

402595

公告本

申請日期	86 年 9 月 1 日
案 號	86112518
類 別	C07D231/56, A61K31/61

A4
C4

402595

Int. Cl.⁶

(以上各欄由本局填註)

發明專利說明書

一、發明 名稱	中 文	吡唑衍生物
	英 文	Indazole derivatives
二、發明 人	姓 名	(1) 安東尼·馬菲特 Marfat, Anthony
	國 籍	(1) 美國
三、申請人	住、居所	(1) 美國康乃狄克州密斯提藍頓丘路三三三號 333 Lantern Hill Road, Mystic, CT 06355, U.S.A.
	代 表 人 姓 名	(1) 艾倫·史匹戈爾 Spiegel, Allen J.

裝

訂

線

402595

(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

美國

1996 年 9 月 4 日 60/025,446

☒有主張優先權

有關微生物已寄存於：

，寄存日期：

，寄存號碼：

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

裝

訂

線

五、發明說明(1)

本發明係有關新穎吡唑類似物。該等化合物為第 I V 類磷酸二酯酶 (P D E) 及腫瘤壞引因子 (T N F) 產生之選擇性抑制劑，且因而可用以治療氣喘，關節炎，支氣管炎，慢性阻塞型氣道病，牛皮癬，過敏性鼻炎，皮膚炎及其他炎性疾病，中樞神經系統病例如抑鬱和多梗塞性痴呆，A I D S，膿毒性休克和包含 T N F 產生的其他疾病。本發明也有關使用彼等化合物治療哺乳動物，特別是人類，前述疾病之方法，及有關含有彼等化合物的醫藥組合物。

下面的申請中美國臨時專利申請案也揭示出為第 I V 類 P D E 和 T N F 產生的選擇性抑制劑之吡唑衍生物並以其為申請專利標的：1996年6月27日提出申請的美國臨時專利 60 / 021,072 號；1996年，6月25日提出申請的美國臨時申請 60 / 020,385 號；及1996年，5月3日提出申請的美國臨時申請 60 / 016,861 號。前述諸申請中美國臨時專利申請案皆以其全文併於本文作為參考。

由於環腺苷磷酸 (A M P) 為細胞內第二信使之確認 (E. W. Sutherland, and T. W. Rall, Pharmacol. Rev., 12, 265, (1960)) 磷酸二酯酶的抑制已成為一範圍疾病程序的調節及，因而，治療性介入之標的。更最近些，已辨認出諸不同類別的 P D E (J. A. Beavo et al., Trends in Pharm. Sci. (TIPS), 11, 150 (1990))，且彼等的選擇性抑制已導致改良的藥物治療 (C. D.

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 ()

Nicholson, M. S. Hahid, TIPS, 12, 19, (1991))。更特別者，已確認出第 I V 類 P D E 的抑制可導致發炎介體 (inflammatory mediator) 釋出的抑制 (M. W. Verghese et al., J. Mol. Cell Cardiol., 12(Suppl. 11), S61, (1989)) 和氣道平滑肌鬆弛的抑制 (T. J. Torphy in "Directions for New Anti-Asthma Drugs," eds S. R. O'Donnell and C. G. A. Person, 1988, 37 Birkhauser-Verlag)。因此，可抑制第 I V 類 P D E 但對其他類別 P D E 具有不良活性的化合物可以抑制發炎介體的釋出及可鬆弛氣道平滑肌而不會引起心血管效應或抗血小板效應。此外也有揭示出 P D E I V 抑制劑可用以治療尿崩症 (Kidney Int. 37:362, 1990; Kidney Int. 35:494) 及中樞神經系統病例如抑鬱和多梗塞痴呆症 (P C T 國際申請 W O 9 2 / 1 9 5 9 4 (1992 年 1 1 月 2 日公告))。

T N F 係被公認涉及許多感染性和自體免疫性疾病者 (W. Friers, Fed. Of Euro. Bio. Soc. (FEBS) Letters, 285, 199, (1991))。再者，已證明過 T N F 為膿毒症和膿毒性休克中所看到的炎性反應之主要媒體 (C. E.

Spooner et al., Clinical Immunology and Immunopathology, 62, S11, (1992))。

發明概述

本發明係有關式 I 化合物

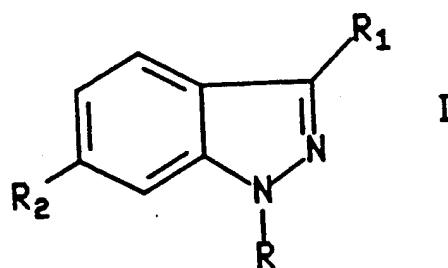
(請先閱讀背面之注意事項再
本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (3)



及其藥學可接受鹽，其中：

R 為 H， $C_1 - C_9$ 烷基， $-(CH_2)_m$ (5 至 10 員雜環基) 其中 m 為 0 至 2， $(C_1 - C_6$ 烷氧基) $C_1 - C_6$ 烷基， $C_2 - C_6$ 烯基，或 $-(Z_1)_b (Z_2)_c$ ($C_6 - C_{10}$ 芳基) 其中 b 和 c 獨立地各為 0 或 1， Z_1 為 $C_1 - C_6$ 伸烷基或 $C_2 - C_6$ 伸烯基，且 Z_2 為 O，S， SO_2 ，或 NR_{12} ，且其中該等 R 基可視情況含有 1 至 3 個獨立地選自下列所成組合之中的取代基：鹵素，羥基， $C_1 - C_5$ 烷基， $C_2 - C_5$ 烯基， $C_1 - C_6$ 烷氧基，三氟甲基，硝基， $-CO_2R_{12}$ ， $-C(O)-NR_{12}R_{13}$ ， $-NR_{12}R_{13}$ 和 $SO_2NR_{12}R_{13}$ ，

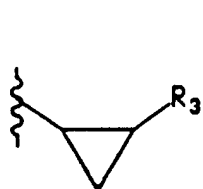
R_1 為 H， $C_1 - C_9$ 烷基， $C_2 - C_3$ 烯基，或苯基，其中該烷基，烯基和苯基 R_1 基可視情況含有 1 至 3 個獨立地選自甲基，乙基，三氟甲基，和鹵素基所成組合之中的取代基；

R_2 為

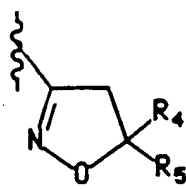
R_{19} ， $-C(O)NR_{12}(CHR_{12})_mC(O)-$

五、發明說明 ()

- $\text{NR}_{12}\text{O}(\text{CH}_2)_q(\text{C}_6-\text{C}_{10}\text{芳基})$,
 $-\text{C}(=\text{NR}_{32})\text{NH}(\text{CH}_2)_p(\text{C}_6-\text{C}_{10}\text{芳基})$,
 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_8(\text{CHR}_{12})_m\text{C}(\text{O})\text{NR}_{12}(\text{CH}_2)_p\text{OR}_{12}$,
 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_{12}(\text{CHR}_{12})_m\text{S}(\text{C}_1-\text{C}_4\text{烷基})$,
 $-\text{C}(=\text{NOC}(\text{O})\text{R}_{25})\text{R}_{26}$,
 $-\text{CR}_{17}\text{R}_{18}\text{CHR}_{28}\text{NR}_9\text{SO}_2(\text{CH}_2)_p\text{A}$,
 $-\text{CR}_{17}\text{R}_{18}\text{CHR}_{28}\text{NR}_9\text{P}(\text{O})(\text{OR}_{12})\text{C}(\text{O})(\text{C}_1-\text{C}_4\text{烷基})$,
 $-\text{CR}_{17}\text{R}_{18}\text{CHR}_{28}\text{NR}_9\text{P}(\text{O})(\text{C}_1-\text{C}_4\text{烷氧基})_2$,
 $-\text{Z}_3-\text{R}_7$, 或
 $-(\text{CR}_{17}\text{R}_{18})_m\text{NR}_9(\text{C}(\text{O}))_q\text{R}_{10}$,
 其中 p 為 0 至 2 , m 為 1 至 6 , 且 q 為 1 或 2 ;

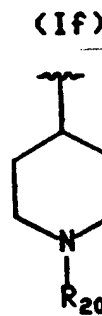
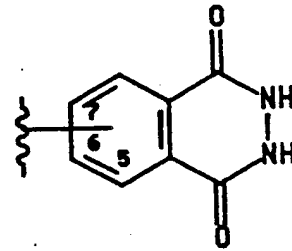
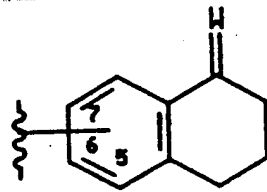
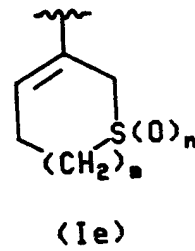
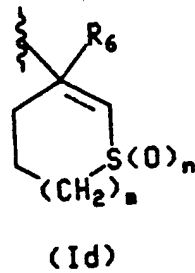
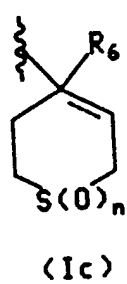
或 R_2 為

(Ia)

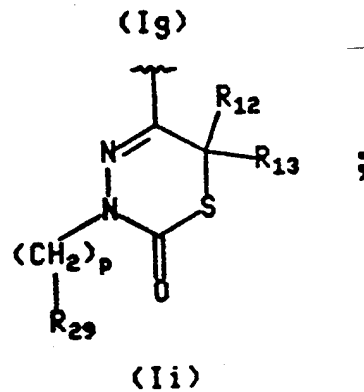


(Ib)

五、發明說明 (5)



or



其中在該等式 (I a) - (I i) 中，式 (I f) 和 (I g) 構造係在該式 (I f) 和 (I g) 的碳 5，6 或 7 接到式 I 上；式 (I c) 和 (I d) 中的虛線表單鍵或雙鍵，但例外者，於式 (I c) 和 (I d) 中該虛線表雙鍵時 R_6 不存在， n 為 0 至 2， p 為 0 至 6，且 m 為 0 或 1；

