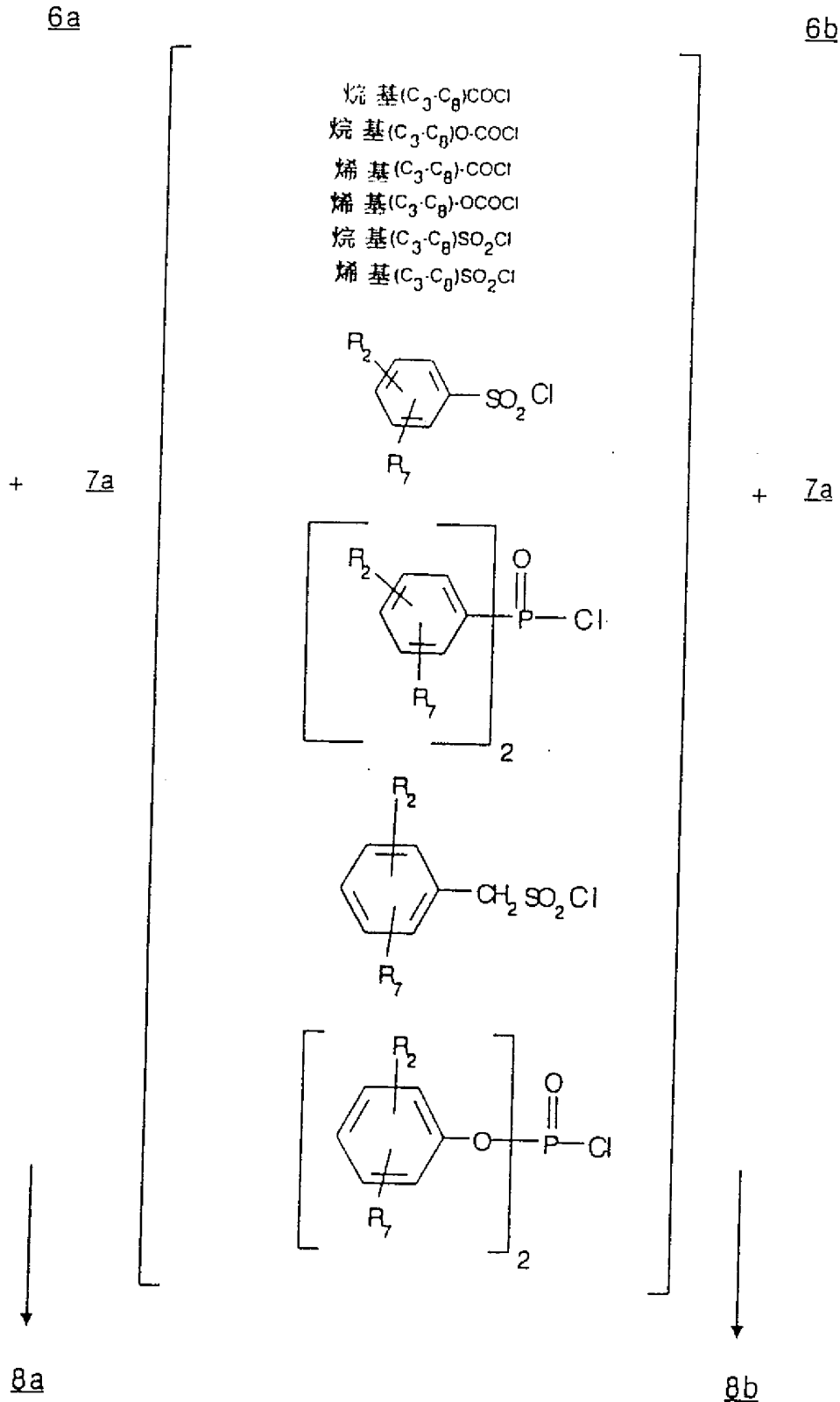
裝

訂

錄

五、發明說明 (>>)

流程圖 1 (續)



(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

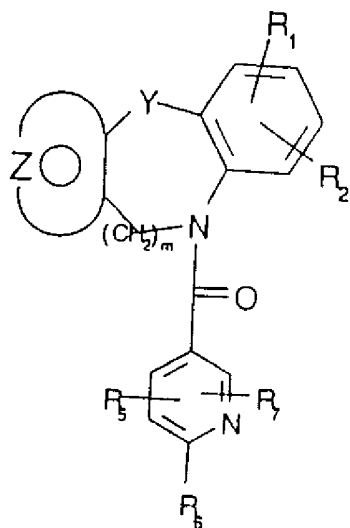
裝

訂

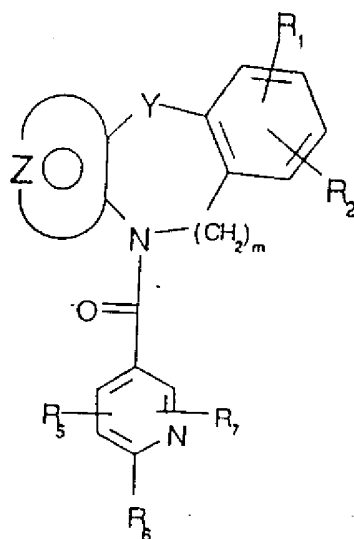
錄

五、發明說明(23)

流程圖 1(續)

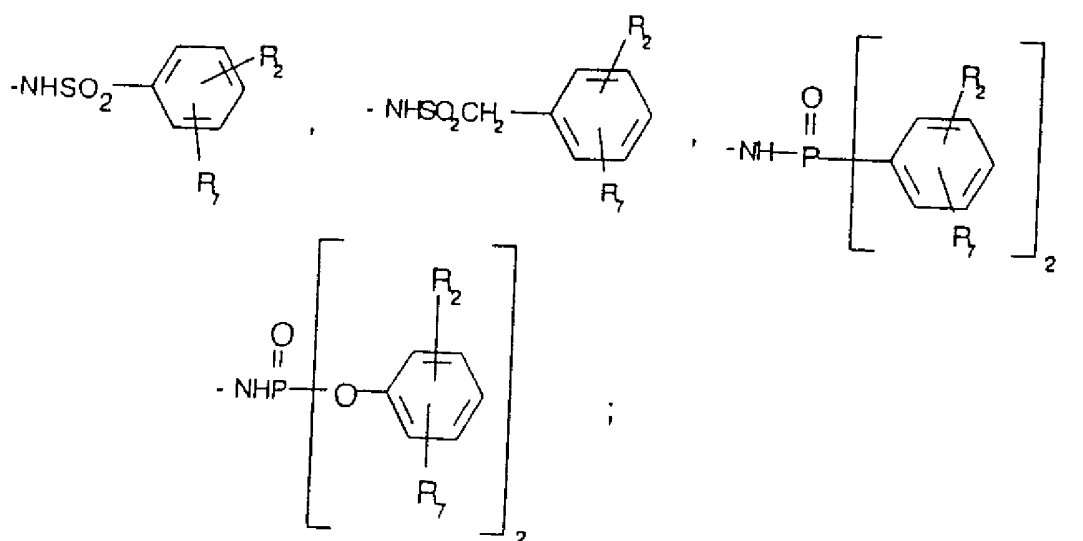


8a



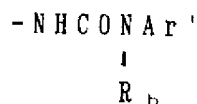
8b

$R_6 = -\text{NHCO}$ 烯基 ($\text{C}_3\text{-C}_8$), $-\text{NHCO}$ 烷基 ($\text{C}_3\text{-C}_8$), $-\text{NHCO}_2$ 烷基 ($\text{C}_3\text{-C}_8$),
 $-\text{NHSO}_2$ 烷基 ($\text{C}_3\text{-C}_8$), $-\text{NHCO}_2$ 烯基 ($\text{C}_3\text{-C}_8$)
 $-\text{NHSO}_2$ 烯基 ($\text{C}_3\text{-C}_8$)



五、發明說明 (>4)

式 6a 和 6b 三環衍生物與胺基甲醯基衍生物 9 或異氰酸酯衍生物 10 之反應產生式 11a 和 11b 之化合物 (流程圖 2), 其係式 I 之血管加壓素拮抗劑及 / 或催陣素拮抗劑, 其中 R_6 為



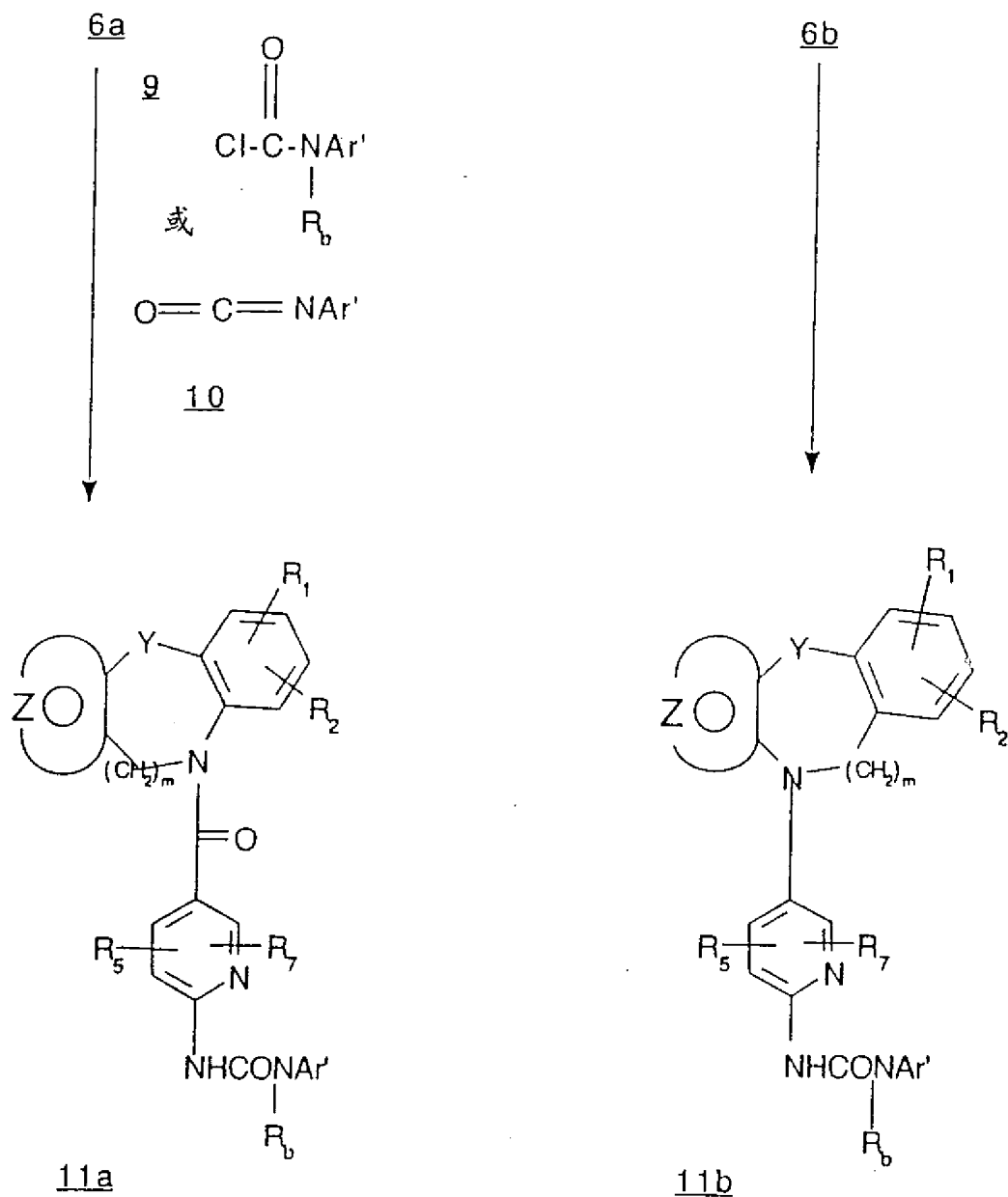
及 R_b 為 H, CH_3 或 C_2H_5 。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (25)

流程圖 2

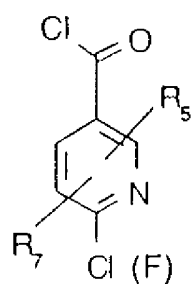


式 3a 和 3b 三環衍生物與氯化 6-氯或 6-氟吡啶-3-羰基 12 之反應產生中間物 13a 和 13b (流程圖 3)。

五、發明說明 (> b)

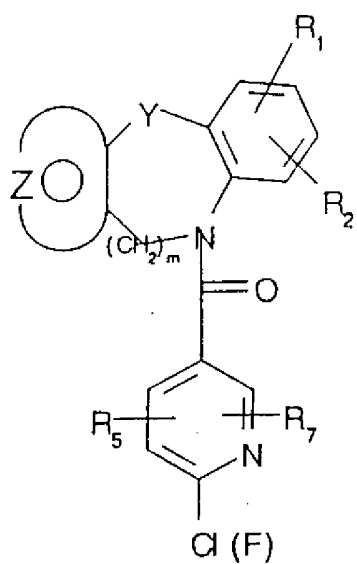
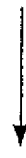
流程圖 3

3a

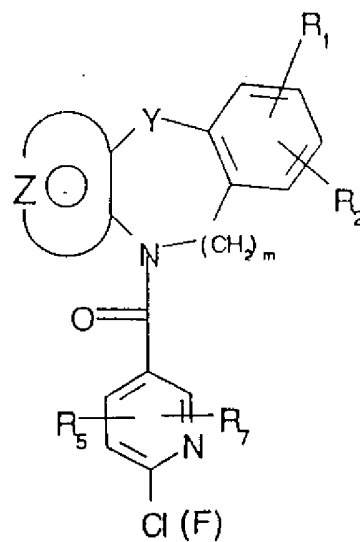


12

3b



13a

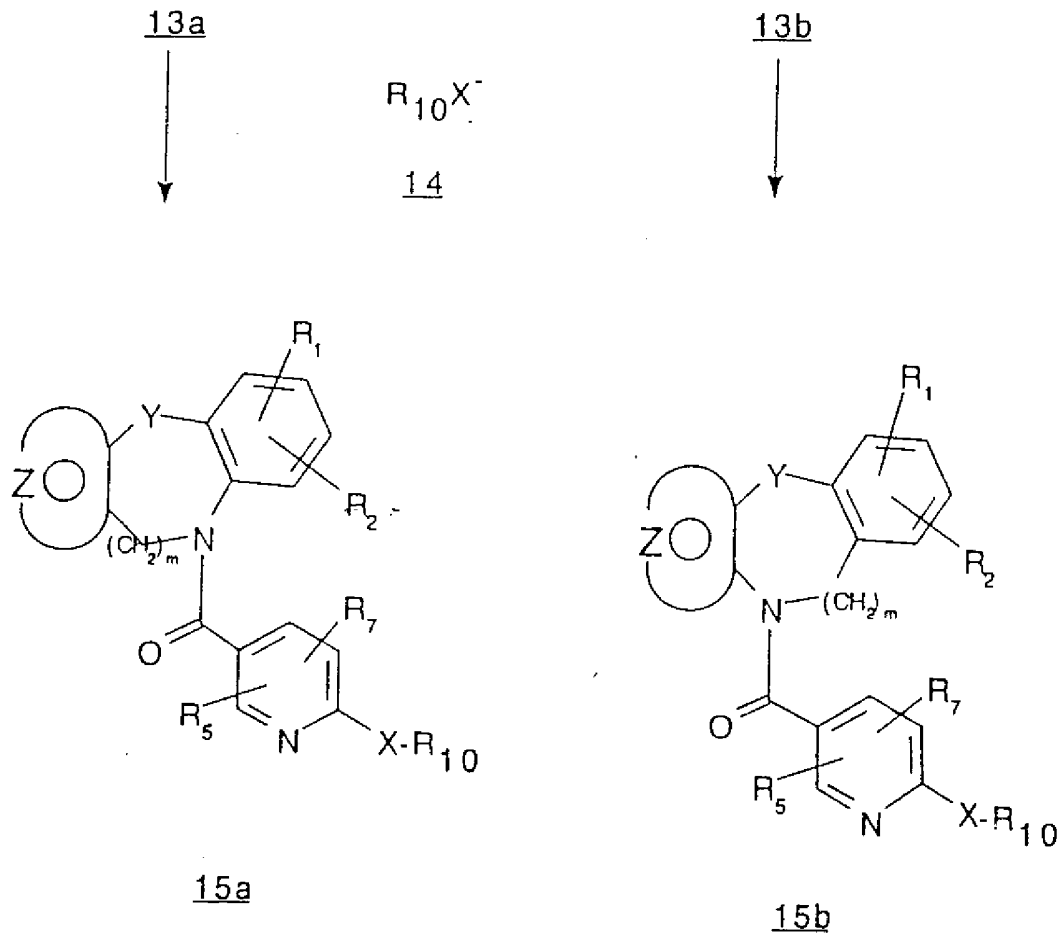


13b

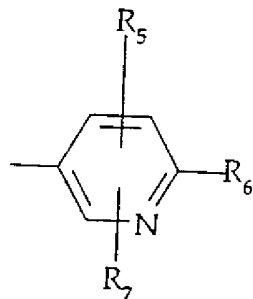
如流程圖 4 所示，中間物 13a 和 13b 可與 $R_{10} X^-$ (14) 其中 R_{10} 如前所定義及 X 為 O, S, NH 或 NCH_3 反應以產生 15a 和 15b 衍生物。

五、發明說明 (>7)

流程圖 4



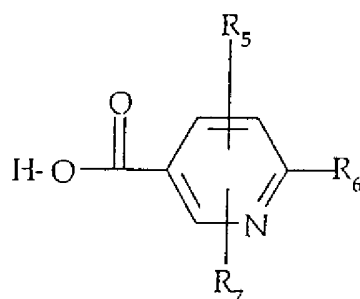
其中 Y, A-B, Z, R₁, R₂ 和 R₃ 如前所定義及 R₃ (-COAr) 芳基為



其中 R₆ 如前所定義之式 I 化合物可如流程圖 5 製備，

五、發明說明 (28)

首先合成吡啶基部分 16，其係欲接至三環苯并吡啶因單元。

16

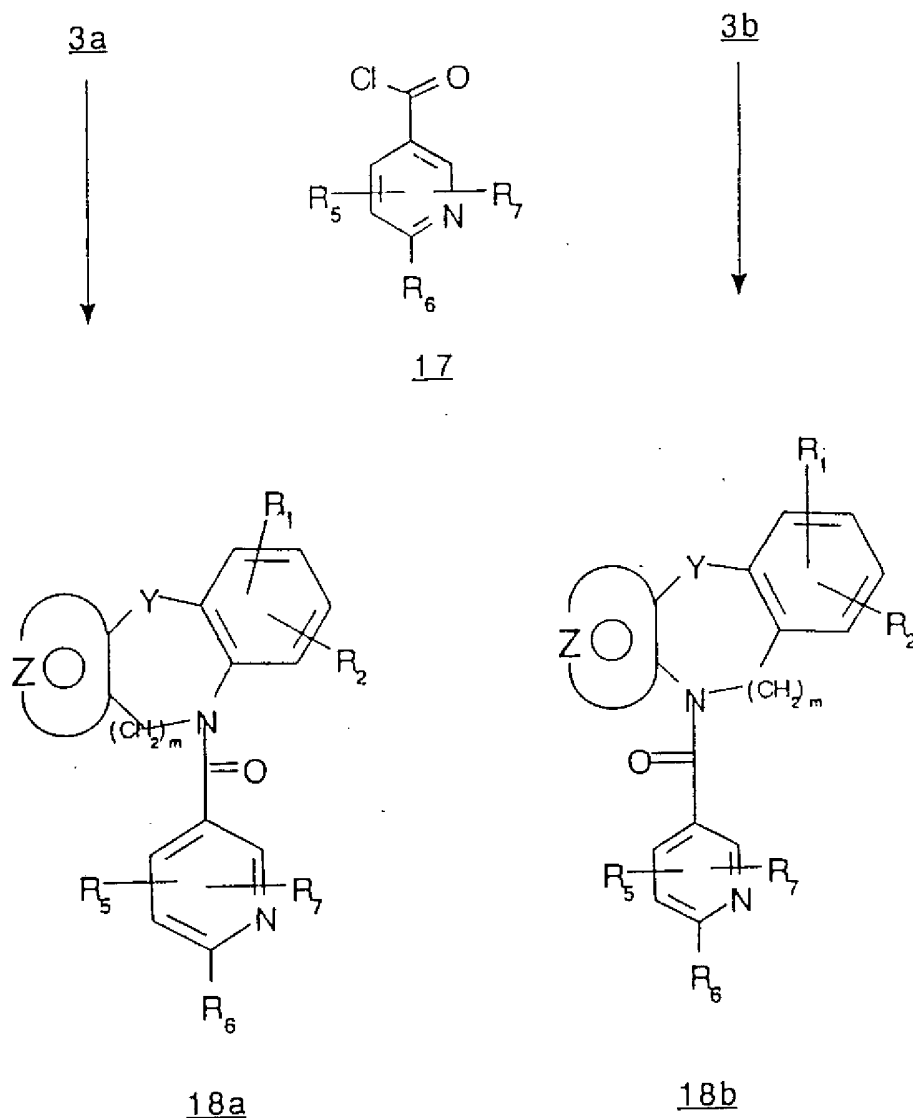
較佳吡啶基部分 16可藉由與肽偶合劑反應之偶合而活化或較佳藉由轉化成氯化吡啶-3-羰基 17而活化。該偶合可於惰性溶劑如氯仿、二氯甲烷、四氫呋喃、二噁烷、甲苯等等於三級胺如三乙胺存在下進行。該反應亦可進行於吡啶和相當之烷基吡啶類中。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (9)

流程圖 5



(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

訂

流程圖 1 中之起始物 3a 和 3b 可以文獻上之方法製備。
 例如，中間物 6，11-二氫-5H-二苯并[b,e]吡庚因和經
 取代之衍生物根據文獻步驟製備：
 L.H. Werner 等人，J. Med. Chem.，8，74-80 (1965)；
 A.W.H. Wardrop 等人，J. Chem., Soc. Perkins Trans.

五、發明說明(30)

I, 1279-1285 (1976)。

經取代 5,11-二氫二苯并[b,e]吡庚因-6-酮可藉由文獻步驟製備：J. Schmutz等人，Helv. Chim. Acta.，48, 336 (1965)；及以氫化鋰鋁、硼烷、硼烷-二甲硫及已知將醯胺羰基還原成亞甲基之試劑還原成經取代 6,11-二氫[b,e]吡庚因。中間物 10,11-二氫苯并[b,f][1,4]硫吡庚因可藉由文獻步驟製備-例如，參見 K. Brewster等人，J. Chem., Soc. Perkin Trans. I, 1286 (1976)。二苯并[b,f][1,4]氧吡庚因[A.W.H. Wardrop等人，J. Chem., Soc. Perkin Trans. I, 1279(1976)]和二苯并[b,f][1,4]氧吡庚因-11(10H)-酮及二苯并[b,f][1,4]硫吡庚因-11(10H)-酮-J. Schmutz等人，Helv. Chim. Acta.，48, 336 (1965)；可與氫化鋰鋁進行於惰性溶劑如二噁烷等等中。式 30 之三環 6,7-二氫-5H-二苯并[b,d]吡庚因中間物可藉由文獻步驟製備：T. Ohta等人，Tetrahedron Lett.，26, 5811 (1985)；Wiesner等人，J. Amer. Chem. Soc.，77, 675 (1955)；或衍生物可藉由流程圖 7 中所述偶合步驟製備。結構型 31 之硝基化合物的還原作用接著環閉合而產生內醯胺 32，其被還原以產生式 33 之三環吡庚因。

5,11-二氫-6H-吡啶并[3,2-c][1]苯并吡庚因藉由文獻步驟製備-J. Firl等人，Liebigs Ann. Chem.，469, (1989)。11H-吡啶并[2,3-b][1,4]苯并二吡庚因-6(5H)-酮已由 J.F.F. Liegeois等人，J. Med. Chem.，36,

五、發明說明(21)

2107 (1993)和將該等衍生物還原成 11H-吡啶并 [2,3-b] [1,4]苯并二吡庚因。三環 1,4,5,10-四氫吡啶并 [4,3-c] [1]苯并二吡庚因和 3-氯衍生物之合成已被報導 -G. Palazzino 等人, J. Heterocyclic Chem., 26, 71 (1989)。4,10-二氫-5H-噻吩并 [3,2-c] [1]苯并吡庚因 21a和 9,10-二氫-4H-噻吩并 [2,3-c] [1]苯并吡庚因 21b 可如流程圖 6 所示藉由將四丁基錫衍生物 19和 20與 2-硝基溴於肆 (三苯基膦) 鉍 (0) 存在下偶合。

中間物 24偶合以產生三環吡庚因 25之後, 還原該硝基以產生 2-胺基苯胺醯基衍生物 26。然後如流程圖 7 所述該衍生物 26與適當氯化醯基反應以產生產物 27和 27a。

亦敘述於流程圖 7 中為中間物三環吡庚因 30和 33之合成。該三環內醯胺衍生物 29和 32可藉由還原硝基中間物 28和 31, 接著相當之胺衍生物環閉合而製備。該等三環內醯胺中間物 29和 32可藉由氫化鋁鋰 (LAH) 或硼烷還原以產生三環吡庚因 30和 33。

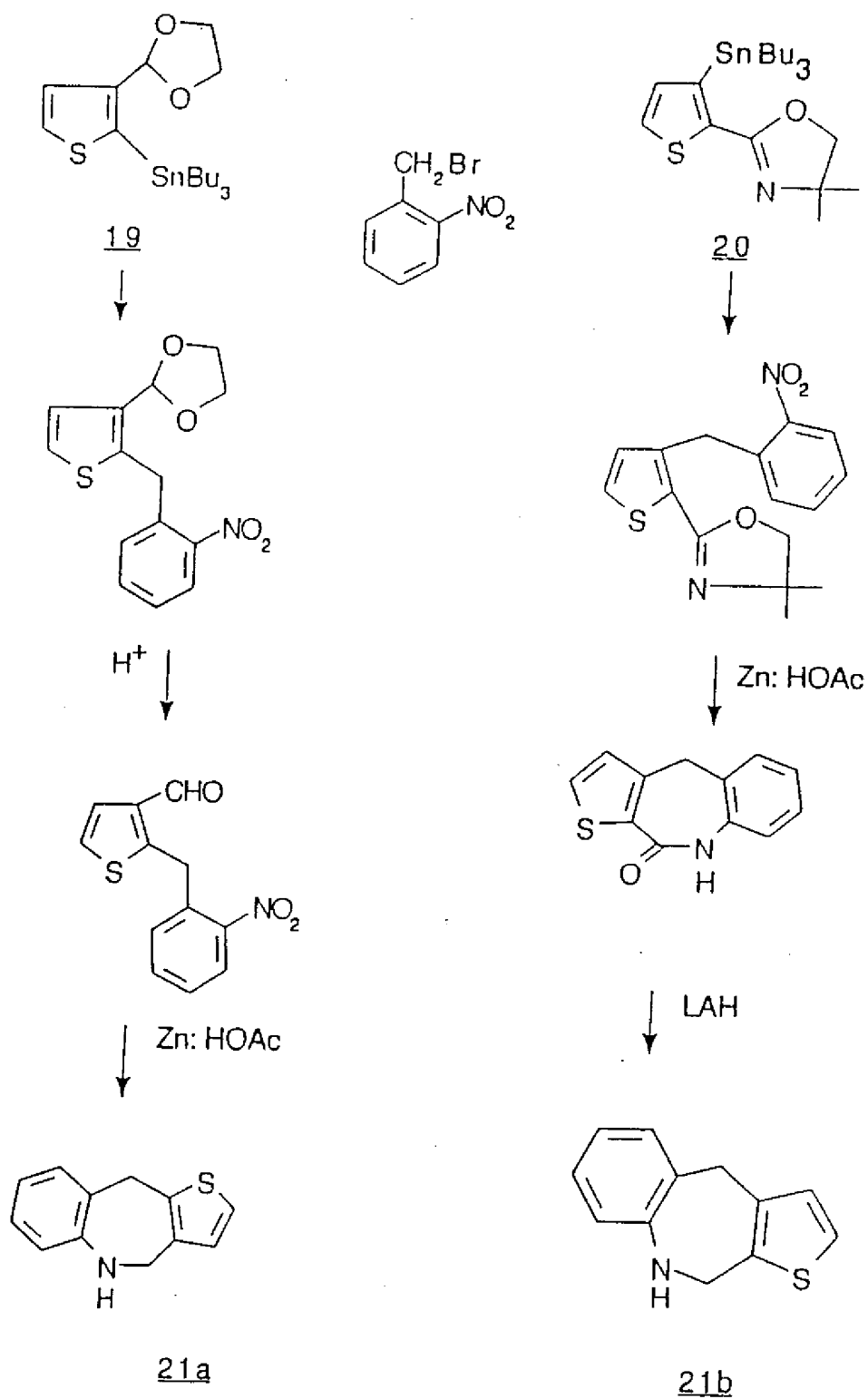
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (22)

流程圖 6



(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

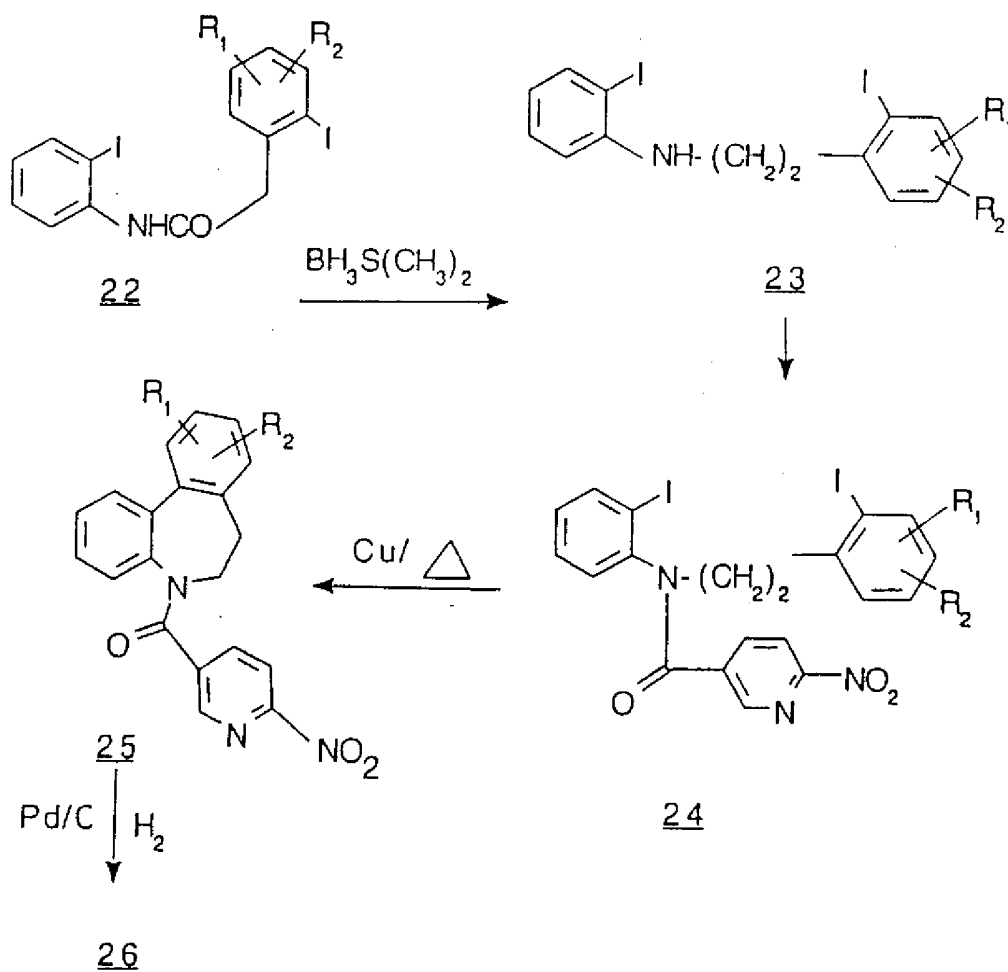
裝

訂

線

五、發明說明 (33)

流程圖 7



(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

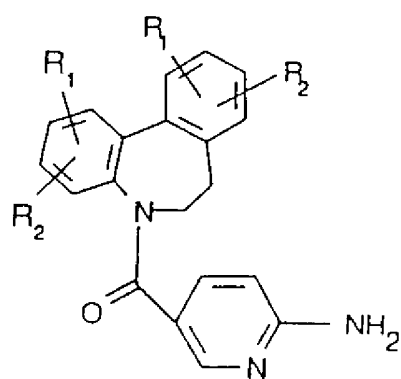
裝

訂

線

五、發明說明 (34)

流程圖 7 (續)



26

Ar'COCl 或

Ar'CH₂COCl

或

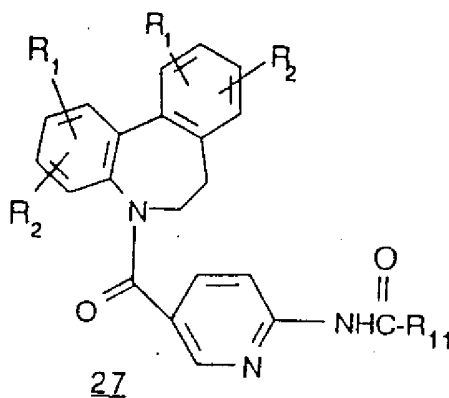
Ar'NCOCl

Rb

或

環烷基 (CH₂)_nCOCl

R₁₁ = Ar', Ar'-CH₂-, Ar'-N-
 環烷基 (CH₂)_n-



27

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

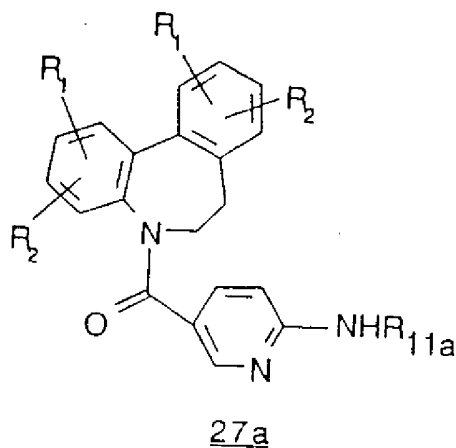
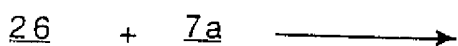
裝

訂

線

五、發明說明 (25)

流程圖 7 (續)



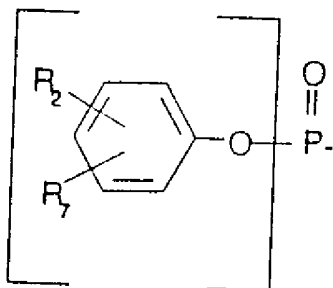
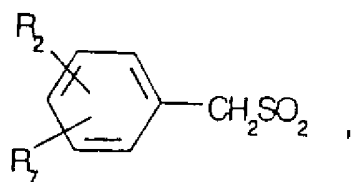
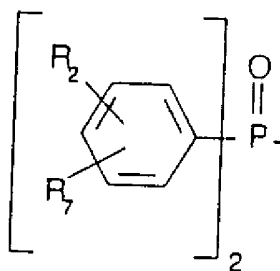
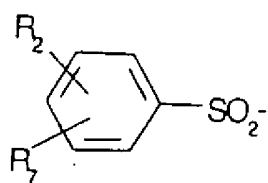
$$R_{11a} = \text{烷基}(C_3-C_8)CO-$$

$$\text{烷基}(C_3-C_8)O-\overset{\overset{O}{\parallel}}{C}-$$

$$\text{烯基}(C_3-C_8)CO-$$

$$\text{烯基}(C_3-C_8)COCO-$$

$$\text{烷基}(C_3-C_8)SO_2-$$

$$\text{烯基}(C_3-C_8)SO_2-$$


(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

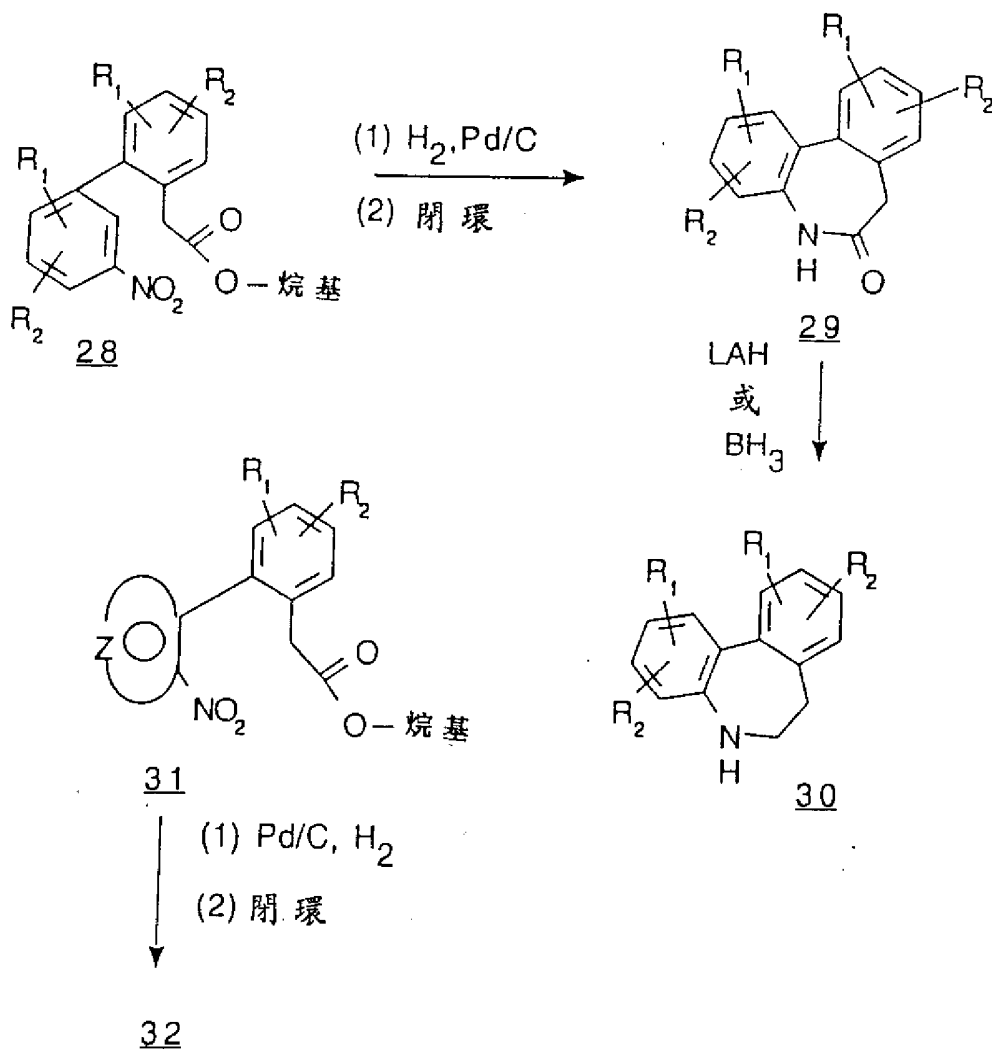
裝

訂

線

五、發明說明 (26)

流程圖 7 (續)



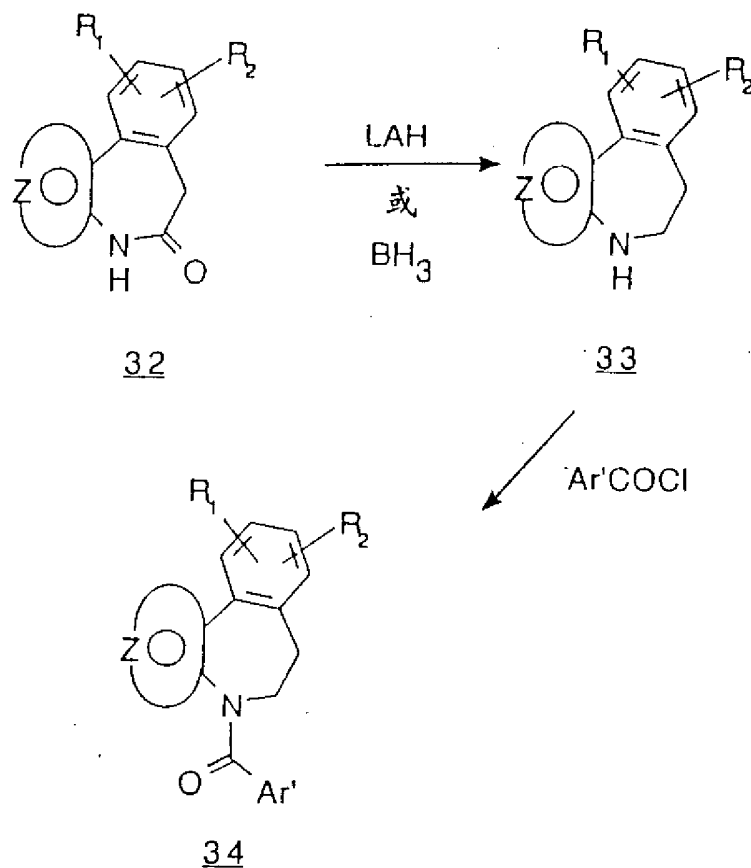
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(ㄅ)



用於合成本發明之選擇的血管加壓素拮抗劑其中式 I 中之 Y 為 $-CH_2-$ 及 m 為 1 之三環中間物 42 可如流程圖 8 製備。適合之 1-硝基-2-氯或 1-硝基-2-溴雜環 35，當與烷基鋰試劑如第三-丁基鋰，第二-丁基鋰或正丁基鋰反應時，可進行鹵交換而產生中間物 37，其係與式 38 之酐反應。 R_{12} 為第三-丁基，第二丁基，正丁基，2,6-二甲基吡啶或阻礙之非親核性二烷胺。該硝基產生 39 係以氫及適合觸媒還原或化學還原 (Zn -乙酸， $TiCl_3$ 等) 成胺基中間物 40。閉環成環內醯胺 41 習知係加熱於二甲

五、發明說明 (38)

苯或惰性溶劑在 100°C 至 200°C 下進行。該結構型 41 之環內鹽胺在四氫呋喃中以硼烷；於四氫呋喃中之硼烷-二甲硫或於適合溶劑如二噁烷之氫化鋁鋰，迅速還原而產生三環化合物 42。

或者苯基鋰衍生物 37b，其係藉由經保護之苯甲醛衍生物之鋰化作用或藉由經 2-氯或 2-溴保護之苯甲醛衍生物之鋰化作用製備，係與衍生物 38b（其中 Z 如前述之定義）反應。衍生物 38 係藉由標準步驟如 1-胺基-2-羧基雜芳族化合物或 1-胺基-2-苯甲酸衍生物與乙酸酐之閉環而製得（流程圖 8）。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

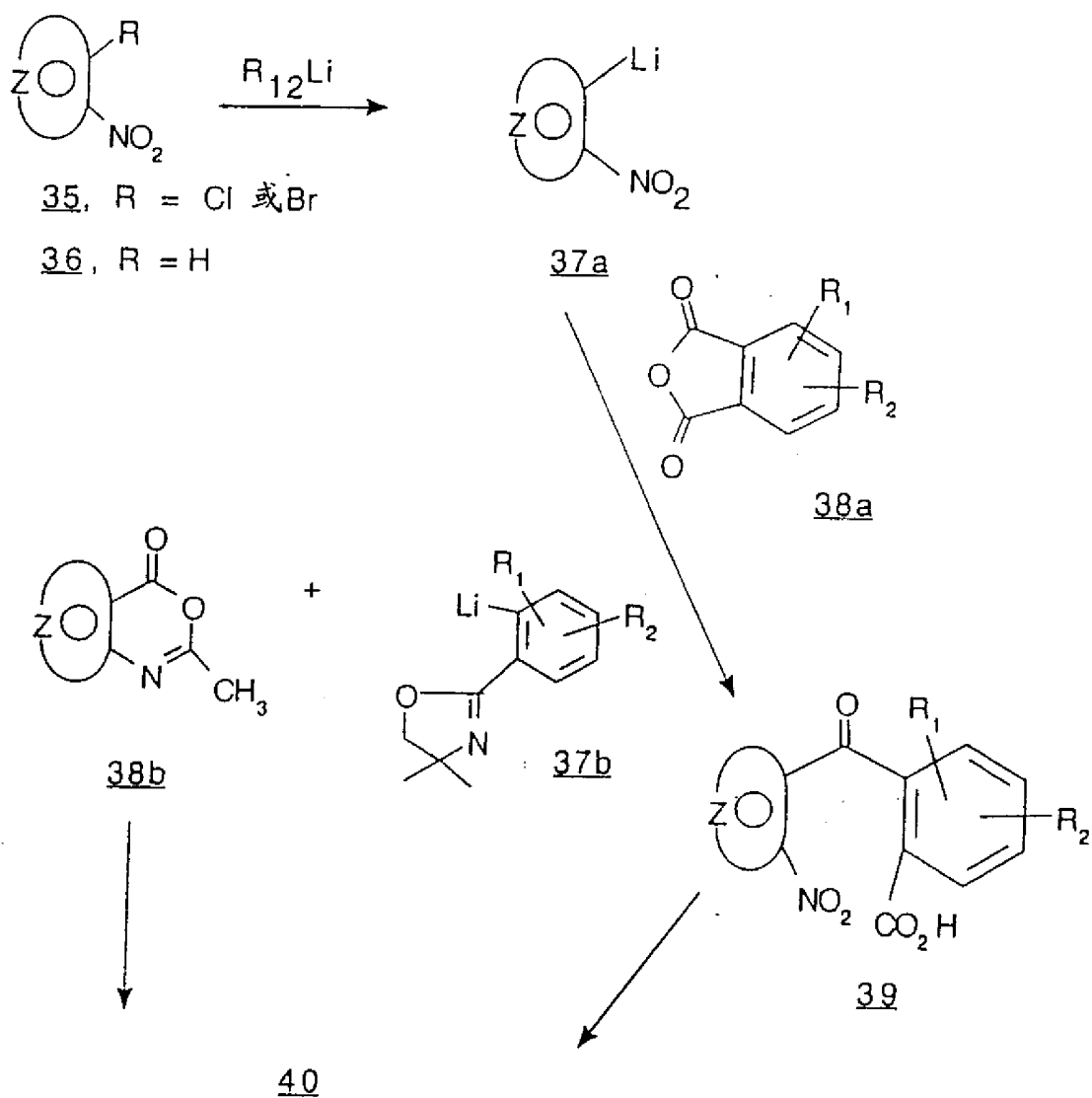
裝

訂

冰

五、發明說明 (39)

流程圖 8



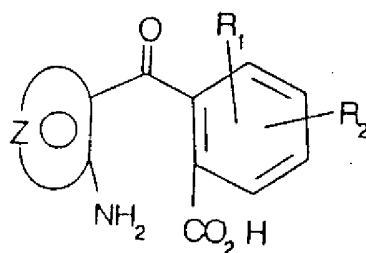
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

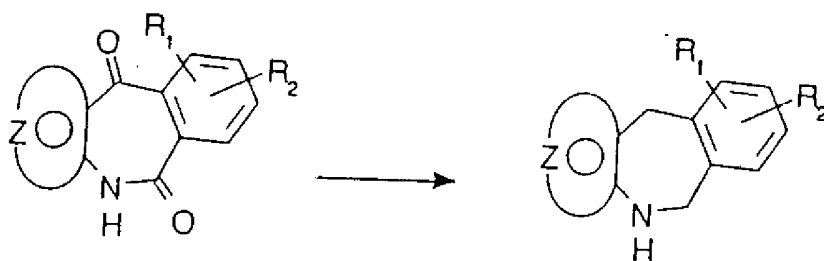
訂

線

五、發明說明(40)



40



41

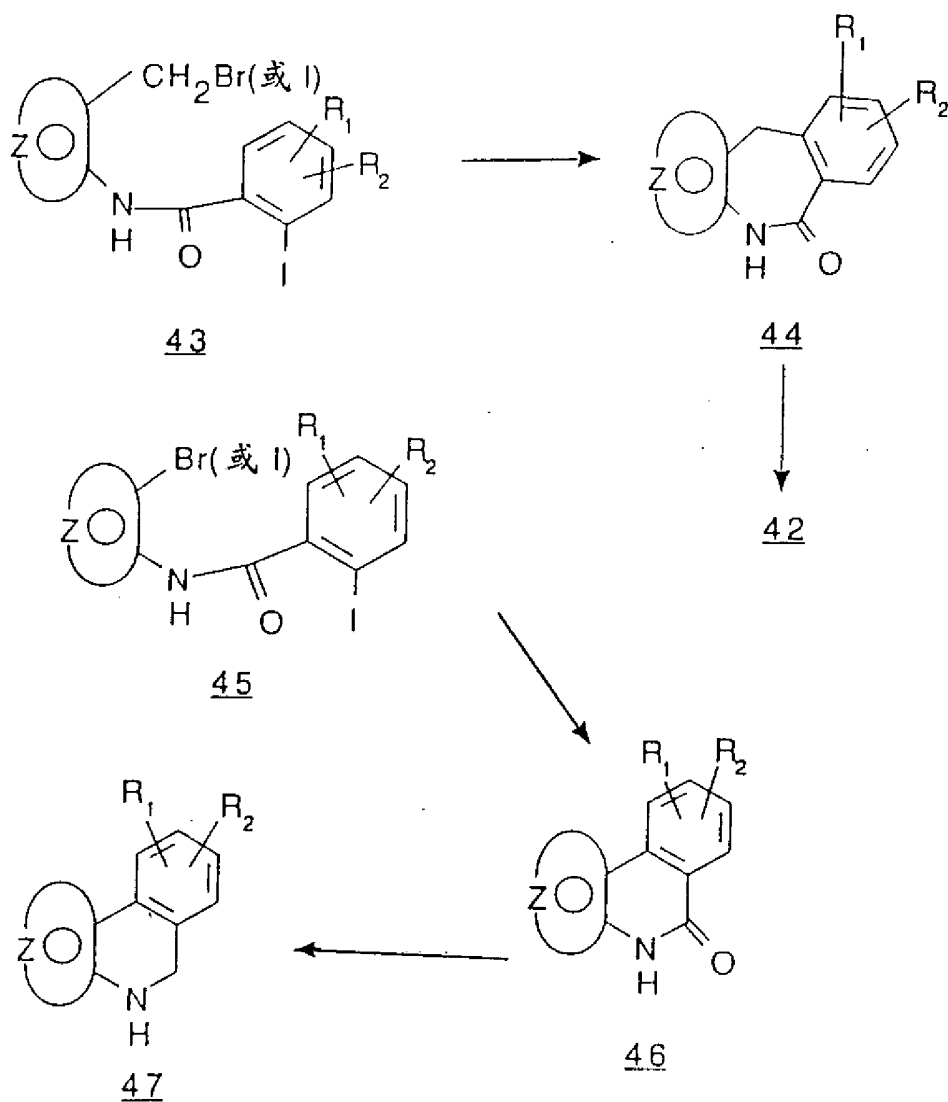
42

或者，如流程圖 9 所示，某些構結式 42 之三環衍生物可藉由鹵化衍生物 43 之 "鈹" 類偶合或 "銅" 誘發偶合以產生三環內醯胺 44。該內醯胺羰基之還原作用產生中間物 42，鹵化衍生物 45 之偶合影響以活化之銅或 "鈹" 類試劑之閉環，其誘發芳基偶合產生內醯胺 46。內醯胺 46 之硼烷還原作用產生衍生物 47。鹵化之雜環和 2-溴硝基苯和 2-溴硝基苯之 Ullmann 交錯 (cross) 偶合及藉由低價鈹物種如 $[Pd(PPh_3)_4]$ 和 $PdCl_2(PPh_3)_2$ 之相當的交錯偶合是已知的合成步驟；N. Shimizu 等人，Tetrahedron Lett. 34, 3421 (1993) 且併於本文以供參考；N. M. Ali 等人，Tetrahedron, 37, 8117 (1992) 且併於本文

五、發明說明(41)

以併參考；J. Stavenuiter等人 Heterocycles, 26
2711, (1987)且併於本文以供參考。

流程圖 9



四氫-1H-苯并吡啶-5-酮 51和 52及四氫-1H-苯并吡
庚因-2,5-二酮 52為合成中間物三環雜環結構 53和 54 (
流程圖 10) 之有效化合物。該四氫苯并吡庚因-5-酮 51

五、發明說明(4)

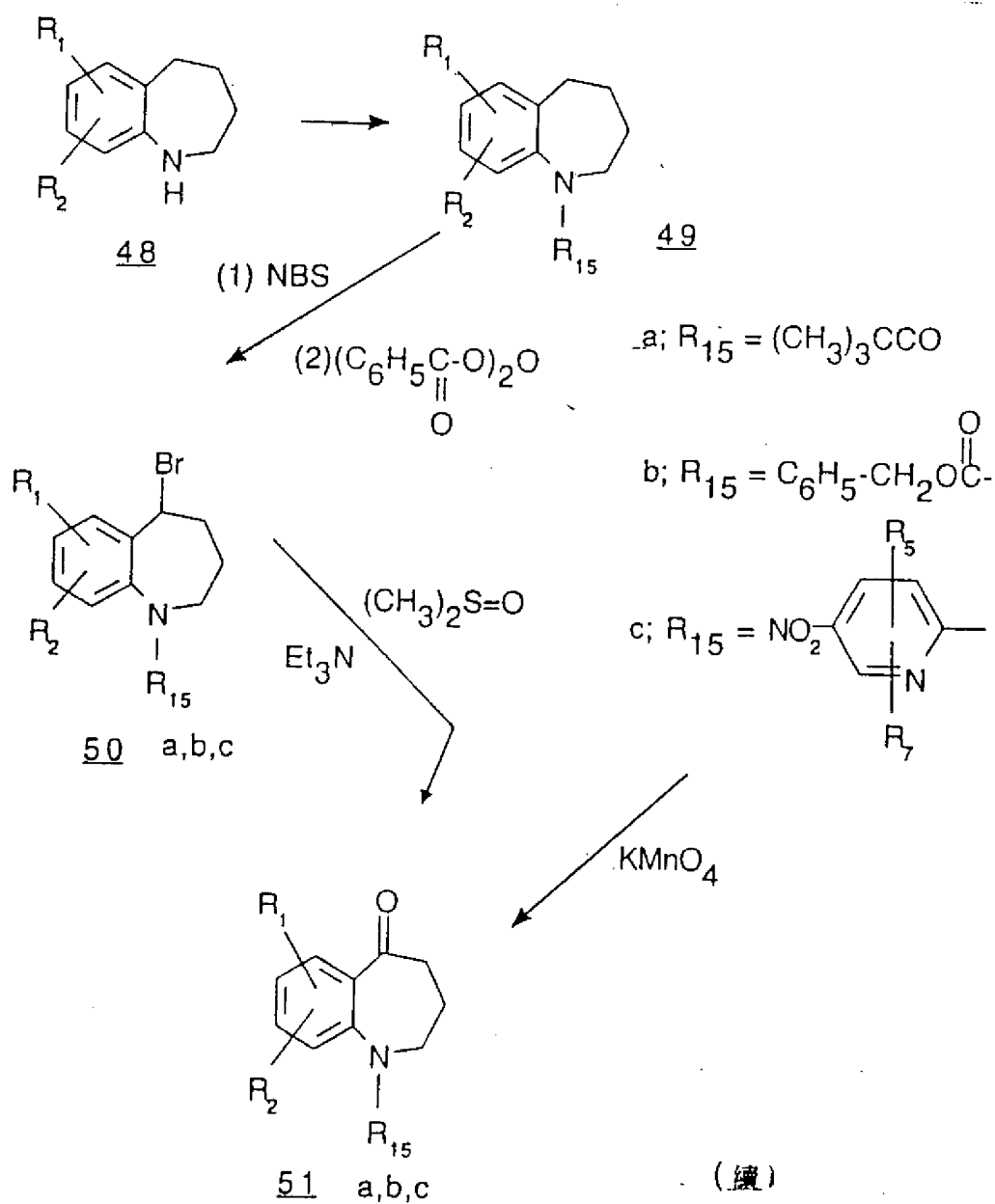
和 52 可調配以得到羥基亞甲基衍生物或與 Vilsmeier 試劑或 N,N-二甲基甲醯胺，二甲基縮醛反應以得到二甲胺基亞甲基衍生物。藉由羥基亞甲基酮與分別肼，N-甲基肼，脛胺或甲脞以得到吡唑，N-甲基吡唑，噁唑或噻啉反應之雜環結構是標準文獻步驟。參見 Vilsmeier 甲醯化作用 - Tetrahedron, 49, 4015-4034 (1993), 併於本文供參考及環形成 - J. Heterocyclic Chem., 29 1214 (1992) 且併於本文供參考。

經取代和未經取代之四氫苯并吡庚因-2-酮為已知化合物，其係藉由 α -萘滿酮(tetralones)與疊氮化鈉於酸性條件之反應而製備。[J. Chem. Soc. 456, (1937); Tetrahedron 49, 1807 (1993)]。(Schmidt 反應)。四氫-1H-苯并吡庚因-2-酮之還原作用產生化合物 49。49 型之 N-醯基四氫-1H-苯并吡庚因之氧化作用產生 5-酮衍生物是一種已知的氧化步驟；R.L. Augustin 和 W.G. Pierson, J. Org. Chem. 34, 1070 (1969)。

3,4-二氫-1H-1-苯并吡庚因-2,5-二酮 (52: R₁₅ = H) 之合成已被報導以及使用 N,N-二甲基甲醯胺，二甲基縮醛將 3,4-二氫-1H-1-苯并吡庚因-2,5-二酮轉變成為 4-[(二甲胺基)亞甲基]-3,4-二氫-1H-1-苯并吡庚因-2,5-二酮：[W. Y. Chen 和 N. W. Gilman, J. Heterocyclic Chem., 20, 663 (1983)]。前述參考資料描述 2-甲基-5,7-二氫噻啉并[5,4-d][1]苯并吡庚因-6(6H)-酮之合成，其係可被還原以除去內醯胺羰基以得到結構型 54 之三環衍生物，其中 Z 為噻啉環。

五、發明說明(43)

流程圖 10



(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

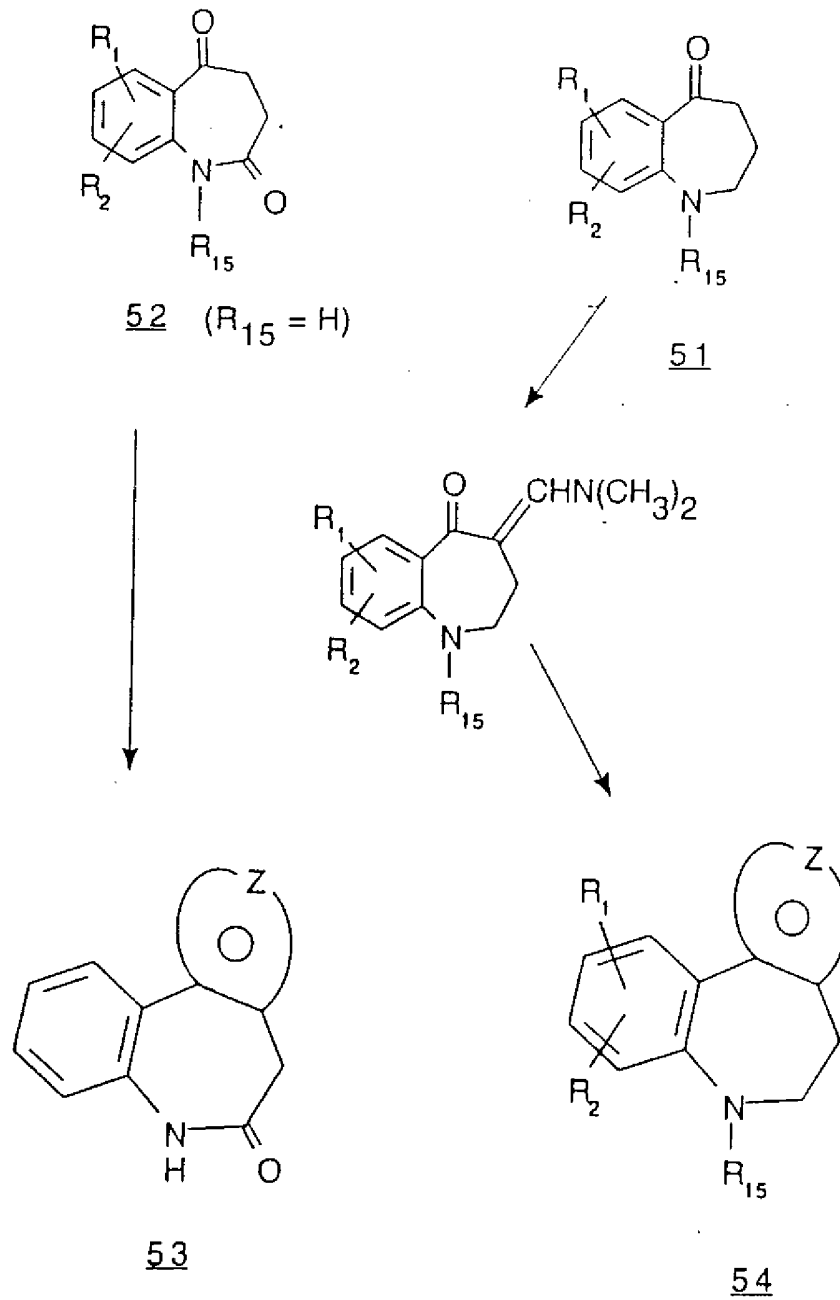
裝

訂

線

五、發明說明(44)

流程圖 10(續)



(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

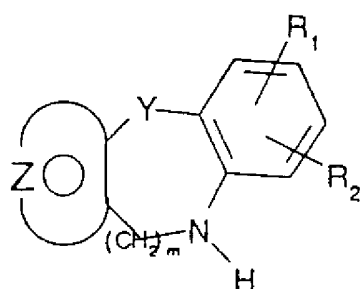
裝

訂

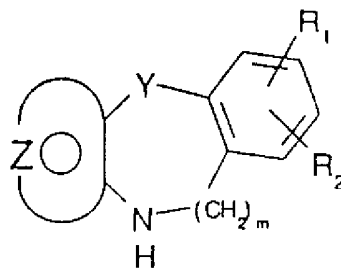
線

五、發明說明(45)

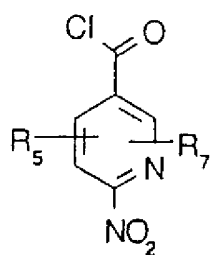
流程圖 11



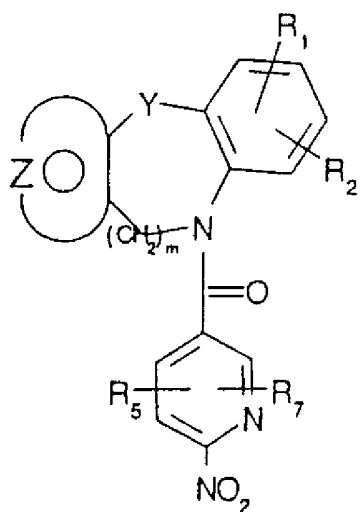
3a



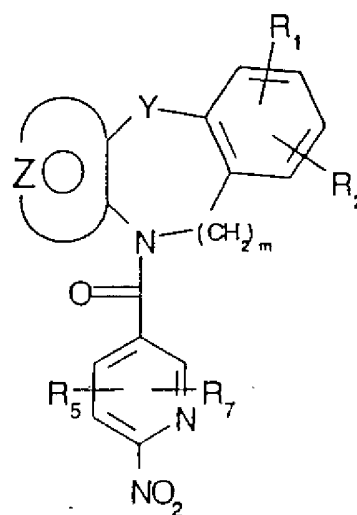
3b



55



56a



56b

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

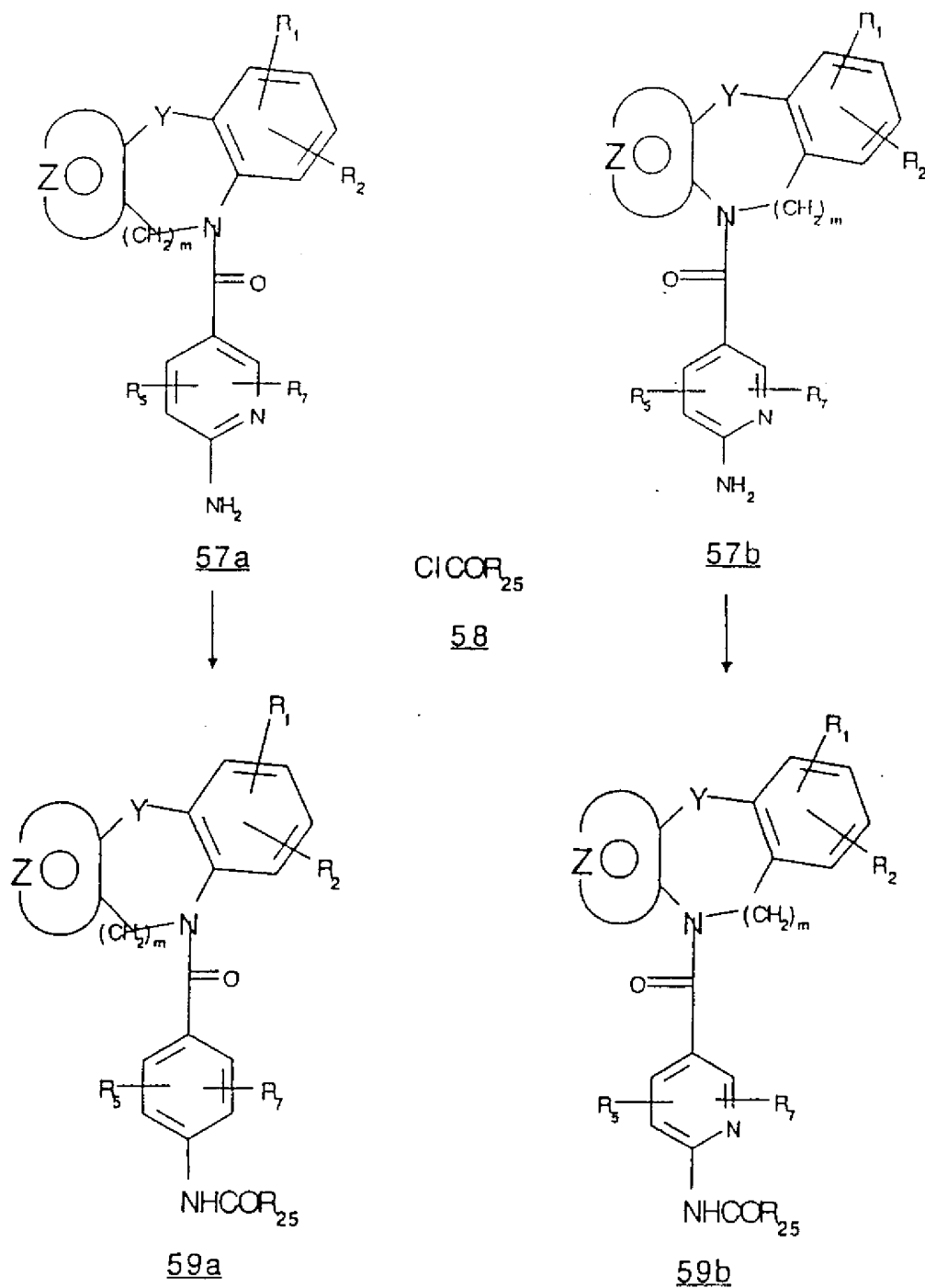
裝

訂

線

五、發明說明(4b)

流程圖 11(續)



(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

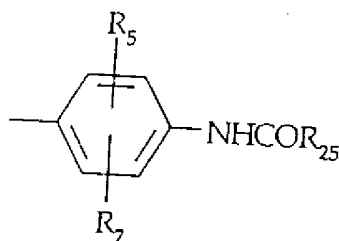
裝

訂

線

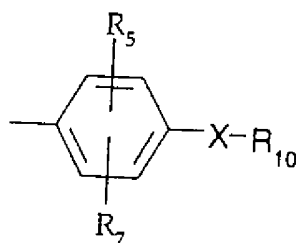
五、發明說明 (47)

其中 R_3 部份 $-COAr$ 之芳基為下式之化合物



係如流程圖 11 製備。該三環衍生物 3a 和 3b 與經取代或未經取代之氯化 4-硝基苯甲醯基 55 反應以得到衍生物 56a 和 56b。衍生物 56a 和 56b 中之硝基的還原作用產生 4-胺苯甲醯基衍生物 57a 和 57b，其然後與以式 58 表示之醯基氯反應以得到產物 59a 和 59b。

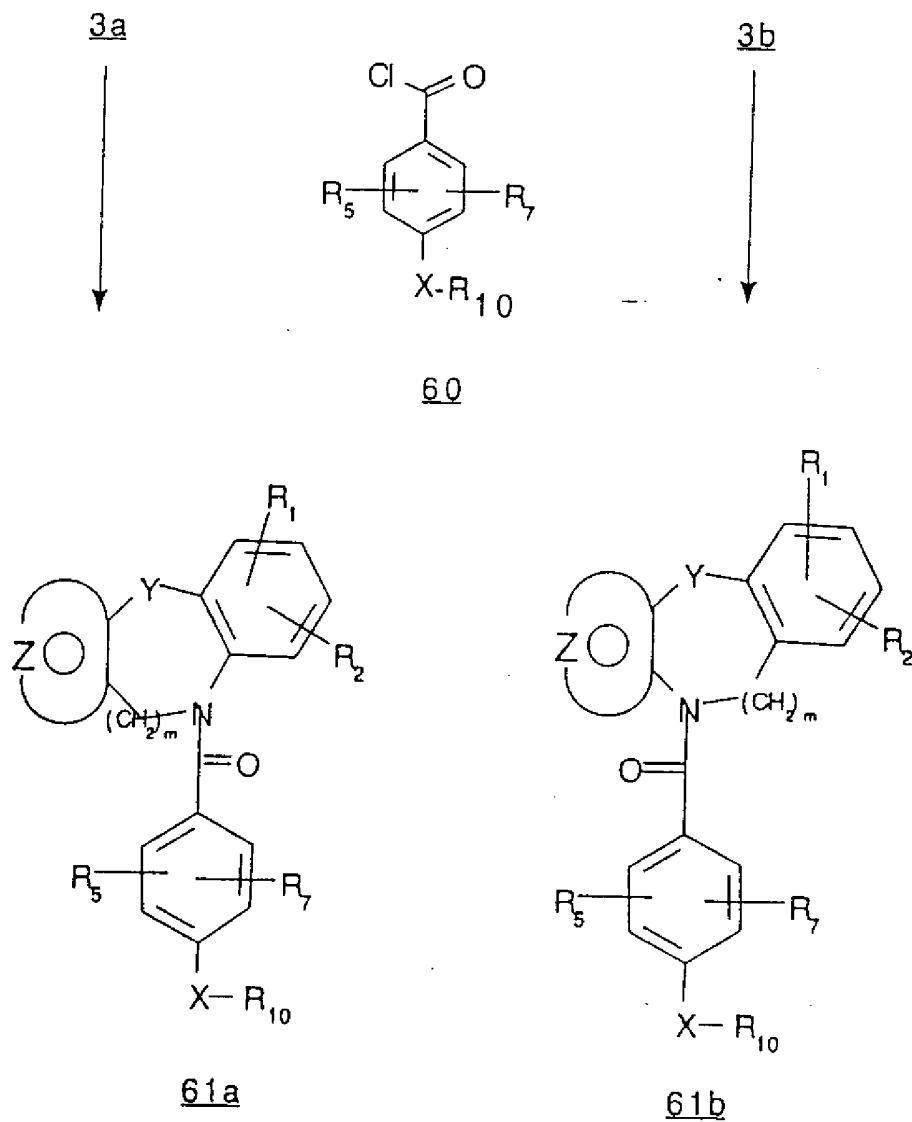
其中 R_3 部份 $-CoAr$ 之芳基為下式之化合物，



係藉由三環吡庚因 3a 和 3b 與經取代以結構式 60 說明之氯化苯甲醯基反應而製得 (流程圖 12) 以產生產物 61a 和 61b。於在相似之方法中，氯化雜芳醯基 62，63 或 64 與三環吡庚因 3a 和 3b 反應以產生產物 65a 和 65b，其中芳基如流程圖 13 中所說明。

五、發明說明(48)

流程圖 12



(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

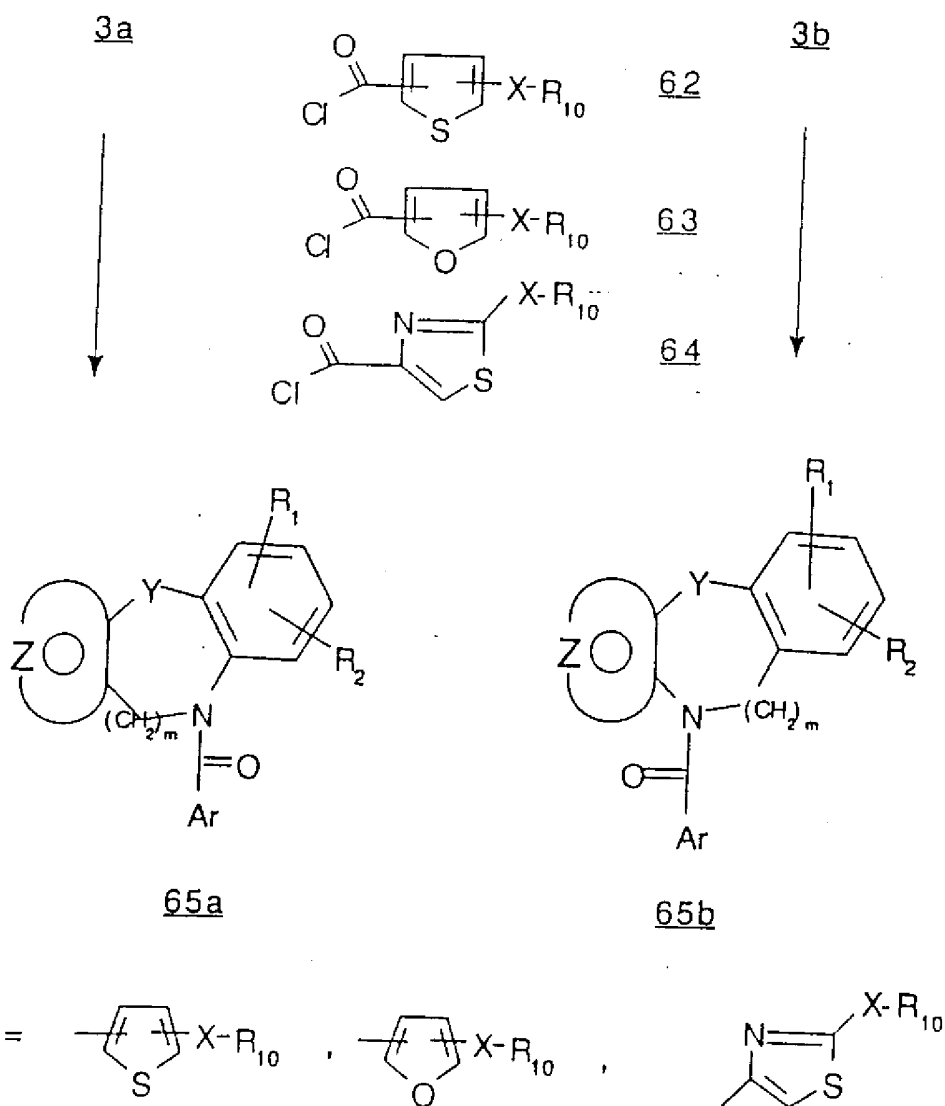
裝

訂

線

五、發明說明 (49)

流程圖 13



五、發明說明(50)

參考實施例 16,11-二氫-5H-二苯并[b,e]吡庚因

將 48.52 克 (0.20 莫耳) 之 2-胺二苯基酮-2'-羧酸和 500 毫升二甲苯之混合回流 67 小時，冷卻至室溫及過濾。以二甲苯洗滌該固體以得到 43.3 克 (97.8%) 之 5H-二苯并[b,e]吡庚因-6,11-二酮呈淡褐色結晶，m.p. 245-248°C。將 12 毫升 (0.12 莫耳) 硼烷-二甲硫於四氫呋喃中之 10 莫耳溶液加至於 25 毫升四氫呋喃中之 4.46 克 (0.020 莫耳) 前述化合物中。加入另外 10 毫升之四氫呋喃及將該混合物攪拌過夜，然後回流 (固體溶解) 4 小時。冷卻該溶液及逐滴加入 15 毫升甲醇。於真空下濃縮該混合物，加入 50 毫升之 2N 氫氧化鈉及將混合物回流 2 小時。過濾固體，以水洗滌，空氣乾燥及以二氯甲烷萃取。乾燥 (Na_2SO_4) 該萃取液及除去溶劑得到 3.25 克 (83%) 之結晶，m.p. 117-122°C。

參考實施例 22-氯-二氫-5H-二苯并[b,e]吡庚因-6,11-二酮

將氯氣吹入 1.0 克 (450 毫莫耳) 之 5H-二苯并[b,e]吡庚因-6,11-二酮於 50 毫升冰醋酸之混合物 (部份懸浮液) 中。將混合物溫度升高至 38°C。靜置時，該溶液之溫度減少，一白色固體沉澱。過濾該混合物以得到 0.40 克固體 (起始物和產物於 1:8 比率之混合物)。該濾液靜置時產生 0.10 克呈結晶之產物，m.p. 289-293°C。

五、發明說明 (51)

參考實施例 310,11-二氫-N,N-二甲基二苯并[b,f][1,4]氧吡庚因-2-磷酸鹽胺

將 20 毫升硼烷-二甲硫於四氫吡喃中之一莫耳溶液加至於 20 毫升四氫吡喃中之 5.88 克之 10,11-二氫-N,N-二甲基-11-氧二苯并[b,f][1,4]氧吡庚因-2-磷酸。將該混合物攪拌過夜及然後回流 2 小時。冷凍該溶液，以 10 毫升甲醇稀釋，然後濃縮再次加入甲醇及濃縮混合物。將 20 毫升之 2N 氫氧化鈉加至該混合中及該混合物回流 2 小時。以二氯甲烷萃取該混合物。乾燥 (MgSO_4) 及過濾該萃取液。將該濾液通過經水合矽酸鎂之薄墊片且以二氯甲烷洗滌該墊片。將該濾液濃縮以得到 4.8 克結晶， $\text{m.p. } 99-102^\circ\text{C}$ 。從二異丙醚-二氯甲烷再結晶以得到 3.96 克結晶， $\text{m.p. } 109-110^\circ\text{C}$ 。

$\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$ 之質譜分析 (FAB) 305 (M+H)

計算值：C, 59.2; H, 5.3; N, 9.2; S, 10.6。

實測值：C, 57.6; H, 5.2; N, 8.9; S, 10.1。

參考實施例 42-氫-5,6-二氫啡啉

將氯氣加入 2.62 克 (17 毫莫耳) 之 6(5H)-啡啉酮於 120 毫升冰醋酸之熱 (70°C) 溶液中經 10 分鐘。將溶液冷卻至室溫及過濾該混合物。過濾結晶以得到 1.35 克之結晶， $\text{m.p. } 310-318^\circ\text{C}$ 。

將 12 毫升硼烷-二甲硫於四氫吡喃中之 10 莫耳溶液加至

五、發明說明(52)

於25毫升四氫吡喃之前述化合物(1.57克)。將該混合物回流18小時，冷卻及加入15毫升甲醇。於真空下濃縮該混合物及加入50毫升之2N氫氧化鈉。將該混合物回流2小時及過濾固體且以水洗滌，空氣乾燥以得到固體之產物。

參考實施例 59-氯-5H-二苯并[b,e]吡庚因-6,11-二酮

11.5克之5H-二苯并[b,e]吡庚因-6,11-二酮和600毫升冰醋酸加熱於蒸汽浴上直到固體溶解。將氯氣加至該溶液中。將氯氣吹入通過該溶液直到沉澱開始形成。將混合物冷卻至室溫及過濾以得到7.3克產物，m.p. 290-295°C。

參考實施例 69-氯-6,11-二氯-5H-二苯并[b,e]吡庚因

將8.5毫升硼烷-二甲硫於四氫呋喃中之10莫耳溶液加至7.28克9-氯-5H-二苯并[b,e]吡庚因-6,11-二酮於25毫升四氫呋喃之混合物中。將該混合物於室溫攪拌18小時，加入30毫升之四氫呋喃及混合物回流3小時(固體溶解)。該溶液冷卻至室溫及逐滴加入25毫升甲醇。於真空下除去揮發性物質。將100毫升之2N NaOH加至該殘留物。將混合物回流過夜及過濾。以二氯甲烷萃取該固體及以2N檸檬酸、水洗滌及乾燥(Na_2SO_4)。除去溶劑得到4.2克固體，其與乙酸乙酯-己烷(1:2)一起研磨以得到結晶，m.p. 137-141°C。

五、發明說明 (53)

參考實施例 710,11-二氫二苯并[b,f][1,4]硫吡庚因

將 25 毫升硼烷-二甲硫於四氫呋喃中之 10 莫耳溶液加至 3.3 克 10,11-二氫-11-氧二苯并[b,f][1,4]硫吡庚因於 25 毫升四氫呋喃之混合物中。將該混合物於室溫攪拌 18 小時。加入 50 毫升之無水甲醇及除去溶劑。加入另外 30 毫升甲醇及除去溶劑以得到白色結晶。將樣品以己烷-氯仿-乙酸乙酯 (2:1:1) 作為溶劑層析於矽凝膠上以得到白色結晶, m.p. 145-148°C。

如參考實施例 7 製備下列化合物。

參考實施例 84-甲基-10,11-二氫二苯并[b,f][1,4]硫吡庚因參考實施例 94-氯-10,11-二氫二苯并[b,f][1,4]硫吡庚因參考實施例 102-甲基-10,11-二氫二苯并[b,f][1,4]硫吡庚因參考實施例 112-氯-10,11-二氫二苯并[b,f][1,4]硫吡庚因參考實施例 122-甲氧基-10,11-二氫二苯并[b,f][1,4]硫吡庚因參考實施例 138-氯-10,11-二氫二苯并[b,f][1,4]噻吡硫因參考實施例 144,8-二氯-10,11-二氫二苯并[b,f][1,4]硫吡庚因

五、發明說明 (54)

參考實施例 158-氯-4-甲基-10,11-二氫二苯并[b,f][1,4]硫吡庚因參考實施例 168-甲氧基-10,11-二氫二苯并[b,f][1,4]硫吡庚因參考實施例 177-氯-4-甲基-10,11-二氫二苯并[b,f][1,4]硫吡庚因