R_3 為 $-C(O)N(CH_3)(OCH_3)$ 或 $-(CH_2)_nOH$ ，其中 n 為 0 至 4，

R_4 和 R_5 獨立地為選自 H，乙基， $-CO_2H$ 和 $-C(O)NHOH$ 之中者；

(請先閱讀背面之注意事項再
本頁)

裝

訂

線

五、發明說明()

R_6 爲 H，氰基，羥基， $C_1 - C_6$ 烷基， $C_1 - C_6$ 烷氧基， $-O C(O)(C_1 - C_6 \text{ 烷基})$ 或 $-O C(O)(C_6 - C_{10} \text{ 芳基})$ ；

R_7 爲 $C_6 - C_{10}$ 芳基或 5 至 10 員雜環基，其中該 R_7 基視情況含有 1 至 3 個獨立地選自下列所成組合之中的取代基：鹵素，三氟甲基，氰基，硝基，
 $-C O_2 R_{12}$ ， $C_1 - C_4$ 烷氧基，
 $-O C(O)(C_1 - C_4 \text{ 烷基})$ ，
 $-N R_{12} C(O)(C_1 - C_4 \text{ 烷基})$ ，
 $-C(O) N H_2$ ， $-C(O) N H O H$ ，
 $-C(O) O(C_1 - C_4 \text{ 烷基})$ ， $C_1 - C_4$ 烷基，
 $-S(O)_n R_{12}$ ，其中 n 爲 0 至 2，苯甲醯基，
 $-N R_{12} R_{13}$ ， $-O R_{12}$ ， $C_1 - C_6$ 烷鹽基，
 $-Y_1 - (C_6 - C_{10} \text{ 芳基})$ ，
 $-C(O) O(C_6 - C_{10} \text{ 芳基})$ ，
 $-N H(C_6 - C_{10} \text{ 芳基})$ ，
 $-C(O) N H(C_6 - C_{10} \text{ 芳基})$ ，
 $-C(O) N R_{12} O(C H_2)_n(C_6 - C_{10} \text{ 芳基})$ 其中 n 爲 1 至 3，及 $-S O_2 N H(C_6 - C_{10} \text{ 芳基})$ ；

R_8 爲 H， $C_1 - C_6$ 烷基，或
 $-(C H_2)_n(C_6 - C_{10} \text{ 芳基})$ 其中 n 爲 0 至 4；

R_9 爲 H， $-O R_{12}$ ， $-(C H_2)_m A$ 或
 $-C H_2 O(C H_2)_m A$ 其中 m 爲 0 至 2；

五、發明說明(7)

- R_{10} 爲 $C_1 - C_4$ 烷基， $-OR_{12}$ ，
 $-CR_{12}R_{13}OR_{12}$ ，
 $-CR_{12}R_{13}N-R_{12}R_{13}$ ，
 $-CR_{12}(OR_{13})CR_{12}R_{13}OR_{12}$ ，
 $2,2$ -二甲基-1,3-二氧雜環戊烷-4-基，
 $-NR_{12}C(O)NR_{12}R_{13}$ ，
 $-S(CR_{12}R_{13})_nCH_3$ 其中 n 爲 0 至 5，
 $-NR_{12}(CH_2)_q$ (吡啶基) 其中 q 爲 0 至 1，
 $-P(O)(C_1 - C_4 \text{ 烷氧基})_2$ ，
 $-NR_{12}R_{13}-NR_{12}R_{13}$ ，
 $-NR_{12}NR_{13}R_{11}$ ， $-NR_{12}CH_2R_{14}$ ，
 $-OCH_2NR_{12}C(O)R_{14}$ ，
 $-OCH_2C(O)NR_{15}R_{16}$ ，
 $-OCHR_{12}OC(O)(C_1 - C_4 \text{ 烷基})$ ，
 $-OCHR_{12}C(O)(C_1 - C_3 \text{ 烷氧基})$ ，
 $-O(CH_2)_mR_{11}$ ，或
 $-NR_{12}(CH_2)_mR_{11}$ 其中 m 爲 0 至 2；

R_{11} 爲 H 或 A；

R_{12} 和 R_{13} 獨立地各爲 H 或 $C_1 - C_4$ 烷基；

R_{14} 爲甲基或苯基；

R_{15} 爲 H，甲基，乙基，或 $-CH_2CH_2OH$ ；

R_{16} 爲 H，甲基，乙基， $-CH_2C(O)NH_2$ ，
 或 $-CH_2CH_2OH$ ；

各 R_{17} 獨立地爲 H，羥基，氰基，鹵素， $C_1 -$

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明(8)

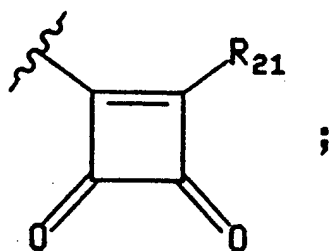
C_3 烷基， $C_1 - C_3$ 烷氧基， $-NR_{12}R_{13}$ ，
 $-C(O)OR_{12}$ ， $-C(O)R_{12}$ ，
 $-CH=CR_{12}R_{13}$ ， $-C\equiv CR_{12}$ ，
 $-CH_2NR_{12}R_{13}$ ， $-CH_2OR_{12}$ ，
 $-C(O)NR_{12}R_{13}$ ， $-C(Y_5)H$ ，或
 $-CH_2NR_{12}C(O)C(O)NR_{12}R_{13}$ ，但
 其限制條件為當 R_{17} 為羥基時，則 R_{13} 為 H 或 $C_1 - C_4$ 烷基；

各 R_{18} 獨立地為 H ，氟，氟基，或 $C_1 - C_4$ 烷基，
 其中該甲基視情況含有 1 至 3 個氟取代基；

或 R_{17} 和 R_{18} 一起形成一氧基 ($=O$) 部份體；

R_{19} 為苯基，萘基，吡咯基，呋喃基，噻吩基，噁
 唑基，吡啶基，嘧啶基，嗒咩基，喹啉基，異喹啉基，5
 ，6，7，8-四氫喹啉基，或 5，6，7，8-四氫異
 喹啉基，其中該 R_{19} 基，除了該苯基之外，視情況含有
 1 至 3 個 R_{23} 取代基，且該苯基 R_{19} 基視情況含有 1
 至 3 個獨立地選自 R_{23} 和 R_{24} 之中的取代基；

R_{20} 為 $-C(O)R_{21}$ ，
 $-C(O)C(O)R_{21}$ ，
 $-C(O)C(Y_2)C(O)R_{21}$ 或



(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明(9)

R_{21} 爲 H, $-OR_{22}$, $-NHR_{22}$,
 $-NHOH$, $-NHNH_2$, $-(CH_2)_nY_3$ (苯基)
) 或 $-(CH_2)_nY_3$ (吡啶基), 其中 n 爲 0 至 4 ;

R_{22} 爲 H, C_1-C_8 烷基, $-(CH_2)_nY_3$
 (苯基) 或 $-(CH_2)_nY_3$ (吡啶基) 其中 n 爲 0 至 4
 ;

各 R_{23} 獨立地爲鹵素, C_1-C_6 烷基, C_1-C_7 烷氧基,
 C_2-C_6 -伸烷二氧基, 三氟甲基,
 $-NR_{12}R_{13}$, 硝基,
 $-C(NR_{12})NR_{12}R_{13}$,
 $-C(O)NR_{12}R_{13}C(O)R_{12}$,
 $-C(NOR_{12})R_{13}$,
 $-C(NCN)NR_{12}R_{13}$,
 $-C(NCN)SR_{12}$, $-(CH_2)_m(CN)$ 其中
 m 爲 0 至 3, 羥基, $-C(O)R_{12}$,
 $-C(O)NR_{12}OR_{13}$,
 $-C(O)NR_{12}NR_{12}R_{13}$,
 $-OC(O)NR_{12}R_{13}$,
 $-NR_{12}C(O)R_{12}$,
 $-C(O)C(O)NR_{12}R_{13}$, $-CO_2R_{12}$,
 $-SO_2R_{12}$, $-SO_2NR_{12}R_{13}$,
 $-C(O)NR_{12}R_{13}$, $-NR_{12}SO_2R_{13}$,
 或 $-NR_{12}C(O)NR_{12}R_{13}$;

各 R_{24} 獨立地爲咪唑基, 吡唑基, 三唑基, 四唑基,

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (10)

噁唑基，異噁唑基，噁二唑基，噻二唑基，噻唑基，噁唑啉基，噻唑啉基，或咪唑啉基，其中前述各 R_{24} 取代基視情況含有 1 至 3 個 R_{23} 取代基；

R_{25} 為 $-NR_{12}R_{13}$ ， $-NH-(C_6-C_{10} \text{ 芳基})$ ， C_1-C_6 烷氧基，或 C_6-C_{10} 芳氧基；

R_{26} 為 H ， C_1-C_6 烷基或 $-(CH_2)_mY_4$ (苯基) 其中 m 為 0 至 4 且該 $-(CH_2)_mY_4$ (苯基) R_{26} 基的苯基部份體視情況含有下列取代基：鹵素， $-OR_{12}$ ， C_1-C_6 烷鹽氧基， C_6-C_{10} 芳氧基， $-NR_{12}R_{13}$ ， $-NH(C_6-C_{10} \text{ 芳基})$ ，或 $-NHC(O)(C_1-C_4 \text{ 烷基})$ ；