如參考實施例 3 所述製備下列化合物。

參考實施例 182-氯-10,11-二氫二苯并[b,f][1,4]氧吡庚因參考實施例 192-甲基-10,11-二氫二苯并[b,f][1,4]氧吡庚因參考實施例 204-氯-10,11-二氫二苯并[b,f][1,4]氧吡庚因參考實施例 213-甲基-10,11-二氫二苯并[b,f][1,4]氧吡庚因參考實施例 227-氯-10,11-二氫二苯并[b,f][1,4]氧吡庚因參考實施例 238-氯-10,11-二氫二苯并[b,f][1,4]氧吡庚因參考實施例 242,4-二氯-10,11-二氫二苯并[b,f][1,4]氧吡庚因參考實施例 254,8-二氯-10,11-二氫二苯并[b,f][1,4]氧吡庚因參考實施例 26

五、發明說明(55)

4-氯-8-甲基-10,11-二氯二苯并[b,f][1,4]氧吡庚因

參考實施例 27

4-甲基-7-氯-10,11-二氯二苯并[b,f][1,4]氧吡庚因

參考實施例 28

1-氯-4-甲基-10,11-二氯二苯并[b,f][1,4]氧吡庚因

參考實施例 29

2-氯-10,11-二氯二苯并[b,f][1,4]氧吡庚因

參考實施例 30

N-(2-碘苯基)-2-碘苯基乙醯胺

將 13.32 克 (0.05 莫耳) 2-碘苯基乙酸於 75 毫升亞硫酸氫之溶液回流 2 小時，及於真空下除去揮發性物質。加入甲苯 (3 次) 及於每次加入之後在真空下除去溶劑以得到膠狀之氯化 2-碘苯基乙醯基。將 11 克 (0.05 莫耳) 之 2-碘苯胺和 (0.10 莫耳) 二異丙基乙胺加至在 100 毫升甲苯-二氯甲烷 (1:1) 之混合物中的前述化合物 (0.05 莫耳) 中。將該混合物於室溫攪拌 2 小時及除去溶劑。將殘留物溶解於二氯甲烷及該溶液以 1N HCl、飽和碳酸氫鈉、鹽水洗滌及乾燥 (Na_2SO_4)。除去溶劑及從甲醇-乙醚再結晶該殘留物以得到 16.0 克淡棕色結晶，m.p. 160-163°C。

參考實施例 31

2-碘-N-(2-碘苯基)苯乙胺

將 3.75 毫升於四氫呋喃中之 2.0 莫耳硼烷-二甲硫加至 1.39 克 2-碘-N-(2-碘苯基)苯乙醯胺於 30 毫升四氫呋喃-二氯甲烷 (1:1) 中之懸浮液中。該溶液於室溫攪拌 1

五、發明說明 (56)

小時及然後回流16小時。冷卻該混合物及緩慢逐滴加入水直到氣體放出終止。於真空下除去揮發性物質及以2N氫氧化鈉使該殘留水溶液成鹼性。以乙醚(50毫升)萃取該混合物及以鹽水及乾燥(Na_2SO_4)該萃取液。該溶液經水合矽酸鎂薄墊片過濾及該濾器墊片以乙醚洗滌及蒸發該濾液。以異辛烷洗滌該固體以得到1.2克白色固體。從乙醚/己烷再結晶獲得白色結晶。

參考實施例 32N-(4-硝基甲醯基)-N-(2-碘苯基)-2-碘苯乙胺

將0.41克三乙胺和0.57克氯化4-硝基甲醯基加至0.90克之2-碘-N-(2-碘苯基)苯乙胺於4毫升四氫呋喃之溶液中。該混合物於室溫攪拌2小時及於真空下除去溶劑。將該殘留物溶解於乙酸乙酯-二氯甲烷(5:1)中及以1N HCl、飽和 NaHCO_3 、鹽水洗滌及乾燥(Na_2SO_4)。經水合矽酸鎂薄墊片過濾該溶液。蒸發該濾液及該殘留固體與乙醚和己烷一起研磨以得1.10克呈白色固體之產物。

參考實施例 333,4-二氫-1H-1-苯并吡啶因-2,5-二酮

將49.54克(0.30莫耳)之2'-硝基乙醯基苯甲酮和47.02克(0.50莫耳)二羥乙酸(無水)加至225毫升冰醋酸和8.5毫升濃硫酸之溶液中。該混合物於100°C加熱16小時。冷卻該混合物及注入碎冰。冰溶解之後，過濾該混合物及以冷水洗滌固體。該固體從二氯甲烷-己烷再結晶以得到20.1克呈白色結晶之3-(2-硝基甲醯基)丙

五、發明說明(57)

烯酸，m.p. 153-158°C。於80毫升乙醇中之前述化合物(9.0克)和1.6克鉀於碘上之溶液於每平方英寸氫30磅下於Parr氫化器中氫化20小時。該混合物經矽藻土過濾及除去溶劑。該殘留物(7.0克)層析於矽凝膠上以己烷-乙酸乙酯(1:1)作為溶劑以得到4.0克呈橙色固體之3-(2-胺苯甲醯基)丙酸，m.p. 103°-107°C。0.50克之前述化合物的樣品，0.36毫升三乙胺和0.43毫升之二乙氧基膦酸基氰化物於20毫升二氯甲烷中於室溫攪拌5天。除去溶劑，加入乙酸乙酯及該混合物以水、2N檸檬酸、1M之NaHCO₃、鹽水洗滌及乾燥(Na₂SO₄)。除去該溶劑及殘留物以矽凝膠層析以乙酸乙酯：己烷(1:1)作為溶劑純化以得到0.190克淡棕色結晶，m.p. 168-170°C。

參考實施例 344-[(二甲胺基)亞甲基]-3,4-二氫-1H-1-苯并吡庚因-2,5-二酮

將0.250克(1.43毫莫耳)之3,4-二氫-1H-1-苯并吡庚因-2,5-二酮和5.5毫升(4.93克，41.5毫莫耳)之N,N'-二甲基甲醯胺，二甲基乙醛之混合物於90°C加熱1.5小時。冷卻該混合物，以乙醚稀釋及過濾。該固體以乙醚好好洗滌及乾燥以得0.26克淡褐色結晶，m.p. 203-205°C。

參考實施例 352-甲基-6,7-二氫-5H-吡啶并[5,4-d][1]苯并吡庚因

在氫氣下將0.50克(2.17毫莫耳)之4-[(二甲胺基)

五、發明說明 ()

亞甲基]-1,2,3,4-四氫-5H-1-苯并吡啶庚因-2,5-二酮加至0.308克(3.26毫莫耳)乙脒鹽酸鹽於15毫升甲醇中之溶液中及於室溫下攪拌過夜。該混合物(含稠的沉澱物)以3毫升甲醇稀釋,冷凍及過濾。將該濾液濃縮至乾。該殘留物和原固體合併及加入氯仿。以水洗滌該混合物,以活性碳處理有機層及然後經水合矽酸鎂薄墊片過濾。蒸發該濾液以得到0.41克結晶, m.p. 257-258°C。

前述化合物與5當量之氫化鋰於二噁烷中加熱24小時以得到呈固體之產物。

參考實施例 365,6-二氫吡啶并[2,3-b][1,4]苯并硫吡庚因

將12.72克固體碳酸氫鈉逐部份加至於32毫升乙醇和11毫升水之混合物中的11.67克2-硫苯甲酸之懸浮液中。於加入完成後,該混合物攪拌15分鐘及逐部份加入10.0克2-氯-3-硝基吡啶。將該混合物回流2小時,冷卻,然後於真空濃縮。該殘留水溶液以15毫升水稀釋,以2N HCl酸化及以250毫升乙酸乙酯萃取二次。於真空下濃縮該萃取液以得到黃色固體殘留物。藉由加熱於蒸氣浴上將該殘留物溶解於最少量之乙酸乙酯中。該溶液冷卻過夜及過濾以得到2.5克起始物質。濃縮、冷凍及過濾該濾液以得到12.5克呈黃色固體之2-(3-硝基-2-吡啶硫基)苯甲酸。前述化合物(5.0克)和0.75克在60毫升乙醇之Pd/C在45psi氫下於Parr氫化器中震盪18小時。經矽藻

五、發明說明 (59)

土過濾該混合物及以200毫升二氫甲烷洗滌該濾餅。於真空下濃縮合併之濾液以得到固體。該固體與乙醇一起研磨及過濾以得到3.6克黃色固體。該固體(3.0克)再次以Pd/C(0.50克)於50毫升乙醇和30毫升乙酸在45psi之氫下氫化18小時。經矽藻土過濾該混合物及以甲醇洗滌該濾餅。在真空下濃縮合併之濾液以得到1.6克固體。此固體於25毫升N,N-二甲基甲醯胺中再次以0.80克之Pd/C在45psi之氫下還原以得到0.57克固體。於乙酸乙酯再結晶得到0.28克2-(3-胺基-2'-吡啶硫基)苯甲酸。前述化合物(0.2克)加熱於170°C 2-羥基吡啶以得到呈黃色固體之5,6-二氫吡啶并[2,3-b][1,4]苯并硫吡庚因。如參考實施例3所述將述化合物與硼烷-二甲硫以得到呈固體之產物。

參考實施例 372-硝基-2'-羧基-二苯胺

將13.7克鄰胺苯甲酸、20.2克鄰溴硝苯、13.8克無水碳酸鉀和0.1克銅金屬之攪拌固體混合物於200°C油浴中加熱。該混合物加熱2小時，冷卻及以乙醚(3×100毫升)洗滌固體。將該固體溶解於熱水中及過濾。以40毫升HCl酸化該濾液及收集及乾燥所得固體以得到25.5克所要之固體產物，m.p. 262-265°C。

參考實施例 382-胺基-2'-羧基-二苯胺

將7.3克之2-硝基-2'-羧基-二苯胺於50毫升含10%鈣-

五、發明說明 (b0)

於碳上之甲醇的溶液在42磅壓力下氫化24小時。經砂藻土過濾該反應混合物。於真空下蒸發該濾液以得到6.6克所要的固體產物，m.p.72-75°C。

參考實施例 395,11-二氫-10H-二苯并[b,e][1,4]二吡庚因-11-酮

6.6克之2-胺基-2'-羧基二苯胺於300毫升二甲苯之混合物於回流下加熱20小時。於真空下蒸發二甲苯至得殘留物，其從50毫升氯仿中蒸發產生一殘留物。將該殘留物溶解於10毫升四氫呋喃中及加至400毫升冰凍之己烷。收集所得固體，以得到4.3克要的固體產物，m.p.121-123°C。

參考實施例 405,11-二氫-10H-二苯并[b,e][1,4]二吡庚因

將4.0毫升二甲硫-硼烷於四氫呋喃中之10莫耳溶液加至在氮氣下且冷卻至0°C之4.3克之5,11-二氫-10H-二苯并[b,e][1,4]二吡庚因-11-酮於50毫升四氫呋喃之攪拌溶液中。30分鐘後移去冰浴及該反應混合物於室溫攪拌18小時。將該反應混合物冷卻於冰浴中及逐滴加入無水甲醇且於真空下蒸發至乾。加入另外之30毫升甲醇且蒸發至得一殘留物。該殘留物以40毫升40%氫氧化鈉淬熄，接著於110°C加熱45分鐘。然後冷卻至室溫。以200毫升水稀釋該反應混合物及以二氯甲烷(3×100毫升)萃取。以1N HCl、水和0.5N NaOH洗滌合併之萃取液。該有機層是所要的且蒸發於真空下以得到3.2克所要的產

五、發明說明(61)

物， m.p. 114-116°C。

參考實施例 415H-二苯并[b,e]吡庚因-6,11-二酮

將 2.50 克之 2-胺基苯甲酮-2'-羧酸於 50 毫升二甲苯中之混合物於回流下攪拌 23 小時。過濾該混合物以得到 1.82 所要的固體產物。

參考實施例 422-氯-5H-二苯并[b,e]吡庚因-6,11-二酮

攪拌 1.0 克之 5H-二苯并[b,e]吡庚因-6,11-二酮於 50 毫升冰醋酸之混合物同時將氯氣吹入該反應混合物中直至飽和。將混合物溫度升高至 38°C。靜置之後，形成沉澱物及過濾，以己烷洗滌及空氣乾燥以得到 0.62 克固體，其以層析術純化以得到所要的固體產物 m.p. 289-293°C。

參考實施例 432-氯-6,11-二氯-5H-二苯并[b,e]吡庚因

於氫氣下，將 8.5 毫升於四氫呋喃中之 (10M) 硼烷-二甲硫逐滴加至 7.28 克之 2-氯-5H-二苯并[b,e]吡庚因-6,11-二酮於 25 毫升無水四氫呋喃之混合物中。將該反應混合物於室溫攪拌 18 小時。該混合物回流 3 小時及冷卻至室溫。同時攪拌，小心加入 25 毫升甲醇，接著加入 100 毫升 2N NaOH。將反應混合物回流下加熱 24 小時及收集固體。該固體溶解於二氯甲烷及以 2N 檸檬酸、水洗滌及乾燥 (Na₂SO₄)。於真空下蒸發揮發性物質以得到 4.16 克殘留物，其從乙酸乙酯-己烷再結晶以得到 2.05 克所

五、發明說明 (b2)

要之結晶固體產物，m.p. 137-141°C。

參考實施例 442-[2-(三丁基甲錫烷基)-3-噻吩基]-1,3-二噁茂烷

在氮氣下於室溫將正丁基-鋰 (1.48N, 於己烷中, 74.3毫升) 逐滴加至 15.6克 (0.10莫耳) 2-(3-噻吩基)-1,3-二噁茂烷於 100毫升無水乙醚之攪拌溶液中。回流 15分鐘之後, 將反應混合物冷卻至 -78°C 及逐滴加入於 100毫升中之氯化三-正-丁基錫 (34.18克, 0.105莫耳)。加入完成之後, 將該混合物溫熱至室溫及蒸發溶劑。將 100毫升己烷加至該油狀殘留物中, 及過濾掉所得沉澱物 (LiCl)。蒸發該濾液及於減壓下蒸餾該殘留物, 得到 34.16克 (77%) 所要的產物。

參考實施例 452-[2-(硝苯基)甲基]-3-噻吩基]-1,3-二噁茂烷

在氮大氣壓下將 2-[2-(三丁基甲錫烷基)-3-噻吩基]-1,3-二噁茂烷 (8.8克, 20毫莫耳), 2-溴化硝苯基 (4.5克, 22毫莫耳) 和肆 (三苯基磷)-鈾 (0) (200毫克) 之混合物於脫氣甲苯中回流 16小時。於終點, 將反應混合物冷卻至室溫及經矽藻土過濾。藉由減壓下濃縮除去甲苯及以矽凝膠管柱層析以 30%乙酸乙酯: 己烷溶離而單離該產物以得到 4.5克所要的呈黏稠液體之產物。質譜: M^+ 292。

參考實施例 464,10-二氫-5H-噻吩并[3,2-c][1]苯并吡庚因

五、發明說明 (63)

將 4-克 2-[2-(2-硝苯基)甲基-3-噻吩基]-1,3-二噁茂烷於丙酮(50毫升)和乙酸(90%, 50毫升)之攪拌溶液加熱至 60°C。緩慢加入鋅粉(10克)及加入之後,將反應混合物攪拌 6 小時。於終點,過濾反應混合物及該殘留物以丙酮洗滌及濃縮。以氯仿萃取該棕色殘留物且以水好好洗滌。乾燥(Na₂SO₄)及過濾和濃縮該有機層。以矽凝膠管柱層析以 20%乙酸乙酯:己烷溶離而單離該產物以得到 2.0克所要的呈淡白色結晶固體之產物, m.p. 86°C。質譜: M⁺ 202。

參考實施例 47

4,5-二氫-4,4-二甲基-2-[3-[(2-硝苯基)甲基]-2-噻吩基]噁唑

在 N₂ 氣壓下將正-丁基鋰 (2.5 莫耳於己烷之溶液, 11 毫升) 一滴一滴加至 4,5-二氫-4,4-二甲基-2-(噻吩基)-噁唑 (4.5 克, 25 毫莫耳) 於無水乙醚之溶液中。該反應混合物於 -78°C 攪拌 45 分鐘及一滴一滴加入於乾燥乙醚中之氯化三-正丁基錫 (8.3 克, 25 毫莫耳)。該反應混合物於室溫攪拌 1 小時及以水淬熄。該反應混合物以乙醚萃取, 以水好好洗滌, 乾燥及濃縮。所得產物足夠純以進一步轉變。該油狀產物, 4,5-二氫-4,4-二甲基-2-[3-[(三丁基甲錫烷基)-2-噻吩基]-噁唑與於甲苯中之溴化 2-硝苯基 (5.5 克, 25 毫莫耳) 混合及於肆 (三苯基磷)-鈣 (0) (200 毫克) 存在下回流 16 小時。於終了將反應混合物冷卻至室溫及過濾。於減壓

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (b4)

下除去甲苯及以矽凝膠管柱層析以 30% 乙酸乙酯：己烷溶離而單離該產物呈棕色油狀物以得到 5.7 克所要的產物。質譜： M^+ 316。

參考實施例 489,10-二氫-4H-噻吩并[3,2-c][1]苯并吡啶-10-酮

將 5 克 4,5-二氫-4,4-二甲基-2-[3-[(2-硝苯基)甲基-2-噻吩基]噻唑]之溶液回流於丙酮／水 (3:1, 100 毫升) 包含 1N HCl 中經 24 小時。濃縮反應混合物及將殘留物溶解於冰醋酸 (100 毫升) 中。該醋酸攪拌於 70°C 且緩慢加入鋅粉 (10 克)。於 70°C 繼續攪拌 6 小時。終了，將反應混合物冷卻至室溫及過濾。經減壓下除去醋酸及以氯仿萃取該殘留物。乾燥及濃縮氯仿層以得到 2.9 克呈棕色固體之所要產物。質譜： M^+ 215。

參考實施例 499,10-二氫-4H-噻吩并[2,3-c][1]苯并吡啶

將 2.0 克 9,10-二氫-4H-噻吩并[2,3-c]苯并吡啶-10-酮和氫化鋁鋰 (500 毫克) 於四氫呋喃之攪拌液回流 4 小時。於終點，以冰凍水小心地淬熄該反應混合物及以氯仿萃取。以水好好洗滌該有機層及經無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾及濃縮。該產物藉由矽凝膠管柱層析以 30% 乙酸乙酯：己烷溶離以得到 1.2 克所要的呈淡黃色固體之產物。質譜 M^+ 202。

參考實施例 50氫化 2-甲基呋喃-3-巰基

五、發明說明 (65)

將 4.0 克 甲基-2-甲基呋喃-3-羧酸酯，30 毫升 2N NaOH 和 15 毫升 甲醇之混合物回流 1.5 小時。於真空下除去溶劑以得到固體。以二氯甲烷萃取該固體 (丟棄)。將該固體溶解於水中及以 2N 檸檬酸酸化該溶液以得到固體。以水洗滌該固體及乾燥以得到 1.05 克 2-甲基呋喃-3-羧酸之結晶。前述化合物 (0.95 克) 和 3 毫升 氯化硫醯基回流 1 小時。除去該溶劑，加入 甲苯 (20 毫升，三次) 及除去該溶劑以得到呈油狀之產物。

參考實施例 512-[2-(三丁基甲錫烷基)-3-噻吩基]-1,3-二噁茂烷

在氮氣下於室溫將正丁基-鋰 (1.48N，於己烷中，74.3 毫升) 逐滴溶液加至 15.6 克 (0.10 莫耳) 2-(3-噻吩基)-1,3-二噁茂烷於 100 毫升無水乙醚之攪拌溶液中。回流 15 分鐘之後，將反應混合物冷卻至 -78°C 及逐滴加入於 100 毫升中之氯化三-正-丁基錫 (3.18 克，0.105 莫耳)。加入完成之後，將該混合物溫熱至室溫及蒸發溶劑。將 100 毫升己烷加至該油狀殘留物中，及過濾掉所得沉澱物 (LiCl)。蒸發該濾液及於減壓下蒸餾該殘留物，得到 34.16 克 (77%) 所要的產物。

參考實施例 526-胺基吡啶-3-羧酸甲酯

乾燥 甲醇 (400 毫升) 冷卻於冰浴中及將 HCl 氣體吹入該混合物 25 分鐘。將 30 克 6-胺基吡啶-3-羧酸加至 MeOH-HCl 中，然後該混合物於 90°C 攪拌和加熱 2 小時 (所有固體

五、發明說明 (bb)

溶解)。於真空下除去溶劑及將殘留物溶解於100毫升水中。以飽和碳酸氫鈉中和該酸性溶液(固體分離)及冷凍該混合物和過濾以得到30克白色結晶, m.p. 150-154°C。

參考實施例 536-〔(5-氟-2-甲苯甲醯基)胺基〕吡啶-3-羧酸

將6.38克於10毫升二氯甲烷中之氯化5-氟-2-甲苯甲醯基加至4.5克6-胺基-吡啶-3-羧酸甲酯和5.53毫升三乙胺於40毫升二氯甲烷之混合物中。該混合物在氫氣下於室溫攪拌18小時及另外再加入3.4克氯化5-氟-2-甲苯甲醯基。於室溫攪拌3小時之後,過濾該混合物以得到3.0克6-〔〔雙(5-氟-2-甲苯甲醯基)胺基〕吡啶-3-羧酸甲酯。濃縮該濾液至乾及該殘留物與己烷和乙酸乙酯一起研磨以得到另外之9.0克醯化化合物。

12.0克6-〔〔雙(5-氟-2-甲苯甲醯基)胺基〕吡啶-3-羧酸甲酯, 60毫升甲醇-四氫呋喃(1:1)和23毫升5N NaOH之混合物於室溫攪拌16克小時。該混合物於真空下濃縮至乾,以25毫升水稀釋,冷卻及以1N HCl酸化。過濾混合物及以水洗滌該固體以產生6.3克呈白色固體之產物。

如參考實施例53所述,但取代適當之氯化芳醯基、氯化雜芳醯基、氯化環烷醯基、氯化苯乙醯基和相關適當之氯化醯基,製備下列6-〔(芳醯基)胺基〕吡啶-3-羧酸、6-〔(雜-芳醯基)胺基〕吡啶-3-羧酸和相關之6-〔

五、發明說明 (67)

(醃化之) 胺基] 吡啶 -3-羧酸。

參考實施例 54

6- [(3-甲基 -2-噻吩基羰基) 胺基] 吡啶 -3-羧酸

參考實施例 55

6- [(2-甲基 -2-噻吩基羰基) 胺基] 吡啶 -3-羧酸

參考實施例 56

6- [(3-甲基 -2-呋喃基羰基) 胺基] 吡啶 -3-羧酸

參考實施例 57

6- [(2-甲基 -3-呋喃基羰基) 胺基] 吡啶 -3-羧酸

參考實施例 58

6- [(3-氟 -2-甲基苯甲醯基) 胺基] 吡啶 -3-羧酸

參考實施例 59

6- [(2-甲基苯甲醯基) 胺基] 吡啶 -3-羧酸

參考實施例 60

6- [(2-氯苯甲醯基) 胺基] 吡啶 -3-羧酸

參考實施例 61

6- [(2-氟苯甲醯基) 胺基] 吡啶 -3-羧酸

參考實施例 62

6- [(2-氯 -4-氟苯甲醯基) 胺基] 吡啶 -3-羧酸

參考實施例 63

6- [(2,4-二氯苯甲醯基) 胺基] 吡啶 -3-羧酸

參考實施例 64

6- [(4-氯 -2-氟苯甲醯基) 胺基] 吡啶 -3-羧酸

參考實施例 65

五、發明說明 (68)

6-〔(3,4,5-三甲氧基苯甲酰基)胺基〕吡啶-3-羧酸

參考實施例 66

6-〔(2,4-二氟苯甲酰基)胺基〕吡啶-3-羧酸

參考實施例 67

6-〔(2-溴苯甲酰基)胺基〕吡啶-3-羧酸

參考實施例 68

6-〔(2-氯-4-硝基苯甲酰基)胺基〕吡啶-3-羧酸

參考實施例 69

6-〔(四氫呋喃基-2-羧基)胺基〕吡啶-3-羧酸

參考實施例 70

6-〔(四氫噻吩基-2-羧基)胺基〕吡啶-3-羧酸

參考實施例 71

6-〔(環己基羧基)胺基〕吡啶-3-羧酸

參考實施例 72

6-〔(環己-3-烯基羧基)胺基〕吡啶-3-羧酸

參考實施例 73

6-〔(5-氟-2-甲基苯乙基)胺基〕吡啶-3-羧酸

參考實施例 74

6-〔(2-氯苯乙基)胺基〕吡啶-3-羧酸

參考實施例 75

6-〔(環戊基)胺基〕吡啶-3-羧酸

參考實施例 76

6-〔(環己基乙基)胺基〕吡啶-3-羧酸

參考實施例 77

五、發明說明(69)

6-〔(3-甲基-2-噻吩基乙醯基)胺基〕吡啶-3-羧酸

參考實施例 78

6-〔(2-甲基-3-噻吩基乙醯基)胺基〕吡啶-3-羧酸

參考實施例 79

6-〔(3-甲基-2-呋喃基乙醯基)胺基〕吡啶-3-羧酸

參考實施例 80

6-〔(2-甲基-3-呋喃基乙醯基)胺基〕吡啶-3-羧酸

參考實施例 81

6-〔(3-甲基-2-四氫噻吩基乙醯基)胺基〕吡啶-3-羧酸

參考實施例 82

6-〔(2-甲基-3-四氫噻吩基乙醯基)胺基〕吡啶-3-羧酸

參考實施例 83

6-〔(2,5-二氯苯甲醯基)胺基〕吡啶-3-羧酸

參考實施例 84

6-〔(3,5-二氯苯甲醯基)胺基〕吡啶-3-羧酸

參考實施例 85

6-〔(2-甲基-4-氯-苯甲醯基)胺基〕吡啶-3-羧酸

參考實施例 86

6-〔(2,3-二甲苯甲醯基)胺基〕吡啶-3-羧酸

參考實施例 87

6-〔(2-甲氧苯甲醯基)胺基〕吡啶-3-羧酸

參考實施例 88

五、發明說明(70)

✓ 6-^三[(2-~~三~~氟甲氧基) 胺基] 吡啶-3-羧酸

參考實施例 89

6-[(4-氯-2-甲氧基) 胺基] 吡啶-3-羧酸

參考實施例 90

6-[[2-(三氟甲基) 苯甲氧基] 胺基] 吡啶-3-羧酸

參考實施例 91

6-[(2,6-二氯苯甲氧基) 胺基] 吡啶-3-羧酸

參考實施例 92

6-[(2,6-二甲基苯甲氧基) 胺基] 吡啶-3-羧酸

參考實施例 93

6-[(2-甲硫基) 胺基] 吡啶-3-羧酸

參考實施例 94

6-[(4-氯-2-(三氟甲基) 苯甲氧基) 胺基] 吡啶-3-羧酸

參考實施例 95

6-[(2,3-二氯苯甲氧基) 胺基] 吡啶-3-羧酸

參考實施例 96

6-[(4-氯-2-甲氧基) 胺基] 吡啶-3-羧酸

參考實施例 97

6-[(2,3,5-三氯苯甲氧基) 胺基] 吡啶-3-羧酸

參考實施例 98

6-[(5-氯-2-氯苯甲氧基) 胺基] 吡啶-3-羧酸

參考實施例 99

6-[(2-氯-5-(三氟甲基) 苯甲氧基) 胺基] 吡啶-3-

五、發明說明(71)

羧酸參考實施例 100氯化 6-〔(5-氟-2-甲苯甲醯基)胺基〕吡啶-3-羧基

將 6.2 克氯化 6-〔(5-氟-2-甲苯甲醯基)胺基〕吡啶-3-羧酸和 23 毫升氯化硫醯基之混合物回流 1 小時。加入另外之 12 毫升氯化硫醯基及將該混合物回流 0.5 小時。於真空下將該混合物濃縮至乾及將 30 毫升甲苯加至該殘留物中。真空下除去甲苯及重複該序程(加甲苯及除去)以得到 7.7 克粗固體之產物。

如參考實施例 100 所述，製備下列氯化 6-〔(醯基)胺基〕吡啶-3-羧基。

參考實施例 101氯化 6-〔(3-甲基-2-噁吩羧基)胺基〕吡啶-3-羧基參考實施例 102氯化 6-〔(2-甲基-3-噁吩羧基)胺基〕吡啶-3-羧基參考實施例 103氯化 6-〔(3-甲基-2-呋喃羧基)胺基〕吡啶-3-羧基參考實施例 104氯化 6-〔(2-甲基-3-呋喃羧基)胺基〕吡啶-3-羧基參考實施例 105氯化 6-〔(3-氟-2-甲苯甲醯基)胺基〕吡啶-3-羧基參考實施例 106氯化 6-〔(2-甲苯甲醯基)胺基〕吡啶-3-羧基參考實施例 107

五、發明說明(72)

氯化 6- [(2-氯 苯 甲 醯 基) 胺 基] 吡 啶 -3-羧 基 , 白 色 結 晶

參 考 實 施 例 108

氯化 6- [(2-氟 苯 甲 醯 基) 胺 基] 吡 啶 -3-羧 基

參 考 實 施 例 109

氯化 6- [(2-氯 -4-氟 苯 甲 醯 基) 胺 基] 吡 啶 -3-羧 基

參 考 實 施 例 110

氯化 6- [(2,4-二 氯 苯 甲 醯 基) 胺 基] 吡 啶 -3-羧 基

參 考 實 施 例 111

氯化 6- [(4-氯 -2-氟 苯 甲 醯 基) 胺 基] 吡 啶 -3-羧 基

參 考 實 施 例 112

氯化 6- [(3,4,5-三 甲 氧 苯 甲 醯 基) 胺 基] 吡 啶 -3-羧 基

參 考 實 施 例 113

氯化 6- [(2,4-二 氟 苯 甲 醯 基) 胺 基] 吡 啶 -3-羧 基

參 考 實 施 例 114

氯化 6- [(2-溴 苯 甲 醯 基) 胺 基] 吡 啶 -3-羧 基

參 考 實 施 例 115

氯化 6- [(2-氯 -4-硝 基 苯 甲 醯 基) 胺 基] 吡 啶 -3-羧 基

參 考 實 施 例 116

氯化 6- [(四 氫 呋 喃 基 -2-羧 基) 胺 基] 吡 啶 -3-羧 基

參 考 實 施 例 117

氯化 6- [(四 氫 噻 吩 基 -2-羧 基) 胺 基] 吡 啶 -3-羧 基

參 考 實 施 例 118

氯化 6- [(環 己 基 羧 基) 胺 基] 吡 啶 -3-羧 基

五、發明說明(73)

參考實施例 119

氯化 6-〔(環己-3-烯基羧基)胺基〕吡啶-3-羧基

參考實施例 120

氯化 6-〔(2-甲基乙醯基)胺基〕吡啶-3-羧基

參考實施例 121

氯化 6-〔(2-氯苯乙醯基)胺基〕吡啶-3-羧基

參考實施例 122

氯化 6-〔(環戊羧基)胺基〕吡啶-3-羧基

參考實施例 123

氯化 6-〔(環己基乙醯基)胺基〕吡啶-3-羧基

參考實施例 124

氯化 6-〔(3-甲基-2-噁吩乙醯基)胺基〕吡啶-3-羧基

參考實施例 125

氯化 6-〔(2-甲基-3-噁吩乙醯基)胺基〕吡啶-3-羧基

參考實施例 126

氯化 6-〔(3-甲基-2-呋喃基乙醯基)胺基〕吡啶-3-羧基

參考實施例 127

氯化 6-〔(2-甲基-3-呋喃基乙醯基)胺基〕吡啶-3-羧基

參考實施例 128

氯化 6-〔(2-甲基-5-氟苯乙醯基)胺基〕吡啶-3-羧基

參考實施例 129

氯化 6-〔(3-甲基-2-四氫噁吩乙醯基)胺基〕吡啶-3-

五、發明說明(74)

羰基

參考實施例 130

氯化 6-〔(2-甲基-3-四氫嘧吩乙醯基)胺基〕吡啶-3-羰基

參考實施例 131

氯化 6-〔(2,5-二氯苯甲醯基)胺基〕吡啶-3-羰基

參考實施例 132

氯化 6-〔(3,5-二氯苯甲醯基)胺基〕吡啶-3-羰基

參考實施例 133

氯化 6-〔(2-甲基-4-氯苯甲醯基)胺基〕吡啶-3-羰基

參考實施例 134

氯化 6-〔(2,3-二甲苯甲醯基)胺基〕吡啶-3-羰基

參考實施例 135

氯化 6-〔(2-甲氧基苯甲醯基)胺基〕吡啶-3-羰基

參考實施例 136

氯化 6-〔(2-三氟甲氧基苯甲醯基)胺基〕吡啶-3-羰基

參考實施例 137

氯化 6-〔(4-氯-2-甲氧基苯甲醯基)胺基〕吡啶-3-羰基

參考實施例 138

氯化 6-〔(2-(三氟甲基)苯甲醯基)胺基〕吡啶-3-羰基

參考實施例 139

氯化 6-〔(2,6-二氯苯甲醯基)胺基〕吡啶-3-羰基

參考實施例 140

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝
訂

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明(75)

氯化 6- [(2,6-二甲苯甲醯基) 胺基] 吡啶-3-羧基

參考實施例 141

氯化 6- [(2-甲硫苯甲醯基) 胺基] 吡啶-3-羧基

參考實施例 142

氯化 6- [(4-氟-2- (三氟甲基) 苯甲醯基) 胺基] 吡啶-3-羧基

參考實施例 143

氯化 6- [(2,3-二氯苯甲醯基) 胺基] 吡啶-3-羧基

參考實施例 144

氯化 6- [(4-氟-2-甲苯甲醯基) 胺基] 吡啶-3-羧基

參考實施例 145

氯化 6- [(2,3,5-三氯苯甲醯基) 胺基] 吡啶-3-羧基

參考實施例 146

氯化 6- [(5-氟-2-氯苯甲醯基) 胺基] 吡啶-3-羧基

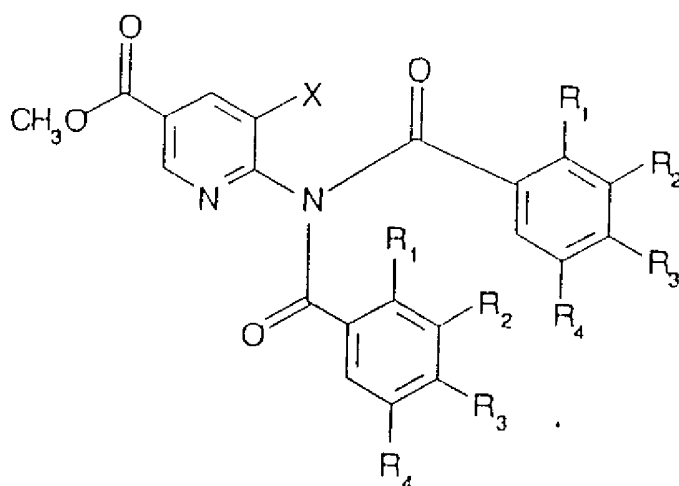
參考實施例 147

氯化 6- [(2-氟-5- (三氟甲基) 苯甲醯基) 胺基] 吡啶-3-羧基

如參考實施例 53 所述，製備下列雙醯化產物 (表 A) 且以矽凝膠層析術純化。然後如參考實施例 53 所述將該等化合物水解成酸 (表 B)。

五、發明說明 (76)

表 A

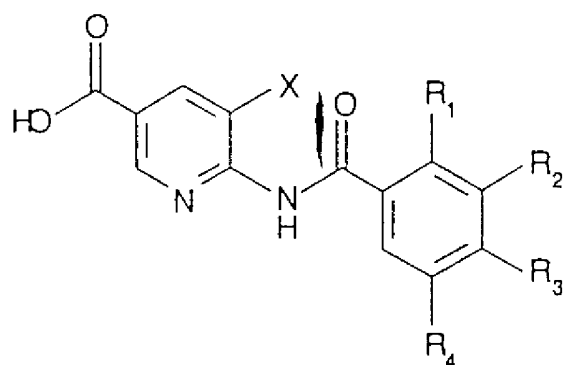


參考例 編號	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	X	M ⁺
148	CH ₃	H	H	H	H	388
149	CH ₃	H	H	F	H	424
150	CH ₃	F	H	H	H	426
151	H	OCH ₃	OCH ₃	OCH ₃	H	540
152	Cl	H	H	H	H	430
153	F	H	F	H	H	396
154	Br	H	H	H	H	520
155	Cl	H	F	H	H	412
156	Ph	H	H	H	H	512
157	Cl	H	H	Br	H	474
158	CH ₃	H	H	F	Br	
159	CH ₃	H	H	H	Br	468

M⁺ 為從 FAB質譜發現之分子離子。

五、發明說明 (77)

表 B



參考例 編號	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	X	M ⁺
160	CH ₃	H	H	H	H	256
161	CH ₃	H	H	F	H	274
162	CH ₃	F	H	H	H	274
163	H	OCH ₃	OCH ₃	OCH ₃	H	332
164	Cl	H	H	H	H	276
165	F	H	F	H	H	278
166	Br	H	H	H	H	322
167	Cl	H	F	H	H	294
168	Ph	H	H	H	H	318
169	Cl	H	H	Br	H	356
170	CH ₃	H	H	F	Cl	
171	CH ₃	H	H	H	Br	336

M⁺ 為從 FAB質譜發現之分子離子。

五、發明說明(78)

參考實施例 1726-胺基-5-溴吡啶-3-羧酸

將於醋酸(20毫升)中之溴(16克, 5毫升, 0.1莫耳)緩慢加至6-胺基-菸酸(13.8克, 0.1莫耳)於冰醋酸(100毫升)之攪拌溶液中。該混合物於室溫攪拌8小時及於減壓下除去醋酸。將黃色固體殘留物溶解於水中及小心地以30% NH_4OH 中和。過濾經分離之固體及以水洗滌以得18克固體; 質譜 $\text{M}^+ = 218$ 。

參考實施例 1736-胺基-5-溴吡啶-3-羧酸甲酯

將6-胺基-5-溴吡啶-3-羧酸(10克, 50毫莫耳)溶解於飽和 HCl 甲醇溶液(100毫升)及回流24小時。於減壓下再除去該溶劑(甲醇)及該殘留物溶解於冷凍之水中。以0.1N NaOH 中和該水溶液及以過濾分離該固體; 以水好好洗滌及空氣乾燥以得10克呈固體之產物: 質譜 231 (M^+)。

參考實施例 1746-[(2-甲苯乙醯基)胺基]吡啶-3-羧酸

將12.2克氯化2-甲苯乙醯基於10毫升二氯甲烷中之溶液加到5.0克的6-胺基吡啶-3-羧酸甲酸, 12.6毫升二異丙基乙胺於40毫升二氯甲烷中之冷凍(0°C)溶液中。該混合物在氫氣下於室溫中攪拌過夜。以200毫升二氯甲烷和50毫升的水稀釋及分離有機層。以各50毫升1M

五、發明說明 (79)

NaHCO_3 ，鹽水洗滌有機層及乾燥 (Na_2SO_4)。該溶液經過水合矽酸鎂的薄墊片過濾和在真空下將濾液濃縮至乾。該殘留物 (9.0克) 層析在矽凝膠管柱以己烷-乙酸乙酯 (3:1) 做為溶離液以得到 8.6克固體。該固體，主要為 6-[[雙(2-甲苄醯基)]胺基]吡啶-3-羧酸甲酯，溶解於 60毫升四氫呋喃-甲醇 (1:1) 中及將 23毫升 5N NaOH 加至該溶液中。該混合物於室溫攪拌過夜及於真空下濃縮該混合物。加入水 (25毫升) 及攪拌該混合物且以 1N HCl 酸化。冷凍混合物及過濾固體且以水洗滌以得到 5.9克灰白色固體。

參考實施例 175氯化 6-[(2-甲苄醯基)胺基]吡啶-3-羧基

將 4.5克 6-[(2-甲苄醯基)胺基]吡啶-3-羧酸和 25毫升氯化硫醯基之混合物回流 1 小時，然後於真空下濃縮至乾。將 20毫升甲苯加入該殘留物中及於真空下除去溶劑。重複加入和除去甲苯及殘留固體在真空乾燥於室溫以得到 5.3克暗棕色固體。

參考實施例 176氯化 [1,1'-聯苯]-2-聯苯羧基

將 5.6克 [1,1'-聯苯]-2-羧酸和 29毫升氯化硫醯基中之混合物於蒸汽浴上加熱 0.5小時及於真空下蒸發揮發性物質。加入甲苯 (40毫升) (二次) 及於真空下除去溶劑以得到 6.8克黃色油狀物。

參考實施例 177

五、發明說明(80)

6-[([1,1'-聯苯]-2-基羰基)胺基]吡啶-3-羧酸甲酯

於氫氣下將於10毫升二氯乙烷中之6.8克氯化[1,1'-聯苯]-2-基羰基加至2.64克6-胺基吡啶-3-羧酸甲酯和5.5毫升二異丙基乙胺於30毫升二氯甲烷之冰凍(0°C)溶液中。該混合物於室溫攪拌2天及以120毫升二氯甲烷和50毫升的水稀釋。分離有機層，以各50毫升1M NaHCO₃和鹽水洗滌及乾燥(Na₂SO₄)。該溶液經過水合矽酸鎂的薄墊片過濾和在真空下將濾液濃縮至得一固體。從乙酸乙酯再結晶以得到6.2克白色結晶，m.p.180-188°C。

參考實施例1786-[([1,1'-聯苯]-2-基羰基)胺基]吡啶-3-羧酸

將18毫升2N NaOH緩慢加至6.0克6-[([1,1'-聯苯]-2-基羰基)胺基]吡啶-3-羧酸甲酯於40毫升甲醇和30毫升四氫呋喃中之冷凍(0°C)混合物中。該混合物於室溫攪拌過夜及以冰醋酸使成pH 5。濃縮該混合物，以1N HCl酸化至pH 2-3及以250毫升乙酸乙酯萃取。以50毫升鹽水洗滌該萃取液，乾燥(Na₂SO₄)及於真空下除去溶劑。該殘留之白色固體與15毫升乙酸乙酯一起研磨以得到3.35克白色結晶，m.p.215-217°C。

參考實施例179氯化6-[([1,1'-聯苯]-2-基羰基)胺基]吡啶-3-羰基

將1.9克6-[([1,1'-聯苯]-2-基羰基)胺基]吡啶-3-羧酸和9毫升氯化硫醯基之混合物回流1小時及然後於

五、發明說明(81)

真空下濃縮至乾。將甲苯(15毫升)(二次)加至該殘留物中及於真空下除去溶劑以得到2.1克淡棕色油狀物。

參考實施例 1806-[(環己基羰基)胺基]吡啶-3-羧酸

於氬氣下將於10毫升二氯甲烷中之9.7毫升氯化環己基羰基加到5.0克的6-胺基吡啶-3-羧酸甲酯和12.6毫升二異丙基乙胺於50毫升二氯甲烷中之冷凍(0°C)溶液中。該混合物於室溫中攪拌過夜及以200毫升二氯甲烷和60毫升的水稀釋。分離有機層，以60毫升鹽水洗滌及乾燥(Na_2SO_4)。該溶液經過水合矽酸鎂的薄墊片過濾和在真空下將濾液濃縮以得到12.8克固體。

冷凍(0°C)於150毫升四氫呋喃-甲醇(1:1)混合物中之上述固體(12.0克)及加入62毫升2N氫氧化鈉。該混合物於室溫攪拌3小時，以10毫升冰醋酸中和及於真空下濃縮。以1N HCl將該混合物(含固體)酸化至pH 1及以250毫升乙酸乙酯萃取和100毫升乙酸乙酯萃取二次。以100毫升鹽水洗滌合併後之萃取液，乾燥(Na_2SO_4)及濃縮至白色固體。與己烷一起研磨以得6.5克呈白色固體之產物。

參考實施例 1812-[(4-乙氧基-氧基丁基)胺基]苯甲酸甲酯

19.2克2-胺基苯甲酸甲酯和9.6克 γ -溴丁酸乙酯之混合物於80-85°C加熱24小時，冷卻至室溫及過濾。以 CH_2Cl_2 洗滌該固體及以1N HCl、 H_2O 、1N NaHCO_3 和

五、發明說明(82)

鹽水洗滌濾液。除去溶劑以得到一油狀物。蒸餾該油狀物及收集沸騰於45-75°C和130-160°C之部份及丟棄。該殘留物為產物(55.4克之油狀物)。

參考實施例182

2-[N-(4-乙氧基-4-氧基丁基)-N-(2-甲基磺醯基)胺基]苯甲酸甲酯

2.65克2-[(4-乙氧基-4-氧基丁基) 胺基] 苯甲酸甲酯, 2.0克氯化2-甲氧苯基磺醯基和吡啶於蒸汽浴上加熱16小時。於真空下濃縮該混合物(除去吡啶)和加入1N HCl。以二氯甲烷萃取該混合物及以1N HCl、H₂O、1M NaHCO₃、鹽水洗滌濾液和乾燥(Na₂SO₄)。將溶液通過水合矽酸鎂之薄墊片過濾及蒸發濾液以得到3.8克固體, 其從乙醇中結晶以得到結晶, m.p.100-102°C。

參考實施例183

1,2-二氫-5-羥基-1-[(4-甲基) 磺醯基] -3H-1-苯并吡庚因-4-羧酸甲酯和乙酯

將0.838克於12毫升四氫呋喃中之2-[N-(4-乙氧基-4-氧基丁基)-N-(2-甲基磺醯基)胺基]苯甲酸甲酯加至冷卻至0°C之0.448克第三丁醇鉀於2毫升四氫呋喃之混合物中。該混物於0°C攪拌4小時(在氬氣下), 注至水中及以2N檸檬酸中和。以二氯甲烷萃取及以水、鹽水洗滌及乾燥(MgSO₄)。該萃取液經過水合矽酸鎂之薄墊片過濾及將濾液濃縮至乾以得到0.59克產物(甲酯和乙酯之混合物)。

五、發明說明(83)

參考實施例 184

1,2,3,4-四氫-1-[(2-甲基基)磺醯基]-5H-苯并吡
庚因-5-酮

將 30 克 1,2-二氫-5-羥基-1-[(4-甲基基)磺醯基]-3H-1-苯并吡庚因-4-羧酸甲酯和乙酯之混合物的樣品於 171 毫升濃鹽酸和 171 毫升冰醋酸之混合物中回流 24 小時。加入另外之 170 毫升濃鹽酸及將混合物回流 24 小時。於真空下將該混合濃縮至幾乎乾，以水稀釋及以飽和 NaHCO_3 使溶液成 pH 8。以二氯甲烷萃取及以 H_2O 、鹽水洗滌該溶液及乾燥 (Na_2SO_4)。將溶液通過水合矽酸鎂薄墊片過濾及蒸發濾液以得到 12.0 克棕色油狀物。

參考實施例 185

4-[(2-二甲胺基)亞甲基]-1,2,3,4-四氫-1-[(2-
甲基基)磺醯基]-5H-1-苯并吡庚因-5-酮

將 1.89 克 1,2,3,4-四氫-1-[(2-甲基基)磺醯基]-5H-1-苯并吡庚因-5-酮和 2.47 毫升第三-丁氧基-雙(二甲胺基)甲烷(Bredericks試劑)於 10 毫升二氯甲烷中之混合物於氫氣下在蒸汽浴上回流 16 小時。該混合物於真空下濃縮至乾及將殘留物溶解於 CH_2Cl_2 中。將溶液通過水合矽酸鎂薄墊片過濾及以於 CH_2Cl_2 中之 5% 乙酸乙酯洗滌該墊片。將濾液濃縮至乾及該殘留物 (1.96 克) 從 CH_2Cl_2 -己烷結晶以得到 0.85 克結晶, m.p. 180-185 $^{\circ}\text{C}$ 。從母液回收第二次收成之結晶 (0.85 克) 及從以乙酸乙酯洗滌水合矽酸鎂之墊片中回收另外之 0.30 克。

五、發明說明(84)

參考實施例 186

1,4,5,6-四氫-6-[(2-甲基)磺醯基]吡啶并[4,3-d][1]苯并吡庚因

1.55克 4-[(2-二甲胺基)亞甲基]-1,2,3,4-四氫-1-[(2-甲基)磺醯基]-5H-1-苯并吡庚因-5-酮，0.25毫升肼和 60 毫升乙醇之混合物於氫氣下在蒸汽浴上回流 2 小時。於室溫靜置過夜之後，於真空下除去溶劑。將殘留物溶解於 CH_2Cl_2 中及以水、鹽水洗滌該溶液及乾燥 (Na_2SO_4)。將溶液通過水合矽酸鎂薄墊片過濾及蒸發濾液以得到 1.4 克結晶，m.p. 76-79°C。

以 18.29 克 4-[(2-二甲胺基)亞甲基]-1,2,3,4-四氫-1-[(2-甲基)磺醯基]-5H-1-苯并吡庚因-5-酮之大量反應時，於 CH_2Cl_2 中之產物通過水合矽酸鎂薄墊片過濾及以乙酸乙酯洗滌該濾器墊。濃縮該濾液以得到 16.5 克產物（以薄層層析分析（矽凝膠）以己烷-乙酸乙酯（1:1）溶離為一點）。

參考實施例 187

1,4,5,6-四氫吡啶并[4,3-d][1]苯并吡庚因

將 1.0 克 1,4,5,6-四氫-6-[(2-甲基)磺醯基]吡啶并[4,3-d][1]苯并吡庚因於 60 毫升之 40% (v/v) H_2SO_4 在冰醋酸中之混合物於 60°C 加熱 12 小時或直到甲基磺基除去。將該混合物注至 100 毫升冰和水中並冷卻。逐部份加入固體 NaOH （溫度保持於 30°C 以下）並有效攪拌及使 pH 至 8。以乙酸乙酯萃取及乾燥 (Na_2SO_4) 該萃取液

五、發明說明(25)

且除去溶劑以得到一固體。

參考實施例 188

10,11-二氫苯并[b,f][1,4]氧吡庚因

將 10.0 克二苯并[b,f][1,4]氧吡庚因-10(11H)-酮逐部份加至 7.35 克氫化鋁鋰於 100 毫升四氫呋喃之漿液中。加入另外之 100 毫四氫呋喃及該混合物回流 6 小時且然後於室溫攪拌過夜。將 7.5 毫升水、7.5 毫升 15% NaOH 和三個 7.5 毫升部份之 H₂O 加至該冷凍之混合物中。過濾混合物及以四氫呋喃和二氯甲烷洗滌該濾餅。於真空下濃縮該濾液至乾以得到 10.1 克固體。該固體溶體於二氯甲烷中及該溶液經水合矽酸鎂之薄墊片過濾。以二氯甲烷洗滌該濾餅及將該濾液濃縮至乾以得到 8.9 克固體。從二氯甲烷-己烷再結晶以得到 7.5 克結晶，m.p. 69-71°C。

參考實施例 189

吡啶并[2,3-b][1,4]苯并氧吡庚因-6(5H)-酮

將 21.4 克柳酸苯酯，25.71 克 3-胺基-2-氯吡啶和 200 毫升 1,2,4-三氯苯之混合物於氫氣下回流 1 小時及同時蒸餾掉所產生之酚和 HCl (從回流混合物中) 及收集於 1N NaOH 溶液中。將該熱混合物注入至 200 毫升乙醇中及以過濾收集沉澱固體。以乙醇洗滌該固體及乾燥。從甲醇-DMF (6:1) 再結晶產生 6.0 克產物，m.p. 268-270°C。

參考實施例 190

5,6-二氫吡啶并[2,3-b][1,4]苯并氧吡庚因

五、發明說明(8b)

將 2.8 克吡啶并[2,3-b][1,4]苯并氧吡庚因-6(5H)-酮，10 毫升四氫呋喃和 3 毫升 10 莫耳硼烷-甲硫醚於四氫呋喃之混合物於室溫下攪拌過夜及然後回流 3 小時。在氫氣下將 5 毫升之甲醇逐滴加入該混合物中。於真空下除去溶劑及加入甲醇。於真空下除去溶劑及將 12 毫升之 2N NaOH 加至該殘留物中。及該混合物回流 2 小時及以乙酸乙酯萃取。該萃取液以 2N 檸檬酸、H₂O、食鹽水洗滌及乾燥(Na₂SO₄)。經水合矽酸鎂之薄墊片過濾溶液且將該濾液於真空下濃縮至乾。該殘留物層析於矽凝膠(32 克)之管柱(2"×18")上並以己烷-乙酸乙酯(1:1)作為溶劑以得到 0.75 克結晶，m.p. 172-174°C。

參考實施例 191N-(2-羥苯基)-2-氯-3-吡啶羧醯胺

如 J. Med. Chem., 37, 519 (1994) 所述，將 1.09 克 2-胺基酚於 15 毫升四氫呋喃中之溶液逐滴加至 2.1 克三乙胺和 2.33 克氯化 2-氯吡啶-3-羧基於 10 毫升四氫呋喃之混合物中。該混合物於氫氣下在室溫攪拌 1 小時及然後回流 1 小時。於真空中除去溶劑及殘留物與水一起研磨：過濾掉固體及以水洗滌以得到 1.02 克固體。從 2-丙醇再結晶得到結晶，m.p. 145-146°C。

參考實施例 192吡啶并[2,3-b][1,5]苯并氧吡庚因-5(6H)-酮

將 13.0 克 N-(2-羥苯基)-2-氯-3-吡啶羧醯胺和 2.82 克甲醇鈉於 100 毫升 N,N-二甲基甲醯胺中之混合物於氫

五、發明說明(87)

氣下回流3小時。加入甲醇鈉(0.50克)及該混合物回流2小時且於室溫下攪拌2天。於高真空下除去溶劑及將紅棕色殘留物與冷甲醇一起研磨。過濾混合物及以冷凍甲醇洗滌該固體以得到5.0克白色固體, m.p. 250-253°C。

參考實施例 1935,6-二氫吡啶并[2,3-b][1,5]苯并氧吡庚因

將1.65克吡啶并[2,3-b][1,5]苯并氧吡庚因-5(6H)-酮逐部份加至0.886克氫化鋁鋰於20毫升四氫呋喃之攪拌漿液中。以30毫四氫呋喃稀釋該混合物及於氫氣下回流18小時。將1毫升水、1毫升15% NaOH和三個1毫升部份之H₂O加至該混合物中及過濾混合物。以二氯甲烷萃取該固體及該溶液通過水合矽酸鎂之薄墊片。將該濾液濃縮至乾以得到結晶, m.p. 125-129°C。

參考實施例 1949,10-4H-噻吩并[2,3-b][1]苯并氧吡庚因

將20毫升之正丁基鋰於己烷中的2.5莫耳溶液加至冷卻至-78°C之9.0克4,5-二氫-4,4-二甲基-2-(2-噻吩基)噁唑於200毫升四氫呋喃之溶液中。該混合物於-78°C攪拌15分鐘及於0°C攪拌30分鐘。將6.0克2-甲基苯并氧吡庚因-4-酮加至該攪拌溶液中。該混合物於室溫攪拌16小時, 以冰凍之水淬熄及以氯仿萃取。該萃取液濃縮至乾及加入100毫升40% H₂SO₄。將該混合物回流4小時, 冷卻至室溫及過濾以得到9,10-二氫-4,10-二氫基-4H-噻吩并[2,3-c][1]苯并吡庚因。該固體以水洗滌以

五、發明說明(88)

得到 2.5 克結晶。將該固體溶解於 100 毫升乾燥四氫呋喃中及加入 1.0 克氫化鋁鋰。該混合物回流 16 小時，冷凍及逐滴加入冰冷卻之水。以水稀釋之後混合物以氯仿-甲醇(3:1)萃取及乾燥(MgSO₄)萃取液。除去溶劑及該殘留物經矽凝膠層析以乙酸乙酯-己烷(1:1)作為溶劑以得到 1.8 克固體；質譜(CI)202 (M⁺H)。

參考實施例 195

4-[([1,1'-聯苯]-2-羧基)胺基]-3-甲氧苯甲酸甲酯

將 10.0 克氯化[1,1'-聯苯]-2-羧酸於 75 毫升二氯甲烷中和 12.52 克草醯氯之混合物於室溫攪拌 15 小時。於真空下蒸發揮發性物質以得到 11.06 克之油狀物。藉由於室溫攪拌 18 小時將於 25 毫升二氯甲烷中之 2.16 克部份之上述油狀物與 1.81 克 4-胺基-3-甲氧苯甲酸甲酯和 1.30 克 N,N-二異丙基乙胺反應。以水、NaHCO₃ 飽和水溶液洗滌該反應混合物及乾燥(Na₂SO₄)有機層。將有機層通過水合矽酸鎂及將己烷加至該濾液中以得到 3.20 克呈結晶固體之所要的產物，m.p. 115-117°C。

參考實施例 196

4-[([1,1'-聯苯]-2-羧基)胺基]-2-氯苯甲酸甲酯

將 2.37 克氯化[1,1'-聯苯]-2-羧基於 10 毫升二氯甲烷中之溶液逐滴加至 1.84 克 4-胺基-2-氯苯甲酸甲酯和 1.49 克 N,N-二異丙基乙胺於 50 毫升二氯甲烷之冰凍溶液

五、發明說明(89)

中。該反應混合物於室溫攪拌18小時及以水、 NaHCO_3 飽和水溶液洗滌及乾燥(Na_2SO_4)有機層。將有機層通過水合矽酸鎂之墊片及於沸騰下加入己烷以得到1.1克結晶固體之所要的產物，m.p. 132-134°C。M⁺ H=365。

參考實施例1974-〔〔〔1,1'-聯苯〕-2-羧基〕-2-氯胺基〕苯甲酸

將3.0克4-〔〔〔1,1'-聯苯〕羧基〕胺基〕-2-氯苯甲酸甲酯於75毫升絕對乙醇和2.0毫升10N氫氧化鈉之混合物於蒸汽浴上加熱3小時。將水加至所得溶液中，其以二氯甲烷萃取。以乙酸酸化水相及收集所得固體及乾燥於真空80°C以得到0.1克呈結晶固體之所要的產物，m.p. 217-219°C。

參考實施例198氯化〔4-〔〔〔1,1'-聯苯〕-2-羧基〕胺基〕-3-甲氧基〕苯甲醯基

在氫氣下將2.69克4-〔〔〔1,1'-聯苯〕-2-羧基〕胺基〕-3-甲氧基苯甲酸於5毫升氯化硫醯基中之溶液於蒸汽浴上加熱1小時。於真空下蒸發揮發性物質以得到一殘留物，其與己烷一起攪拌以得到2.58克結晶固體，m.p. 121-123°C。M⁺ H=361。

參考實施例1994-〔〔〔1,1'-聯苯〕-2-羧基〕胺基〕苯甲酸甲酯

將10.0克氯化〔〔〔1,1'-聯苯〕-2-羧基〕胺基〕-3-甲氧基苯甲酸於75毫升二氯甲烷和12.52克草醯氯之混合物於室溫攪拌18小時。於真

五、發明說明(90)

空下蒸發揮發性物質以得到11.66克之油狀物。於0℃將於25毫升二氯甲烷中之7.5克部份之上述油狀物逐滴加至4.53克-4-胺基苯甲酸甲酯和4.3克N,N-二異丙基乙胺於100毫升二氯甲烷之溶液中。該反應混合物於室溫攪拌18小時及以水、NaHCO₃飽和水溶液洗滌及乾燥(Na₂SO₄)有機層。將有機層通過水合矽酸鎂及於沸騰下加入己烷以得到8.38克呈結晶固體之所要的產物，m.p. 163-165℃。

參考實施例2004-[([1,1'-聯苯]-2-巰基)胺基]苯甲酸

將3.15克4-[([1,1'-聯苯]-2-巰基)胺基]苯甲酸甲酯之樣品於100毫升乙醇和2.5毫升10N氫氧化鈉中回流8小時。經冷卻之反應混合物以乙酸酸化及收集呈固體之所要的產物以得到2.9克呈固體之所要的產物，m.p. 246-249℃。M⁺ = 318。

參考實施例201氯化4-[([1,1'-聯苯]-2-巰基)胺基]苯甲醯基

將1.39克4-[([1,1'-聯苯]-2-巰基)胺基]苯甲酸於2.0毫升氯化硫醯基中之混合物於蒸汽浴上加熱1小時。加入冷凍己烷及收集固體且乾燥以得到1.34克所要的產物，m.p. 118-120℃。

參考實施例202氯化2-(苯甲基)苯甲醯基

將5.0克2-(苯甲基)苯甲酸於5.0毫升氯化硫醯基中之混合物於蒸汽浴上加熱1小時。於真空中蒸發揮發性

五、發明說明(91)

物質以得到 5.74 克呈油狀物之所要的產物。 $M^+ = 227$ 呈甲酯。

參考實施例 2034-[[2-(苯甲基)苯甲醯基]胺基]苯甲酸甲酯

將 5.54 克氮化 2-(苯甲基)苯甲醯基加至 3.03 克 4-胺基苯甲酸甲酯和 3.12 克 N,N-二異丙基乙胺於 75 毫升二氯甲烷中及該反應混合物於室溫攪拌 18 小時。該反應混合物以水、 NaHCO_3 飽和水溶液洗滌及乾燥(Na_2SO_4)有機層。將有機層通過水合矽酸鎂二次及將於沸騰下之己烷加至濾液中以得到 5.04 克呈結晶固體之所要的產物， $m.p. 138-139^\circ\text{C}$ 。

參考實施例 2044-[[2-(苯甲基)苯甲醯基]胺基]苯甲酸鈉

將於 100 毫升絕對乙醇中之 4.90 克 4-[[2-(苯甲基)苯甲醯基]胺基]苯甲酸甲酯和 3.50 毫升 10N 氫氧化鈉之混合物於蒸汽浴上加熱 3 小時。過濾水相及收集所得固體及乾燥以得到 4.25 克所要的產物， $m.p. 340-346^\circ\text{C}$ 。

參考實施例 2054-[[2-(苯甲基)苯甲醯基]胺基]苯甲酸

將於 4.0 克 [[2-(苯甲基)苯甲醯基]胺基]甲酸鈉之混合物懸浮於水中及以乙酸調整 pH 至 5。以過濾收集該固體及於 80°C 真空下乾燥以得到 3.75 克所要的產物， $m.p. 246-247^\circ\text{C}$ 。 $M^+ = 332$ 。

五、發明說明(92)

參考實施例 206氯化 4- [[2- (苯 甲 基) 苯 甲 醯 基] 胺 基] 苯 甲 醯

將 2.0 克 4- [[2- (苯 甲 基) 苯 甲 醯 基] 胺 基] 苯 甲 酸 於 2.0 毫 升 氯 化 硫 醯 基 中 之 混 合 物 於 蒸 汽 浴 上 加 熱 1 小 時。於 真 空 中 蒸 發 揮 發 性 物 質 以 得 到 1.53 克 呈 油 狀 物 之 所 要 的 產 物。 $M^+ = 346$ 呈 甲 酯。

參考實施例 2074- [[(2- 苯 甲 基) 苯 甲 醯 基] 胺 基] -2- 氯 苯 甲 酸 甲 酯

將 5.0 克 2- (苯 甲 基) 苯 甲 酸 於 5.0 毫 升 氯 化 硫 醯 基 中 之 混 合 物 於 蒸 汽 浴 上 加 熱 1 小 時。於 真 空 中 蒸 發 揮 發 性 物 質 以 得 到 5.70 克 呈 油 狀 物。將 於 25 毫 升 二 氯 甲 烷 中 之 2.85 克 部 份 上 述 油 狀 物 加 至 50 毫 升 含 1.85 克 4- 胺 基 -2- 氯 苯 甲 酸 甲 酯 和 1.65 克 N,N-二 異 丙 基 乙 胺 之 二 氯 甲 烷 中 且 於 室 溫 攪 拌 18 小 時。該 反 應 混 合 物 以 水、 NaHCO_3 飽 和 水 溶 液 洗 滌 及 乾 燥 (Na_2SO_4) 有 機 層。將 有 機 層 通 過 水 合 矽 酸 鎂 二 次 及 將 於 沸 騰 下 之 己 烷 加 至 濾 液 中 以 得 到 2.96 克 結 晶 固 體 之 所 要 的 產 物, $m.p. 133-135^\circ\text{C}$ 。 $M^+ = 380$ 。

參考實施例 2084- [[(2- 苯 甲 基) 苯 甲 醯 基] 胺 基] -3- 甲 氧 苯 甲 酸 甲 酯

將 2.85 克 氯 化 2- (苯 甲 基) 苯 甲 醯 基 於 25 毫 升 二 氯 甲 烷 中 之 溶 液 逐 滴 加 至 1.84 克 4- 胺 基 -3- 甲 氧 苯 甲 酸 甲 酯 和 1.61 克 N,N-二 異 丙 基 乙 胺 於 50 毫 升 二 氯 甲 烷 之 冰 凍 溶

五、發明說明(93)

液中。該反應混合物於室溫攪拌18小時及以水、 NaHCO_3 飽和水溶液洗滌及乾燥有機層(Na_2SO_4)。將有機層通過水合矽酸鎂之墊片及於沸點加入己烷以得到2.2克之呈結晶固體之所要產物， $\text{m.p. } 129-131^\circ\text{C}$ 。 $\text{M}^+ = 376$ 。

參考實施例 2092-氯-4-[[(2-苯甲基) 苯甲醯基] 胺基] 苯甲酸

將於75毫升絕對乙醇中之2.8克2-氯-4-[[(2-苯甲基) 苯甲醯基] 胺基] 甲酸甲酯和1.84毫升10N氫氧化鈉之混合物於蒸汽浴上加熱3小時。加入水以得到一溶液，其以二氯甲烷萃取。水相以乙酸酸化及收集所得固體且於 80°C 真空下乾燥以得到2.6克呈結晶固體之所要的產物， $\text{m.p. } 184-187^\circ\text{C}$ 。 $\text{M}^+ \text{H} = 366$ 。

參考實施例 2103-甲氧基-4-[[(2-苯甲基) 苯甲醯基] 胺基] 苯甲酸

將於75毫升絕對乙醇中之2.05克4-[[(2-苯甲基) 苯甲醯基] 胺基] -3-甲氧基苯甲酸甲酯和1.4毫升10N氫氧化鈉之混合物於蒸汽浴上加熱3小時。加入水以得到一溶液，其以二氯甲烷萃取。水相以乙酸酸化及收集所得固體且於 80°C 真空下乾燥以得到1.87克呈結晶固體之所要的產物， $\text{m.p. } 176-178^\circ\text{C}$ 。 $\text{M}^+ \text{H} = 362$ 。

參考實施例 211氯化3-甲氧基-4-[[(2-苯甲基) 苯甲醯基] 胺基] 苯甲醯基

在氫氣下將1.71克3-甲氧基-4-[[(2-苯甲基) 苯

五、發明說明(94)

甲醯基〕胺基〕苯甲酸於2.0毫升氯化硫醯基中之混合物於蒸汽浴上加熱1小時及加入己烷。收集所得固體及乾燥以得到1.71克呈結晶固體之所要的產物，m.p.130-135°C。M⁺ = 376如甲酯。

參考實施例212氯化〔4'-(三氟甲基)〔1,1'-聯苯〕-2-羧基

在氬氣下將5.0克4'-(三氟甲基)〔1,1'-聯苯〕-2-羧基甲酸於5.0毫升氯化硫醯基中之混合物於蒸汽浴上加熱1小時及加入己烷。收集所得固體及乾燥以得到5.36克呈無色油狀物之所要的產物。M⁺ = 280呈甲酯。

參考實施例2134-〔〔4'-(三氟甲基)〔1,1'-聯苯〕-2-羧基〕胺基〕苯甲酸甲酯

將3.13克氯化〔4'-(三氟甲基)〔1,1'-聯苯〕-2-羧基於25毫升二氯甲烷中之溶液逐滴加至1.84克4-胺苯甲酸甲酯和1.43克N,N-二異丙基乙胺於50毫升二氯甲烷之冰凍溶液中。該反應混合物於室溫攪拌18小時及以水，NaHCO₃飽和水溶液洗滌及乾燥(Na₂SO₄)有機層。將有機層通過水合矽酸鎂之墊片及於沸騰加入己烷以得到3.36克呈結晶固體之所要的產物，m.p.164-165°C。M⁺ = 396。

參考實施例214氯化3-甲氧基-4-〔〔4'-(三氟甲基)〔1,1'-聯苯〕-2-羧基〕胺基〕苯甲醯基

五、發明說明(95)

將 2.0 克 3-甲氧基-4-〔〔4'-(三氟甲基)[1,1'-聯苯]-2-羰基〕胺基〕苯甲酸於 20 毫升氯化硫醯基中之混合物於蒸汽浴上加熱 1 小時及加入己烷。收集所得固體及乾燥以得到 1.92 克結晶固體之所要的產物，m.p. 136-138°C。

參考實施例 215

3-甲氧基-4-〔〔4'-(三氟甲基)[1,1'-聯苯]-2-羰基〕胺基〕苯甲酸

將 3.78 克 3-甲氧基-4-〔〔4'-(三氟甲基)[1,1'-聯苯]-2-羰基〕胺基〕苯甲酸甲酯於 75 毫升絕對乙醇和 2.20 毫升 10N 氫氧化鈉之混合物於蒸汽浴上加熱 3 小時。將水加至所得溶液中，其以二氯甲烷萃取。以乙酸酸化水相及收集所得固體及於真空 80°C 乾燥以得到 3.49 克結晶固體之所要的產物，m.p. 213-215°C

參考實施例 216

3-甲氧基-4-〔〔4'-(三氟甲基)[1,1'-聯苯]-2-羰基〕胺基〕苯甲酸甲酯

將 3.56 克氯化〔4'-(三氟甲基)[1,1'-聯苯]-2-羰基 25 毫升二氯甲烷中之溶液逐滴加至 1.81 克 4-胺基-3-甲氧基苯甲酸甲酯和 1.62 克 N,N-二異丙基乙胺於 50 毫升二氯甲烷之冰凍溶液中。該反應混合物於室溫攪拌 18 小時及以水、NaHCO₃ 飽和水溶液洗滌及乾燥 (Na₂SO₄) 有機層。將有機層通過水合矽酸鎂之墊片及於沸騰加入己烷以得到 3.9 克呈結晶固體之所要的產物，m.p. 112-113

五、發明說明(9b)

°C。

參考實施例 217

氯化 2-氯-4- [([4'- (三氟甲基) [1,1'-聯苯]-2-羰基] 胺基] 苯甲醯基

將 1.39 克 2-氯-4- [([4'- (三氟甲基) [1,1'-聯苯]-2-羰基] 胺基] 苯甲酸於 2.0 毫升氯化硫醯基中之混合物於蒸汽浴上加熱 1 小時。於真空下將該反應混合物濃縮至殘留物。將冷己烷加至該殘留物中及收集固體且乾燥以得到 1.39 克所要的產物。

參考實施例 218

2-氯-4- [([4'- (三氟甲基) [1,1'-聯苯]-2-羰基] 胺基] 苯甲酸

將 3.83 克 2-氯-4- [([4'- (三氟甲基) [1,1'-聯苯]-2-羰基] 胺基] 苯甲酸甲酯於 75 毫升絕對乙醇和 2.20 毫升 10N 氫氧化鈉之混合物於蒸汽浴上加熱 3 小時。加入水以獲得一溶液，其以二氯甲烷萃取。以乙酸酸化水相及收集所得固體及乾燥於真空 80°C 以得到 3.42 克呈結晶固體之所要的產物，m.p. 187-189°C。

參考實施例 219

2-氯-4- [([4'- (三氟甲基) [1,1'-聯苯]-2-羰基] 胺基] 苯甲酸甲酯

將 3.56 克氯化 [4'- (三氟甲基) [1,1'-聯苯]-2-羰基於 10 毫升二氯甲烷中之溶液逐滴加至 1.86 克 2-氯-4-胺苯甲酸甲酯和 1.6 克 N,N-二異丙基乙胺於 50 毫升二氯

五、發明說明(97)

甲烷之冰凍溶液中。該反應混合物於室溫攪拌18小時及以水、 NaHCO_3 飽和水溶液洗滌及乾燥(Na_2SO_4)有機層。將有機層通過水合矽酸鎂(3X)之墊片及加入己烷以於沸騰下過濾以得到4.0克呈結晶固體之所要的產物， $\text{m.p. } 130-132^\circ\text{C}$ 。

參考實施例 220

4-[([4'-(三氟甲基)[1,1'-聯苯]-2-羰基]胺基)苯甲酸

將3.0克4-[([4'-(三氟甲基)[1,1'-聯苯]-2-羰基]胺基)苯甲酸甲酯於75毫升絕對乙醇和2.0毫升10N氫氧化鈉之混合物於蒸汽浴上加熱3小時。加入水以獲得一溶液，其以二氯甲烷萃取。以乙酸酸化水相及收集所得固體及乾燥於真空 80°C 以得到2.93克呈結晶固體之所要的產物， $\text{m.p. } 243-245^\circ\text{C}$ 。 $\text{M}^+ = 385$ 。

參考實施例 221

6-[([3-(2-甲吡啶基)羰基]胺基)吡啶-3-羧酸甲酯

將6.4克氯化2-甲吡啶基-3-羰基於25毫升二氯乙烷中之溶液逐滴加至3克6-胺基吡啶-3-羧酸甲酯和4毫升N,N-二異丙基乙胺於100毫升二氯甲烷之攪拌溶液中。該反應混合物於室溫攪拌2小時及以水淬熄。以水洗滌有機層，乾燥(MgSO_4)，過濾及於真空中蒸發至殘留物，其係與乙醚一起攪拌及收集該所得固體且空氣乾燥以得6.8克所要之產物。 $\text{M}^+ = 390$ 。

五、發明說明(99)

參考實施例 2226-[[3-(2-甲吡啶基) 羰基] 胺基] 吡啶-3-羧酸

將 20 毫升 5N NaOH 加至 6.5 克 6-[[3-(2-甲吡啶基) 羰基] 胺基] 吡啶-3-羧酸甲酯於 100 毫升之 1:1 四氫呋喃：甲醇之溶液中。將該反應混合物攪拌過夜及於真空中濃縮至殘留物。將該殘留物溶解於水中及以乙酸中和。過濾經分離之無色固體及空氣乾燥以得 3.0 克所要之產物 $M^+ = 257$ 。

參考實施例 2236-[([1,1'-聯苯] -2-羰基) 胺基] 吡啶-3-羧酸甲酯

於室溫中將 3 毫升 N,N-二異丙基乙胺加至 1.5 克 6-胺基吡啶-3-羧酸甲酯於 100 毫升二氯甲烷之溶液中。將 2.5 克氯化 [1,1'-聯苯] -2-羰基緩慢加至該攪拌反應混合物中。該反應混合物於室溫攪拌 4 小時，然後以水淬熄。以水好好洗滌有機層及經無水 $HgSO_4$ 乾燥，過濾及於真空中蒸發至固體殘留物。該殘留物與乙醚一起攪拌，過濾及乾燥以得 3.0 克所要之產物 $M^+ = 332$ 。

參考實施例 2246-[([1,1'-聯苯] -2-羰基) 胺基] 吡啶-3-羧酸

將 10 毫升 5N 氫氧化鈉加至 2.5 克 6-[([1,1'-聯苯] -2-羰基) 胺基] 吡啶-3-羧酸甲酯於 50 毫升之 1:1 四氫呋喃：甲醇之攪拌溶液中且該混合物於室溫攪拌 16 小時。於真空中濃縮該反應混合物至殘留物，其係溶解於水

五、發明說明(100)

中及以乙酸中和。過濾經分離之無色固體及空氣乾燥以得2.0克所要之產物 $M^+ = 318$ 。

參考實施例 2252-(2-吡啶基)苯甲酸甲酯

將12克2-(碘甲基)苯甲酸甲酯，20克正丁基錫烷和2克肆(三苯基磷酸)鈹(0)之混合物於脫氣甲苯中回流48小時。於真空下濃縮該反應混合物以得一殘留物，其以管柱層析於矽凝膠以1:1乙酸乙酯：己烷溶離純化以得到5.5克呈油狀物之所要產物。 $M^+ = 213$ 。

參考實施例 2262-(2-吡啶基)苯甲酸

將3.0克2-(2-吡啶基)苯甲酸甲酯和於50毫升之9:1甲醇：水中之600毫克氫氧化鈉之混合物回流4小時。於真空下濃縮該反應混合物及殘留物溶解於50毫升冷水中。該溶液以冰醋酸中和及過濾所得產物，以水洗滌，及乾燥以得到2.5克之所要產物。 $M+1=200$ 。

實施例 1

N-[5-(二苯并[b,f][1,4]氫吡啶因-10-(11H)-基羰基)-2-吡啶基]-5-氟-2-甲苯甲醯胺

將1.17克氯化6-[(5-氟-2-甲苯甲醯基)胺基]-吡啶-3-羰基加到0.39克的10,11-二氫二苯并[b,f][1,4]-氫吡啶因，1.1毫升三乙胺在5毫升二氯甲烷中之攪拌溶液中。該混合物在氫氣下於室溫中攪拌16小時，以50毫升二氯甲烷和20毫升的水稀釋。分離有機層，以各20

五、發明說明(100)

毫升 1M NaHCO_3 ，鹽水洗滌及乾燥(Na_2SO_4)。該溶液經過水合矽酸鎂的薄墊片過濾和在真空下將濾液濃縮至乾。殘餘物層析在矽凝膠上以乙酸乙酯-己烷(1:1)做為溶劑以得到固體。從乙酸乙酯的結晶產生 0.335 克白色結晶，m.p. 180-186°C。

實施例 2

N-5-(9,10-二氫-4H-噻吩并[2,3-c][1]苯并吡啶因-9-基) 羰基]-2-吡啶基]-5-氟-2-甲苯甲醯胺

如實施例 1 所述，9,10-二氫-4H-噻吩并[2,3-c][1]苯并吡啶因於二氯甲烷中，在三乙胺存在下與氯化 6-[(5-氟-2-甲苯甲醯基) 胺基]吡啶基-3-羰基反應以產生呈非結晶黃色固體之產物。

實施例 3

N-[5-(4,10-二氫-5H-噻吩并[3,2-c][1]苯并吡啶因-5-基羰基)-2-吡啶基]-5-氟-2-甲苯甲醯胺

如實施例 1 所述，4,10-二氫-5H-噻吩并[2,3-c][1]苯并吡啶因和三乙胺於二氯甲烷中與氯化 6-[(5-氟-2-甲苯甲醯基) 胺基]-2-吡啶基-3-羰基反應以產生呈固體之產物。

實施例 4

N-[5-(吡啶基[2,3-b][1,4]苯并氧吡啶因-5(6H)-基羰基)-2-吡啶基]-5-氟-2-甲苯甲醯胺

如實施例 1 所述，5,6-二氫-吡啶并[2,3-b][1,4]苯并氧吡啶因於二氯甲烷中，在三乙胺存在下與氯化 6-[(5-氟-2-甲苯甲醯基) 胺基]吡啶基-3-羰基反應以產生呈固體之產物。

五、發明說明(101)

(5-氟-2-甲苯甲醯基)胺基]-2-吡啶基-3-羰基反應以產生呈白色結晶之產物。

實施例 5

N-[5-(吡啶基[2,3-b][1,5]苯并氧吡庚因-6(6H)-基羰基)-2-吡啶基]-5-氟-2-甲苯甲醯胺

如實施例 1 所述，5,6-二氫-吡啶并[2,3-b][1,5]苯并氧吡庚因，在三乙胺存在下與 6-[(5-氟-2-甲苯甲醯基)胺基]二氯甲烷反應以產生非結晶固體之產物。

實施例 6

N-[5-(6,11-二氫-5H-二苯并[b,e]吡庚因-5-基)羰基]-2-吡啶基]-5-氟-2-甲苯甲醯胺

如實施例 1 所述，6,11-二氫-5H-二苯并[b,e]吡庚因苯於二氯甲烷中，在三乙胺存在下與氯化 6-[(5-氟-2-甲苯甲醯基)胺基]吡啶基-3-羰基反應以產生呈固體之產物。

實施例 7

N-[5-(4,5-二氫-2-甲基吡啶并[4,3-d][1]苯并吡庚因-6(2H)-基)羰基-2-吡啶基]-5-氟-2-甲苯甲醯胺

如實施例 1 所述，2,4,5,6-四氫-2-甲基吡啶并[4,3-d][1]苯并吡庚因於二氯甲烷中，在三乙胺存在下與氯化 6-[(5-氟-2-甲苯甲醯基)胺基]吡啶基-3-羰基反應以產生呈固體之產物。

實施例 8

N-[5-(6,7-二氫-5H-二苯并[b,d]吡庚因-5-基)羰基

五、發明說明(102)

]-2-吡啶基]-5-氟-2-甲苯甲醯胺

如實施例 1 所述，6,7-二氫-5H-二苯并[b,d]吡庚因於二氯甲烷中，在三乙胺存在下與氯化 6-[(5-氟-2-甲苯甲醯基)胺基]吡啶基-3-羧基反應以產生呈固體之產物。

實施例 9N-[5-(4,5-二氫-6H-噻吩并[3,2-c][1]苯并吡庚因-6-基)羧基-2-吡啶基]-5-氟-2-甲苯甲醯胺

如實施例 1 所述，4,5-二氫-6H-噻吩并[3,2-c][1]苯并吡庚因於二氯甲烷中，在三乙胺存在下與氯化 6-[(5-氟-2-甲苯甲醯基)胺基]吡啶基-3-羧基反應以產生呈固體之產物。

實施例 10N-[5-(5,10-二氫-4H-噻吩并[3,2-c][2]苯并吡庚因-4-基)羧基-2-吡啶基]-5-氟-2-甲苯甲醯胺

如實施例 1 所述，5,10-二氫-4H-噻吩并[3,2-c][2]苯并吡庚因於二氯甲烷中，在三乙胺存在下與氯化 6-[(5-氟-2-甲苯甲醯基)胺基]吡啶基-3-羧基反應以產生呈固體之產物。

實施例 11N-[5-[(4,5-二氫吡嗪并[4,3-d][1]苯并吡庚因-6(1H)-基)羧基]-2-吡啶基]-5-氟-2-甲苯甲醯胺

將於 15 毫升二氯甲烷中之 0.42 莫耳氯化 6-[(5-氟-2-甲苯甲醯基)胺基]吡啶-3-羧基加到 0.20 莫耳 1,4,

五、發明說明(103)

5,6-四氫吡啶并[4,3-d][1]苯并吡庚因，0.80莫耳三乙胺之溶液中。該混合物在氫氣下於室溫中攪拌16小時，以二氯甲烷(25毫升)稀釋。該混合物以H₂O、1M NaHCO₃，鹽水洗滌及乾燥(Na₂SO₄)。除去溶劑及於甲醇-四氫呋喃(1:1)中之殘留物與1N NaOH一起攪拌5小時。以乙酸中和該混合物及除去溶劑。將水加至殘留物中及以乙酸乙酯萃取。該萃取液以H₂O、1N HCl、1M NaHCO₃洗滌及乾燥(Na₂SO₄)。於真空下除去溶劑及將殘留物層析於在矽凝膠上以乙酸乙酯-己烷(1:1)做為溶劑以得到固體之產物。