各 R_{27} 獨立地為鹵素，

$-(CH_2)_pNR_{12}C(O)CH_3$ 其中 p 為 1 至 5，硝基，氰基， $-NR_{12}R_{13}$ ， $-CO_2R_{12}$ ， $-OR_{12}$ ， $-C(Y_1)NR_{12}R_{13}$ ， $-NR_{12}C(NCN)S(C_1-C_3 \text{ 烷基})$ ， $-NR_{12}C(NCN)NR_{12}R_{13}$ ， $-NR_{12}C(O)NR_{12}R_{13}$ ， $-NR_{12}C(O)C(O)NR_{12}R_{13}$ ， $-C(=NR_{12})NR_{12}R_{13}$ ， $-S(O)_mCH_3$ 其中 m 為 0 至 2， $-C(=NR_{12})S(C_1-C_3 \text{ 烷基})$ ， $-NR_{12}SO_2(C_1-C_3 \text{ 烷基})$ ，

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (11)

$-OC(O)R_{12}$, $-OC(O)NR_{12}R_{13}$,
 $-NR_{12}SO_2CF_3$,
 $-NR_{12}C(O)C(O)OR_{12}$,
 $-NR_{12}C(O)R_{12}$,
 $-NR_{12}C(O)OR_{12}$, 咪唑基 , 噻唑基 , 噁唑基 ,
 吡唑基 , 三唑基 , 或四唑基 ;

R_{28} 為 H , 氟 , 氰基 , 或 $C_1 - C_2$ 烷基 , 其中該
 烷基視情況含有 1 至 3 個獨立地選自鹵素 ,

$-C(O)NR_{12}R_{13}$, 和 $-C(O)OR_{12}$ 之中
 的取代基 ;

R_{29} 為苯基 , 其視情況含有 1 或 2 個獨立地選自

$-NR_{12}-R_{13}$, 硝基 , 鹵素 , $-OR_{12}$,
 $-NHR_{30}$, $-NR_{30}R_{31}$, 和
 $-C(O)OR_{12}$ 之中的取代基 ;

R_{30} 和 R_{31} 獨立地各為 $C_1 - C_8$ 烷基或
 $C_2 - C_8$ 烯基 ;

R_{32} 為吡啶 - 4 - 基 , 其視情況含有 1 或 2 個獨立地
 選自鹵素和 $C_1 - C_4$ 烷基之中的取代基 ;

各 A 獨立地為 $C_1 - C_6$ 烷基 , 吡啶基 , 嗎啉基 , 六
 氫吡啶基 , 咪唑基 , 噻吩基 , 嘧啶基 , 噻唑基 , 三唑基 ,
 喹啉基 , 苯基 , 或萘基 , 其中上述諸 A 基視情況含有 1 至
 3 個 R_{27} 取代基 , 或 A 為 $-(CH_2)_qS(C_1 -$
 $C_4 \text{ 烷基})$ 其中 q 為 1 或 2 ;

W 為 O , NOH , NNH₂ , NOC(O)CH₃ , 或

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (12)

$$N N H C (O) C H _ 3 ;$$

$$Y _ 1 \text{ 爲 } O \text{ 或 } S ;$$

$$Y _ 2 \text{ 爲 } O , N O H \text{ 或 } H _ 2 ;$$

$$Y _ 3 \text{ 爲 一 鍵 或 } - C H = C H - ;$$

$$Y _ 4 \text{ 爲 一 鍵 , } O , S \text{ 或 } - N H - ;$$

$$Y _ 5 \text{ 爲 } O , N R _ { 1 2 } , N O R _ { 1 2 } , N C N ,$$

$$C (C N) _ 2 , C R _ { 1 2 } N O _ 2 ,$$

$$C R _ { 1 2 } C (O) O R _ { 1 2 } ,$$

$$C R _ { 1 2 } C (O) N R _ { 1 2 } R _ { 1 3 } , C (C N) N O _ 2 ,$$

$$C (C N) C (O) O R _ { 1 2 } \text{ 或}$$

$$C (C N) C (O) N R _ { 1 2 } R _ { 1 3 } ; \text{ 且 ,}$$

$$Z _ 3 \text{ 爲 } - N R _ { 1 2 } - , - (C H _ 2) _ m - ,$$

$$- C H _ 2 C (O) N H - , - N H C H _ 2 C (O) - ,$$

$$- C H _ 2 C (Y _ 1) C H _ 2 - , - C H = C H - ,$$

$$- C \equiv C - , - C H (Y _ 1 H) - , - C (Y _ 1) - ,$$

$$- C H _ 2 C (Y _ 1) - , - C (Y _ 1) C H _ 2 - ,$$

$$- C (Y _ 1) C (Y _ 1) - , - C H _ 2 N R _ { 1 2 } - ,$$

$$- C H _ 2 - Y _ 1 - ,$$

$$- C (Y _ 1) N R _ 8 (C H R _ { 1 2 }) _ m - ,$$

$$- N R _ 8 C (Y _ 1) (C H R _ { 1 2 }) _ m - ,$$

$$- N H C H _ 2 - , - Y _ 1 - C H _ 2 - , - S O C H _ 2 - ,$$

$$- C H _ 2 S O - , - S O _ 2 C H _ 2 - , C H _ 2 S O _ 2 - ,$$

$$- C H _ 2 S O _ 2 - , - O C (Y _ 1) - , - N = N - ,$$

$$- N H S O _ 2 - , - S O _ 2 N H - ,$$

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

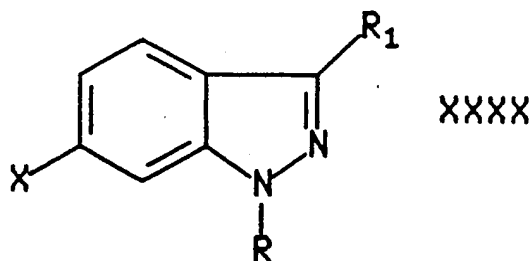
裝

訂

五、發明說明 (13)

— C (Y₁) C (Y₁) N H — , — N H C (O) O — ,
— O C (O) N H — 或 — N H C (O) N H — , 其中於該
Z₃ 部份體中 , n 為 0 至 4 且 m 為 1 至 3 。

本發明也有關下式化合物



及其醫藥可接受的鹽 , 其中 R 和 R₁ 皆為上面所定義者且
X 為 — C (O) C l 。上式所涵蓋的化合物為可用以製備
式 1 化合物之中間體。

特殊的式 I 化合物包括其中 R₂ 為 — Z₃ — R₇ 者其
中 Z₃ 為 — C (Y₁) N H — , — C (O) C H₂ — ,
— N H C (Y₁) — , — Y₁ — C H₂ — ,
— O C (O) — , — C H = C H — , 或
— C (Y₁) C (Y₁) — , 且 R₇ 為選自下列之中的視情
況經取代的芳基或雜芳基 : 苯基 , 吡啶基 , 吡嗪基 , 噻吩
基 , 嘧啶基 , 2 , 4 - 二氧嘧啶 - 5 - 基 , 異噁唑基 , 異
噻唑基 , 嗒吡基 , 和 1 , 2 , 4 - 三吡基 。更特定言之 ,
R₇ 為經取代苯基 , 2 , 6 - 二鹵素取代苯基 , 或 3 , 5
- 二鹵素吡啶 - 4 - 基 。

其他特殊的式 I 化合物包括其中 R₂ 為 — Z₃ — R₇
者其中 Z₃ 為 — C (O) N H (C H₂)_n — 或 — N H C
(O) (C H₂)_n — , 其中 n 為 0 或 1 , 且 R₇ 為苯基

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

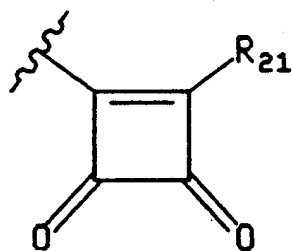
五、發明說明 (14)

或吡啶基，其視情況含有 1 至 3 個獨立地選自鹵素，硝基，三氟甲基， $-\text{CO}_2\text{CH}_3$ ，甲基，甲氧基，和 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 之中的取代基。

其他特殊的式 I 化合物包括其中 R_2 為 $-\text{Z}_3-\text{R}_7$ 者其中 Z_3 為 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}-$ 且 R_7 為苯基或吡啶基，其視情況含有 1 至 3 個獨立地選自鹵素， C_1-C_4 烷基， C_1-C_4 烷氧基，氰基，羧基和 $-\text{OC}(\text{O})(\text{C}-\text{C}_4 \text{ 烷基})$ 之中的取代基。

其他特殊的式 I 化合物包括其中 R_2 為 R_{19} ，其中 R_{19} 為視情況經取代的嘧啶基或視情況經取代的嘧啶基。

其他特殊的式 I 化合物包括其中 R_2 為式 (I h) 取代基其中 R_{20} 為 $-\text{C}(\text{O})\text{R}_{21}$ ， $-\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{R}_{21}$ ，或



其中 R_{21} 為 $-\text{OR}_{22}$ ， $-\text{NHR}_{22}$ ，或 $-\text{NHOH}$ ，且 R_{22} 為 H ， C_1-C_3 烷基，苄基或吡啶甲基。

其他特殊的式 I 化合物包括其中 R_2 為經 R_{24} 取代苯基者其中該 R_{24} 為噁二唑基，噻二唑基或四唑基其中該 R_{24} 基為視情況含 C_1-C_2 烷基取代基者或其中 R_2 為含氰甲基，羥基或甲醯基取代基之苯基。

其他特殊的式 I 化合物包括其中 R_2 為 $-\text{Z}_3-\text{R}_7$ 者

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

402595發明說明(15)

其中 Z_3 為 $-C(Y_1)NH-$ ，且 R_7 為苯基，吡咩基，嘧啶基，異噁唑基，或吡啶基，其中該 R_7 基各視情況含有 1 至 3 個獨立地選自下列之中的取代基：鹵素，甲氧羰基，三氟甲基，苯甲醯基，乙醯基，二甲胺基，羥基，硝基，甲基，氰基，甲磺醯基，和甲硫基。

其他特定的式 I 化合物包括其中 R_2 為 $-C(=NOC(O)R_{25})R_{26}$ 者其中 R_{25} 為胺基且 R_{26} 為 H， C_1-C_3 烷基或 $-(CH_2)_m$ (苯基) 其中 m 為 1 至 4 且該苯基部份體視情況含有鹵素，羥基，乙醯基，胺基或乙醯胺基取代基。