實施例12

N-[5-(6,11-二氫-5H-二苯并[b,e]吡庚因-5-基)羰基]-2-吡啶基][1,1'-聯苯]-2-羧醯胺

將於1.5毫升二氯甲烷中之0.657克氯化6-[(1,1'-聯苯)-2-基羰基)胺基]-3-吡啶羰基加到0.293克的6,11-二氫-5H-二苯并[b,e]吡庚因和650μl三乙胺於3.5毫升二氯甲烷中之冷凍溶液中。在氫氣下該混合物於室溫中攪拌16小時及以40毫升二氯甲烷和20毫升的水稀釋。分離有機層及以各20毫升1M NaHCO₃，鹽水洗滌及乾燥(Na₂SO₄)。該溶液經過水合矽酸鎂的薄墊片過濾和在真空下將濾液濃縮至乾。殘餘固體層析在矽凝膠上以乙酸乙酯-己烷(1:1)做為溶劑以得到玻璃狀產物。從乙酸乙酯結晶產生0.395克白色結晶，m.p.134-142°C。

五、發明說明(104)

實施例 13

N-[5-(4,5-二氫-2-甲基吡唑并[4,3-d][1]苯并吡庚因-6(2H)-基)羰基]-2-吡啶基][1,1'-聯苯]-2-羧醯胺

如實施例 12 所述，2,4,5,6-四氫-2-甲基吡唑并[4,3-d][1]苯并吡庚因與氯化 6-[(1,1'-聯苯)-2-基羰基)胺基]-3-吡啶羰基反應以產生呈固體之產物。

實施例 14

N-[5-(6,7-二氫-5H-二苯并[b,d]吡庚因-5-基)羰基]-2-吡啶基][1,1'-聯苯]-2-羧醯胺

如實施例 12 所述，6,7-二氫-5H-二苯并[b,d]吡庚因與氯化 6-[(1,1'-聯苯)-2-基羰基)胺基]-3-吡啶羰基反應以產生呈固體之產物。

實施例 15

N-[5-(4,5-二氫-6H-噻吩并[3,2-d][1]苯并吡庚因-6-基)羰基]-2-吡啶基][1,1'-聯苯]-2-羧醯胺

如實施例 12 所述，4,5-二氫-6H-噻吩并[3,2-d][1]苯并吡庚因與氯化 6-[(1,1'-聯苯)-2-基羰基)胺基]-3-吡啶羰基反應以產生呈固體之產物。

實施例 16

N-[5-(9,10-二氫-4H-噻吩并[3,2-c][2]苯并吡庚因-4-基)羰基]-2-吡啶基][1,1'-聯苯]-2-羧醯胺

如實施例 12 所述，5,10-二氫-4H-噻吩并[3,2-c][2]苯并吡庚因與氯化 6-[(1,1'-聯苯)-2-基羰基)胺基]-3-吡啶羰基反應以產生呈固體之產物。

五、發明說明(105)

基]-3-吡啶羰基反應以產生呈固體之產物。

實施例 17

N-[5-(9,10-二氫-4H-噻吩并[2,3-c][1]苯并吡庚因-9-基)羰基]-2-吡啶基][1,1'-聯苯]-2-羧醯胺

如實施例 12 所述，9,10-二氫-4H-噻吩并[2,3-c][1]苯并吡庚因與氯化 6-[(1,1'-聯苯)-2-基羰基)胺基]-3-吡啶羰基反應以產生呈固體之產物。

實施例 18

N-[5-(4,10-二氫-5H-噻吩并[3,2-c][1]苯并吡庚因-5-基)羰基]-2-吡啶基][1,1'-聯苯]-2-羧醯胺

如實施例 12 所述，4,10-二氫-5H-噻吩并[3,2-c][1]苯并吡庚因與氯化 6-[(1,1'-聯苯)-2-基羰基)胺基]-3-吡啶羰基反應以產生呈固體之產物。

實施例 19

N-[5-(4,5-二氫吡啶并[4,3-d][1]苯并吡庚因-6(1H)-基)羰基]-2-吡啶基][1,1'-聯苯]-2-羧醯胺

如實施例 11 所述，1,4,5,6-四氫吡啶并[4,3-d][1]苯并吡庚因與氯化 6-[(1,1'-聯苯)-2-基羰基)胺基]-3-吡啶羰基反應以產生呈固體之產物。

實施例 20

N-[5-(6,11-二氫-5H-吡啶并[2,3-d][1,5]苯并二吡庚因-6-基)羰基]-2-吡啶基]-2-甲基呋喃-3-羧醯胺

將於 4 毫升二氯甲烷中之氯化 6-[(2-甲基-3-呋喃羰基)胺基]-3-吡啶羰基加到 0.296 克的 6,11-二氫-5H-

五、發明說明(106)

吡啶并[2,3-b][1,5]苯并二吡庚因和624 μ l三乙胺於3毫升二氯甲烷中之冷凍溶液中。該混合物於室溫中攪拌16小時及於真空下除去溶劑。將1M NaHCO₃加至該殘留物中及以乙酸乙酯萃取該混合物。該萃取液以H₂O 1M NaHCO₃、鹽水洗滌及乾燥(Na₂SO₄)。於真空下除去溶劑及將殘留物層析於在矽凝膠上以乙酸乙酯-己烷做為溶劑以產生呈固體之產物。

實施例21

N-[5-[5(6H)-菲啶基]羰基]-2-吡啶基]-2-甲基呋喃-3-羧醯胺

如實施例20所述，5,6-二氫-菲啶與氯化6-[(2-甲基-3-呋喃羰基)胺基]-3-吡啶羰基反應以產生呈固體之產物。

實施例22

N-[5-(5,11-二氫-10H-二苯并[b,e][1,4]二吡庚因-10-基)羰基]-2-吡啶基]-2-甲基呋喃-3-羧醯胺

如實施例20所述，5,11-二氫-10H-二苯并[b,e][1,4]二吡庚因與氯化6-[(2-甲基呋喃羰基)胺基]-3-吡啶羰基反應以產生呈固體之產物。

實施例23

N-[5-(5,11-二氫-10H-二苯并[b,e][1,4]二吡庚因-10-基)羰基]-2-吡啶基]-[1,1'-聯苯]-2-羧醯胺

如實施例12所述，5,11-二氫-10H-二苯并[b,e][1,4]二吡庚因與氯化6-[(1,1'-聯苯)-2-基羰基]胺基

五、發明說明(107)

] -3-吡啶羰基反應以產生呈固體之產物。

實施例 24

5-(4-(4-丁氧基)苯甲醯基)-6,11-二氫-5H-二苯并
[b,e]吡庚因

將三乙胺(0.12克, 1.2毫莫耳)加到6,11-二氫-5H-二苯并[b,e]吡庚因(0.12克, 0.6毫莫耳)於二氯甲烷(2毫升)中之溶液中, 接著加入氯化4-丁氧苯甲醯基(0.15克, 0.72毫莫耳)。所得混合物於室溫中攪拌2小時, 然後以1N NaOH處理。以乙酸乙酯(10毫升)萃取該混合物, 及以1N氫氧化鈉和鹽水(5毫升)洗滌該萃取液, 經無水硫酸鈉乾燥, 及經過水合矽酸鎂過濾。蒸發濾液, 及粗物質與異辛烷一起研磨以得到0.24克白色固體; 質譜(CI), 372(MH⁺)。

實施例 25

10-([1,1'-聯苯]-4-基羰基) -5,11-二氫-10H-二苯
并[b,e][1,4]二吡庚因

將於50毫升CH₂Cl₂中之0.67克氯化[1,1'-聯苯]-4-羰基加到於50毫升CH₂Cl₂中之0.5克的5,11-二氫-10H-二苯并[b,e][1,4]二吡庚因和12毫升二異丙基乙胺之冷凍(0°C)溶液中。該混合物於室溫中攪拌16小時。加入另外之於30毫升CH₂Cl₂中之0.3克氯化[1,1'-聯苯]-4-羰基及該混合物於室溫中攪拌16小時。於真空下除去揮發性物質及該殘留物溶解150毫升之CHCl₃。以50毫升H₂O洗滌, 乾燥(Na₂SO₄)及除去溶劑。該殘留

五、發明說明(108)

物層析在矽凝膠上以乙酸乙酯-己烷(1:5)和乙酸乙酯-己烷(1:3)做為溶劑以得到0.86克固體, m.p. 152-154°C; 質譜(CI), 377 (MH⁺)。

實施例 26

10-([1,1'-聯苯]-4-基羰基)-10,11-二氫二苯并 [b,f][1,4]氧吡庚因

於氫氣下將2.0克氯化[1,1'-聯苯]-4-羰基逐滴加到1.0克的10,11-二氫二苯并[b,f][1,4]氧吡庚因和於30毫升CH₂Cl₂中之7毫升三乙胺之冷凍(0°C)溶液中。該混合物於室溫中攪拌16小時及以50毫升CHCl₃稀釋。該混合物以各30毫升H₂O、2N HCl、H₂O、飽和NaHCO₃、H₂O、洗滌及乾燥(Na₂SO₄)。於真空下除去溶劑以得到1.6克黃色固體, m.p. 93°-95°C; 質譜(CI), 378 (MH⁺)。

實施例 27

9-([1,1'-聯苯]-4-基羰基)-9,10-二氫-4H-噻吩并 [2,3-c][1]苯并吡庚因

如實施例26所述, 9,10-二氫-4H-噻吩并[2,3-c][1]苯并吡庚因與氯化[1,1'-聯苯]-4-羰基反應以產生呈黃色固體之產物; 質譜(CI), 381 (MT)。

實施例 28

5-([1,1'-聯苯]-4-基羰基)-6,7-二氫-5H-二苯并 [b,d]吡庚因

如實施例26所述, 6,7-二氫-5H-二苯并[b,d]吡庚因

五、發明說明(109)

與氯化[1,1'-聯苯]-4-羰基反應以產生呈固體之產物。

實施例 29

6-([1,1'-聯苯]-4-基羰基) -5,11-二氫-6H-吡啶并
[2,3-e][1]苯并吡庚因

如實施例 26 所述，5,11-二氫-6H-吡啶并[2,3-e][1]苯并吡庚因與氯化[1,1'-聯苯]-4-羰基反應以產生呈固體之產物。

實施例 30

5-([1,1'-聯苯]-4-基羰基) -5,6-二氫吡啶苯并
[2,3-b][1,4]苯并硫吡庚因

如實施例 26 所述，5,6-二氫吡啶并[2,3-b][1,4]苯并硫吡庚因與氯化[1,1'-聯苯]-4-羰基反應以產生呈固體之產物。

實施例 31

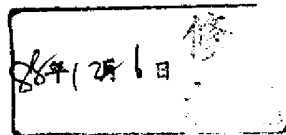
10-([1,1'-聯苯]-4-基羰基) -10,11-二氫二苯并[b,f][1,
4]硫吡庚因

如實施例 26 所述，10,11-二氫二苯并[b,f][1,4]硫吡庚因與氯化[1,1'-聯苯]-4-羰基反應以產生呈固體之產物。

實施例 32

10-(4-苯甲醯基苯甲醯基) -10,11-二氫二苯并[b,f]
[1,4]硫吡庚因

如實施例 26 所述，10,11-二氫二苯并[b,f][1,4]硫吡庚因與氯化 4-(苯甲醯基) 苯醯甲基反應以產生灰白色固體之產物，m.p. 103° - 106°C；質譜(CI)，406(MH⁺)。



五、發明說明(110)

實施例 33

5-(4-苯甲醯基苯甲醯基)-5,6,11,12-四氫二苯并[b,f]吡辛因

如實施例 26 所述，5,6,11,12-四氫二苯并[b,f]吡辛因與氯化 4-(苯甲醯基)苯甲醯基反應以產生呈固體之產物。m.p. 89-92°C；質譜(CI)，418 (MH⁺)。

實施例 34

10-(4-苯甲醯基苯甲醯基)-10,11-二氫并[b,f][1,4]硫吡庚因

如實施例 26 所述，10,11-二氫并[b,f][1,4]硫吡庚因與氯化 4-(苯甲醯基)苯甲醯基反應以產生呈固體之產物。

實施例 35

5-(4-苯甲醯基苯甲醯基)-5,6-二氫吡啶[2,3-b][1,4]苯并硫吡庚因

如實施例 26 所述，5,6-二氫吡啶并[2,3-b][1,4]苯并硫吡庚因與氯化 4-(苯甲醯基)苯甲醯基反應以產生呈固體之產物。

實施例 36

6-(4-苯甲醯基苯甲醯基)-5,11-二氫-6H-吡啶并[2,3-e][1]苯并吡庚因

如實施例 26 所述，5,11-二氫-6H-吡啶并[2,3-e][1]苯并吡庚因與氯化 4-(苯甲醯基)苯甲醯基反應以產生呈固體之產物。

五、發明說明(III)

實施例 37

5-(4-苯甲醯基苯甲醯基)-6,7-二氫-5H-二苯并[b,d]吡庚因

如實施例 26 所述，6,7-二氫-5H-二苯并[b,d]吡庚因與氯化 4-(苯甲醯基)苯甲醯基反應以產生呈固體之產物。

實施例 38

9-[(4-苯甲醯基苯甲醯基)]-9,10-二氫-4H-噻吩并[2,3-c][1]苯并吡庚因

如實施例 26 所述，9,10-二氫-4H-噻吩并[2,3-c][1]苯并吡庚因與氯化 4-(苯甲醯基)苯甲醯基反應以產生呈固體之產物。

實施例 39

5-[(4-苯甲醯基苯甲醯基)]-4,10-二氫-5H-噻吩并[3,2-c][1]苯并吡庚因

如實施例 26 所述，4,10-二氫-5H-噻吩并[3,2-c][1]苯并吡庚因與氯化[1,1'-聯苯]-4-基羰基反應產生呈固體之產物。

實施例 40

5-([1,1'-聯苯]-4-基羰基)-4,10-二氫-5H-噻吩并[3,2-c][1]苯并吡庚因

如實施例 26 所述，4,10-二氫-5H-噻吩并[3,2-c][1]苯并吡庚因與氯化[1,1'-聯苯]-4-羰基反應以產生呈固體之產物。

五、發明說明 (115)

實施例 41

6-([1,1'-聯苯]-4-基羰基)-1,4,5,6-四氫吡啶并[4,3-d]苯并吡啶因

如實施例 26 所述，2 毫莫耳 1,4,5,6-四氫吡啶并[4,3-d]苯并吡啶因與 5 毫莫耳氯化[1,1'-聯苯]-4-羰基反應。該產物與 2N NaOH 一起於甲醇中攪拌 16 小時及濃縮該混合物及以乙酸乙酯萃取。該萃取液以 1M 檸檬酸、NaHCO₃、H₂O 洗滌，乾燥 (Na₂SO₄) 及於真空下除去溶劑以得到固體之該實施例的產物。

實施例 42

N-[4-(5,6-二氫吡啶并[4,3-d][1]苯并吡啶因-6(1H)-基)羰基]-3-氯苯基]-[1,1'-聯苯]-2-羧醯胺

如實施例 11 所述，6-(2-氯-4-胺苯甲醯基)-1,4,5,6-四氫吡啶并[4,3-d][1]苯并吡啶因與氯化[1,1'-聯苯]-4-羰基反應以產生呈固體之產物。

實施例 43

N-[4-(5,6-二氫吡啶并[4,3-d][1]苯并吡啶因-6(1H)-基)羰基]-3-氯苯基]-2-(二甲胺基)吡啶-3-羧醯胺

如實施例 11 所述，6-(2-氯-4-胺苯醯基)-1,4,5,6-四氫吡啶并[4,3-d][1]苯并吡啶因與氯化 2-(二甲胺基)吡啶-3-羰基反應以產生呈固體之實施例的產物。

實施例 44

N-[4-(5,6-二氫吡啶并[4,3-d][1]苯并吡啶因-6(1H)-

-114- (下接 118 頁)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

表

訂

五、發明說明 (11b)

-基) 羰基] 苯基]-2-(二甲胺基) 吡啶-3-羧酸胺

如實施例 11 所述，6-(4-胺苯醯基)-1,4,5,6-四氫吡啶并[4,3-d][1]苯并吡啶庚因與氯化 2-(二甲胺基) 吡啶-3-羰基反應以產生呈固體之產物。

實施例 45

N-[5-(5,6,11,12-四氫二苯并[b,f]吡辛因-5-基) 羰基]-2-吡啶基]-5-氟-2-甲基苯醯胺

氯化 6-[(5-氟-2-甲基苯甲醯) 胺基吡啶-3-羰基] 加到 0.246 克的 5,6,11,12-四氫二苯并[b,f]吡辛因和 695 μ l 三乙胺於 5 毫升二氯甲烷中之冷凍 (0°C) 溶液中。在氮氣下該混合物攪拌 16 小時，以 50 毫升二氯甲烷和 20 毫升的水稀釋，及分離有機層。以各 20 毫升 1M NaHCO₃，鹽水洗滌及乾燥 (Na₂SO₄) 該有機層。該溶液經過水合矽酸鎂的薄墊片過濾和在真空下將濾液濃縮至乾。殘留物 (450 毫克) 層析在矽凝膠製備板上以得到一固體。從乙酸乙酯中再結晶得到 0.20 克白色結晶，m.p. 198-200°C。

實施例 46

N-[4-(二苯并[b,e][1,4]氫吡庚因-10(11)-基 羰基) 苯基][1,1'-聯苯]-2-羧酸胺

將 0.154 克 N,N-二異丙基乙胺於 2 毫升，氯甲烷中逐滴加至 0.197 克 10,11-二氫二苯并[b,f][1,4]氫吡庚因和 0.402 克之氯化 4-[(1,1'-聯苯)-2-羰基) 胺基] 苯甲醯基於 5 毫升二氯甲烷 (冷卻於冰浴中) 之混合

-118-(接 114 頁)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明(117)

物中。於室溫氫氣下攪拌2小時。將該混合物注入至水中及分離有機層。該有機層萃取液以2N Na_2CO_3 、水、鹽水洗滌及乾燥(Na_2SO_4)。該溶液經過水合矽酸鎂的薄墊片過濾及以二氯甲烷洗滌該濾板。將濾液濃縮至乾以得到0.65克固體。該固體以厚層砂凝膠層析並以己烷-乙酸乙酯(2:1)作為溶劑純化以得0.110克玻璃狀物，m.p. 107-122°C：分析實測值：C, 80.8；H, 4.9；N, 6.0。

實施例 47

N-[4-(二苯并[b,e][1,4]吡啶庚因-10(11H)基羰基)-3-氯苯基][1,1'-聯苯]-2-羧醯胺

將0.263克的10,11-二氫-10-(4-胺基-2-氯苯甲醯基)二苯并[b,f][1,4]吡啶，0.195克氯化[1,1'-聯苯]-2-羰基和0.116克N,N'-二異丙基乙胺於7毫升二氯甲烷中之混合物於室溫攪拌3小時。將該混合物注入至水中及以二氯甲烷萃取。該萃取液以2N Na_2CO_3 、水、鹽水洗滌及乾燥(Na_2SO_4)。該溶液經過水合矽酸鎂的薄墊片(薄墊片以二氯甲烷洗滌)過濾。將濾液濃縮至乾以得到一黃色固體。該固體層析厚層砂凝膠板上並以己烷-乙酸乙酯(1:1)作為溶劑以得到0.12克黃色玻璃狀物，m.p. 145-188°C：分析實測值：C, 73.6；H, 4.6；N, 5.0；Cl, 6.4。

實施例 48

N-[5-(二苯并[b,f][1,4]吡啶庚因-10(11H)基羰基)]

五、發明說明(118)

-2-吡啶基]-5-氟-2-甲基甲醯胺

如實施例 46 所述，於二氯甲烷中，在 N,N-二異丙基乙胺存在下 10,11-二氫二苯并[b,f][1,4]氧吡庚因與氯化 2-[(2-甲基-5-氟苯甲醯基)胺基]-5-吡啶基羰基反應以產生呈結晶產物，m.p.180-186°C。

如實施例 46 所述可製備下列化合物。

實施例 49

N-[4-(二苯并[b,f][1,4]氧吡庚因-10(11H)基羰基)苯基]-2-(2-吡啶基)苯甲醯胺

實施例 50

N-[4-(二苯并[b,f][1,4]氧吡庚因-10(11H)基羰基)苯基]-3-(2-吡啶基)苯甲醯胺

實施例 51

N-[4-(二苯并[b,f][1,4]氧吡庚因-10(11H)基羰基)苯基]-2-(4-吡啶基)苯甲醯胺

實施例 52

N-[4-(二苯并[b,f][1,4]氧吡庚因-10(11H)基羰基)-3-氟苯基]-2-(2-噻吩基)苯甲醯胺

實施例 53

N-[4-(二苯并[b,f][1,4]氧吡庚因-10(11H)基羰基)-3-氟苯基]-2-(3-噻吩基)苯甲醯胺

如實施例 48 所述可製備下列化合物。

實施例 54

N-[5-(二苯并[b,f][1,4]氧吡庚因-10(11H)基羰基)

五、發明說明(119)

-2-吡啶基]-2-氯-5-氟苯甲醯胺

實施例 55

N-[5-(二苯并[b,f][1,4]氧吡庚因-10(11H)基羰基)-2-吡啶基]-2-甲基-3-氟苯甲醯胺

實施例 56

N-[5-(二苯并[b,f][1,4]氧吡庚因-10(11H)基羰基)-2-吡啶基]-2-甲基苯甲醯胺

實施例 57

N-[5-(二苯并[b,f][1,4]氧吡庚因-10(11H)基羰基)-2-吡啶基]-2-氯-3-吡啶基苯甲醯胺

實施例 58

N-[5-(二苯并[b,f][1,4]氧吡庚因-10(11H)基羰基)-2-吡啶基]-2-羥基苯甲醯胺

實施例 59

N-[5-(二苯并[b,f][1,4]氧吡庚因-10(11H)基羰基)-2-吡啶基]-2-(二甲胺基)苯甲醯胺

實施例 60

N-[5-(二苯并[b,f][1,4]氧吡庚因-10(11H)基羰基)-2-吡啶基]-2-(二甲胺基)-3-吡啶基苯甲醯胺

實施例 61

N-[5-(二苯并[b,f][1,4]氧吡庚因-10(11H)基羰基)-2-吡啶基]-2-氯-5-氟苯甲醯胺

實施例 62

N-[5-(二苯并[b,f][1,4]氧吡庚因-10(11H)基羰基)-2-吡啶基]-2-氯-5-氟苯甲醯胺

五、發明說明(120)

-2-吡啶基][1,1'-聯苯]-2-羧醯胺實施例 63N-[5-(二苯并[b,f][1,4]氧吡庚因-10(11H)基羰基)-2-吡啶基]-2-(3-吡啶基)苯甲醯胺實施例 64N-[5-(二苯并[b,f][1,4]氧吡庚因-10(11H)基羰基)-2-吡啶基]-2-(2-吡啶基)苯甲醯胺實施例 65N-[5-(二苯并[b,f][1,4]氧吡庚因-10(11H)基羰基)-2-吡啶基]-2-(4-吡啶基)苯甲醯胺實施例 66N-[5-(吡啶并[2,3-b][1,5]苯并氧吡庚因-6(5H)基羰基)
-2-吡啶基][1,1'-聯苯]-2-羧醯胺

將 0.198 克的 5,6-二氫吡啶并[2,3-b][1,5]苯并氧吡庚因，0.155 克 N,N-二異丙基乙胺和 0.404 克氯化 6-[(1,1'-聯苯)-2-羰基)胺基]吡啶-3-羰基於 12 毫升二氯甲烷中之混合物於室溫攪拌 3.5 小時。將該混合物注入至水中及以二氯烷萃取。該萃取液以 2N Na₂CO₃、H₂O、鹽水洗滌及乾燥(Na₂SO₄)。該溶液經過水合矽酸鎂的薄墊片及將濾液濃縮至乾。該固體溶解於己烷：乙酸乙酯(1:2)中及將該溶液經過水合矽酸鎂的薄墊片過濾。及以該濾板己烷：乙酸乙酯(1:2)洗滌及將濾液濃縮至乾。以得玻璃狀物，m.p. 107-114°C。分析實測值：C, 74.4；H, 5.7；N, 8.8。

五、發明說明 (12)

實施例 67

N-[4-(吡啶并[2,3-b][1,5]苯并氧吡庚因-6(5H)-基
羰基)-3-氯苯基][1,1'-聯苯]-2-羧醯胺

將 0.198 克的 5,6-二氫吡啶并[2,3-b][1,5]苯并氧吡庚因，0.155 克 N,N-二異丙基乙胺和 0.444 克氯化 4-〔〔1,1'-聯苯〕-2-羰基〕胺基〕-2-氯苯甲醯基於 12 毫升二氯甲烷中之混合物於室溫攪拌 2.5 小時。將該混合物注入至水中及以二氯烷萃取。該萃取液以 2N Na_2CO_3 、 H_2O 、鹽水洗滌及乾燥 (Na_2SO_4)。該溶液經過水合矽酸鎂的薄墊片。以 50 毫升己烷：乙酸乙酯洗滌該濾器墊片及將濾液濃縮至乾。該殘留物與乙醚一起研磨以得一固體，m.p. 205-217°C。分析實測值：C, 72.3; H, 4.2; N, 7.9; Cl, 6.7。

如實施例 66 所述，可製備下列化合物：

實施例 68

N-[5-(吡啶并[2,3-b][1,5]苯并氧吡庚因-6(5H)-基
羰基)-3-吡啶基][1,1'-聯苯]-2-羧醯胺

實施例 69

N-[5-(吡啶并[2,3-b][1,5]苯并氧吡庚因-6(5H)-基
羰基)-2-吡啶基]-2-氯苯甲醯胺

實施例 70

N-[5-(吡啶并[2,3-b][1,5]苯并氧吡庚因-6(5H)-基
羰基)-2-吡啶基]-2-氯-5-氟苯甲醯胺

實施例 71

五、發明說明(122)

N-[5-(吡啶并[2,3-b][1,5]苯并氧吡庚因-6(5H)-基
羰基)-2-吡啶基]-2-羥苯甲醯胺

實施例 72

N-[5-(吡啶并[2,3-b][1,5]苯并氧吡庚因-6(5H)-基
羰基)-2-吡啶基]-2,5-二氟苯甲醯胺

實施例 73

N-[5-(吡啶并[2,3-b][1,5]苯并氧吡庚因-6(5H)-基
羰基)-2-吡啶基]-2-甲苯甲醯胺

實施例 74

N-[5-(吡啶并[2,3-b][1,5]苯并氧吡庚因-6(5H)-基
羰基)-2-吡啶基]-2-(二甲胺基)苯甲醯胺

實施例 75

N-[5-(吡啶并[2,3-b][1,5]苯并氧吡庚因-6(5H)-基
羰基)-2-吡啶基]-2-(甲胺基)苯甲醯胺

實施例 76

N-[5-(吡啶并[2,3-b][1,5]苯并氧吡庚因-6(5H)-基
羰基)-2-吡啶基]-2-(胺甲基)苯甲醯胺

實施例 77

N-[5-(吡啶并[2,3-b][1,5]苯并氧吡庚因-6(5H)-基
羰基)-2-吡啶基]-2-甲氧苯甲醯胺

實施例 78

N-[5-(吡啶并[2,3-b][1,5]苯并氧吡庚因-6(5H)-基
羰基)-2-吡啶基]-2-氯-5-氟苯甲醯胺

實施例 79

五、發明說明(一)

N-[5-(吡啶并[2,3-b][1,5]苯并氣吡庚因-6(5H)-基
羧基)-2-吡啶基]-2-甲基-3-氟苯甲醯胺

實施例 80

N-[5-(吡啶并[2,3-b][1,5]苯并氣吡庚因-6(5H)-基
羧基)-2-吡啶基]-2-氟-6-氟苯甲醯胺

實施例 81

N-[5-(吡啶并[2,3-b][1,5]苯并氣吡庚因-6(5H)-基
羧基)-2-吡啶基]-2,6-二氯苯甲醯胺

實施例 82

N-[5-(吡啶并[2,3-b][1,5]苯并氣吡庚因-6(5H)-基
羧基)-2-吡啶基]-2,5-二甲苯甲醯胺

實施例 83

N-[5-(吡啶并[2,3-b][1,5]苯并氣吡庚因-6(5H)-基
羧基)-2-吡啶基]-2-氯-3-吡啶基羧醯胺

實施例 84

N-[5-(吡啶并[2,3-b][1,5]苯并氣吡庚因-6(5H)-基
羧基)-2-吡啶基]-2-(甲胺基)-3-吡啶基羧醯胺

實施例 85

N-[5-(吡啶并[2,3-b][1,5]苯并氣吡庚因-6(5H)-基
羧基)-2-吡啶基]-2-(二甲胺基)-3-吡啶基羧醯胺

實施例 86

N-[5-(吡啶并[2,3-b][1,5]苯并氣吡庚因-6(5H)-基
羧基)-2-吡啶基]-2-(胺甲基)-4-吡啶基羧醯胺

實施例 87

五、發明說明(124)

N-[5-(吡啶并[2,3-b][1,5]苯并氧吡庚因-6(5H)-基
羰基)-2-吡啶基]-2-(二甲胺基)-4-吡啶基羧醯胺

如實施例 67 所述，可製備下列化合物。

實施例 88

N-[4-(吡啶并[2,3-b][1,5]苯并氧吡庚因-6(5H)-基
羰基)-3-氮-6-甲基基][1,1'-聯苯]-2-羧醯胺

實施例 89

N-[4-(吡啶并[2,3-b][1,5]苯并氧吡庚因-6(5H)-基
羰基)-3,6-二甲苯基][1,1'-聯苯]-2-羧醯胺

實施例 90

N-[4-(吡啶并[2,3-b][1,5]苯并氧吡庚因-6(5H)-基
羰基)-2-甲基基][1,1'-聯苯]-2-羧醯胺

實施例 91

N-[4-(吡啶并[2,3-b][1,5]苯并氧吡庚因-6(5H)-基
羰基)-2-氮苯基][1,1'-聯苯]-2-羧醯胺

實施例 92

N-[4-(吡啶并[2,3-b][1,5]苯并氧吡庚因-6(5H)-基
羰基)-3-氮-6-甲基基]-2-(2-噻吩基)苯甲醯胺

實施例 93

N-[4-(吡啶并[2,3-b][1,5]苯并氧吡庚因-6(5H)-基
羰基)-3,6-二甲苯基]-2-(3-噻吩基)苯甲醯胺

實施例 94

N-[4-(吡啶并[2,3-b][1,5]苯并氧吡庚因-6(5H)-基
羰基)-3-甲基基]-2-(2-噻吩基)苯甲醯胺

五、發明說明(125)

實施例 95

N-[4-(吡啶并[2,3-b][1,5]苯并氧吡庚因-6(5H)-基
羰基)-3-氯苯基]-2-(2-噻吩基)苯甲醯胺

實施例 96

N-[4-(吡啶并[2,3-b][1,5]苯并氧吡庚因-6(5H)-基
羰基)-3-氯苯基]-2-(3-噻吩基)苯甲醯胺

實施例 97

N-[4-(吡啶并[2,3-b][1,5]苯并氧吡庚因-6(5H)-基
羰基)-3-氯苯基]-2-(2-呋喃基)苯甲醯胺

實施例 98

N-[4-(吡啶并[2,3-b][1,5]苯并氧吡庚因-6(5H)-基
羰基)-3-氯苯基]-2-(2-吡啶基)苯甲醯胺

實施例 99

N-[4-(吡啶并[2,3-b][1,5]苯并氧吡庚因-6(5H)-基
羰基)-3-氯苯基]-2-(3-吡啶基)苯甲醯胺

實施例 100

N-[4-(吡啶并[2,3-b][1,5]苯并氧吡庚因-6(5H)-基
羰基)-3-氯苯基]-2-(4-吡啶基)苯甲醯胺

實施例 101

N-[4-(吡啶并[2,3-b][1,5]苯并氧吡庚因-6(5H)-基
羰基)-3-氯苯基]-2-(3-呋喃基)苯甲醯胺

實施例 102

N-[4-(吡啶并[2,3-b][1,5]苯并氧吡庚因-6(5H)-基
羰基)-3-甲苯基][1,1'-聯苯]-2-羧醯胺

五、發明說明(12b)

實施例 103

N-[4-(吡啶并[2,3-b][1,5]苯并氧吡庚因-6(5H)-基
羧基)-3-甲基]-2-(3-噻吩基)苯甲醯胺

實施例 104

N-[4-(吡啶并[2,3-b][1,5]苯并氧吡庚因-6(5H)-基
羧基)-3-甲基]-2-(2-吡啶基)苯甲醯胺

實施例 105

N-[4-(吡啶并[2,3-b][1,5]苯并氧吡庚因-6(5H)-基
羧基)-3-甲基]-2-(3-吡啶基)苯甲醯胺

實施例 106

N-[4-(吡啶并[2,3-b][1,5]苯并氧吡庚因-6(5H)-基
羧基)-3-甲基]-2-(4-吡啶基)苯甲醯胺

實施例 107

N-[4-(吡啶并[2,3-b][1,5]苯并氧吡庚因-6(5H)-基
羧基)-3-甲基]-2-(2-呋喃基)苯甲醯胺

實施例 108

N-[4-(吡啶并[2,3-b][1,5]苯并氧吡庚因-6(5H)-基
羧基)-3,6-二甲苯基]-2-(2-噻吩基)苯甲醯胺

如實施例 67 所述，可製備下列化合物。

實施例 109

N-[4-(吡啶并[2,3-b][1,5]苯并氧吡庚因-6(5H)-基
羧基)-3-氟-6-甲基]-[1,1'-聯苯]-2-羧醯胺

實施例 110

N-[4-(吡啶并[2,3-b][1,5]苯并氧吡庚因-6(5H)-基

五、發明說明(17)

羰基)-3,6-二氫苯基][1,1'-聯苯]-2-羧醯胺實施例 111N-[4-(吡啶并[2,3-b][1,5]苯并氫吡啶庚因-6(5H)-基羰基)-3-氟苯基][1,1'-聯苯]-2-羧醯胺實施例 112N-[4-(吡啶并[2,3-b][1,5]苯并氫吡啶庚因-6(5H)-基羰基)苯基][1,1'-聯苯]-2-羧醯胺實施例 113N-[4-(吡啶并[2,3-b][1,5]苯并氫吡啶庚因-6(5H)-基羰基)苯基]-2-(嘧吩基)苯甲醯胺實施例 114N-[4-(吡啶并[2,3-b][1,5]苯并氫吡啶庚因-6(5H)-基羰基)苯基]-2-(3-嘧吩基)苯甲醯胺實施例 115N-[4-(吡啶并[2,3-b][1,5]苯并氫吡啶庚因-6(5H)-基羰基)-3-氟苯基]-2-(2-嘧吩基)苯甲醯胺實施例 116N-[4-(吡啶并[2,3-b][1,5]苯并氫吡啶庚因-6(5H)-基

五、發明說明(128)

羰基) 苯基] -2-(2-呋喃基) 苯甲醯胺

實施例 117

N-[4-(吡啶并[2,3-b][1,5]苯并氧吡庚因-6(5H)-基
羰基) 苯基] -2-(2-吡啶基) 苯甲醯胺

實施例 118

N-[4-(吡啶并[2,3-b][1,5]苯并氧吡庚因-6(5H)-基
羰基) 苯基] -2-(3-吡啶基) 苯甲醯胺

實施例 119

N-[4-(吡啶并[2,3-b][1,5]苯并氧吡庚因-6(5H)-基
羰基) 苯基] -2-(4-吡啶基) 苯甲醯胺

實施例 120

N-[4-(吡啶并[2,3-b][1,5]苯并氧吡庚因-6(5H)-基
羰基) -3-氟苯基] -2-(3-呋喃基) 苯甲醯胺

實施例 121

N-[4-(吡啶并[2,3-b][1,5]苯并氧吡庚因-6(5H)-基
羰基) -3-甲基-6-氟苯基] [1,1'-聯苯]-2-羧醯胺

實施例 122

N-[4-(吡啶并[2,3-b][1,5]苯并氧吡庚因-6(5H)-基
羰基) -2-甲基] -2-(2-呋喃基) 苯甲醯胺

實施例 123

N-[4-(吡啶并[2,3-b][1,5]苯并氧吡庚因-6(5H)-基
羰基) -3-甲基] -2-(3-呋喃基) 苯甲醯胺

實施例 124

N-[4-(吡啶并[2,3-b][1,5]苯并氧吡庚因-6(5H)-基

五、發明說明(129)

羰基)-3,6-二甲苯基]-2-(3-吡啶基)苯甲醯胺

實施例 125

N-[4-(吡啶并[2,3-b][1,5]苯并氧吡庚因-6(5H)-基

羰基)-3,6-二氯苯基]-2-(4-吡啶基)苯甲醯胺

實施例 126

N-[4-(吡啶并[2,3-b][1,5]苯并氧吡庚因-6(5H)-基

羰基)苯基]-2-(3-呋喃基)苯甲醯胺

實施例 127

N-[4-(吡啶并[2,3-b][1,5]苯并氧吡庚因-6(5H)-基

羰基)-3-氟苯基]-2-(2-噻吩基)苯甲醯胺

實施例 128

N-[4-(吡啶并[2,3-b][1,5]苯并氧吡庚因-6(5H)-基

羰基)-2-吡啶基]-5-氟-甲基苯甲醯胺

如實施例 46 所述，於二氯甲烷中，在 N,N-二異丙基乙胺（3 毫莫耳）存在下 5,6-二氯吡啶并[2,3-b][1,4]氧吡庚因（1 毫莫耳）與氯化 2-〔（2-甲基-5-氟苯醯基）胺基〕-5-吡啶基羰基（1 毫莫耳）之反應產生玻璃狀之產物。

實施例 129

N-[5-(吡啶并[2,3-b][1,5]苯并氧吡庚因-5(6H)-基

羰基)-2-吡啶基][1,1-聯苯]-二羧醯胺

如實施例 66 所述，於二氯甲烷中，在 N,N-二異丙基乙胺（0.155 克）存在下 5,6-二氯吡啶并[2,3-b][1,4]苯並氧吡庚因（0.198 克）與氯化 6-〔〔1,1-聯苯〕-2-羰基

五、發明說明 (120)

] 胺基] 吡啶-3-羰基 (0.404克) 之反應產生呈固體之產物。

實施例 130

N-[4-(吡啶并[2,3-b][1,4]苯并氧吡庚因-5(6H)-基
羰基)-3-氯-苯基][1,1'-聯苯]-2-羧醯胺

如實施例 66 所述，於二氯甲烷中，在 N,N-二異丙基乙胺存在下 0.198 克之 5,6-二氫吡啶并[2,3-b][1,4]苯並氧吡庚因 0.444 克之氯化 4-[(1,1'-聯苯)-2-羰基]胺基]-2-氯苯甲醯基之反應產生呈固體之產物。

實施例 131

N-[4-(6,11-二氫吡啶并[2,3-b][1,5]苯并二吡庚因
-6(5H)-基羰基)] 苯基][1,1'-聯苯]-2-羧醯胺

將 15 毫升於四氫呋喃中之 10 莫耳硼烷-甲硫醚加至 10.55 克 6,11-二氫吡啶并[2,3-b][1,5]苯并二吡庚因-5(6H)-酮於 40 毫升四氫呋喃之混合物中。該混合物於室溫攪拌 2 小時然後回流 (氫氣下) 4 小時。加入另外 40 毫升四氫呋喃及將混合物回流過夜。將 12 毫升甲醇加至經冷卻之混合物中及除去溶劑。將 30 毫升之 2N NaOH 加至該殘留物中及該溶液於氫氣下回流 2 小時。混合物以乙酸乙酯萃取及該萃取液以 2N 檸檬酸洗滌。以 2N NaOH 使水層成鹼性及以乙酸乙酯萃取。該萃取液以 H₂O、食鹽水洗滌及乾燥 (Na₂SO₄)。經水合矽酸鎂之薄層過濾溶液且將該濾液濃縮至乾以得到 4.65 克之棕色固體。該固體層析於矽凝膠上以得到呈固體產物。4.85 克之粗產

五、發明說明 (131)

物樣品與乙醚一起研磨以得到 2.68 克 6,11-二氫吡啶并 [2,3-b][1,5] 苯并二吡庚因之固體。

將 0.296 克 6,11-二氫吡啶并 [2,3-b][1,5] 苯并二吡庚因，0.604 克氯化 4- [([1,1'-聯苯] -2-羧基) 胺基] -2-氯苯甲醛基和 0.232 克 N,N-二異丙基乙胺於 6 毫升二氯甲烷中之混合物於室溫攪拌 1.5 小時。將該混合物注入至水中及以二氯甲烷萃取。以 H₂O、飽和 NaHCO₃、H₂O、食鹽水洗滌及乾燥 (Na₂SO₄)。經水合矽酸鎂之薄墊片過濾溶液及將該濾液濃縮至乾。該殘留物層析於薄層矽凝膠板上並以己烷-乙酸乙酯 (1:2) 作為溶劑溶析以得到呈固體之產物，其係從乙酸乙酯結晶以得到灰白色結晶。m.p. 220°C - 221°C。

實施例 132

N- [4- (6,11-二氫吡啶并 [2,3-b][1,5] 苯并二吡庚因 -6(5H)-基羧基) 3-氯苯基] [1,1'-聯苯] -2-羧醯胺

將 0.197 克 6,11-二氫吡啶并 [2,3-b][1,5] 苯并二吡庚因，0.444 克氯化 4- [([1,1'-聯苯] -2-羧基) 胺基] -2-氯苯甲醛基和 0.155 克 N,N-二異丙基乙胺於 8 毫升二氯甲烷中之混合物於室溫攪拌 1.5 小時。將該混合物注入至水中及以二氯甲烷萃取。以 H₂O、飽和 NaHCO₃、H₂O、食鹽水洗滌及乾燥 (Na₂SO₄)。經水合矽酸鎂之薄墊片過濾溶液。將該濾液濃縮至乾。該殘留物層析於厚層的凝膠板以己烷：乙酸乙酯 (1:2) 溶離以得到 0.160 克固體，m.p. 147°C - 165°C。

五、發明說明 (132)

分析實測值：C, 72.1; H, 5.1; N, 9.1; Cl, 6.3.

實施例 133

N-[4-(6,11-二氫吡啶并[2,3-b][1,5]苯并二吡庚因-6(5H)-基羰基)苯基][1,1'-聯苯]-2-羧醯胺鹽酸鹽

將氫氯酸(氣體)吹入50毫升無水冷凍甲醇中15分鐘。將25毫升氫氯酸甲醇溶液加至0.30克之N-[4-(6,11-二氫吡啶并[2,3-b][1,5]苯并二吡庚因-6(5H)-基羰基)苯基][1,1'-聯苯]-2-羧醯胺中。於0℃將混合物攪拌0.5小時及使溫度升高至室溫。除去溶劑及該固體於真空下乾燥以得到0.31克之固體, m.p. 195℃-210℃。

如實施例134所述, 藉由將6,11-二氫吡啶并[2,3-b][1,5]苯并二吡庚因與適合取代或未經取代之氯化[(芳羰基)胺基]苯甲醯基或適當取代或未經取代之氯化[(芳羰基)胺基]吡啶]-3-醯基反應可製備下列化合物。

實施例 134

N-[4-(6,11-二氫吡啶并[2,3-b][1,5]苯并二吡庚因-6(5H)-基羰基)3-氯苯基]-2-(2-噻吩基)苯甲醯胺

實施例 135

N-[4-(6,11-二氫吡啶并[2,3-b][1,5]苯并二吡庚因-6(5H)-基羰基)-3-氯苯基]-2-(3-噻吩基)苯甲醯胺

實施例 136

N-[4-(6,11-二氫吡啶并[2,3-b][1,5]苯并二吡庚因-6(5H)-基羰基)3-氯-6-甲苯基]-2-(2-噻吩基)苯甲醯胺

五、發明說明(133)

實施例 137

N-[4-(6,11-二氫吡啶并[2,3-b][1,5]苯并二吡庚因-6(5H)-基羰基)苯基]-2-(2-噻吩基)苯甲醯胺

實施例 138

N-[4-(6,11-二氫吡啶并[2,3-b][1,5]苯并二吡庚因-6(5H)-基羰基)苯基]-2-(3-噻吩基)苯甲醯胺

實施例 139

N-[4-(6,11-二氫吡啶并[2,3-b][1,5]苯并二吡庚因-6(5H)-基羰基)3-甲基]-2-(2-噻吩基)苯甲醯胺

實施例 140

N-[4-(6,11-二氫吡啶并[2,3-b][1,5]苯并二吡庚因-6(5H)-基羰基)3,6-二甲苯基]-2-(2-噻吩基)苯甲醯胺

實施例 141

N-[4-(6,11-二氫吡啶并[2,3-b][1,5]苯并二吡庚因-6(5H)-基羰基)3-甲基][1,1'-聯苯]-2-羧醯胺

實施例 142

N-[4-(6,11-二氫吡啶并[2,3-b][1,5]苯并二吡庚因-6(5H)-基羰基)3,6-二甲苯基][1,1'-聯苯]-2-羧醯胺

實施例 143

N-[4-(6,11-二氫吡啶并[2,3-b][1,5]苯并二吡庚因-6(5H)-基羰基)3,6-二氯苯基][1,1'-聯苯]-2-羧醯胺

實施例 144

N-[4-(6,11-二氫吡啶并[2,3-b][1,5]苯并二吡庚因-

五、發明說明 (124)

6(5H)-基羰基)-3-甲基-6-氯苯基][1,1'-聯苯]-2-羧
鹽胺

實施例 145

N-[4-(6,11-二氫吡啶并[2,3-b][1,5]苯并二吡庚因-
6(5H)-基羰基)-3-氯-6-氯苯基][1,1'-聯苯]-2-羧鹽
胺

實施例 146

N-[4-(6,11-二氫吡啶并[2,3-b][1,5]苯并二吡庚因-
6(5H)-基羰基)-2-甲基][1,1'-聯苯]-2-羧鹽胺

實施例 147

N-[4-(6,11-二氫吡啶并[2,3-b][1,5]苯并二吡庚因-
6(5H)-基羰基)-2-氯苯基][1,1'-聯苯]-2-羧鹽胺

實施例 148

N-[4-(6,11-二氫吡啶并[2,3-b][1,5]苯并二吡庚因-
6(5H)-基羰基)苯基]-2-氯-(2-吡啶基)苯甲鹽胺

實施例 149

N-[4-(6,11-二氫吡啶并[2,3-b][1,5]苯并二吡庚因-
6(5H)-基羰基)苯基]-2-氯-(3-吡啶基)苯甲鹽胺

實施例 150

N-[4-(6,11-二氫吡啶并[2,3-b][1,5]苯并二吡庚因-
6(5H)-基羰基)苯基]-2-(4-吡啶基)苯甲鹽胺

實施例 151

N-[4-(6,11-二氫吡啶并[2,3-b][1,5]苯并二吡庚因-
6(5H)-基羰基)-3-氯苯基]-2-(2-吡啶基)苯甲

五、發明說明(135)

鹽胺實施例 152

N-[4-(6,11-二氫吡啶并[2,3-b][1,5]苯并二吡庚因-6(5H)-基羰基)-3-氮苯基]-2-(3-吡啶基)苯

甲鹽胺實施例 153

N-[4-(6,11-二氫吡啶并[2,3-b][1,5]苯并二吡庚因-6(5H)-基羰基)-3-氮苯基]-2-(4-吡啶基)苯甲鹽胺

實施例 154

N-[4-(6,11-二氫吡啶并[2,3-b][1,5]苯并二吡庚因-6(5H)-基羰基)-3-甲基]-2-(2-吡啶基)苯甲鹽胺

實施例 155

N-[4-(6,11-二氫吡啶并[2,3-b][1,5]苯并二吡庚因-6(5H)-基羰基)-3-甲基]-2-(3-吡啶基)苯甲鹽胺

實施例 156

N-[4-(6,11-二氫吡啶并[2,3-b][1,5]苯并二吡庚因-6(5H)-基羰基)-3-甲基]-2-(4-吡啶基)苯甲鹽胺

實施例 157

N-[4-(6,11-二氫吡啶并[2,3-b][1,5]苯并二吡庚因-6(5H)-基羰基)-3-甲基-6-氟苯基]-2-(2-噻吩基)

苯甲鹽胺實施例 158

N-[4-(6,11-二氫吡啶并[2,3-b][1,5]苯并二吡庚因-6(5H)-基羰基)-3,6-二甲苯基]-2-(2-吡啶基)苯甲

五、發明說明 (126)

醯胺實施例 159

N-[4-(6,11-二氫吡啶并[2,3-b][1,5]苯并二吡庚因-6(5H)-基羰基)-3,6-二甲苯基]-2-(3-吡啶基)苯甲醯胺

實施例 160

N-[4-(6,11-二氫吡啶并[2,3-b][1,5]苯并二吡庚因-6(5H)-基羰基)-3,6-二甲苯基]-2-(4-吡啶基)苯甲醯胺

實施例 161

N-[4-(6,11-二氫吡啶并[2,3-b][1,5]苯并二吡庚因-6(5H)-基羰基)苯基]-2-甲基吡啶-3-羧醯胺

實施例 162

N-[4-(6,11-二氫吡啶并[2,3-b][1,5]苯并二吡庚因-6(5H)-基羰基)-3-氯苯基]-2-甲硫吡啶-3-羧醯胺

實施例 163

N-[4-(6,11-二氫吡啶并[2,3-b][1,5]苯并二吡庚因-6(5H)-基羰基)-3-甲苯基]-2-甲吡啶-3-羧醯胺

實施例 164

N-[4-(6,11-二氫吡啶并[2,3-b][1,5]苯并二吡庚因-6(5H)-基羰基)-3,6-二甲苯基]-2-甲吡啶-3-羧醯胺

實施例 165

N-[4-(6,11-二氫吡啶并[2,3-b][1,5]苯并二吡庚因-6(5H)-基羰基)苯基]-2-甲吡啶-3-羧醯胺

五、發明說明 (137)

實施例 166

N-[4-(6,11-二氫吡啶并[2,3-b][1,5]苯并二𠵼庚因-6(5H)-基羰基)-3-氯苯基]-2-甲吡啶-3-羧醯胺

實施例 167

N-[4-(6,11-二氫吡啶并[2,3-b][1,5]苯并二𠵼庚因-6(5H)-基羰基)-3-氯苯基]-2-氫吡啶-3-羧醯胺

實施例 168

N-[4-(6,11-二氫吡啶并[2,3-b][1,5]苯并二𠵼庚因-6(5H)-基羰基)-3-氯苯基]-2-氫吡啶-3-羧醯胺

實施例 169

N-[4-(6,11-二氫吡啶并[2,3-b][1,5]苯并二𠵼庚因-6(5H)-基羰基)-3-甲苯基]-2-氯吡啶-3-羧醯胺

實施例 170

N-[4-(6,11-二氫吡啶并[2,3-b][1,5]苯并二𠵼庚因-6(5H)-基羰基)-3,6-二甲苯基]-2-氯吡啶-3-羧醯胺

實施例 171

N-[4-(6,11-二氫吡啶并[2,3-b][1,5]苯并二𠵼庚因-6(5H)-基羰基)苯基]-3-甲吡啶-3-羧醯胺

實施例 172

N-[4-(6,11-二氫吡啶并[2,3-b][1,5]苯并二𠵼庚因-6(5H)-基羰基)-3-氯苯基]-2-甲氧吡啶-3-羧醯胺

實施例 173

N-[4-(6,11-二氫吡啶并[2,3-b][1,5]苯并二𠵼庚因-6(5H)-基羰基)-3-氯苯基]-2-氯吡啶-3-羧醯胺

實施例 174

N-[5-(6,11-二氫吡啶并[2,3-b][1,5]苯并二𠵼庚因-6(5H)-基羰基)-2-吡啶基][1,1'-聯苯]-2-羧醯胺

五、發明說明(128)

m.p. 278-281°C

實施例 175

N-[5-(6,11-二氫吡啶并[2,3-b][1,5]苯并二吡庚因-6(5H)-基羰基)-2-吡啶基]-2-(2-噻吩基)苯甲醯胺

實施例 176

N-[5-(6,11-二氫吡啶并[2,3-b][1,5]苯并二吡庚因-6(5H)-基羰基)-2-吡啶基]-2-(3-噻吩基)苯甲醯胺

實施例 177

N-[5-(6,11-二氫吡啶并[2,3-b][1,5]苯并二吡庚因-6(5H)-基羰基)-2-吡啶基]-2-氟苯甲醯胺

實施例 178

N-[5-(6,11-二氫吡啶并[2,3-b][1,5]苯并二吡庚因-6(5H)-基羰基)-2-吡啶基]-2-(2-吡啶基)苯甲醯胺

實施例 179

N-[5-(6,11-二氫吡啶并[2,3-b][1,5]苯并二吡庚因-6(5H)-基羰基)-2-吡啶基]-2-(3-吡啶基)苯甲醯胺

實施例 180

N-[5-(6,11-二氫吡啶并[2,3-b][1,5]苯并二吡庚因-6(5H)-基羰基)-2-吡啶基]-2-(4-吡啶基)苯甲醯胺

實施例 181

N-[5-(6,11-二氫吡啶并[2,3-b][1,5]苯并二吡庚因-6(5H)-基羰基)-2-吡啶基]-2-(2-呋喃基)苯甲醯胺

實施例 182

N-[5-(6,11-二氫吡啶并[2,3-b][1,5]苯并二吡庚因-

五、發明說明(19)

6(5H)-基羰基)-2-吡啶基]-2-(3-呋喃基)苯甲醯胺
實施例 183

N-[5-(6,11-二氫吡啶并[2,3-b][1,5]苯并二吡庚因-
6(5H)-基羰基)-2-吡啶基]-3-氮吡啶基-2-羧醯胺
實施例 184

N-[5-(6,11-二氫吡啶并[2,3-b][1,5]苯并二吡庚因-
6(5H)-基羰基)-2-吡啶基]-3-甲吡啶基-3-羧醯胺
實施例 185

N-[5-(6,11-二氫吡啶并[2,3-b][1,5]苯并二吡庚因-
6(5H)-基羰基)-2-吡啶基]-5-氟-2-甲基甲醯胺
實施例 186

N-[5-(6,11-二氫吡啶并[2,3-b][1,5]苯并二吡庚因-
6(5H)-基羰基)-2-吡啶基]-2-氮苯甲醯胺
實施例 187

N-[5-(6,11-二氫吡啶并[2,3-b][1,5]苯并二吡庚因-
6(5H)-基羰基)-2-吡啶基]-2-氮-5-氟苯甲醯胺
實施例 188

N-[5-(6,11-二氫吡啶并[2,3-b][1,5]苯并二吡庚因-
6(5H)-基羰基)-2-吡啶基]-2-甲基甲醯胺
實施例 189

N-[5-(6,11-二氫吡啶并[2,3-b][1,5]苯并二吡庚因-
6(5H)-基羰基)-2-吡啶基]-2,5-二甲苯甲醯胺
實施例 190

N-[5-(6,11-二氫吡啶并[2,3-b][1,5]苯并二吡庚因-

五、發明說明 (140)

6(5H)-基羰基)-2-吡啶基]-2-氯-4-氟苯甲醯胺

實施例 191

N-[5-(6,11-二氯吡啶并[2,3-b][1,5]苯并二𠵼庚因-

6(5H)-基羰基)-2-吡啶基]-2-氯-6-氟苯甲醯胺

實施例 192

N-[5-(6,11-二氯吡啶并[2,3-b][1,5]苯并二𠵼庚因-

6(5H)-基羰基)-2-吡啶基]-2-甲基-3-氟苯甲醯胺

實施例 193

N-[5-(6,11-二氯吡啶并[2,3-b][1,5]苯并二𠵼庚因-

6(5H)-基羰基)-2-吡啶基]-2-羥基苯甲醯胺

實施例 194

N-[5-(6,11-二氯吡啶并[2,3-b][1,5]苯并二𠵼庚因-

6(5H)-基羰基)-2-吡啶基]-2-乙醯氨基苯甲醯胺

實施例 195

N-[5-(6,11-二氯吡啶并[2,3-b][1,5]苯并二𠵼庚因-

6(5H)-基羰基)-2-吡啶基]-2-胺基甲醯胺

實施例 196

N-[5-(6,11-二氯吡啶并[2,3-b][1,5]苯并二𠵼庚因-

6(5H)-基羰基)-2-吡啶基]-2-(甲胺基)苯甲醯胺

實施例 197

N-[5-(6,11-二氯吡啶并[2,3-b][1,5]苯并二𠵼庚因-

6(5H)-基羰基)-2-吡啶基]-2-(二甲胺基)苯甲醯胺

實施例 198

N-[5-(6,11-二氯吡啶并[2,3-b][1,5]苯并二𠵼庚因-

五、發明說明(141)

6(5H)-基羰基)-2-吡啶基]-2-胺甲苯甲醯胺

實施例 199

N-[5-(6,11-二氫吡啶并[2,3-b][1,5]苯并二吡庚因-6(5H)-基羰基)-2-吡啶基]-2-(二乙胺基)苯甲醯胺

實施例 200

N-[5-(6,11-二氫吡啶并[2,3-b][1,5]苯并二吡庚因-6(5H)-基羰基)-2-吡啶基]-2-(二甲胺甲基)苯甲醯胺

實施例 201

N-[5-(6,11-二氫吡啶并[2,3-b][1,5]苯并二吡庚因-6(5H)-基羰基)-2-吡啶基]-2-(甲硫基)苯甲醯胺

實施例 202

N-[5-(6,11-二氫吡啶并[2,3-b][1,5]苯并二吡庚因-6(5H)-基羰基)-2-吡啶基]-2-氮吡啶-3-羧醯胺

實施例 203

N-[5-(6,11-二氫吡啶并[2,3-b][1,5]苯并二吡庚因-6(5H)-基羰基)-2-吡啶基]-2-氮吡啶-3-羧醯胺

實施例 204

N-[5-(6,11-二氫吡啶并[2,3-b][1,5]苯并二吡庚因-6(5H)-基羰基)-2-吡啶基]-2-甲氧吡啶-3-羧醯胺

實施例 205

N-[5-(6,11-二氫吡啶并[2,3-b][1,5]苯并二吡庚因-6(5H)-基羰基)-2-吡啶基]-2-甲硫吡啶-3-羧醯胺

實施例 206

五、發明說明(142)

N-[5-(6,11-二氫吡啶并[2,3-b][1,5]苯并二吡庚因-6(5H)-基羰基)-2-吡啶基]-2-胺基吡啶-3-羧醯胺

實施例 207

N-[5-(6,11-二氫吡啶并[2,3-b][1,5]苯并二吡庚因-6(5H)-基羰基)-2-吡啶基]-2-甲胺基-吡啶-3-羧醯胺

實施例 208

N-[5-(6,11-二氫吡啶并[2,3-b][1,5]苯并二吡庚因-6(5H)-基羰基)-2-吡啶基]-2-(二甲胺基)吡啶-3-羧醯胺

實施例 209

N-[5-(6,11-二氫吡啶并[2,3-b][1,5]苯并二吡庚因-6(5H)-基羰基)-2-吡啶基]噻吩-2-羧醯胺

實施例 210

N-[5-(6,11-二氫吡啶并[2,3-b][1,5]苯并二吡庚因-6(5H)-基羰基)-2-吡啶基]噻吩-3-羧醯胺

實施例 211

N-[5-(6,11-二氫吡啶并[2,3-b][1,5]苯并二吡庚因-6(5H)-基羰基)-2-吡啶基]咪喃-2-羧醯胺

實施例 212

N-[5-(6,11-二氫吡啶并[2,3-b][1,5]苯并二吡庚因-6(5H)-基羰基)-2-吡啶基]-2-甲基噻吩-3-羧醯胺

實施例 213

N-[5-(6,11-二氫吡啶并[2,3-b][1,5]苯并二吡庚因-6(5H)-基羰基)-2-吡啶基]-3-甲基噻吩-2-羧醯胺

五、發明說明 (14)

實施例 214

N-[5-(6,11-二氫吡啶并[2,3-b][1,5]苯并二吡庚因-6(5H)-基羰基)-2-吡啶基]-2-氯嘧吩-3-羧醯胺

實施例 215

N-[5-(6,11-二氫吡啶并[2,3-b][1,5]苯并二吡庚因-6(5H)-基羰基)-2-吡啶基]-3-甲基嘧吩-3-羧醯胺

實施例 216

N-[4-[(5,11-二氫-10H-二苯并[b,e][1,4]二吡庚因-10-基)羰基]-3-氯苯基][1,1'-聯苯]-2-羧醯胺

將 0.196 克 5,11-二氫-10H-二苯並[b,e][1,4]二吡庚因，0.155 克 N,N-二丙基乙胺和 0.444 克氯化 4-[(1,1-聯苯)-2-羰基)胺基]-2-氯苯醯基於 12 毫升二氯甲烷中之混合物於室溫攪拌過夜。將該混合物注入至水中及以二氯甲烷萃取。以 2N K_2CO_3 、 H_2O 、食鹽水洗滌及乾燥(Na_2SO_4)。經水合矽酸鎂之薄墊片過濾溶液。將該濾液濃縮至乾且該殘留物與乙醚一起研磨及除去溶劑。該殘留物與二氯甲烷一起研磨以得到 0.31 克固體。
 m.p. 158-184°C。 $\text{C}_{33}\text{H}_{24}\text{ClN}_3\text{O}_2 \cdot 1/2 \text{H}_2\text{O}$ 之分析：
 C, 73.7; H, 4.6; N, 7.5; Cl, 6.9。

如實施例 218 所述，藉由將 5,11-二氫-10H-二苯並[b,e][1,4]二吡庚因與適當之取代或未經取代之氯化[(芳羰基)胺基]苯甲醯基或適當之取代或未經取代之氯化[(芳羰基)胺基]吡啶-3-羰基反應可製備下列化合物。

五、發明說明 (144)

實施例 217

N-[4-[(5,11-二氫-10H-二苯并[b,e][1,4]二吡庚因-10-基) 羰基] 苯基] [1,1'-聯苯]-2-羧醯胺

實施例 218

N-[4-[(5,11-二氫-10H-二苯并[b,e][1,4]二吡庚因-10-基) 羰基] -3-甲苯基] [1,1'-聯苯]-2-羧醯胺

實施例 219

N-[4-[(5,11-二氫-10H-二苯并[b,e][1,4]二吡庚因-10-基) 羰基] -3,6-二甲苯基] [1,1'-聯苯]-2-羧醯胺

實施例 220

N-[4-[(5,11-二氫-10H-二苯并[b,e][1,4]二吡庚因-10-基) 羰基] -3-氯苯基] -2-(2-噻吩基) 苯甲醯胺

實施例 221

N-[4-[(5,11-二氫-10H-二苯并[b,e][1,4]二吡庚因-10-基) 羰基] -3-氯苯基] -2-(3-噻吩基) 苯甲醯胺

實施例 222

N-[4-[(5,11-二氫-10H-二苯并[b,e][1,4]二吡庚因-10-基) 羰基] -3-氯苯基] -2-(3-呋喃基) 苯甲醯胺

實施例 223

N-[4-[(5,11-二氫-10H-二苯并[b,e][1,4]二吡庚因-10-基) 羰基] -3-氯苯基] -2-(2-呋喃基) 苯甲醯胺

實施例 224

N-[4-[(5,11-二氫-10H-二苯并[b,e][1,4]二吡庚因-10-基) 羰基] -3-甲苯基] -2-(2-噻吩基) 苯甲醯胺

五、發明說明 (45)

實施例 225

N-[4-[(5,11-二氫-10H-二苯并[b,e][1,4]二吡庚因-10-基)羰基]-3-甲基]-2-(3-噻吩基)苯甲醯胺

實施例 226

N-[4-[(5,11-二氫-10H-二苯并[b,e][1,4]二吡庚因-10-基)羰基]-3-甲基-6-氯苯基][1,1'-聯苯]-2-羧醯胺

實施例 227

N-[4-[(5,11-二氫-10H-二苯并[b,e][1,4]二吡庚因-10-基)羰基]-3-氯-6-氟苯基][1,1'-聯苯]-2-羧醯胺

實施例 228

N-[4-[(5,11-二氫-10H-二苯并[b,e][1,4]二吡庚因-10-基)羰基]-2-甲基][1,1'-聯苯]-2-羧醯胺

實施例 229

N-[4-[(5,11-二氫-10H-二苯并[b,e][1,4]二吡庚因-10-基)羰基]-3-氯-6-甲基][1,1'-聯苯]-2-羧醯胺

實施例 230

N-[4-[(5,11-二氫-10H-二苯并[b,e][1,4]二吡庚因-

五、發明說明 (146)

10-基) 羧基] -2-氨基苯基] [1,1'-聯苯]-2-羧醯胺

實施例 231

N-[4-[(5,11-二氫-10H-二苯并[b,e][1,4]二吡庚因-10-基) 羧基] -2-(2-吡啶基) 苯甲醯胺

實施例 232

N-[4-[(5,11-二氫-10H-二苯并[b,e][1,4]二吡庚因-10-基) 羧基] -2-(3-吡啶基) 苯甲醯胺

實施例 233

N-[4-[(5,11-二氫-10H-二苯并[b,e][1,4]二吡庚因-10-基) 羧基] 苯基] -2-(4-吡啶基) 苯甲醯胺

實施例 234

N-[4-[(5,11-二氫-10H-二苯并[b,e][1,4]二吡庚因-10-基) 羧基] -3-氨基苯基] -2-(2-吡啶基) 苯甲醯胺

實施例 235

N-[4-[(5,11-二氫-10H-二苯并[b,e][1,4]二吡庚因-10-基) 羧基] -3-氨基苯基] -2-(3-吡啶基) 苯甲醯胺

實施例 236

N-[4-[(5,11-二氫-10H-二苯并[b,e][1,4]二吡庚因-10-基) 羧基] -3-氨基苯基] -2-(4-吡啶基) 苯甲醯胺

實施例 237

N-[4-[(5,11-二氫-10H-二苯并[b,e][1,4]二吡庚因-10-基) 羧基] -3-甲苯基] -2-(2-吡啶基) 苯甲醯胺

實施例 238

N-[4-[(5,11-二氫-10H-二苯并[b,e][1,4]二吡庚因-

五、發明說明 (147)

10-基) 羰基] -3-甲基] -2-(3-吡啶基) 苯甲醯胺

實施例 239

N-[4-[(5,11-二氫-10H-二苯并[b,e][1,4]二吡庚因-
10-基) 羰基] -3-甲基] -2-(4-吡啶基) 苯甲醯胺

實施例 240

N-[4-[(5,11-二氫-10H-二苯并[b,e][1,4]二吡庚因-
10-基) 羰基] -3,6-二甲苯基] -2-(2-吡啶基) 苯甲
醯胺

實施例 241

N-[4-[(5,11-二氫-10H-二苯并[b,e][1,4]二吡庚因-
10-基) 羰基] -3,6-二甲苯基] -2-(3-吡啶基) 苯甲
醯胺

實施例 242

N-[4-[(5,11-二氫-10H-二苯并[b,e][1,4]二吡庚因-
10-基) 羰基] -3,6-二甲苯基] -2-(4-吡啶基) 苯甲
醯胺

實施例 243

N-[4-[(5,11-二氫-10H-二苯并[b,e][1,4]二吡庚因-
10-基) 羰基] -2-苯甲基) 苯甲醯胺

實施例 244

N-[4-[(5,11-二氫-10H-二苯并[b,e][1,4]二吡庚因-
10-基) 羰基] -2-(3-氯苯甲基) 苯甲醯胺

實施例 245

N-[4-[(5,11-二氫-10H-二苯并[b,e][1,4]二吡庚因-

五、發明說明 (148)

10-基) 羰基] -3-氯苯基] -2-(苯甲基) 苯甲醯胺

實施例 246

N-[4-[(5,11-二氫-10H-二苯并[b,e][1,4]二吡啶因-

10-基) 羰基] -3-氯苯基] -2-甲氧吡啶-3-羧醯胺

實施例 247

N-[4-[(5,11-二氫-10H-二苯并[b,e][1,4]二吡啶因-

10-基) 羰基] -3-氯苯基] -2-(甲硫)吡啶-3-羧醯胺

實施例 248

N-[4-[(5,11-二氫-10H-二苯并[b,e][1,4]二吡啶因-

10-基) 羰基] -3-甲基基] -2-甲吡啶-3-羧醯胺

實施例 249

N-[4-[(5,11-二氫-10H-二苯并[b,e][1,4]二吡啶因-

10-基) 羰基] -3-甲基基] -2-甲吡啶-2-羧醯胺

實施例 250

N-[4-[(5,11-二氫-10H-二苯并[b,e][1,4]二吡啶因-

10-基) 羰基] -3-甲基基] -2-氯吡啶-3-羧醯胺

實施例 251

N-[4-[(5,11-二氫-10H-二苯并[b,e][1,4]二吡啶因-

10-基) 羰基] -3,6-二甲苯基] -2-氫吡啶-3-羧醯胺

實施例 252

N-[4-[(5,11-二氫-10H-二苯并[b,e][1,4]二吡啶因-

10-基) 羰基] -3-甲基-6-氯苯基] -2-氯吡啶-3-羧醯胺

實施例 253

N-[4-[(5,11-二氫-10H-二苯并[b,e][1,4]二吡啶因-

五、發明說明 (149)

10-基) 巰基] -2-吡啶基] [1,1'-聯苯]-2-羧醯胺

實施例 254

N-[5-[(5,11-二氫-10H-二苯并[b,e][1,4]二𧚾庚因-
10-基) 巰基] -2-吡啶基] -2-(2-噻吩基) 苯甲醯胺

實施例 255

N-[5-[(5,11-二氫-10H-二苯并[b,e][1,4]二𧚾庚因-
10-基) 巰基] -2-吡啶基] -2-(3-噻吩基) 苯甲醯胺

實施例 256

N-[5-[(5,11-二氫-10H-二苯并[b,e][1,4]二𧚾庚因-
10-基) 巰基] -2-吡啶基] -2-(2-呋喃基) 苯甲醯胺

實施例 257

N-[5-[(5,11-二氫-10H-二苯并[b,e][1,4]二𧚾庚因-
10-基) 巰基] -2-吡啶基] -2-(2-吡啶基) 苯甲醯胺

實施例 258

N-[5-[(5,11-二氫-10H-二苯并[b,e][1,4]二𧚾庚因-
10-基) 巰基] -2-吡啶基] -2-(3-吡啶基) 苯甲醯胺

實施例 259

N-[5-[(5,11-二氫-10H-二苯并[b,e][1,4]二𧚾庚因-
10-基) 巰基] -2-吡啶基] -2-(4-吡啶基) 苯甲醯胺

實施例 260

N-[5-[(5,11-二氫-10H-二苯并[b,e][1,4]二𧚾庚因-
10-基) 巰基] -2-吡啶基] -2-(2-呋喃基) 苯甲醯胺

實施例 261

N-[5-[(5,11-二氫-10H-二苯并[b,e][1,4]二𧚾庚因-

五、發明說明 (150)

10-基) 羰基] -2-吡啶基] -2-(³3-呋喃基) 苯甲醯胺
實施例 262

N-[5-[(5,11-二氫-10H-二苯并[b,e][1,4]二吡庚因-10-基) 羰基] -2-吡啶基] -2-甲氧吡啶-6-羧醯胺
實施例 263

N-[5-[(5,11-二氫-10H-二苯并[b,e][1,4]二吡庚因-10-基) 羰基] -2-吡啶基] 吡啶-3-羧醯胺
實施例 264

N-[5-[(5,11-二氫-10H-二苯并[b,e][1,4]二吡庚因-10-基) 羰基] -2-吡啶基] -2-吡啶羧醯胺
實施例 265

N-[5-[(5,11-二氫-10H-二苯并[b,e][1,4]二吡庚因-10-基) 羰基] -2-吡啶基] -2-甲基-5-氟苯甲醯胺
實施例 266

N-[5-[(5,11-二氫-10H-二苯并[b,e][1,4]二吡庚因-10-基) 羰基] -2-吡啶基] -2-氯苯甲醯胺
實施例 267

N-[5-[(5,11-二氫-10H-二苯并[b,e][1,4]二吡庚因-10-基) 羰基] -2-吡啶基] -2-氯-5-氟苯甲醯胺
實施例 268

N-[5-[(5,11-二氫-10H-二苯并[b,e][1,4]二吡庚因-10-基) 羰基] -2-吡啶基] -2-甲苯甲醯胺
實施例 269

N-[5-[(5,11-二氫-10H-二苯并[b,e][1,4]二吡庚因-

五、發明說明(151)

10-基) 羰基] -2-吡啶基] -2,5-二甲基苯甲醯胺

實施例 270

N-[5-[(5,11-二氫-10H-二苯并[b,e][1,4]二𠵼庚因-10-基) 羰基] -2-吡啶基] -2-氯-4-氟苯甲醯胺

實施例 271

N-[5-[(5,11-二氫-10H-二苯并[b,e][1,4]二𠵼庚因-10-基) 羰基] -2-吡啶基] -2-氯-6-氟苯甲醯胺

實施例 272

N-[5-[(5,11-二氫-10H-二苯并[b,e][1,4]二𠵼庚因-10-基) 羰基] -2-吡啶基] -2-甲基-3-氟苯甲醯胺

實施例 273

N-[5-[(5,11-二氫-10H-二苯并[b,e][1,4]二𠵼庚因-10-基) 羰基] -2-吡啶基] -2-羥基苯甲醯胺

實施例 274

N-[5-[(5,11-二氫-10H-二苯并[b,e][1,4]二𠵼庚因-10-基) 羰基] -2-吡啶基] -2-乙醯氧基苯甲醯胺

實施例 275

N-[5-[(5,11-二氫-10H-二苯并[b,e][1,4]二𠵼庚因-10-基) 羰基] -2-吡啶基] -2-胺基苯甲醯胺

實施例 276

N-[5-[(5,11-二氫-10H-二苯并[b,e][1,4]二𠵼庚因-10-基) 羰基] -2-吡啶基] -2-(甲胺基) 苯甲醯胺

實施例 277

N-[5-[(5,11-二氫-10H-二苯并[b,e][1,4]二𠵼庚因-

五、發明說明 (15)

10-基) 羰基] -2-吡啶基] -2-(胺甲基) 苯甲醯胺

實施例 278

N-[5-[(5,11-二氫-10H-二苯并[b,e][1,4]二𠵼庚因-

10-基) 羰基] -2-吡啶基] -2-(二甲胺基) 苯甲醯胺

實施例 279

N-[5-[(5,11-二氫-10H-二苯并[b,e][1,4]二𠵼庚因-

10-基) 羰基] -2-吡啶基] -2-氯吡啶-3-羧醯胺

實施例 280

N-[5-[(5,11-二氫-10H-二苯并[b,e][1,4]二𠵼庚因-

10-基) 羰基] -2-吡啶基] -2-氟吡啶-3-羧醯胺

實施例 281

N-[5-[(5,11-二氫-10H-二苯并[b,e][1,4]二𠵼庚因-

10-基) 羰基] -2-吡啶基] -2-甲氧吡啶-3-羧醯胺

實施例 282

N-[5-[(5,11-二氫-10H-二苯并[b,e][1,4]二𠵼庚因-

10-基) 羰基] -2-吡啶基] -2-(甲硫基) 吡啶-3-羧醯
胺

實施例 283

N-[5-[(5,11-二氫-10H-二苯并[b,e][1,4]二𠵼庚因-

10-基) 羰基] -2-吡啶基] -2-胺吡啶-3-羧醯胺

實施例 284

N-[5-[(5,11-二氫-10H-二苯并[b,e][1,4]二𠵼庚因-

10-基) 羰基] -2-吡啶基] -2-(甲胺基) 吡啶-3-羧醯
胺

五、發明說明(153)

實施例 285

N-[5-[(5,11-二氫-10H-二苯并[b,e][1,4]二吡啶庚因-10-基) 羰基]-2-吡啶基]-2-(二甲胺基)吡啶-3-羧酸

實施例 286

N-[5-[(5,11-二氫-10H-二苯并[b,e][1,4]二吡啶庚因-10-基) 羰基]-2-吡啶基]-2-甲酰胺-3-羧酸

實施例 287

N-[5-[(5,11-二氫-10H-二苯并[b,e][1,4]二吡啶庚因-10-基) 羰基]-2-吡啶基]-3-甲酰胺-2-羧酸

實施例 288

N-[4-[(6,11-二氫-5H-二苯并[b,e]吡啶庚因-5-基) 羰基]苯基][1,1'-聯苯]-2-羧酸

將 6,11-二氫-5H-二苯并[b,e]吡啶庚因(0.195克), 氯化 4-[(1,1-聯苯)-2-羰基]胺基) 苯甲酰基(0.41克)和 0.155克 N,N-二異丙基乙胺於 12 毫升二氯甲烷之混合物於室溫攪拌 3 小時。將該混合物注入至水中及以二氯甲烷萃取。以 H₂O、飽和 NaHCO₃、H₂O、食鹽水洗滌及乾燥(Na₂SO₄)。經水合矽酸鎂之薄墊片過濾溶液且以二氯甲烷洗滌該濾器墊片。將該濾液濃縮至乾以得到 0.66 克黃色固體。以己烷-乙酸乙酯(1.5:1)層析於厚層矽凝膠板以得到結晶(0.165克)(從二氯甲烷-乙酸乙酯), m.p. 224°C - 225°C。

實施例 289

N-[4-[(6,11-二氫-5H-二苯并[b,e]吡啶庚因-5-基) 羰基]

五、發明說明 (154)

基-3-氯苯基][1,1'-聯苯]-2-羧酰胺

將 0.195 克 6,11-二氫-5H-二苯并[b,e]吡庚因，0.444 克氯化 4-[(1,1-聯苯基)-2-羧基]胺基]-2-氯苯甲酯基和 0.155 克 N,N-二異丙基乙胺之混合物於室溫攪拌 3 小時。將該混合物注入至水中及以二氯甲烷萃取。以 H₂O、飽和 NaHCO₃、H₂O、食鹽水洗滌及乾燥 (Na₂SO₄)。除去溶劑及該殘留物以溶劑己烷-乙酸乙酯 (1.5:1) 層析於厚層矽凝膠板以得到 0.32 克結晶，m.p. 120°C - 125°C。

如實施例 302 所述，藉由將 6,11-二氫-5H-二苯并[b,e]吡庚因與適當之取代或未經取代之氯化 4-[(芳羧基)胺基]苯甲酯基或適當之取代或未經取代之氯化 6-[(芳羧基)胺基]吡啶-3-羧基反應可製備下列化合物。

實施例 290

N-[4-[(6,11-二氫-5H-二苯并[b,e]吡庚因-5-基)羧基]苯基]-2-(2-噻吩基)苯甲酯胺

實施例 291

N-[4-[(6,11-二氫-5H-二苯并[b,e]吡庚因-5-基)羧基]苯基]-2-(3-噻吩基)苯甲酯胺

實施例 292

N-[4-[(6,11-二氫-5H-二苯并[b,e]吡庚因-5-基)羧基]-3,6-二氯苯基]-2-(2-噻吩基)苯甲酯胺

實施例 293

N-[4-[(6,11-二氫-5H-二苯并[b,e]吡庚因-5-基)羧基]

五、發明說明 (155)

基]-3-氯苯基]-2-(2-噻吩基)苯甲醯胺

實施例 294

N-[4-[(6,11-二氫-5H-二苯并[b,e]吡啶-5-基)羧基]-3-氯苯基]-2-(3-噻吩基)苯甲醯胺

實施例 295

N-[4-[(6,11-二氫-5H-二苯并[b,e]吡啶-5-基)羧基]-3-氯-6-甲基]-2-(2-噻吩基)苯甲醯胺

實施例 296

N-[4-[(6,11-二氫-5H-二苯并[b,e]吡啶-5-基)羧基]-3-甲基]-2-(2-噻吩基)苯甲醯胺

實施例 297

N-[4-[(6,11-二氫-5H-二苯并[b,e]吡啶-5-基)羧基]-3,6-二甲苯基]-2-(2-噻吩基)苯甲醯胺

實施例 298

N-[4-[(6,11-二氫-5H-二苯并[b,e]吡啶-5-基)羧基]-3-甲基]-[1,1'-聯苯]-2-羧醯胺

實施例 299

N-[4-[(6,11-二氫-5H-二苯并[b,e]吡啶-5-基)羧基]-3,6-二甲苯基]-[1,1'-聯苯]-2-羧醯胺

實施例 300

N-[4-[(6,11-二氫-5H-二苯并[b,e]吡啶-5-基)羧基]-3-甲基-6-氯苯基]-[1,1'-聯苯]-2-羧醯胺

實施例 301

N-[4-[(6,11-二氫-5H-二苯并[b,e]吡啶-5-基)羧基]

五、發明說明 (15b)

基] -3-氯-6-甲基] [1,1'-聯苯]-2-羧醯胺

實施例 302

N-[4-[(6,11-二氯-5H-二苯并[b,e]呋庚因-5-基) 羧基] -2-甲基] [1,1'-聯苯]-2-羧醯胺

實施例 303

N-[4-[(6,11-二氯-5H-二苯并[b,e]呋庚因-5-基) 羧基] -2-氯苯基] [1,1'-聯苯]-2-羧醯胺

實施例 304

N-[4-[(6,11-二氯-5H-二苯并[b,e]呋庚因-5-基) 羧基] 苯基] -2-(2-吡啶基) 苯甲醯胺

實施例 305

N-[4-[(6,11-二氯-5H-二苯并[b,e]呋庚因-5-基) 羧基] 苯基] -2-(3-吡啶基) 苯甲醯胺

實施例 306

N-[4-[(6,11-二氯-5H-二苯并[b,e]呋庚因-5-基) 羧基] 苯基] -2-(4-吡啶基) 苯甲醯胺

實施例 307

N-[4-[(6,11-二氯-5H-二苯并[b,e]呋庚因-5-基) 羧基] -3-氯苯基] -2-(2-吡啶基) 苯甲醯胺

實施例 308

N-[4-[(6,11-二氯-5H-二苯并[b,e]呋庚因-5-基) 羧基] -3-氯苯基] -2-(3-吡啶基) 苯甲醯胺

實施例 309

N-[4-[(6,11-二氯-5H-二苯并[b,e]呋庚因-5-基) 羧基] -3-氯苯基] -2-(4-吡啶基) 苯甲醯胺

五、發明說明(15)