其他特殊的式 I 化合物包括其中 R_2 為 $-(CR_{17}R_{18})_mNR_9(C(O))_qR_{10}$ 者，其中 m 為 2， q 為 2，各 R_{17} 獨立地為 H，氰基或甲基，各 R_{18} 獨立地為 H 或甲基， R_9 為 H 或甲基，且 R_{10} 為胺基，羥基，甲氧基或羥胺基。

其他特殊的式 I 化合物包括其中 R_2 為 $-(CR_{17}R_{18})_mNR_9(C(O))_qR_{10}$ 者其中 m 為 2， q 為 1，各 R_{17} 獨立地為 H， $-C(O)NH_2$ ， $-C=CH$ ，氰基，甲醯基，羥甲基，或三氟甲基，各 R_{18} 獨立地為 H 或氰基，且 R_{10} 為 C_1-C_4 烷基。

其他特殊的式 I 化合物包括其中 R_2 為式 (Ic)，(Id) 或 (Ie) 取代基者，於式 (Ic) 和 (Id) 中， R_6 為 H，羥基， C_1-C_4 烷基或 C_1-C_4 烷氧

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (16)

402595

基。

其他特殊的式 I 化合物包括其中 R_2 為

$-C(O)NR_8(CHR_{12})_mC(O)NR_{12}(CH_2)_pOR_{12}$ 或 $-C(O)NR_{12}(CHR_{12})_mS(C_1-C_4 \text{ 烷基})$ ，其中 R_8 ， R_{12} ， m 和 p 皆為上文中所定義者。

特殊的式 I 化合物包括選自下列所成組合之中者：

1 - 環戊基 - 3 - 乙基 - 1 H - 吡啶 - 6 - 羧酸 (3 , 5 - 二氯 - 吡啶 - 4 - 基) - 醯胺；

1 - 環戊基 - 3 - 乙基 - 1 H - 吡啶 - 6 - 羧酸 (2 , 6 - 二氯 - 苯基) - 醯胺；

1 - 環丁基 - 3 - 乙基 - 1 H - 吡啶 - 6 - 羧酸 (3 , 5 - 二氯 - 吡啶 - 4 - 基) - 醯胺；

3 - 乙基 - 1 - 異丙基 - 1 H - 吡啶 - 6 - 羧酸 (3 , 5 - 二氯 - 吡啶 - 4 - 基) - 醯胺；

1 - 環丙基甲基 - 3 - 乙基 - 1 H - 吡啶 - 6 - 羧酸 (3 , 5 - 二氯 - 吡啶 - 4 - 基) - 醯胺；

1 - 環己基 - 3 - 乙基 - 1 H - 吡啶 - 6 - 羧酸 (3 , 5 - 二氯 - 吡啶 - 4 - 基) - 醯胺；

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

402500 五、發明說明 (17)

3 - 乙基 - 1 - (4 - 氟 - 苯基) - 1 H - 吡啶 - 6 - 羧酸 (3 , 5 - 二氯 - 吡啶 - 4 - 基) - 醯胺 ;

1 - 環戊基 - 3 - 乙基 - 1 H - 吡啶 - 6 - 羧酸經基胺甲醯甲基 - 醯胺 ;

1 - 環戊基 - 3 - 乙基 - 1 H - 吡啶 - 6 - 羧酸 (2 - 甲基硫烷基 - 乙基) - 醯胺 ;

1 - 環戊基 - 3 - 乙基 - 1 H - 吡啶 - 6 - 羧酸經基胺甲醯甲基 - 甲基醯胺 ;

S - 1 - 環戊基 - 3 - 乙基 - 1 H - 吡啶 - 6 - 羧酸 (1 - 苄氧基胺甲醯基 - 乙基) - 醯胺 ;

R - 1 - 環戊基 - 3 - 乙基 - 1 H - 吡啶 - 6 - 羧酸 (1 - 經基胺甲醯基 - 乙基) - 醯胺 ;

1 - 環戊基 - 3 - 乙基 - 6 - 噻吩 - 2 - 基 - 1 H - 吡啶 ;

1 - 環戊基 - 3 - 乙基 - 6 - 苯基 - 1 H - 吡啶 ;

及前述諸化合物的醫藥可接受鹽。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明(18)

402595

本發明更有關一種醫藥組合物，其可用以抑制第 I V 類磷酸二酯酶 (P D E) 或腫瘤壞死因子 (T N F) 產生，其包括一醫藥有效量的根據上文所定義的式 I 化合物，或其醫藥可接受的鹽，及醫藥可接受的載體。

本發明更有關一種抑制第 I V 類磷酸二酯酶 (P D E) 或腫瘤壞死因子 (T N F) 產生之方法，其包括給患者服用有效量的式 I 化合物，或其醫藥可接受鹽。

本發明更有關一種醫藥組合物其可用以預防或治療氣喘，關節炎，風濕性關節炎，痛風性關節炎，風濕性脊椎炎，骨關節炎，及其他關節炎性病況；膿毒病，膿毒性休克，內毒性休克，革蘭陰性膿毒病，毒性休克徵候群，急性呼吸困苦徵候群，腦型瘧，慢性肺炎性病，在未沈著病，肺肉瘤，骨吸收病，再灌注傷害，植體對宿主反應，同種植體排斥，感染所致熱病和肌痛，例如流行性感冒，感染或惡性所繼發的惡病質，人類後天免疫缺乏徵候群 (I D S) 所繼發的惡病質，A I D S ，H I V ，A R C (A I D S 相關性複微) ，癰瘤形成，疤組織形成，克隆氏症，潰瘍性結腸炎，發熱，多發性硬化，第 1 型糖尿病，尿崩症，自體免疫性糖尿病，系統性紅斑狼瘡，支氣管炎，慢性阻塞型氣道病，牛皮癬，Bechet's 病，假過敏性紫癍腎炎，慢性腎血管球炎，炎性腸病，白血症，過敏性鼻炎，皮膚炎，抑鬱或多梗塞痴呆症，該組合物包含醫藥有效量的上文所定義之式 I 化合物或其醫藥可接受鹽，及醫藥可接受的載劑。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (19)

402595 本發明更有關一種治療或預防前述特殊疾病和病況之方法，其包括給患者服用有效量的上文所定義之式 I 化合物或其醫藥可接受的鹽。

“鹵素”一詞如本文所用者，除非另有指示，否則包括氟，氯，溴或碘。較佳的鹵素基為氟基，氯基和溴基。

“烷基”一詞如本文所用者除非另有指示，否則包括具有直鏈，環狀或枝鏈部份體之飽和一價烴基。要了解者，於環狀部份體的情況中，該烷基中必須含有至少三個碳。彼等環狀部份體包括環丙基，環丁基，環戊基，環己基和環庚基。

“烷氧基”一詞，如本文中所用者，除非另有指示，否則包括 - O - 烷基，其中烷基係上文中所定義者。

“烷醯基”一詞，如本文中所用者，除非另有指示，否則包括 - C (O) - 烷基其中烷基係上文所定義者。

“芳基”一詞，如本文所用者，除非另有指示，否則包括衍生自芳烴經由脫除一個氫所得有機基，例如苯基或萘基。

“五至十員雜環基”一詞，如本文所用者，除非另有指示，否則包括含有一或多個選自 O，S 和 N 之中的雜原子之芳族和非芳族雜環基，其中各雜環基在其環系統中具有 5 至 10 個原子。該等雜環基包括苯稠合環系統和含有一或多個氧基部份體取代基之環系統。五員雜環基的一個例子為噻唑基，且十員雜環基的一個例子為喹啉基。非芳族雜環基的例子為吡咯啉基，六氫吡啶基，嗎啉基，硫代

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (20)

碼啉基和六氫吡咩基。芳族雜環基的例子為吡啶基，咪唑基，嘧啶基，吡唑基，三唑基，吡咩基，四唑基，呋喃基，噻吩基，異噁唑基和噻唑基。具有稠合苯環的雜環基包括苯並咪唑基。

“雜芳基”一詞如本文所用者，除非另有指示，否則包括芳族雜環基，其中雜環基為上文所定義者。

“醫藥可接受鹽”一語如本文所用者，除非另有指示，否則包括式 I 化合物中可能含有的酸基或鹼基之鹽。

某些式 I 化合物可能具有不對稱中心因而以不同的鏡像異構形式存在。本發明係有關 I 化合物的所有光學異構物和立體異構物和彼等的混合物之用途，式 I 化合物也可能以互變異構物形式存在。本發明亦有關所有彼等互變異構物和其混合物之用途。

發明之詳細說明

下面的反應程序 1 - 8 係闡釋本發明化合物之製備。於下面的程序中，除非另有指示，否則 R，R₁，R₇，R₈，和 R₁₂ 皆為上文所定義者。於下面的程序中，“Me”表甲基且“Ph”表苯基。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

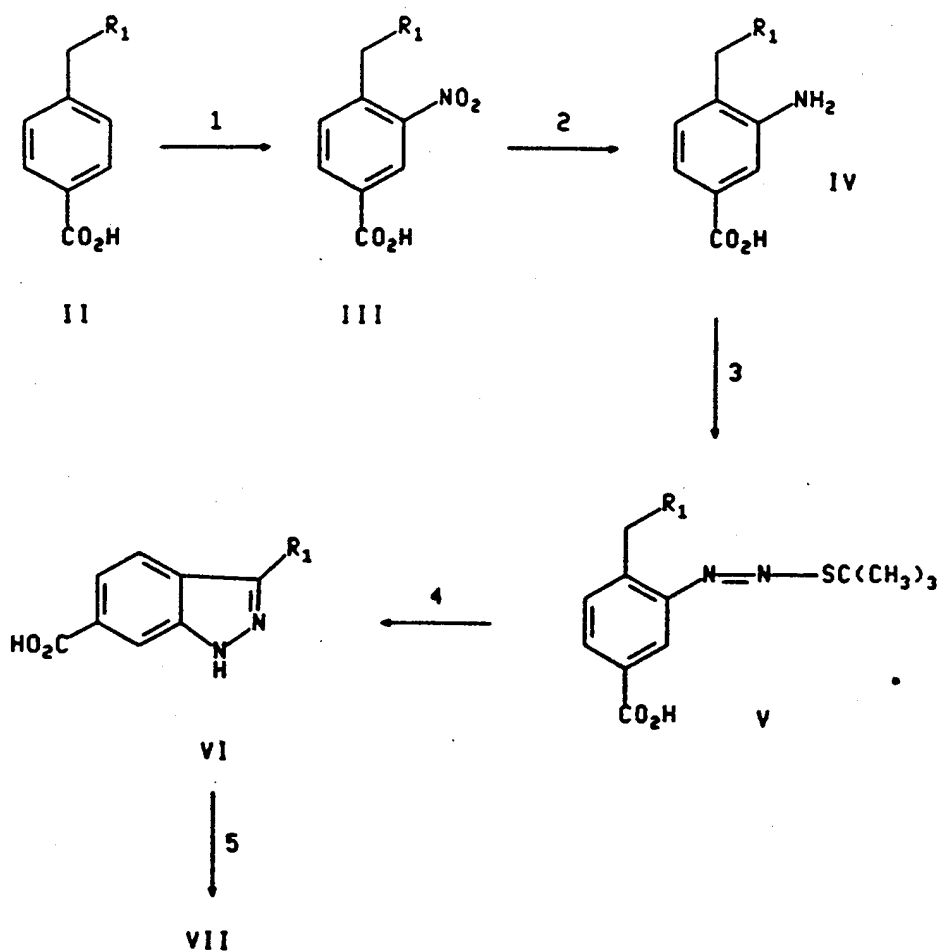
裝

訂

五、發明說明 (21)

402595

程序 1

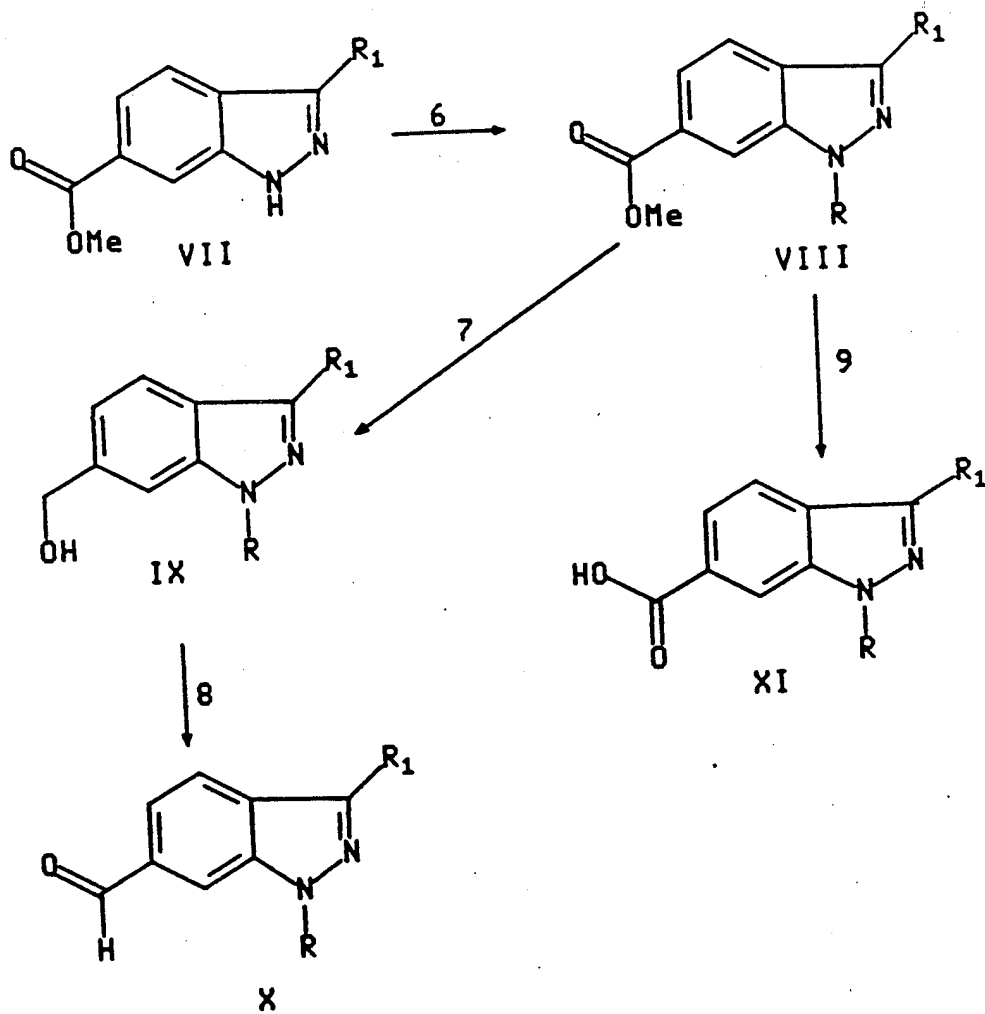


(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (22)

程序 1 續



(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

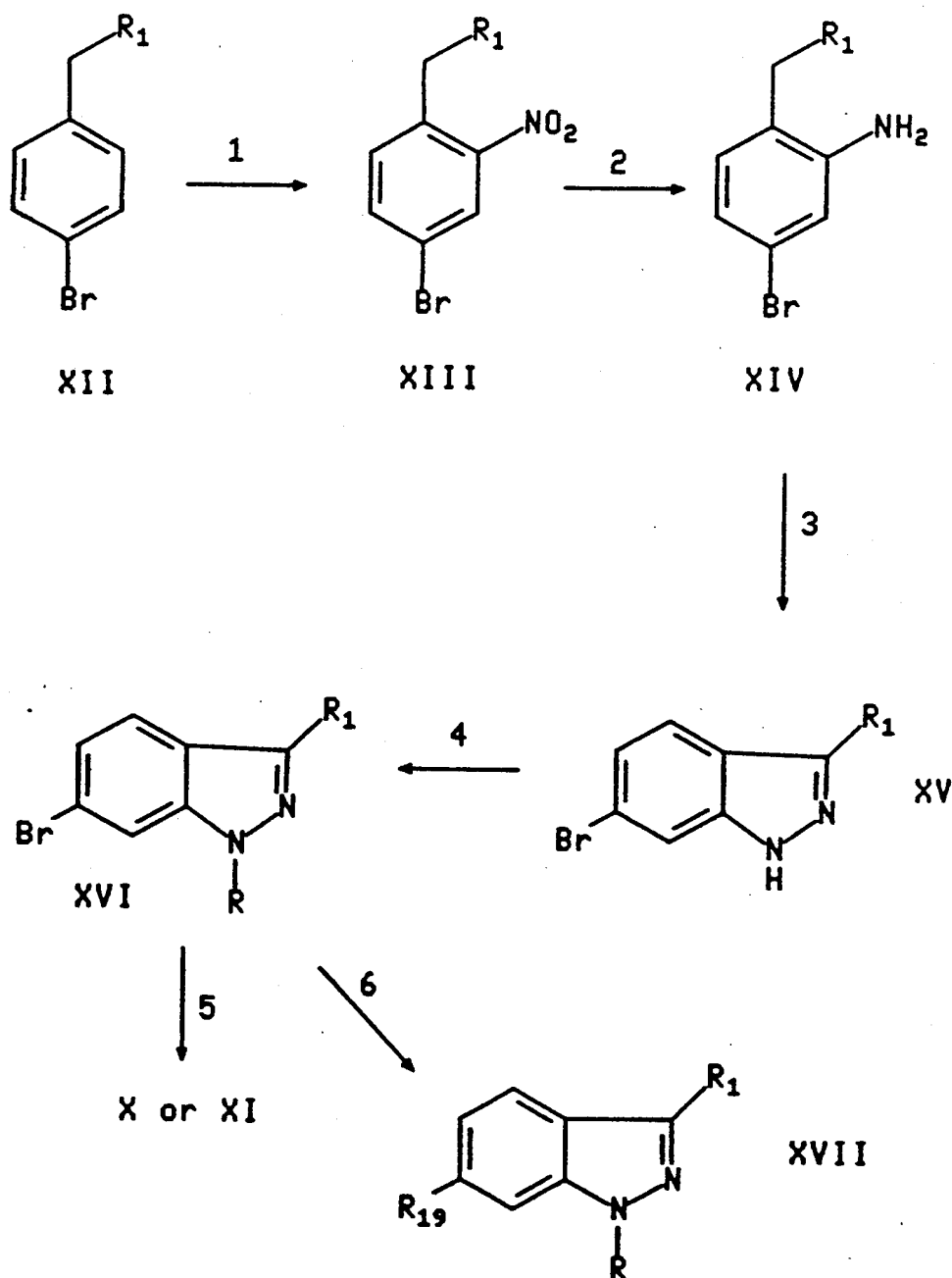
裝

訂

五、發明說明(23)