基]-3-甲基]-2-(2-吡啶基)苯甲醯胺

實施例 310

N-[4-[(6,11-二氫-5H-二苯并[b,e]吡庚因-5-基)羰基]-3-甲基]-2-(3-吡啶基)苯甲醯胺

實施例 311

N-[4-[(6,11-二氫-5H-二苯并[b,e]吡庚因-5-基)羰基]-3,6-二甲苯基]-2-(2-吡啶基)苯甲醯胺

實施例 312

N-[4-[(6,11-二氫-5H-二苯并[b,e]吡庚因-5-基)羰基]-3,6-二甲苯基]-2-(3-吡啶基)苯甲醯胺

實施例 313

N-[4-[(6,11-二氫-5H-二苯并[b,e]吡庚因-5-基)羰基]-3,6-二甲苯基]-2-(4-吡啶基)苯甲醯胺

實施例 314

N-[4-[(6,11-二氫-5H-二苯并[b,e]吡庚因-5-基)羰基]-3-氯苯基][3'-甲硫基-1,1'-聯苯]-2-羧醯胺

實施例 315

N-[4-[(6,11-二氫-5H-二苯并[b,e]吡庚因-5-基)羰基]-3-氯苯基][3'-甲氧基-1,1'-聯苯]-2-羧醯胺

實施例 316

N-[4-[(6,11-二氫-5H-二苯并[b,e]吡庚因-5-基)羰基]苯基][4'-二甲胺基-1,1'-聯苯]-2-羧醯胺

實施例 317

N-[4-[(6,11-二氫-5H-二苯并[b,e]吡庚因-5-基)羰基]

五、發明說明(158)

基]-3-甲基基]-[3'-氯-1,1'-聯苯]-2-羧醯胺

實施例 318

N-[4-[(6,11-二氯-5H-二苯并[b,e]吡庚因-5-基) 羧基]-3-氯苯基]-2-(3-呋喃基) 苯甲醯胺

實施例 319

N-[4-[(6,11-二氯-5H-二苯并[b,e]吡庚因-5-基) 羧基] 苯基]-2-(2-呋喃基) 苯甲醯胺

實施例 320

N-[4-[(6,11-二氯-5H-二苯并[b,e]吡庚因-5-基) 羧基] 苯基]-[3'-氯-1,1'-聯苯]-2-羧醯胺

實施例 321

N-[4-[(6,11-二氯-5H-二苯并[b,e]吡庚因-5-基) 羧基]-3-氯苯基]-[3'-氯-1,1'-聯苯]-2-羧醯胺

實施例 322

N-[5-[(6,11-二氯-5H-二苯并[b,e]吡庚因-5-基) 羧基]-2-吡啶基]-[3'-氯-1,1'-聯苯]-2-羧醯胺

實施例 323

N-[4-[(6,11-二氯-5H-二苯并[b,e]吡庚因-5-基) 羧基]-3-氯苯基]-[4'-氯-1,1'-聯苯]-2-羧醯胺

實施例 324

N-[5-[(6,11-二氯-5H-二苯并[b,e]吡庚因-5-基) 羧基]-2-吡啶基]-[3'-氯-1,1'-聯苯]-2-羧醯胺

五、發明說明(159)

基]-2-吡啶基]-2-氟吡啶-3-羧醯胺

實施例 325

N-[5-[(6,11-二氫-5H-二苯并[b,e]吡庚因-5-基)羧基]-2-氟吡啶-3-羧醯胺

實施例 326

N-[5-[(6,11-二氫-5H-二苯并[b,e]吡庚因-5-基)羧基]-2-吡啶基]-2-胺基吡啶-3-羧醯胺

實施例 327

N-[5-[(6,11-二氫-5H-二苯并[b,e]吡庚因-5-基)羧基]-2-吡啶基]-2-(甲胺基)吡啶-3-羧醯胺

實施例 328

N-[5-[(6,11-二氫-5H-二苯并[b,e]吡庚因-5-基)羧基]-2-吡啶基]-2-(二甲胺基)吡啶-3-羧醯胺

實施例 329

N-[5-[(6,11-二氫-5H-二苯并[b,e]吡庚因-5-基)羧基]-2-吡啶基]-2-甲基嘧吩-2-羧醯胺

實施例 330

N-[5-[(6,11-二氫-5H-二苯并[b,e]吡庚因-5-基)羧基]-2-吡啶基]-2-甲基嘧吩-3-羧醯胺

實施例 331

N-[5-[(6,11-二氫-5H-二苯并[b,e]吡庚因-5-基)羧基]-2-吡啶基]-2-氯苯甲醯胺

實施例 332

N-[5-[(6,11-二氫-5H-二苯并[b,e]吡庚因-5-基)羧基]-2-吡啶基]-2-氯苯甲醯胺

五、發明說明 (160)

基] -2-吡啶基] -2-氯-5-氟苯甲醯胺

實施例 333

N-[5-[(6,11-二氯-5H-二苯并[b,e]呋庚因-5-基) 羰

基] -2-吡啶基] -2-氯-6-氟苯甲醯胺

實施例 334

N-[5-[(6,11-二氯-5H-二苯并[b,e]呋庚因-5-基) 羰

基] -2-吡啶基] -2-甲基-3-氟苯甲醯胺

實施例 335

N-[5-[(6,11-二氯-5H-二苯并[b,e]呋庚因-5-基) 羰

基] -2-吡啶基] -2-(甲胺基) 苯甲醯胺

實施例 336

N-[5-[(6,11-二氯-5H-二苯并[b,e]呋庚因-5-基) 羰

基] -2-吡啶基] -2-羥基苯甲醯胺

實施例 337

N-[5-[(6,11-二氯-5H-二苯并[b,e]呋庚因-5-基) 羰

基] -2-吡啶基] -2-(胺甲基) 苯醯胺

實施例 338

N-[5-[(6,11-二氯-5H-吡啶并[2,3-b][1,4]苯并二呋

庚因-5-基) 羰基] -2-吡啶基] -5-氟-2-甲苯甲醯胺

如實施例 1 所述，在三乙胺（4 毫莫耳）存在下，將 6,11-二氯-5H-吡啶并[2,3-b][1,4]苯并二呋庚因（2 毫莫耳）與氯化 6-[(5-氟-2-甲苯甲醯基) 胺基] -2-吡啶-3-羰基（2.1 毫莫耳）反應於二氯甲烷中以產生呈固體之產物 m.p. 102°C -104°C。

五、發明說明 (161)

實施例 339

N-[4-[(6,11-二氫-5H-吡啶并[2,3-b][1,4]苯并二吡
庚因-5-基) 羰基]-3-氯苯基][1,1'-聯苯]-2-羧醯胺

如實施例 134 所述，將 6,11-二氫-5H-吡啶并[2,3-b][1,4]苯并二吡庚因 (0.197 克) 與氯化 4-[(1,1'-聯苯]-2-羰基) 胺基]-2-氯苯羰基 (0.444 克) 於 12 毫升二氯甲烷中反應以產生呈固體之產物。

如實施例 352 所述，藉由將 6,11-二氫-5H-吡啶并[2,3-b][1,4]苯并二吡庚因與適當之取代或未經取代之氯化 4-[(芳羰基) 胺基] 苯甲醯基或適當之取代或未經取代之氯化-[(芳羰基) 胺基] 吡啶-3-羰基反應可製備下列化合物。

實施例 340

N-[4-[(6,11-二氫-5H-吡啶并[2,3-b][1,4]苯并二吡
庚因-5-基) 羰基] 苯基][1,1'-聯苯]-2-羧醯胺

實施例 341

N-[4-[(6,11-二氫-5H-吡啶并[2,3-b][1,4]苯并二吡
庚因-5-基) 羰基] 苯基]-2-(嘧吩基) 苯甲醯胺

實施例 342

N-[4-[(6,11-二氫-5H-吡啶并[2,3-b][1,4]苯并二吡
庚因-5-基) 羰基]-3-甲基][1,1'-聯苯]-2-羧醯胺

實施例 343

N-[4-[(6,11-二氫-5H-吡啶并[2,3-b][1,4]苯并二吡
庚因-5-基) 羰基]-3-甲基-6-氯苯基][1,1'-聯苯]-

五、發明說明 (162)

2-羧醯胺實施例 344

N-[4-[(6,11-二氫-5H-吡啶并[2,3-b][1,4]苯并二𠄎庚因-5-基)羰基]-3,6-二甲苯基][1,1'-聯苯]-2-羧醯胺

實施例 345

N-[4-[(6,11-二氫-5H-吡啶并[2,3-b][1,4]苯并二𠄎庚因-5-基)羰基]-3-甲苯基]-2-(2-噻吩基)苯甲醯胺

實施例 346

N-[4-[(6,11-二氫-5H-吡啶并[2,3-b][1,4]苯并二𠄎庚因-5-基)羰基]-3-氯苯基]-2-(2-噻吩基)苯甲醯胺

實施例 347

N-[4-[(6,11-二氫-5H-吡啶并[2,3-b][1,4]苯并二𠄎庚因-5-基)羰基]苯基]-2-(2-吡啶基)苯甲醯胺

實施例 348

N-[4-[(6,11-二氫-5H-吡啶并[2,3-b][1,4]苯并二𠄎庚因-5-基)羰基]苯基]-2-(3-吡啶基)苯甲醯胺

實施例 349

N-[4-[(6,11-二氫-5H-吡啶并[2,3-b][1,4]苯并二𠄎庚因-5-基)羰基]-3-氯苯基]-2-(2-吡啶基)苯甲醯胺

實施例 350

五、發明說明 (163)

N-[4-((6,11-二氫-5H-吡啶并[2,3-b][1,4]苯并二吡
庚因-5-基) 羰基)-3-氯苯基]-2-(3-吡啶基) 苯甲
醯胺

實施例 351

N-[4-((6,11-二氫-5H-吡啶并[2,3-b][1,4]苯并二吡
庚因-5-基) 羰基)-3-甲基基]-2-(2-吡啶基) 苯甲
醯胺

實施例 352

N-[4-((6,11-二氫-5H-吡啶并[2,3-b][1,4]苯并二吡
庚因-5-基) 羰基)-3,6-二甲苯基]-2-(3-吡啶基)
苯甲醯胺

實施例 353

N-[4-((6,11-二氫-5H-吡啶并[2,3-b][1,4]苯并二吡
庚因-5-基) 羰基) 苯基]-2-(4-吡啶基) 苯甲醯胺

實施例 354

N-[4-((6,11-二氫-5H-吡啶并[2,3-b][1,4]苯并二吡
庚因-5-基) 羰基) 苯基]-2-氯吡啶-3-羧醯胺

實施例 355

N-[4-((6,11-二氫-5H-吡啶并[2,3-b][1,4]苯并二吡
庚因-5-基) 羰基) 苯基]-2-氯吡啶-3-羧醯胺

實施例 356

N-[4-((6,11-二氫-5H-吡啶并[2,3-b][1,4]苯并二吡
庚因-5-基) 羰基)-3-氯苯基]-2-氯吡啶-3-羧醯胺

實施例 357

五、發明說明 (164)

N-[4-[(6,11-二氫-5H-吡啶并[2,3-b][1,4]苯并二吡
庚因-5-基) 羧基] 苯基]-2-甲氧吡啶-3-羧醯胺

實施例 358

N-[4-[(6,11-二氫-5H-吡啶并[2,3-b][1,4]苯并二吡
庚因-5-基) 羧基]-3-甲基]-2-(甲硫基) 吡啶-3-
羧醯胺

實施例 359

N-[4-[(6,11-二氫-5H-吡啶并[2,3-b][1,4]苯并二吡
庚因-5-基) 羧基]-3-甲基]-2-氮吡啶-3-羧醯胺

實施例 360

N-[4-[(6,11-二氫-5H-吡啶并[2,3-b][1,4]苯并二吡
庚因-5-基) 羧基]-苯基]-2-胺基吡啶-3-羧醯胺

實施例 361

N-[5-[(6,11-二氫-5H-吡啶并[2,3-b][1,4]苯并二吡
庚因-5-基) 羧基]-2-吡啶基][1,1'-聯苯]-2-羧醯胺

實施例 362

N-[5-[(6,11-二氫-5H-吡啶并[2,3-b][1,4]苯并二吡
庚因-5-基) 羧基]-2-吡啶基]-2-(2-噻吩基) 苯甲
醯胺

實施例 363

N-[5-[(6,11-二氫-5H-吡啶并[2,3-b][1,4]苯并二吡
庚因-5-基) 羧基]-2-吡啶基]-2-(3-噻吩基) 苯甲
醯胺

實施例 364

五、發明說明 (165)

N-[5-[(6,11-二氫-5H-吡啶并[2,3-b][1,4]苯并二吡
庚因-5-基) 羰基]-2-吡啶基]-2-(2-吡啶基) 苯甲
醯胺

實施例 365

N-[5-[(6,11-二氫-5H-吡啶并[2,3-b][1,4]苯并二吡
庚因-5-基) 羰基]-2-吡啶基]-2-(3-吡啶基) 苯甲
醯胺

實施例 366

N-[5-[(6,11-二氫-5H-吡啶并[2,3-b][1,4]苯并二吡
庚因-5-基) 羰基]-2-吡啶基]-2-(4-吡啶基) 苯甲
醯胺

實施例 367

N-[5-[(6,11-二氫-5H-吡啶并[2,3-b][1,4]苯并二吡
庚因-5-基) 羰基]-2-吡啶基]-2-(2-咪喃基) 苯甲
醯胺

實施例 368

N-[5-[(6,11-二氫-5H-吡啶并[2,3-b][1,4]苯并二吡
庚因-5-基) 羰基]-2-吡啶基]-2-(3-咪喃基) 苯甲
醯胺

實施例 369

N-[5-[(6,11-二氫-5H-吡啶并[2,3-b][1,4]苯并二吡
庚因-5-基) 羰基]-2-吡啶基]-2-氮苯甲醯胺

實施例 370

N-[5-[(6,11-二氫-5H-吡啶并[2,3-b][1,4]苯并二吡

五、發明說明 (166)

庚因-5-基) 羰基] -2-吡啶基] -2-氯-5-氟苯甲醯胺
實施例 371

N-[5-[(6,11-二氯-5H-吡啶并[2,3-b][1,4]苯并二吡
庚因-5-基) 羰基] -2-吡啶基] -2,5-二甲苯甲醯胺
實施例 372

N-[5-[(6,11-二氯-5H-吡啶并[2,3-b][1,4]苯并二吡
庚因-5-基) 羰基] -2-吡啶基] -2-氯-6-氟苯甲醯胺
實施例 373

N-[5-[(6,11-二氯-5H-吡啶并[2,3-b][1,4]苯并二吡
庚因-5-基) 羰基] -2-吡啶基] -2-甲基-3-氟苯甲醯胺
實施例 374

N-[5-[(6,11-二氯-5H-吡啶并[2,3-b][1,4]苯并二吡
庚因-5-基) 羰基] -2-吡啶基] -2-羥基苯甲醯胺
實施例 375

N-[5-[(6,11-二氯-5H-吡啶并[2,3-b][1,4]苯并二吡
庚因-5-基) 羰基] -2-吡啶基] -2-胺基苯甲醯胺
實施例 376

N-[5-[(6,11-二氯-5H-吡啶并[2,3-b][1,4]苯并二吡
庚因-5-基) 羰基] -2-吡啶基] -2-(甲胺基) 苯甲醯
胺

實施例 377

N-[5-[(6,11-二氯-5H-吡啶并[2,3-b][1,4]苯并二吡
庚因-5-基) 羰基] -2-吡啶基] -2-(二甲胺基) 苯甲
醯胺

五、發明說明 (167)

實施例 378

N-[5-[(6,11-二氫-5H-吡啶并[2,3-b][1,4]苯并二吡
庚因-5-基) 羰基]-2-吡啶基]-2-氮吡啶-3-羧醯胺

實施例 379

N-[5-[(6,11-二氫-5H-吡啶并[2,3-b][1,4]苯并二吡
庚因-5-基) 羰基]-2-吡啶基]-2-(二甲胺基)吡啶
-3-羧醯胺

實施例 380

N-[5-[(6,11-二氫-5H-吡啶并[2,3-b][1,4]苯并二吡
庚因-5-基) 羰基]-2-吡啶基]-3-甲基噻吩-3-羧醯胺

實施例 381

N-[5-[(6,11-二氫-5H-吡啶并[2,3-b][1,4]苯并二吡
庚因-5-基) 羰基]-2-吡啶基]-3-甲基噻吩-3-羧醯胺

實施例 382

N-[4-[(4,5-二氫吡啶并[4,3-d][1]苯并吡庚因-6
(1H)-基) 羰基]苯基]-2-羧醯胺

將 0.278 克的 4,5-二氫吡啶并[4,3-d][1]苯并吡庚因，1.11 克氯化 4-[(1,1'-聯苯)-2-羰基]胺基]苯甲醯基和 0.426 克 N,N-二異丙基乙胺於 12 毫升二氯甲烷-四氫呋喃 (1:1) 中之混合物於室溫攪拌過夜。將該混合物注入至水中及以二氯甲烷萃取。該萃取液以 2N Na₂CO₃、H₂O、鹽水洗滌及乾燥 (Na₂SO₄)。於真空下除去溶劑以得到 1.45 克固體。將 2.78 毫升 2N NaOH 加至於 25 毫升甲醇-四氫呋喃 (1:1) 之前述固體中及該溶液於室溫

五、發明說明 (18)

攪 3.5 小時。於真空中除去溶劑，將水加至該殘留物中及以二氯甲烷萃取混合物。以 H_2O 、0.5N 檸檬酸、 H_2O 、鹽水洗滌該溶液及乾燥 (Na_2SO_4)。該溶液經過水合矽酸鎂的薄墊片及將濾液濃縮至乾。該殘留物 (0.95 克) 與乙醚-二氯甲烷一起研磨以得 0.17 克結晶， $m.p. 255^\circ C - 260^\circ C$ ； $C_{31}H_{24}N_4O_4 \cdot 1/2 H_2O$ 分析實測值：
C, 75.9; H, 5.1; N, 10.8。

實施例 383

N-[4-((4,5-二氫吡啶并[4,3-d][1]苯并呋庚因-6(1H)-基) 羰基]-3-氮苯基][1,1'-聯苯]-2-羧醯胺

將 0.185 克的 4,5-二氫吡啶并[4,3-d][1]苯并呋庚因，0.814 克氯化 4-[(1,1'-聯苯)-2-羰基) 胺基]-2-氮苯甲醯基和 0.284 克 N,N-二異丙基乙胺於 9 毫升二氯甲烷-四氫呋喃 (1:1) 中之混合物於室溫攪拌過夜。將該混合物注入至水中及以二氯甲烷萃取。該萃取液以 2N NaOH、 H_2O 、鹽水洗滌及乾燥 (Na_2SO_4)。於真空中除去溶劑以得到 0.99 克固體。將 1.75 毫升 2N NaOH 加至於 15 毫升甲醇-四氫呋喃 (1:1) 之前述固體中及該溶液於室溫攪 2 小時。於真空中除去揮發性物質及以氯仿萃取混合物。以 1N 檸檬酸、 H_2O 、鹽水洗滌該萃取液及乾燥 (Na_2SO_4)。該溶液經過水合矽酸鎂的薄墊片過濾及將濾液濃縮至乾。該殘留物 (0.76 克) 層析厚層矽凝膠板上並以己烷-乙酸乙酯 (1:1) 作為溶劑以得 0.37 克白色固體， $m.p. 172-202^\circ C$ ， $1/2$ 水合物之分析實測值：

五、發明說明 (169)

C, 70.1; H, 5.0; N, 9.8; Cl, 6.4。

實施例 384

N-[5-[(4,5-二氫吡唑并[4,3-d][1]苯并吡庚因-6
(1H)-基) 羰基]-2-吡啶基]-[1,1'-聯苯]-2-羧醯胺

將實施例 398 所述，將 4,5-二氫吡唑并[4,3-d][1]苯并吡庚因 (0.10 毫莫耳) 與 0.21 毫莫耳氯化 6-[(1,1'-聯苯)-2-羰基) 胺基]-吡啶-3-羰基反應以得到淡褐色固體。從乙酸乙酯/己烷再結晶，m.p. 228°C - 234°C，呈白色結晶。

實施例 385

N-[5-(4,5-二氫吡唑并[4,3-d][1]苯并吡庚因-6
(1H)-基) 羰基]-2-吡啶基]-5-氟-2-甲基苯甲醯胺

如實施例 396 所述，將 0.10 毫莫耳之 4,5-二氫吡唑并[4,3-d][1]苯并吡庚因與 0.21 毫莫耳氯化 6-[(5-氟-2-甲基苯甲醯基) 胺基]-2-吡啶-3-羰基反應以產生固體之產物，m.p. 126-176°C；質譜 (FAB)-實測值 442 (M⁺ + H)。

實施例 386

N-[5-(4H-嘧吩并[3,4-b][1,5]苯并二吡庚因-9(10H)
-基)-2-吡啶基]-5-氟-2-甲基苯甲醯胺

如 J.B. Press 等人於 J. Med. Chem., 22, 725 (1979) 所述，製備 9,10-二氫-4H-嘧吩并[3,4-b][1,5]苯并二吡庚因-10(9H)-酮。此中間物 (4.8 克) 於氫氣下溶解於四氫呋喃中及逐部份加入 4.2 克氫化鋁鋰 (LAH) 並攪拌。該

五、發明說明 (170)

混合物於室溫中攪拌 18 小時及以逐滴加入水淬熄。以氯仿萃取該混合物及該萃取液經矽藻土過濾。有機層以水 (200 毫升) 洗滌, 乾燥 (Na_2SO_4) 及除去該溶劑。將殘留油狀物質析於厚層矽凝膠板上以氯仿作為溶離液以得到 1.2 克之 9,10-二氫-4H-嘧吩并 [3,4-b][1,5] 苯并二吡啶因之固體。前述化合物 (0.5 克) 與 1.06 克氯化 6-[(5-氟-2-甲苯甲醯基) 胺基]-2-吡啶-3-羧基, 氫氨酸鹽於包含 7 毫升 N,N'-二異丙基乙胺之氯仿中。該混合物於室溫中攪拌 16 小時及然後以水、1N HCl、飽和碳酸氫鈉、水洗滌及乾燥 (Na_2SO_4)。除去溶劑及該殘留物以乙酸乙酯-己烷 (1:3) 層析於矽凝膠上純化以得 1.1 克到固體, m.p. $89^\circ\text{C} - 92^\circ\text{C}$ 。

實施例 387

N-[4-(4H-嘧吩并 [3,4-b][1,5] 苯并二吡啶因-9(10H)-基) 苯基] [1,1'-聯苯]-2-羧醯胺

如實施例 400 所述, 將 9,10-二氫-4H-嘧吩并 [3,4-b][1,5] 苯并二吡啶因與氯化 4-[([1,1'-聯苯] -2-羧基) 胺基] 苯甲醯基反應以產生呈固體之產物。

實施例 388

N-[4-(4H-嘧吩并 [3,4-b][1,5] 苯并二吡啶因-9(10H)-基) -3-氯苯基] [1,1'-聯苯]-2-羧醯胺

如實施例 400 所述, 將 9,10-二氫-4H-嘧吩并 [3,4-b][1,5] 苯并二吡啶因與氯化 4-[([1,1'-聯苯] -2-羧基) 胺基] -2-氯苯甲醯基反應以產生呈固體之產物。

五、發明說明 (171)

實施例 389

N-[5-(4H-噻吩并[3,4-b][1,5]苯并二吡庚因-9(10H)-基)-2-吡啶基][1,1'-聯苯]-2-羧醯胺

如實施例 400 所述，將 9,10-二氫-4H-噻吩并[3,4-b][1,5]苯并二吡庚因與氯化 6-[(1,1'-聯苯)-2-羧基]胺基)-2-吡啶-3-羧基反應以產生呈固體之產物。

實施例 390

5,11-二氫-10-[4-(2-噻吩基)苯甲醯基]-10H-二苯并[b,e][1,4]二吡庚因

3 克 4-(2-噻吩基)苯甲酸和 30 毫升氯化磷醯基之混合物回流 45 分鐘及除去溶劑。將殘留物溶解於四氯化碳中及於真空下除去溶劑(二次)以得到氯化 4-(2-噻吩基)苯甲醯基。將 3.15 克之氯化 4-(2-噻吩基)苯甲醯基於 30 毫升二氯甲烷逐滴加至 2.0 克之 5,11-二氫-10H-二苯并[b,e][1,4]二吡庚因和 7 毫升 N,N-二異丙基乙胺於 30 毫升二氯甲烷之冷卻(0°C)溶液。該混合物於室溫攪拌 16 小時及以 50 毫升氯仿稀釋。以各 30 毫升之水、2N HCl、飽和 NaHCO₃、水洗滌及乾燥(Na₂SO₄)。於真空下除去溶劑及該殘留物(3.1 克)以己烷-乙酸乙酯(2:1)作為溶離液層析於矽凝膠上(管柱)以得到 1.8 克固體，m.p. 114°C - 116°C。

實施例 391

5,11-二氫-10-[4-(3-噻吩基)苯甲醯基]-10H-二苯并[b,e][1,4]二吡庚因

五、發明說明 (172)

將 3.15 克之氯化 4-(3-噻吩基) 苯甲鹽基於 30 毫升二氯甲烷逐滴加至 2.0 克之 5,11-二氫-10H-二苯并 [b,e] [1,4] 二吡庚因和 7 毫升 N,N-二異丙基乙胺於 30 毫升二氯甲烷之混合物中。該混合物於室溫攪拌 16 小時及以氯仿稀釋 (50 毫升)。以各 30 毫升之水、2N HCl、飽和 NaHCO₃、水洗滌及乾燥 (Na₂SO₄)。於真空下除去溶劑及該殘留物以己烷-乙酸乙酯作為溶離液層析矽凝膠上純化以得到固體。

鼠肝 V₁ 受器之結合分析

表現血管加壓素 V₁ 受器亞常型之鼠肝胞漿膜根據 Lesko 等人 (1973) 所述之方法藉由蔗糖梯密度分離。將該等膜迅速懸浮於 50.0mM Tris-HCl 緩衝液中，pH 7.4，包含 0.2% 牛血清蛋白 (BSA) 和 0.1mM 苯基甲磺醯基氟 (PMSF) 及保持冷凍於 -70°C 直到使用於隨後之結合實驗中。為了結合實驗，將下列成分加至 96 孔井型式微滴盤之孔井中：100 毫升之包含 10.0mM MgCl₂，0.2% 熱去活化之 BSA 和蛋白酶抑制劑之混合物：亮肽素 (leupeptin)，1.0 毫克 %；抑肽酶 (aprotinin)，1.0 毫克 %；1,10-菲啉，2.0 毫克 %；胰蛋白酶 (tyrpsin) 抑制劑，10.0 毫克 % 和 0.1mM PMSF，20 毫升 [苯基丙胺醯基 (alanyl)-3,4,5-³H] 血管加壓素 0.8mM 的 100.0mM Tris-HCl 緩衝液。及以加入 80 毫升含 20 毫克組織蛋白之組織膜誘發反應。該盤保持於實驗桌頂端不動 120 分鐘以達平衡。非特定樣品係分析於 0.1mM 之未標籤拮抗劑苯基丙胺醯基血管加

五、發明說明 (173)

壓素存在下，加於20毫升中。

至於試驗化合物，將其溶解於50%二甲基亞磺(DMSO)及加於20.0毫升最後體積為200毫升。結合完成後，立即過濾各井孔中之內容物，使用Brandel® Cell Harvester (Gaithersburg, MD)。藉由配位體-受體複合物捕捉於濾器盤上之放射活性以計算於Packard LS計數器之液體閃爍分析，具氬之65%效率。藉由用於競爭LUNDON-2程式(LUNDON SOFTWARE, OH)分析IC₅₀。值之數據及顯示於表I。

鼠腎髓質V₂受器之結合分析

將得自鼠腎之髓質組織解剖，切成小碎片及浸泡於具許多液相變化之含1.0mM EDTA之0.154M之氯化鈉溶液中，直到該溶液為澄清之血液。將該組織於具許多液相變化之含1.0mM EDTA之0.25M糖溶液均化，直到該溶液為澄清之血液。利用具有鐵氟龍杵棒之Potter-Elvehjem均漿器將該組織於含1.0mM EDTA和0.1mM EDTA和0.1mM PMSF之0.25M糖溶液均化。經數層(4層)之薄而稀鬆之棉布過濾該均漿。使用具有密合杵棒之dounce均漿器再勻化。將最後之均漿於1500×g離心15分鐘。丟棄核小片及上清液流體於40,000×g離心30分鐘。所得之形成的小片包含一暗色內部及稍為粉紅之外部。將該粉紅色外部懸浮於小量之50.0mM Tris-HCl緩衝液，pH 7.4中。該白蛋白含量藉由Lowry方法(Lowry等人, J. Biol. Chem., 1853)測定。該膜懸浮液儲存於-70°C，於50.0mM Tris-HCl，包含0.2%去活化BSA和0.1mM PMSF於1.0毫升毫升懸浮液含10.0毫克蛋白質之等份，直到使用於

五、發明說明 (174)

其次之結合實驗中。

至於結合實驗，將下列成份以毫升體積加至96孔井型式微滴盤之孔井中：100.0毫升之包含0.2%熱去活化之BSA，10.0mM $MgCl_2$ 和蛋白酶抑制劑之混合物：亮肽素 (leupeptin)，1.0毫克%；抑肽酶 (aprotinin)，1.0毫克%，1,10-菲啉，2.0毫克%；胰蛋白酶 (tyrpsin) 抑制劑，10.0毫克%；和0.1mM PMSF，20毫升 [^3H]精胺酸^o，於0.8mM之血管加壓素 (S.A. 75.0 Ci/毫莫耳) 的100.0mM Tris-HCl緩衝液。及以加入80毫升之組織膜 (200.0毫克組織蛋白) 誘發反應。該盤保持於實驗桌頂端不動120分鐘以達平衡。非特定結合係分析於1.0mM之未標記配位體存在下，加於20毫升中。至於試驗化合物，將其溶解於50%二甲基亞砷 (DMSO) 及加於20.0毫升至最後培養體積為200毫升。結合完成後，立即過濾各井孔中之內容物，使用 Brandel[®] Cell Harvester (Gaithersburg, MD)。藉由配位體-受體複合物捕捉於濾器盤上之放射活性以計算於 Packard LS計數器之液體閃爍分析，具氬之65%效率。藉由用於競爭 LUNDON-2程式 (LUNDON SOFTWARE, OH) 分析 IC_{50} 。值之數據及顯示於表 I。

使用人類血小板膜之放射配位體結合實驗

(a) 血小板膜製備

將得自 Hudson Valley Blood Services之富胞漿的冷凍血小板 (PRP) 溶化至室溫。(血小板來源：Hudson Valley Blood Services, Westchester Medical Center, Valhalla NY)。含 PRP 之試管於 $16,000 \times g$ 在 $4^\circ C$ 離心及丟棄上清液流體。懸浮於等體積之 50.0 mM Tris-HCl 緩

五、發明說明 (175)

衝液，pH 7.5中含120mM NaCl和20mM EDTA該懸浮液於16,000×g離心10分鐘。此洗滌步驟再重複一次。丟棄該洗液及溶胞小片均化於Tris-HCl之低離子強度緩衝液中，5.0mM，pH 7.5，含5.0 mM EDTA。該均漿於39,000×g離心10分鐘。所得小片再懸浮於Tris-HCl緩衝液，70.0mM，pH 7.5及於39,000×g離心10分鐘。最後之小片再懸浮於50.0mM Tris-HCl緩衝液，pH 7.4，含120mM NaCl和5.0mM KCl以得到每毫升懸浮液含1.0-2.0毫克蛋白質。

(b)結合至人類血小板膜之血管加壓素V₁受器亞常型

於96孔井型式微滴盤之孔井中，加入100.0毫升之包含0.2%熱去活化之BSA和蛋白酶抑制劑之混合物（抑肽酶，亮肽素等）。然後加入20毫升[³H]配位體（Manning或精胺酸⁸血管加壓素），以得到最後濃度範圍於0.01至10.0nM。以加入80毫升之血小板懸浮液（約100毫克蛋白質）誘發反應。藉由吸量管將混合物吸入和吸出混合數次。非特定結合係分析於1.0mM之未標記配位體（Manning或精胺酸⁸血管加壓素）存在下。使該混合物在室溫靜置於實驗桌頂端90分鐘。此時間之後，立即於真空抽氣經GF/B濾器迅速過濾該培養液，使用Brandel[®] Harvester。藉由液體閃爍劑量測捕捉於濾器盤上之放射活性及液體閃爍器計數。

結合至以表現人類V₂受器之cDNA轉染的鼠成纖維細胞細胞系(LV-2)之膜

五、發明說明 (17b)

(a) 膜製備

將 175 毫升容量之燒瓶，連續連接細胞生長至群集，以抽吸清除培養基。以 2×5 毫升磷酸鹽緩衝之鹽水 (PBS) 沖洗該等含連接細胞之燒瓶且每次抽吸出液體。最後，加入 5 毫升無酵素 Hank 基溶液 (Specialty Media, Inc., Lafayette, NJ) 及將該等燒瓶保持於實驗桌頂端不動 2 分鐘。將所有燒瓶之內容物注入至離心管中及該細胞小片於 $300 \times g$ 離心 15 分鐘。抽吸掉 Hank 基溶液及設定於 #610 秒 polytron 將該細胞勻化於 10.0mM Tris-HCl 緩衝液，pH 7.4，含 0.25M 糖溶液和 1.0mM EDTA。該均漿於 $1500 \times g$ 離心 10 分鐘以除去形骸細胞膜。上清液流體於 $10,000 \times g$ 離心 60 分鐘以將受器蛋白質成小片。完成之後，立即將該小片懸浮於少量之 50.0mM Tris-HCl 緩衝液，pH 7.4 中。該蛋白質含量藉由 Lowry 方法測定及受器膜懸浮於 50.0mM Tris-HCl 緩衝液，包含 0.1mM 苯基甲烷磺醯基氟化物 (PMSF) 和 0.2% 去活化牛血清蛋白 (BSA) 得到每毫升懸浮液含 2.5 毫克蛋白質。

(b) 受器結合

至於結合實驗，將下列成份以毫升體積加至 96 孔井型式微滴盤之孔井中：100.0 毫升之包含 0.2% 熱去活化之 BSA，10.0mM $MgCl_2$ 和蛋白酶抑制劑之混合物：亮肽素 (leupeptin)，1.0 毫克%；抑肽酶 (aprotinin)，1.0 毫克%；1,10-菲啉，2.0 毫克%；胰蛋白酶 (typrsin) 抑制劑，10.0 毫克%和 0.1mM PMSF，20 毫升 [^3H] 精胺酸⁸，

五、發明說明 (177)

於 0.8nM 之血管加壓素 (S.A. 75.0 Ci/毫莫耳) 的 100.0 mM Tris-HCl 緩衝液。及以加入 80 毫升之組織膜 (200.0 毫克組織蛋白) 誘發反應。該盤保持於實驗桌頂端不動 120 分鐘以達平衡。非特定結合係分析於 1.0mM 之未標記配位體存在下，加於 20 毫升中。至於試驗化合物，將其溶解於 50% 二甲基亞砷 (DMSO) 及加於 20.0 毫升至最後培養體積為 200 毫升。結合完成後，立即過濾各井孔中之內容物，使用 Branderl[®] Cell Harvester (Gaithersburg, MD)。藉由配位體 - 受體複合物捕捉於濾器盤上之放射活性以計算於 Packard LS 計數器之液體閃爍分析，具 65% 氬之效率。藉由用於競爭 LUNDON-2 程式 (LUNDON SOFTWARE, OH) 分析 IC₅₀ 值之數據及顯示於表 I。

於有意識水合鼠中之血管收縮素 V₂ 拮抗劑活性

在研究下以 0.1 至 100 毫克 / 公斤口服或賦形劑處理有意識水合鼠。每一化合物使用 2 至 4 隻鼠。一小時之後，溶解於花生油中之精胺酸血管加壓素 (AVP, 制尿激素, ADH) 以腹膜施藥於 0.4 毫升 / 公斤。二隻鼠各以不接受精胺酸血管加壓素但僅接受賦形劑 (花生油) 作為水填裝控制組試驗。二十分鐘之後各鼠口服給予 30 毫升 / 公斤之去離子水及分別於裝有漏斗和刻度玻璃量筒之代謝籠蔽以每 4 小時收集尿。量測尿體積和以 Fiske One-Ten 滲透壓計 (Fiske Assoc., Norwood MA, USA) 分析重量克分子滲透壓。使用 Backman E3 (電解液 3) 分析

五、發明說明 (180)

器之離子特定電極分析尿道鈉、鉀和氯。於下列結果中，相對於AVP-控制組減少尿含量及減少重量克分子滲透壓表示活性。

於有意識鼠中之血管收縮素V₁抗劑活性：

以彈性膠帶將有意識鼠約束於仰臥位置。在尾底部之面積使用2%普魯卡因(procaine)(0.2毫升)以皮下滲透局部麻醉。使用無菌技術單離腹部近尾部動脈及將以PE 10和20(熱-融化)製造之套管插入通過較低之內腹部的主動脈緊閉套管，肝素化(1000iu/cc)密封及以一或二個Dexon 4-0之布片裹緊封閉。該近尾部靜脈亦於相同方式插入套管以靜脈施予藥物。外科手術之期間為約5分鐘。若需要的話提供另外之局部麻醉(2%普魯卡因或利多卡因(lidocaine))。

將該等動物置於塑膠製限制籠蔽之右上位置。該套管連接至Statham P23Db壓力轉換器及記錄悸動血壓。在任何藥物(化合物)施予之前記錄回應精胺酸血管加壓素0.01和0.2國際單位(I.U.)(350 I.U.=1毫克)注射之心臟收縮血壓，此之後各鼠在研究下口服劑量0.1-100毫克/公斤(10 CC/公斤)或靜脈內劑量0.1-30毫克/公斤(1 CC/公斤)。血管加壓素注射於30, 60, 90, 120, 180, 240和300分鐘之後重複實驗。使用前藥血壓加壓素血管加壓器回應為100%計算藉由化合物之拮抗百分比。

催陣素受器結合

五、發明說明 (181)

(a) 膜製備

將重約 200-250 克之 Sprague-Dawley 鼠以 0.3 毫克 / 公斤重之二乙基乙萘酚 (DES) 肌肉內注射。該等鼠於戊巴比妥麻醉後 18 小時犧牲，將子宮解剖，清除脂肪及結締組織且以 50 毫升一般鹽水沖洗。將從六隻鼠之池化組織均質化於 50 毫升 0.01M Tris-HCl，包含 0.5mM 二硫蘇糖醇和 1.0mM EDTA，調整至 pH 7.4，使用設定於 6 之 polytron，經 3 次各 10 秒。該均漿經 2 層薄而稀鬆之棉布過濾及將濾液於 $1000 \times g$ 離心 10 分鐘。除去透明上清液及於 $165,000 \times g$ 離心 30 分鐘。所得包含催陣素受器之小片懸浮於包含 5.0mM $MgCl_2$ 於 pH 7.4 之 50.0mM Tris-HCl 中，以產生 2.5 毫克 / 毫升蛋白質濃度之組織懸浮液。此製品使用於隨後 [^3H] 催陣素之結合分析中。

(b) 放射配位體結合

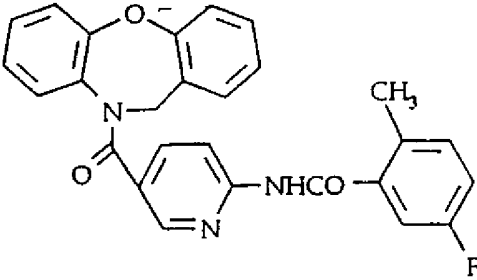
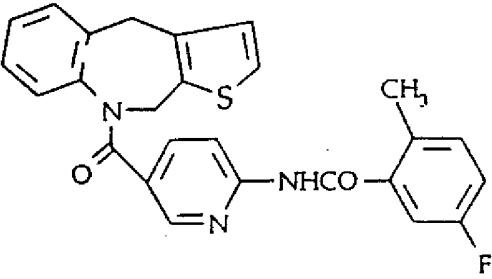
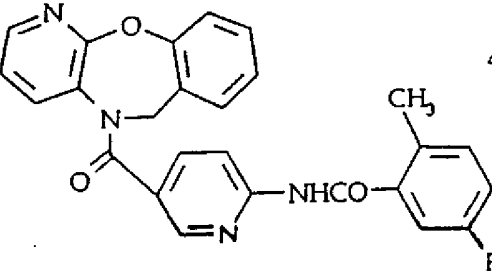
3,5-[^3H] 催陣素 ([^3H]OT) 至其受器之結合係使用於各種濃度之 [^3H]OT 進行於微滴盤中，於 50.0 mM 之 Tris-HCl，pH 7.4 及包含 5.0mM $MgCl_2$ 和蛋白酶抑制劑之混合物 BSF，0.1 毫克；抑肽酶，1.0 毫克；1,10-菲啉，2.0 毫克；胰蛋白酶抑制劑，10.0 毫克和 PMSF，0.3 毫克每 100 毫升緩衝液。非特定結合係分析於 1.0nM 之未標記 OT 存在下。於 60 分鐘後，在 22°C 終止結合反應，使用 Brandel® Cell Harvester (Biomedical Research and Development Laboratories, Inc., Gaithersburg, MD) 經玻璃纖維濾器迅速過濾該培養液。使用 1.0mM [^3H]OT

五、發明說明(182)

及變化替換試劑之濃度進行競爭實驗於平衡。替換 50% [^3H]OT 試劑之濃度於其位置 (IC_{50}) 藉由 LUNDON-2 程式 (LUNDON SOFTWARE, Ohio, USA) 支援之電腦計算。