402595

程序 2

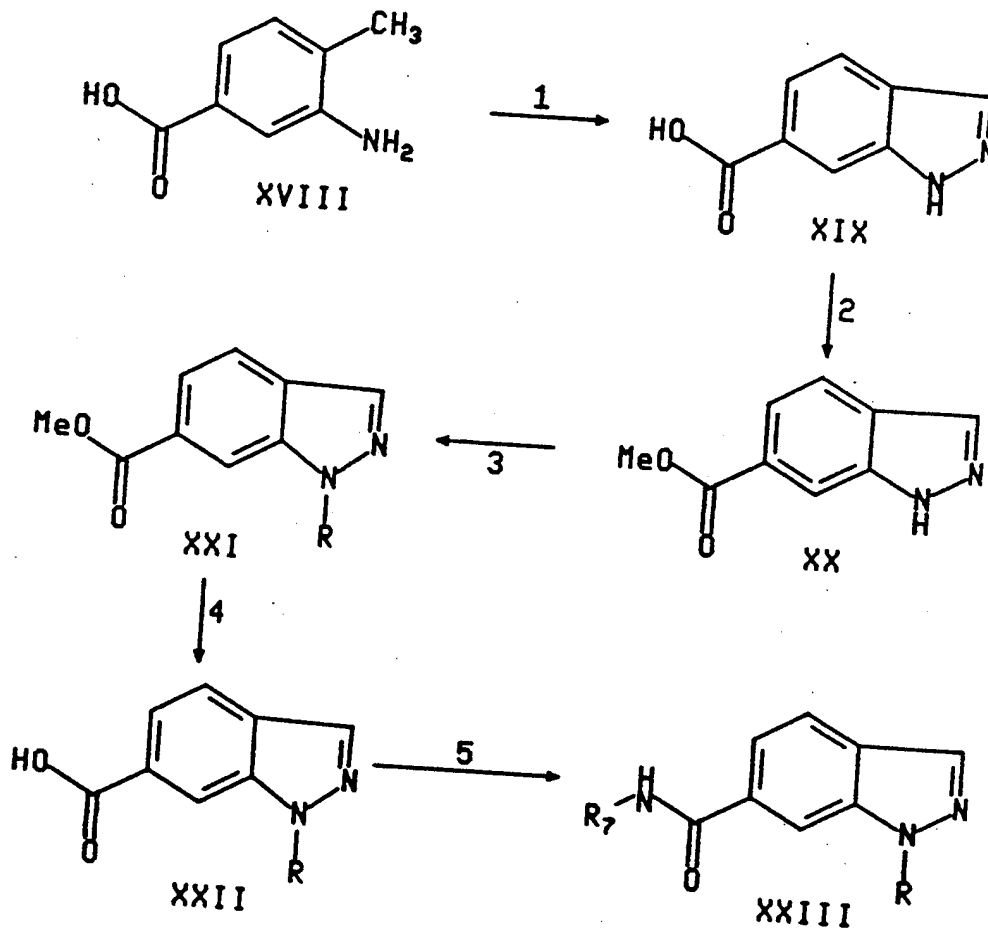


(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (24)

程序 3



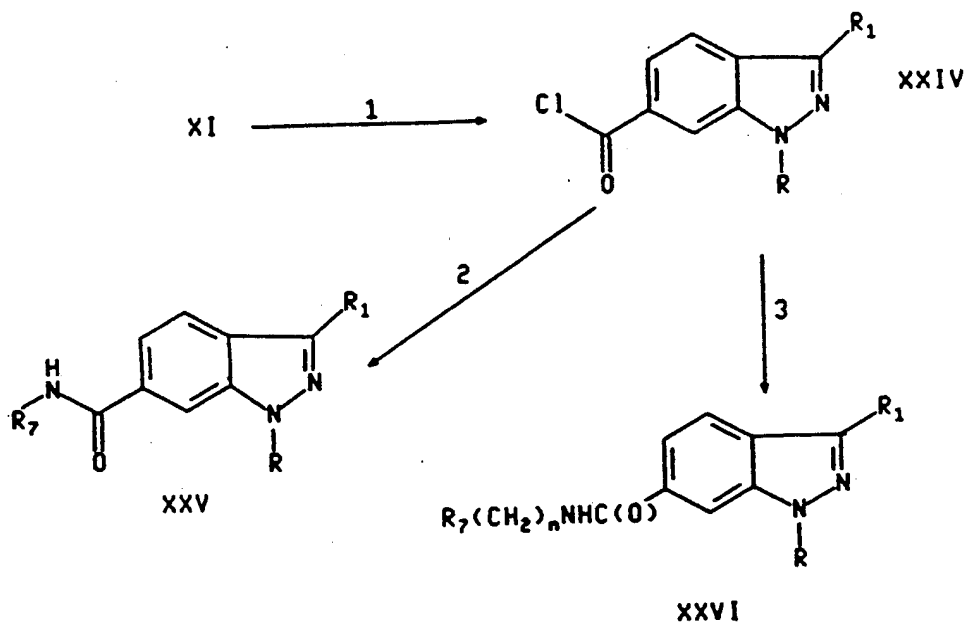
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (25)

程序 4



(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

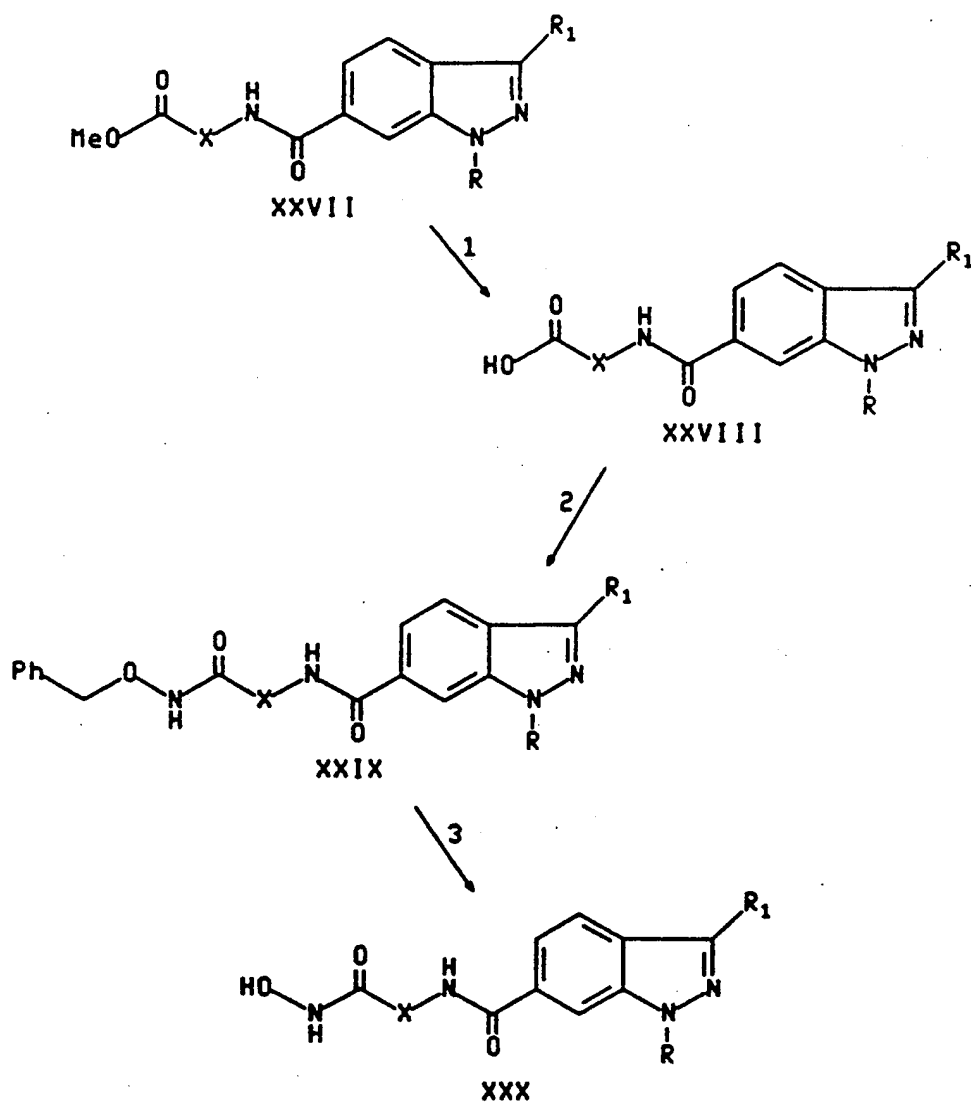
裝

訂



五、發明說明 (26)

程序 5



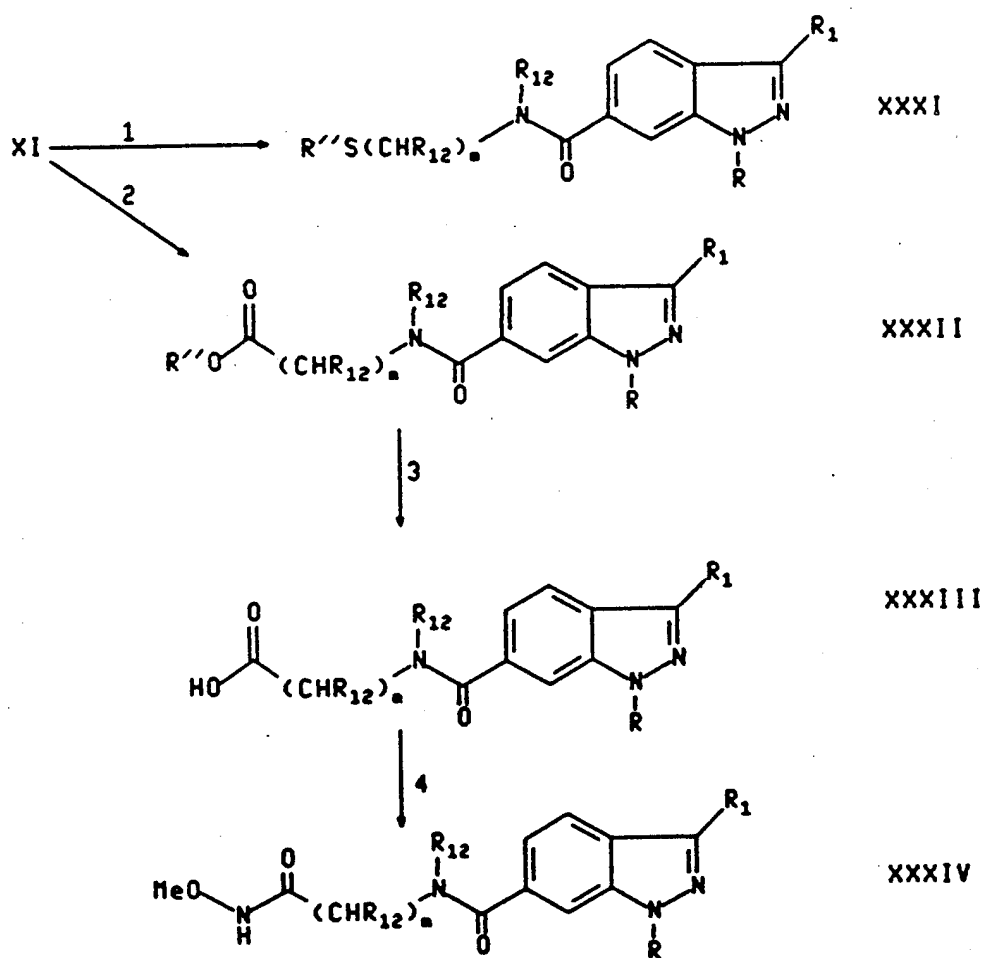
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (27)
402595

程序 6



(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

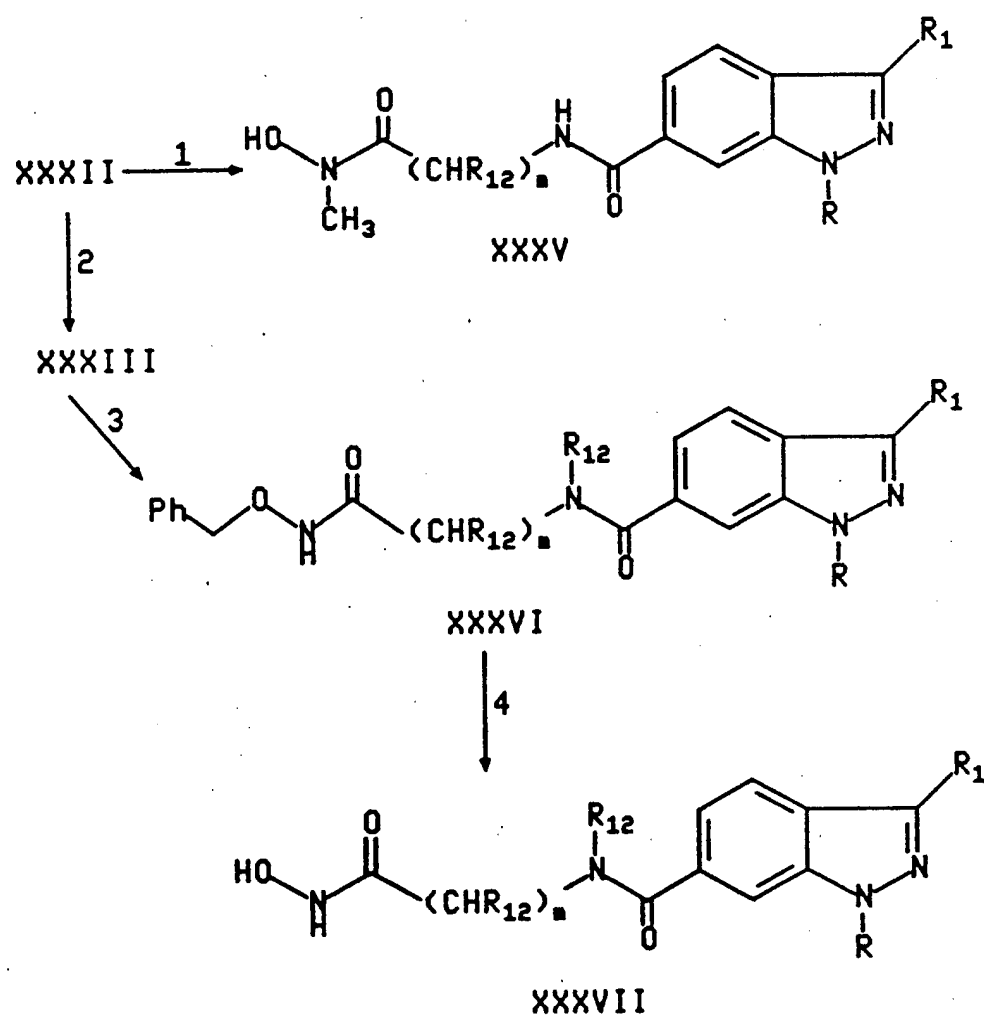
裝

訂

裝

五、發明說明 (28)
402595

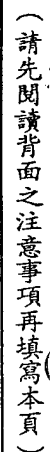
程序 7



(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

程序 8



五、發明說明 (30)

式 I 化合物的製備可由諳於此技者根據上面程序 1 - 8 和下面的實施例中所概述的方法來進行。於程序 1 的步驟 1 中，係將可從已知商業來源取得或可根據諳於此技者所知方法製得之式 I I 羧酸在標準硝化條件 ($\text{HNO}_3 / \text{H}_2\text{SO}_4$, 0°C) 下硝化並在程序 1 的步驟 2 中將所得式 I I I 硝基衍生物用標準氫化方法 ($\text{H}_2 - \text{Pd} / \text{C}$, 壓力下) 在周溫 ($20 - 25^\circ\text{C}$) 下氫化數小時 (2 - 10 小時) 而得式 I V 化合物。於程序 1 步驟 3 中，將式 I V 胺基苯甲酸與鹼例如碳酸鈉在水性條件下反應並溫和加熱直到大部份溶解為止。將反應混合物冷卻到較低溫度 (約 0°C) 並在水中用硝酸鈉處理。於約 15 分鐘之後，將反應混合物慢慢地轉移到盛裝碎冰和強酸如鹽酸的恰當容器內。將反應混合物攪拌 10 - 20 分鐘後，於周溫下加到過量第三丁硫醇在非質子性溶劑如乙醇中的溶液內。經由添加無機鹼，較佳者飽和 Na_2CO_3 水溶液，將反應混合物酸化到 pH 4 - 5，並將反應混合物於周溫下攪拌 1 - 3 小時。於反應混合物中添加食鹽水，接著予以過濾而得式 V 硫化物。

於程序 1 的步驟 4 中，係經由將式 V 硫化物與強鹼，較佳者第三丁氧化鉀，在二甲亞砜 (DMSO) 中於周溫下反應而將式 I 硫化物轉化成對應的式 V I 吡啶羧酸。於攪拌數小時 (1 - 4 小時) 後，用強酸例如鹽酸或硫酸將反應混合物酸化，再用習用方法予以萃取。於程序 1 的步驟 5 中，係經由諳於此技者已知的方法將式 V I 吡啶羧酸

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (31)

轉化成對應的式 V I I 酯。於程序 1 的步驟 6 中，係經由將式 V I I 酯以習用烷基化方法（強鹼／各種烷基化劑及，視情況，銅觸媒如 $CuBr_2$ ）在極性非質子溶劑如四氫呋喃（THF），N-甲基吡咯酮或二甲基甲醯胺（DMF）內，在周溫或較高溫（ $25 - 200^\circ C$ ）下烷基化約 6 - 24 小時，較佳者約 12 小時而得式 V I I I 化合物。於程序 1 步驟 7 中，係經由下述諸於此技者已知的將酯還原成醇之習用方法將式 V I I I 化合物轉化成對應的式 I X 醇。較佳者，該還原反應係經由使用金屬氫化物還原劑，例如氫化鋁鋰，在極性非質子溶劑內於低溫（約 $0^\circ C$ ）下實現者。於程序 1 步驟 8 中，係根據諸於此技者已知的習用方法將式 I X 醇氧化成對應的式 X 醇。例如，可以經由使用催化量的過鈮酸四丙銨和超量的 N-甲基嗎啉-N-氧化物，依 J. Chem. Soc., Chem. Commun., 1625(1987)中所述，在無水溶劑，較佳者二氯甲烷中進行該氧化。於程序 1 步驟 9 中，係經由諸於此技者所知方法，例如經由用氫氧化鈉在甲醇中處理起始化合物並將混合物加熱到回流數小時（2 或更多小時）而將式 V I I I 酯轉化成對應的式 X I 酸。式 X I 酸，如同式 X 醛一般為製備各種式 I 化合物的有用中間體。

程序 2 闡述另一種製備式 X 醛和式 X I 酸的方法，以及製備式 X V I I 化合物的方法。於程序 2 步驟 1 中，係以習用的硝化條件（硝酸和硫酸）將式 X I I 化合物硝化而得式 X I I I 化合物。於程序 2 步驟 2 中，係根據諸於

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

訂

五、發明說明 (32)

此技者已知的習用方法將式 X I I I 硝基衍生物還原成對應的式 X I V 胺。較佳者，係使用無水氯化亞錫在無水非質子溶劑如乙醇中將式 X I I I 化合物還原成式 X I V 胺。於程序 2 步驟 3 中，係經由依 A. Roe, Organic Reactions, Vol. 5, Wiley, New York, 1949, pp. 198-206 中所述製備對應的四氟硼酸重氮鹽，接著依 R. A. Bartsch and I. W. Yang, J. Het. Chem. 21, 1063 (1984) 中所述進行相轉移催化環化反應而將式 X I V 胺轉化成對應的式 X V 吡啶。於程序 2 步驟 4 中，使得諸於此技者所知的標準方法（亦即，強鹼，極性非質子溶劑和烷基鹵化物）進行式 X V 化合物的烷基化而得式 X V I N - 烷基化合物。於程序 2 步驟 5 中，係對式 X V I 化合物實施金屬鹵素交換，其中係使用烷基鋰，例如正丁基鋰，在極性非質子溶劑，如 T H F 內，於低溫（ -50°C - 100°C （較佳者 -78°C ））下進行，接著在低溫用 D M F 驟止反應並熱到周溫而得式 X 醛中間體，或將含有式 X V I 化合物的混合物用 C O₂ 驟止，熱至室溫，然後用酸如鹽酸驟止而得式 X I 酸。於程序 2 步驟 6 中，係將式 X V I 化合物轉化成式 I 中 R₁₂ 為 R₁₉ 的化合物，其中 R₁₉ 如上文所定義者，表芳基，雜芳基，或雜環基部份體。於程序 2 步驟 6 中，係經由將式 X V I 化合物與式 R₁₉ - B (O H)₂ 化合物，其中 R₁₉ 為上文所定義者，在 P d (P p H₃)₄ 存在中於 N a₂ C O₃ 水溶液內回流反應約 4 小時而製備式 X V I I 化合物。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (33)