鼠肝 V_1 受器和鼠腎髓質 V_2 受器之結合分析或 * 結合至於人類血小板中 V_1 受器亞常型及 ** 結合至以表現人類 V_2 受器之 cDNA 轉染的鼠成纖維細胞細胞系 (LV-2) 之膜

表 1

實施例 編號	結構	V_1 $\text{IC}_{50}(\mu\text{M})$	V_2 $\text{IC}_{50}(\mu\text{M})$
1		0.24	0.054
2		0.059	0.029
4		44% 於 $10\mu\text{M}$	20% 於 $10\mu\text{M}$

五、發明說明 (181)

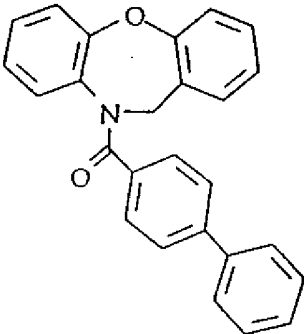
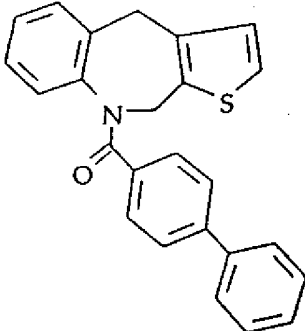
續

實施例 編號	結構	V_1 $IC_{50}(\mu M)$	V_2 $IC_{50}(\mu M)$
12		100%於1 μM	90%於 μM
24		*72% (μM)	**26% (10 μM)
25		100% (1 μM)	39% (1 μM)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (182)

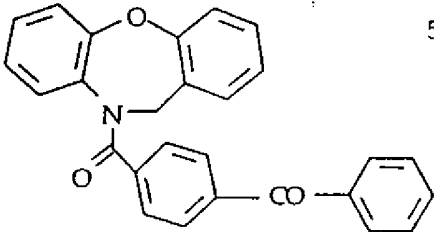
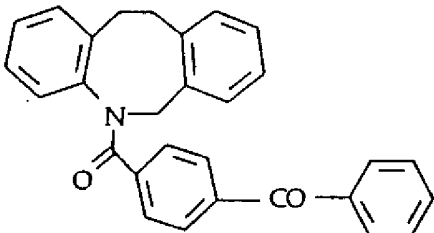
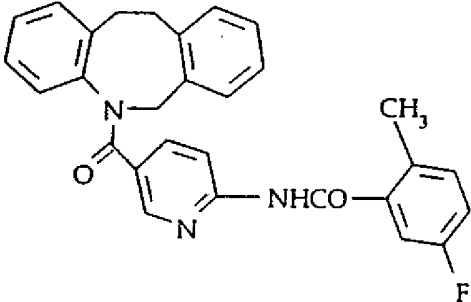
實施例 編號	結構	續	
		V ₁ IC ₅₀ (μM)	V ₂ IC ₅₀ (μM)
26		46% (1μM)	29% (10μM)
27		*0.014	**1.8

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (183)

續

實施例 編號	結構	V_1 $IC_{50}(\mu M)$	V_2 $IC_{50}(\mu M)$
32		53% (10 μM)	33% (10 μM)
33		10% (10 μM)	16% (10 μM)
45		34% (10 μM)	62% (10 μM)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (184)

表 II 於有意識水合鼠中血管加壓素拮抗活性

實施例 編號	劑 量 (mg/kg)	N	尿體積 (ml/4 hrs)	重量克分子 滲 透 壓
*		78	13.3 ± 0.3	229 ± 6
**		6	12.1 ± 1	497 ± 53
		4	12.4 ± 0.8	361 ± 30
***		76	2 ± 0.2	1226 ± 58
26	10	2	4.5	1058
45	10	2	6.6	979
4	10	2	6.8	878
2	10	2	16.5	591
32	10	2	9.3	726
2	10	2	16.5	591
24	10	2	4.3	1492
27	10	2	3.3	1317

* 水-填充控制

** 水-填充
控制 +DMSO (10%)
(20%)

*** AVP-控制

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

表

訂

五、發明說明 (185)

表 Ⅲ

催陣素結合分析

實施例編號	劑 量 (μM)	% 抑 制	IC50 (μM)
1	1	12	-
2	10	86	1.1
4	10	20	
12	10	76	0.61
24	10	97	1.8
25	10	94	0.113
26	10	73	2.5
27	1	83	-
32	10	88	1.8
33	1	37	-
45	1	54	-

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

表

訂

五、發明說明 (186)

在實驗之前但非於實驗之中自由飲水之有意識鼠中之血
管加壓素制尿 (V₂) 受器：

400-450克體重之雄性或雌性正常壓力之 Sprague-Dawley 鼠 (Charles River Laboratories, Inc. Kingston, NY) 以實驗室 Rodent Feed #5001 (Feeds, Inc. Richmond, IN) 和水隨意供應。於試驗當天，將該等鼠分別置於裝備有不銹鋼網（以從尿中分離糞便）及用以收集尿之漏斗的代謝籠蔽。給予各種口服劑量之化合物，賦形劑，或參考試劑。於試驗期間，沒有水或食物供應至該等鼠。劑量之後，將尿每 4 小時收集於刻度量筒中。測量尿之體積。使用 Fiske One-Pen Osmometer (Fiske Associates, Norwood, MA 02062) 測量尿道重量克分子滲透壓。使用 Backman E3 (電解液 3) 分析器之離子特定電極分析 Na⁺，K⁺，和 Cl⁻。使用於試驗化合物之賦形劑為 20% 二甲基亞砷 (DMSO) 於 2.5% 預沸騰之澱粉中。

表 IV 列出藉由此步驟之試驗化合物的結果。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (187)

表 IV

於有意識鼠中血管加壓素V₂拮抗劑活性

實施例 編號	劑量 (mg/Kg)	N	尿體積 (ml/4 hrs)	重量克分子 滲透壓
*		16	7-10±2	981±34
47	10	2	22.0	394
66	10	2	17.0	442
67	10	2	21.5	402
134	10	2	40.5	333
	3	2	28	396
	1	2	18.2	596
133	10	2	27.5	234
135	10	2	39.5	284
	3	2	26.8	391
	1	2	19.5	526
176	10	2	12.8	567
218	10	2	34	222
257	10	2	22.5	317
301	10	2	41.5	363
302	10	2	40	356
352	10	2	9.3	779
396	10	2	21.8	238
397	10	2	29.8	288
398	10	2	20.5	316
399	10	2	17.0	404
400	10	2	24.8	270
404	10	2	6	909

*控制DMSO (20%)-2.5%玉米澱粉

將化合物溶解於DMSO中，然後稀釋於2.5%玉米澱粉中
(DMSO之最後濃度為20%)。所有之鼠以gavage口服劑量
於10ml/kg之混合物。

本發明化合物可使用於衍生自藥理上或生理上可接受
酸或鹼之鹽。該等鹽包括，但不限制於，下列：與無機
酸如氫氯酸、硫酸、硼酸、磷酸，當此情形可為有機酸

五、發明說明 (189)

如乙酸、草酸、丁二酸、順丁烯二酸之鹽。其他鹽包括與鹼金屬或鹼土金屬，如鈉、鉀、鈣或鎂或與有機鹼之鹽類。該等化合物亦可使用於酯胺甲醯酯之形式及其他習知"前趨藥"形式，當施藥於此形式時，其於活體內可轉變成活性部份。

該等化合物使用於上述利用途時，其可與一個或以上之藥學上可接受載體組合，例如溶劑、稀釋劑等等，及可施藥於口服於如錠劑、膠囊、分散粉劑、顆粒劑、或包含例如約0.05至5%之懸浮劑的懸浮液、包含約10至50%糖之糖漿劑和包含例如約20至50%乙醇之醃劑等等的形式或非腸道於無菌可注射溶液或包含於約0.05至5%之懸浮劑於等滲介質中的懸浮液之形式。該藥理製劑可包含例如與載體組合之約25至約90%之活性組分，更常為5至約60重量%。

所使用之活性組分之有效劑量可視所有之特定化合物、施藥模式和治療情形之嚴重性而改變。然而，一般當該等化合物施藥於約0.5至約500毫克/動物體重公斤，之每天劑量可得令人滿意之結果，較佳一天給二至四次之分別劑量，或於持續緩釋型。對大部份之哺乳動物一天總劑量為1至100毫克，較佳2至80毫克。適合於內部使用之劑型包括約0.5至500毫克之與固體或液體藥學上可接受載體充分混合的活性化合物。可調整此劑量範圍以提供適當之治療回應。例如，數個分割劑量可每天施藥或該劑量可依治療狀態之急切需要而比例減少。

-191- (上接189頁)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

衣

訂

五、發明說明 (190)

該等活性化合物可以口服以及靜脈內、肌肉內、或皮下路徑施藥。固體載體包括乳糖、磷酸二鈣、纖晶纖維素、糖或高嶺土，而液體載體包括無菌水、聚乙二醇、非離子界面活性劑和食用油如玉米、花生和芝麻油，依適合於活性組份之性質及所要施藥之特定形式。習用於藥學組合物之製劑的佐劑可方便地包括如矯味劑、著色劑、防腐劑、和抗氧化劑，例如維他命 E、抗壞血酸、BHT 和 BHA。

從易於製備和施藥之觀點，較佳藥學組合物為固體組合物，特別是錠劑和硬填充或液體填充膠囊。該等化合物之口服施藥是較佳的。

該等活性化合物亦可以非經腸道或靜脈內施藥。該等呈自由鹼或藥學上可接受鹽之活性化合物的溶液或懸浮液可製備於適合地與界面活性劑例如羥丙基纖維素混合之水中。分散液亦可製備於甘油、液體聚乙二醇、及其於油狀物之混合物。於儲存和使用之最初條件下，該等製劑包含防腐劑以預防微生物之生長。

該適合於可注射用途之藥學形式包括無菌水溶液或分散液或用於臨時製備無菌可注射水溶液或分散液之無菌粉末。於所有情形，該形式必需滅菌且必需為流體至易於注射性存在之程度。其於製造和儲存之條件下必需安定且必需預防如細菌和真菌之微生物的污染作用。該載體可為溶劑或包含例如水、醇（例如乙二醇、丙二醇和液體聚乙二醇）之分散液介質，其混合物，及植物油。

五、發明說明 (191)

本發明之新穎三環肱類血管加壓素拮抗劑係有效治療需要減少血管加壓素含量之情形，例如充血性心臟衰竭、與具過量腎水再吸收之疾病情形和增加抗血管性及冠狀血管狹窄之情形。

特而言之，本發明之血管加壓素拮抗劑係治療上有效於高血壓，心官能不足，血管痙攣，心臟絕血，腎血管痙攣，肝硬化，充血性心臟衰竭，腎炎徵候簇，腦水腫，腦絕血，腦出血-中風，栓塞-出血和水停滯之不正常狀態之治療及／或預防。

特而言之，本發明之催陣素拮抗劑使用於預防早產或及足以造成胎兒健康問題和胎兒死亡率之早產。

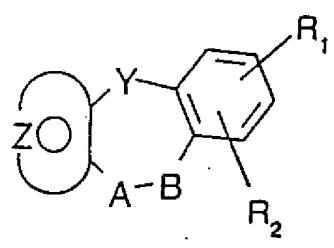
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

訂

四、中文發明摘要(發明之名稱：三環苯并吡庚因，其製備方法及含其之醫藥組成物)

一種通式 I 之三環化合物：

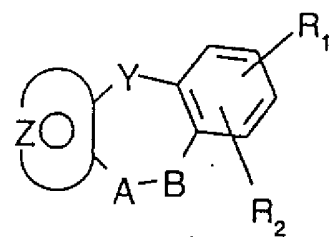


式 I

如本文所定義，其係呈現於 V₁ 及 / 或 V₂ 受器之拮抗活性及顯示活體內血管加壓素拮抗活性，使用該化合物於治療以過量水之腎再吸收為特徵的疾病之方法，及製備該等化合物之方法。

英文發明摘要(發明之名稱：Tricyclic Benzazepine, Their Perparation and the Pharmaceutical Composition Containing Them)

Tricyclic compound of the general Formula I:



Formula I

as defined herein which exhibit antagonist activity at V₁ and/or V₂ receptors and exhibit *in vivo* vasopressin antagonist activity, methods for using such compounds in treating diseases characterized by excess renal reabsorption of water, and process for preparing such compounds.

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

裝

訂

錄

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

公告本

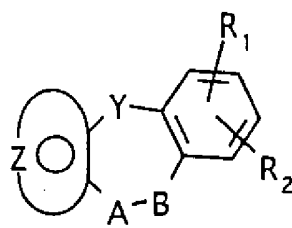
六、申請專利範圍

第 85100462 號「三環苯并吡庚因，其製備方法及含其之醫藥組成物」專利案

(88 年 12 月 6 日修正)

六、申請專利範圍：

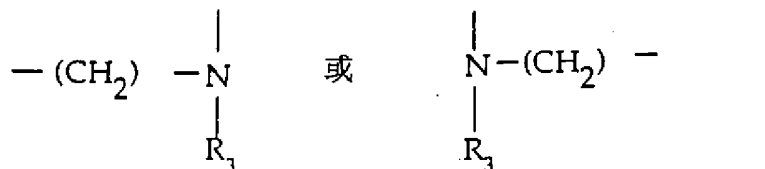
1. 一種如下式 I 化合物：



其中 Z 環代表苯環，吡啶環或噻吩環；

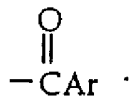
Y 代表伸甲基，伸乙基，O 或 NH；

A-B 代表



R_1 及 R_2 兩者均代表氫；

R_3 為如下部份



Ar 代表由 H 及 R_6 取代之吡啶基，或由苯基、苯甲醯基，(1,1'-聯苯基)-4-羰胺基或噻吩基取代之苯基；

R_6 代表 $NHCOAr'$ ；

六、申請專利範圍

Ar'代表由 C₁-C₄ 烷基，鹵素或苯基取代之苯基；

及其醫藥可接受鹽類，酯類及前驅藥物。

2. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其係選自如下之化合物：

N-[5-(吡啶基[2,3-b][1,4]苯并氧吡庚因-5(6H)-基羰基)-2-吡啶基]-5-氟-2-甲基苯甲醯胺；

10-([1,1'-聯苯]-4-基羰基)-5,11-二氫-10H-二苯并[b,e][1,4]二吡庚因；

10-([1,1'-聯苯]-4-基羰基)-10,11-二氫二苯并[b,f][1,4]氧吡庚因；

10-(4-苯甲醯基苯甲醯基)-10,11-二氫二苯并[b,f][1,4]氧吡庚因；

5-(4-苯甲醯基苯甲醯基)-5,6,11,12-四氫二苯并[b,f]吡辛因；

N-[5-(5,6,11,12-四氫二苯并[b,f]吡辛因-5-基)羰基]-2-吡啶基]-5-氟-2-甲基苯甲醯胺；

N-[4-(6,11-二氫吡啶并[2,3-b][1,5]苯并二吡庚因-6(5H)-基羰基)]苯基][1,1'-聯苯]-2-羧醯胺；

N-[5-(6,11-二氫吡啶并[2,3-b][1,5]苯并二吡庚因-6(5H)-基羰基)-2-吡啶基][1,1'-聯苯基]-2-羧醯胺；

N-[4-[(6,11-二氫-5H-二苯并[b,e]吡庚因-5-基)羰基]苯基][1,1'-聯苯基]-2-羧醯胺；

六、申請專利範圍

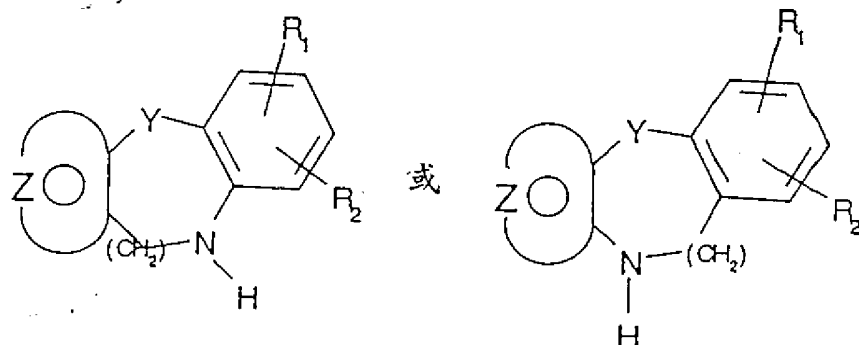
N-[5-[(6,11-二氫-5H-吡啶并[2,3-b][1,4]苯并二吡
庚因-5-基)羰基]-2-吡啶基]-5-氟-2-甲基苯甲醯胺；

N-[5-(4H-噻吩并[3,4-b][1,5]苯并二吡庚因-
9(10H)-基)-2-吡啶基]-5-氟-2-甲基苯甲醯胺；

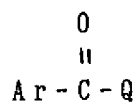
5,11-二氫-10-[4-(2-噻吩基)苯甲醯基]-10H-二苯并
[b,e][1,4]二吡庚因。

3. 一種具有血管加壓素拮抗活性之醫藥組成物，其包含適當之醫藥載劑及有效份量之如申請專利範圍第1項之化合物以爲活性成份。
4. 一種具有血管型 V₁ 受器之拮抗活性之醫藥組成物，其包含適當之醫藥載劑及有效份量之如申請專利範圍第1項之化合物以爲活性成份。
5. 一種具有腎上皮型 V₂ 受器之拮抗活性之醫藥組成物，其包含適當之醫藥載劑及有效份量之如申請專利範圍第1項之化合物以爲活性成份。
6. 如申請專利範圍第5項之醫藥組成物，其可用於具有過量腎水份再吸收之病況。
7. 一種具有催產素受器拮抗活性之醫藥組成物，其包含適當之醫藥載劑及有效份量之如申請專利範圍第1項之化合物以爲活性成份。
8. 一種製造如申請專利範圍第1項化合物之方法，其包含將下式化合物：

六、申請專利範圍



與下式化合物反應：



其中 Z 環，Y，R₁，R₂ 及 Ar 定義如申請專利範圍第 1 項且上式所表示者為芳醯氯或芳基羧酸（其已藉由轉變成混合之酐或以肽偶合劑活化）以產生式 I 之化合物。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

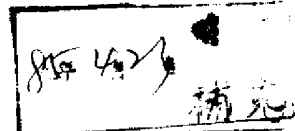
定

訂

線

公告本

申請日期	85. 1. 16
案 號	85/00462
類 別	C07D233/28, 313/14, 403/02, 407/02, 471/04, A61K31/395



A4

C4

(以上各欄由本局填註)

449584

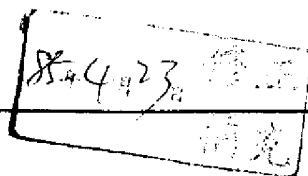
發明專利說明書

一、發明 名稱	中 文	三環苯并吡啶庚因，其製備方法及含其之醫藥組成物
	英 文	Tricyclic Benzazepine, Their Perparation and the Pharmaceutical Composition Containing Them
二、發明 創作人	姓 名	1. 潔 D. 阿爾布萊特 Jay D. Albright 2. 愛雷娜巴卡姆 M. 維卡特桑 Aranapakam M. Venkatesan 3. 艾夫蘭 G. 狄羅絲桑托斯 Efren G. Delos Santos
	國 籍	1. 美國 2. 美國 3. 美國
	住、居所	1. 美國紐約州 10954 納努特克利福廣場 5 號 2. 美國紐約州 11373 艾爾姆赫斯特 4J 皇后林蔭大道 86-35 號 3. 美國紐約州 10954 納努特比爾契塢高地 38 號
三、申請人	姓 名 (名稱)	美國氰胺公司 American Cyanamid Company
	國 籍	美國
	住、居所 (事務所)	美國紐澤西州 07940 曼迪森 5 吉拉德農場
	代 表 人 姓 名	依岡 E. 貝格 Egon E. Berg

裝

訂

線



五、發明說明 (5)

$C_3)]_2$, $-SO_2 NH_2$, $-SO_2 NH[低級烷基(C_1 - C_3)]_2$

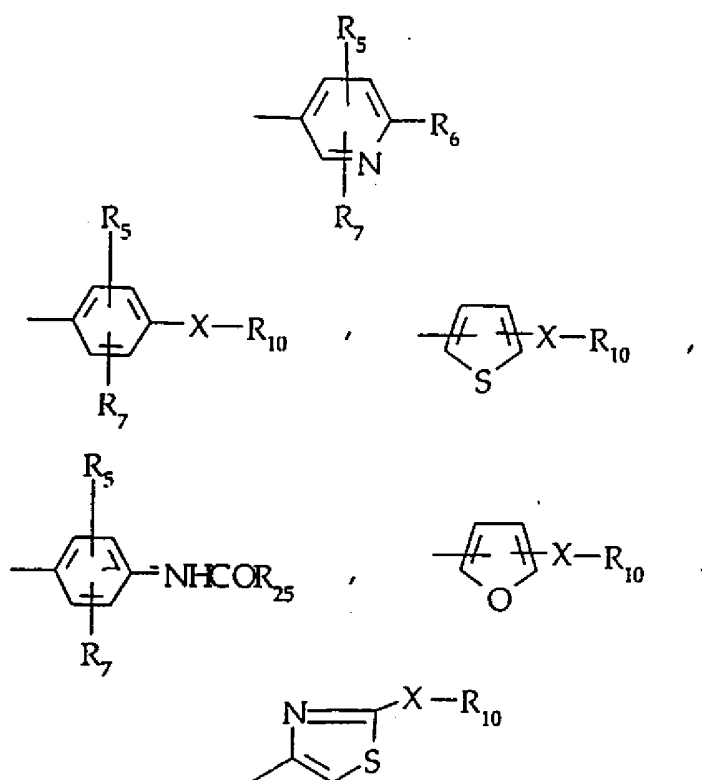
或 $-SO_2 N[低級烷基(C_1 - C_3)]_2$;

R_2 為 氫 , 氯 , 溴 , 碘 , $-OH$, 低級烷基 ($C_1 - C_3$) , $-O-$ 低級烷基 ($C_1 - C_3$) , 或 R_1 和 R_2 一起為 次甲二氧基 或 次乙二氧基 ;

R_3 為 部分



其中 Ar 為 選自 下列 各基 之 部分 :



88年(112)修正
備查

五、發明說明 (13)

其中 R^8 , R^9 , R_{25} 和 W' 如前所定義。

特佳之化合物亦為其中式 I 中之 Y 為 $-(CH_2)_n-$ 及 n 為 0 或 1; $A-B$ 為

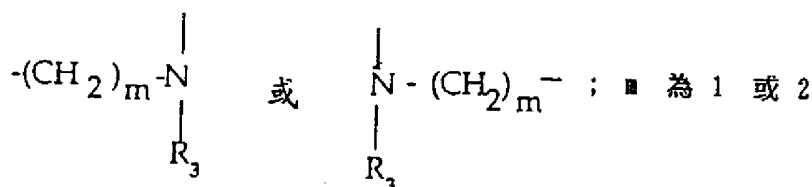


及 R_5 , R_6 , R_7 , R_8 , R_9 和 R_{10} 如前所定義;

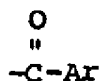
及 m 為 1-2 整數。

最佳之式 I 化合物為該等其中式 I 中之 Y 為 $-(CH_2)_n-$ 及 n 為 1;

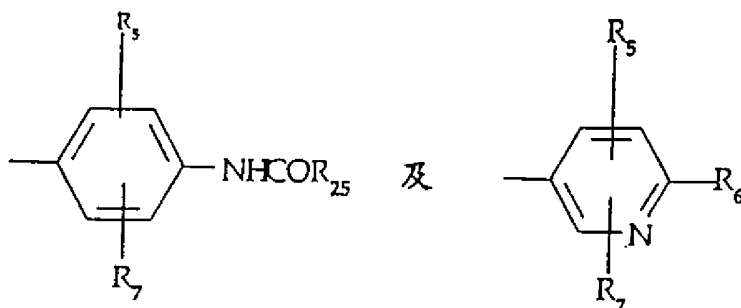
$A-B$ 為



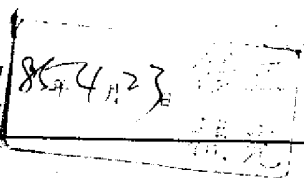
R_3 為部分:



Ar 為



R_6 為

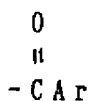


五、發明說明 (15)

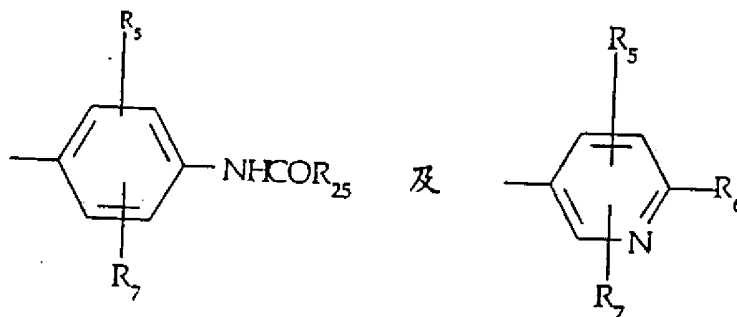


當 n 為 1 時 m 為 1 及當 n 為 0 時 m 為 2;

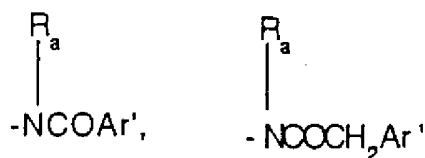
R_3 為部分：



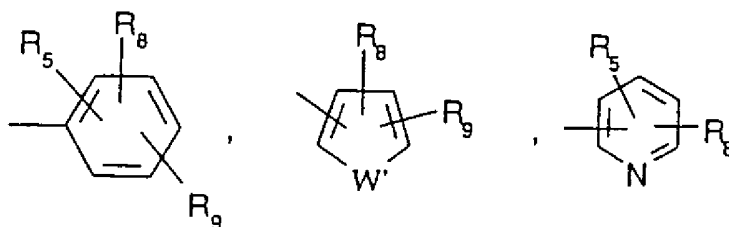
其中 Ar 為



及 R_6 為選自下列各基



其中 Ar' 為選自下列各部分：



及 R_a , R_b , R_1 , R_2 , R_5 , R_6 , R_7 , R_8 ,

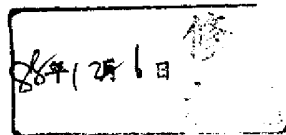
R_9 , R_{25} 和 W' 如前所定義。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線



五、發明說明(110)

實施例 33

5-(4-苯甲醯基苯甲醯基)-5,6,11,12-四氫二苯并[b,f]吡辛因

如實施例 26 所述，5,6,11,12-四氫二苯并[b,f]吡辛因與氯化 4-(苯甲醯基)苯甲醯基反應以產生呈固體之產物。m.p. 89-92°C；質譜(CI)，418 (MH⁺)。

實施例 34

10-(4-苯甲醯基苯甲醯基)-10,11-二氫并[b,f][1,4]硫吡庚因

如實施例 26 所述，10,11-二氫并[b,f][1,4]硫吡庚因與氯化 4-(苯甲醯基)苯甲醯基反應以產生呈固體之產物。

實施例 35

5-(4-苯甲醯基苯甲醯基)-5,6-二氫吡啶[2,3-b][1,4]苯并硫吡庚因

如實施例 26 所述，5,6-二氫吡啶并[2,3-b][1,4]苯并硫吡庚因與氯化 4-(苯甲醯基)苯甲醯基反應以產生呈固體之產物。

實施例 36

6-(4-苯甲醯基苯甲醯基)-5,11-二氫-6H-吡啶并[2,3-e][1]苯并吡庚因

如實施例 26 所述，5,11-二氫-6H-吡啶并[2,3-e][1]苯并吡庚因與氯化 4-(苯甲醯基)苯甲醯基反應以產生呈固體之產物。

五、發明說明(120)

-2-吡啶基][1,1'-聯苯]-2-羧醯胺實施例 63N-[5-(二苯并[b,f][1,4]氧吡庚因-10(11H)基羰基)-2-吡啶基]-2-(3-吡啶基)苯甲醯胺實施例 64N-[5-(二苯并[b,f][1,4]氧吡庚因-10(11H)基羰基)-2-吡啶基]-2-(2-吡啶基)苯甲醯胺實施例 65N-[5-(二苯并[b,f][1,4]氧吡庚因-10(11H)基羰基)-2-吡啶基]-2-(4-吡啶基)苯甲醯胺實施例 66N-[5-(吡啶并[2,3-b][1,5]苯并氧吡庚因-6(5H)基羰基)
-2-吡啶基][1,1'-聯苯]-2-羧醯胺

將 0.198 克的 5,6-二氫吡啶并[2,3-b][1,5]苯并氧吡庚因，0.155 克 N,N-二異丙基乙胺和 0.404 克氯化 6-[(1,1'-聯苯)-2-羰基)胺基]吡啶-3-羰基於 12 毫升二氯甲烷中之混合物於室溫攪拌 3.5 小時。將該混合物注入至水中及以二氯烷萃取。該萃取液以 2N Na₂CO₃、H₂O、鹽水洗滌及乾燥(Na₂SO₄)。該溶液經過水合矽酸鎂的薄墊片及將濾液濃縮至乾。該固體溶解於己烷：乙酸乙酯(1:2)中及將該溶液經過水合矽酸鎂的薄墊片過濾。及以該濾板己烷：乙酸乙酯(1:2)洗滌及將濾液濃縮至乾。以得玻璃狀物，m.p. 107-114°C。分析實測值：C, 74.4；H, 5.7；N, 8.8。

五、發明說明 (12)

實施例 67

N-[4-(吡啶并[2,3-b][1,5]苯并氧吡庚因-6(5H)-基
羰基)-3-氯苯基][1,1'-聯苯]-2-羧醯胺

將 0.198 克的 5,6-二氫吡啶并[2,3-b][1,5]苯并氧吡庚因，0.155 克 N,N-二異丙基乙胺和 0.444 克氯化 4-〔〔1,1'-聯苯〕-2-羰基〕胺基〕-2-氯苯甲醯基於 12 毫升二氯甲烷中之混合物於室溫攪拌 2.5 小時。將該混合物注入至水中及以二氯烷萃取。該萃取液以 2N Na_2CO_3 、 H_2O 、鹽水洗滌及乾燥 (Na_2SO_4)。該溶液經過水合矽酸鎂的薄墊片。以 50 毫升己烷：乙酸乙酯洗滌該濾器墊片及將濾液濃縮至乾。該殘留物與乙醚一起研磨以得一固體，m.p. 205-217°C。分析實測值：C, 72.3; H, 4.2; N, 7.9; Cl, 6.7。

如實施例 66 所述，可製備下列化合物：

實施例 68

N-[5-(吡啶并[2,3-b][1,5]苯并氧吡庚因-6(5H)-基
羰基)-3-吡啶基][1,1'-聯苯]-2-羧醯胺

實施例 69

N-[5-(吡啶并[2,3-b][1,5]苯并氧吡庚因-6(5H)-基
羰基)-2-吡啶基]-2-氯苯甲醯胺

實施例 70

N-[5-(吡啶并[2,3-b][1,5]苯并氧吡庚因-6(5H)-基
羰基)-2-吡啶基]-2-氯-5-氟苯甲醯胺

實施例 71

五、發明說明(17)

羰基)-3,6-二氫苯基][1,1'-聯苯]-2-羧醯胺實施例 111N-[4-(吡啶并[2,3-b][1,5]苯并氫吡庚因-6(5H)-基羰基)-3-氟苯基][1,1'-聯苯]-2-羧醯胺實施例 112N-[4-(吡啶并[2,3-b][1,5]苯并氫吡庚因-6(5H)-基羰基)苯基][1,1'-聯苯]-2-羧醯胺實施例 113N-[4-(吡啶并[2,3-b][1,5]苯并氫吡庚因-6(5H)-基羰基)苯基]-2-(噻吩基)苯甲醯胺實施例 114N-[4-(吡啶并[2,3-b][1,5]苯并氫吡庚因-6(5H)-基羰基)苯基]-2-(3-噻吩基)苯甲醯胺實施例 115N-[4-(吡啶并[2,3-b][1,5]苯并氫吡庚因-6(5H)-基羰基)-3-氟苯基]-2-(2-噻吩基)苯甲醯胺實施例 116N-[4-(吡啶并[2,3-b][1,5]苯并氫吡庚因-6(5H)-基

五、發明說明 (167)

實施例 378

N-[5-[(6,11-二氫-5H-吡啶并[2,3-b][1,4]苯并二吡
庚因-5-基) 羰基]-2-吡啶基]-2-氮吡啶-3-羧醯胺

實施例 379

N-[5-[(6,11-二氫-5H-吡啶并[2,3-b][1,4]苯并二吡
庚因-5-基) 羰基]-2-吡啶基]-2-(二甲胺基)吡啶
-3-羧醯胺

實施例 380

N-[5-[(6,11-二氫-5H-吡啶并[2,3-b][1,4]苯并二吡
庚因-5-基) 羰基]-2-吡啶基]-3-甲基噻吩-3-羧醯胺

實施例 381

N-[5-[(6,11-二氫-5H-吡啶并[2,3-b][1,4]苯并二吡
庚因-5-基) 羰基]-2-吡啶基]-3-甲基噻吩-3-羧醯胺

實施例 382

N-[4-[(4,5-二氫吡啶并[4,3-d][1]苯并吡庚因-6
(1H)-基) 羰基]苯基]-2-羧醯胺

將 0.278 克的 4,5-二氫吡啶并[4,3-d][1]苯并吡庚因，1.11 克氯化 4-[(1,1'-聯苯)-2-羰基]胺基]苯甲醯基和 0.426 克 N,N-二異丙基乙胺於 12 毫升二氯甲烷-四氫呋喃 (1:1) 中之混合物於室溫攪拌過夜。將該混合物注入至水中及以二氯甲烷萃取。該萃取液以 2N Na₂CO₃、H₂O、鹽水洗滌及乾燥 (Na₂SO₄)。於真空下除去溶劑以得到 1.45 克固體。將 2.78 毫升 2N NaOH 加至於 25 毫升甲醇-四氫呋喃 (1:1) 之前述固體中及該溶液於室溫

五、發明說明 (18)

攪 3.5 小時。於真空中除去溶劑，將水加至該殘留物中及以二氯甲烷萃取混合物。以 H_2O 、0.5N 檸檬酸、 H_2O 、鹽水洗滌該溶液及乾燥 (Na_2SO_4)。該溶液經過水合矽酸鎂的薄墊片及將濾液濃縮至乾。該殘留物 (0.95 克) 與乙醚-二氯甲烷一起研磨以得 0.17 克結晶， $m.p. 255^\circ C - 260^\circ C$ ； $C_{31}H_{24}N_4O_4 \cdot 1/2 H_2O$ 分析實測值：
C, 75.9； H, 5.1； N, 10.8。

實施例 383

N-[4-((4,5-二氫吡啶并[4,3-d][1]苯并呋庚因-6(1H)-基) 羰基]-3-氮苯基][1,1'-聯苯]-2-羧醯胺

將 0.185 克的 4,5-二氫吡啶并[4,3-d][1]苯并呋庚因，0.814 克氯化 4-[(1,1'-聯苯)-2-羰基) 胺基]-2-氮苯甲醯基和 0.284 克 N,N-二異丙基乙胺於 9 毫升二氯甲烷-四氫呋喃 (1:1) 中之混合物於室溫攪拌過夜。將該混合物注入至水中及以二氯甲烷萃取。該萃取液以 2N NaOH、 H_2O 、鹽水洗滌及乾燥 (Na_2SO_4)。於真空中除去溶劑以得到 0.99 克固體。將 1.75 毫升 2N NaOH 加至於 15 毫升甲醇-四氫呋喃 (1:1) 之前述固體中及該溶液於室溫攪 2 小時。於真空中除去揮發性物質及以氯仿萃取混合物。以 1N 檸檬酸、 H_2O 、鹽水洗滌該萃取液及乾燥 (Na_2SO_4)。該溶液經過水合矽酸鎂的薄墊片過濾及將濾液濃縮至乾。該殘留物 (0.76 克) 層析厚層矽凝膠板上並以己烷-乙酸乙酯 (1:1) 作為溶劑以得 0.37 克白色固體， $m.p. 172-202^\circ C$ ， $1/2$ 水合物之分析實測值：

五、發明說明 (169)

C, 70.1; H, 5.0; N, 9.8; Cl, 6.4。

實施例 384

N-[5-[(4,5-二氫吡唑并[4,3-d][1]苯并吡庚因-6
(1H)-基) 羰基]-2-吡啶基]-[1,1'-聯苯]-2-羧醯胺

將實施例 398 所述，將 4,5-二氫吡唑并[4,3-d][1]苯并吡庚因 (0.10 毫莫耳) 與 0.21 毫莫耳氯化 6-[(1,1'-聯苯)-2-羰基) 胺基]-吡啶-3-羰基反應以得到淡褐色固體。從乙酸乙酯/己烷再結晶，m.p. 228°C - 234°C，呈白色結晶。

實施例 385

N-[5-(4,5-二氫吡唑并[4,3-d][1]苯并吡庚因-6
(1H)-基) 羰基]-2-吡啶基]-5-氟-2-甲基苯甲醯胺

如實施例 396 所述，將 0.10 毫莫耳之 4,5-二氫吡唑并[4,3-d][1]苯并吡庚因與 0.21 毫莫耳氯化 6-[(5-氟-2-甲基苯甲醯基) 胺基]-2-吡啶-3-羰基反應以產生固體之產物，m.p. 126-176°C；質譜 (FAB)-實測值 442 (M⁺ + H)。

實施例 386

N-[5-(4H-嘧吩并[3,4-b][1,5]苯并二吡庚因-9(10H)
-基)-2-吡啶基]-5-氟-2-甲基苯甲醯胺

如 J.B. Press 等人於 J. Med. Chem., 22, 725 (1979) 所述，製備 9,10-二氫-4H-嘧吩并[3,4-b][1,5]苯并二吡庚因-10(9H)-酮。此中間物 (4.8 克) 於氫氣下溶解於四氫呋喃中及逐部份加入 4.2 克氫化鋁鋰 (LAH) 並攪拌。該

五、發明說明 (174)

其次之結合實驗中。

至於結合實驗，將下列成份以毫升體積加至96孔井型式微滴盤之孔井中：100.0毫升之包含0.2%熱去活化之BSA，10.0mM $MgCl_2$ 和蛋白酶抑制劑之混合物：亮肽素(leupeptin)，1.0毫克%；抑肽酶(aprotinin)，1.0毫克%，1,10-菲啉，2.0毫克%；胰蛋白酶(typrsin)抑制劑，10.0毫克%；和0.1mM PMSF，20毫升 [^3H]精胺酸⁸，於0.8mM之血管加壓素(S.A. 75.0 Ci/毫莫耳)的100.0mM Tris-HCl緩衝液。及以加入80毫升之組織膜(200.0毫克組織蛋白)誘發反應。該盤保持於實驗桌頂端不動120分鐘以達平衡。非特定結合係分析於1.0mM之未標記配位體存在下，加於20毫升中。至於試驗化合物，將其溶解於50%二甲基亞碸(DMSO)及加於20.0毫升至最後培養體積為200毫升。結合完成後，立即過濾各井孔中之內容物，使用Brandel® Cell Harvester (Gaithersburg, MD)。藉由配位體-受體複合物捕捉於濾器盤上之放射活性以計算於Packard LS計數器之液體閃爍分析，具氬之65%效率。藉由用於競爭LUNDON-2程式(LUNDON SOFTWARE, OH)分析 IC_{50} 。值之數據及顯示於表I。

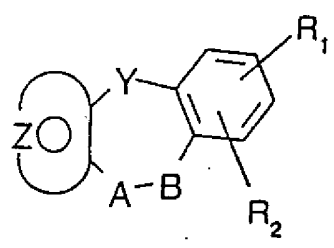
使用人類血小板膜之放射配位體結合實驗

(a)血小板膜製備

將得自Hudson Valley Blood Services之富胞漿的冷凍血小板(PRP)溶化至室溫。(血小板來源：Hudson Valley Blood Services, Westchester Medical Center, Valhalla NY)。含PRP之試管於16,000×g在4°C離心及丟棄上清液流體。懸浮於等體積之50.0 mM Tris-HCl緩

四、中文發明摘要(發明之名稱：三環苯并吡庚因，其製備方法及含其之醫藥組成物)

一種通式 I 之三環化合物：

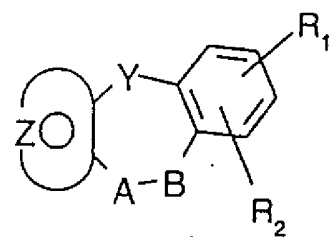


式 I

如本文所定義，其係呈現於 V₁ 及 / 或 V₂ 受器之拮抗活性及顯示活體內血管加壓素拮抗活性，使用該化合物於治療以過量水之腎再吸收為特徵的疾病之方法，及製備該等化合物之方法。

英文發明摘要(發明之名稱：Tricyclic Benzazepine, Their Perparation and the Pharmaceutical Composition Containing Them)

Tricyclic compound of the general Formula I:



Formula I

as defined herein which exhibit antagonist activity at V₁ and/or V₂ receptors and exhibit *in vivo* vasopressin antagonist activity, methods for using such compounds in treating diseases characterized by excess renal reabsorption of water, and process for preparing such compounds.

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

裝

訂

錄

經濟部中央標準局員工消費合作社印製