程序 3 闡述式 I 中 R_1 爲 H 且 R_2 爲

—C(O)NHR₇ 的化合物之製備，其中 R_7 爲上文中所定義的。於程序 3 步驟 1 中，係用乙醚合三氟化硼在無乙醇的氯仿中，於約 -20℃ 溫度下處理式 XVI 化合物。於一短期間後，例如約 5 分鐘後，於混合物中加入亞硝酸第三丁酯並將反應在約 0℃ 攪拌約 2 小時。然後加入乙酸鉀接著 18-冠醚-6 而得式 XIX 化合物 (1H-吡啶-6-羧酸)。於程序 3 步驟 2 中，係經由用濃硫酸在甲醇中回流約 8 小時接著在周溫攪拌約 18 小時以處理 XIX 化合物而得式 XX 化合物。於程序 3 步驟 3 中，係用式 XX 化合物與式 R-X 化合物，其中 R 爲上文中所定義者且 X 爲脫離基例如氯，溴，或碘，較佳者爲溴，在氫化鈉存在中，於 DMF 內，周溫下反應約 10-24 小時，較佳者 24 小時而得式 XXI 酯。於程序 3 步驟 4 中，係根據程序 1 步驟 9 程序將式 XXI 酯轉化成式 XXII 酸。於程序 3 步驟 5 中，係用亞磺醯氯和 DMF (作爲觸媒) 在無水甲苯內回流處理式 XXII 化合物約 3 小時而得對應的酸氯化物。另外，在氫化鈉/無水 THF 混合物中，於冷卻到約 0℃ 溫度下，加入式 R₇-NH₂ 化合物，其中 R_7 爲上文所定義者。於此第二混合物內加入上面的酸氯化物/THF 並將混合物置於周溫下攪拌 4-24 小時而得式 XXIII 化合物。

程序 4 闡述式 I 中 R_2 爲 —C(O)NHR₇ 或 —C(O)NH(CH₂)_nR₇ 的化合物之製備，其中

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (34)

n 爲 1 至 4，且 R₇ 爲上文所定義者。於程序 4 步驟 1 中，係經由對起始化合物用亞磺醯氯和 DMF（作為觸媒）在無水甲苯中回流處理約 3 小時而將式 XI 酸轉化成對應的式 XII 酸氯化物。經由將起始化合物與式 R₇-NH₂ 化合物，其中 R₇ 爲上文定義者，在氫化鈉存在中，於無水 THF 內，在約 0℃ 溫度下，接著熱到周溫下，反應 4-24 小時而將式 XII 酸氯化物轉化成式 XIII 化合物。當 R₇ 爲含取代基或不含取代基的吡啶基時，此方法爲較佳者。於另一方法中，可經由用起始化合物與式 R₇-NH₂ 化合物，其中 R₇ 爲上文定義者，在氫化鈉存在中，於無水 DMF 內在周溫下反應 4-24 小時而將式 XII 化合物轉化成式 XIII 化合物。當 R₇ 爲含取代基或不含取代基的嘧啶基時，此方法爲較佳者。於另一法中，可經由將式 R₇-NH₂ 化合物，其中 R₇ 爲上文所定義者，加到製備酸氯化物的反應混合物中，然後將混合物加熱到約 200℃ 溫度一短時間，如約 15 分鐘而將式 XII 化合物轉化成式 XIII 化合物。

於程序 4 步驟 3 中，係經由將起始化合物與式 H₂N-C(O)-NH(CH₂)_nR₇ 化合物，其中 n 爲 1 至 4，且 R₇ 爲上文所定義者，在三乙胺，和視情況的二甲胺基吡啶（DMAPI）存在中，於二氯甲烷內在周溫下反應約 10-48 小時而將式 XII 化合物轉化成式 XIII 化合物。於取代法中，可經由將起始化合物與式 H₂N-(CH₂)_nR₇ 化合物，其中 n 爲 1 至 4，且

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (35)

R₇ 爲上文定義者，在無水吡啶內，於約 40 °C 反應約一小時而將式 XXIV 化合物轉化成式 XXVI 化合物。此程序 4 步驟 3 的替代法對於 R₇ 爲含氮雜環部份體例如吡啶基之情況爲較適用者。

程序 5 闡述式 I 中 R₂ 爲 -Z₃-R₇ 的化合物之製備，其中 Z₃ 爲 -C(O)NH- 且 R₇ 爲芳基例如苯基或萘基，含 -C(O)NHOH 取代基者。程序 5 係用式 XXVII 化合物，其中 X 爲芳基部份體，作爲起始物而開始的。式 XXVII 化合物係根據程序 4 所闡述的方法製備者。於程序 5 步驟 1 中，係將式 XXVII 化合物水解成對應的式 XXVIII 酸，其可根據諳於此技者所知方法完成，例如經由用氫氧化鈉在甲醇中回流處理式 XXVII 化合物約 30 分鐘至 1 小時。於程序 5 步驟 2 中，係將式 XXVIII 酸轉化成式 XXIX 化合物，其中係經由用 1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳化二醯亞胺鹽酸鹽和 O-苄基脛胺鹽酸鹽於二氯甲烷內在周溫下處理該酸約 4-24 小時。於程序 5 步驟 3 中，係將式 XXIX 化合物轉化成式 XXX 化合物，其中係經由用 10% Pd/C 在乙酸乙酯和甲醇中於 H₂ 氣圍 (約 30 p s i) 周溫下處理起始化合物約 30 分鐘至 1 小時。

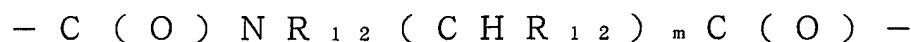
程序 6 闡述式 I 中 R₂ 爲 -C(O)NR₁₂(CHR₁₂)_mSR'' 的化合物 (式 XXXI 化合物) 之製備，其中 R'' 爲 C₁-C₄ 烷基，m 爲 1 至 6，且 R₁₂ 爲上文定義者，或其中 R₂ 爲

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (36)



NHOMe 的化合物之製備，其中 R_{12} 為上文定義者， m 為 1 至 6，且 Me 為甲基。於程序 6 步驟 1 中，係用式 $H_2N-(CHR_{12})_mSR''$ 化合物，其中 R'' ，

R_{12} 和 m 皆為上文定義者，1-(3-二甲胺基丙基)

-3-乙基碳化二醯亞胺鹽酸鹽，和三乙胺在二氯甲烷內於周溫下處理式 XXI 化合物約 18 小時期間以製備式

XXXI 化合物。於程序 6 步驟 2 中，係根據程序 4 中所述方法製備式 XXXII 化合物。於程序 6 步驟 3 中，係

經由將式 XXXII 化合物在乙醇或甲醇中與氫氧化鈉加熱回流約一小時而製備式 XXXIII 化合物。於程序 6

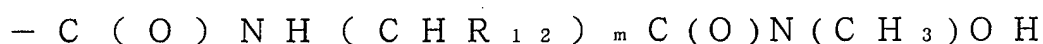
步驟 4 中，係經由用甲氧胺鹽酸鹽，1-(3-二甲胺基丙基)-3-乙基碳化二醯亞胺鹽酸鹽，1-羥基苯并三

唑水合物和三乙胺在二氯甲烷內於周溫下處理式

XXXIII 化合物約 18 小時期間而製備式

XXXIV 化合物。

程序 7 闡述式 I 中 R_2 為



的化合物 (式 XXXV 化合物) 之製備，其中 m 為 1 至 6

，或其中 R_2 為 $-C(O)NR_{12}(CHR_{12})_mC(O)$

)NH₂ 的化合物 (式 XXXVI 化合物) 之製備，

其中 R_{12} 為上文定義的且 m 為 1 至 6。於程序 7 步驟 1

中，係經由用鈉和 N-甲基羥基胺鹽酸鹽在甲醇中周溫下

處理式 XXXII 化合物約 16 小時而製得式 XXXV 化

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (37)

合物。於程序 7 步驟 2 中，係根據程序 6 步驟 3 製備式 X X X I I I 化合物。於程序 7 步驟 3 中，係經由用 O - 苄基羥基胺，1 - 羥基苯并三唑水合物，1 - (3 - 二甲胺基丙基) - 3 - 乙基碳化二醯亞胺鹽酸鹽，和三乙胺在二氯甲烷內周溫下處理式 X X X I I I 化合物約 18 小時而製備式 X X X V I 化合物。於程序 7 步驟 4 中，係經由用 10% Pd / C 在甲醇和乙酸乙酯中 H₂ 氣圍 (約 30 p s i) 下處理式 X X X V I 化合物約 30 分鐘至 1 小時而製備式 X X X V I I 化合物。

程序 8 闡述式 X X X V I I 化合物之製備。於程序 8 步驟 1 中，係用正丁基鋰在無水 T H F 內於低溫，例如約 - 78 °C 下處理根據程序 2 方法製成的式 X V I 化合物約 30 分鐘，接著用式 R₇ - C N 化合物，其中 R₇ 為上文所定義者驟止混合物，並於約 30 分鐘至 1 小時期間使混合物熱到周溫而得式 X X X V I I 化合物。該製備式 X X X V I I 化合物的方法對於其中 R₇ 為含氮雜芳基部份體的化合物較為適用。程序 8 的步驟 2 和 3 闡述另一種製備式 X X X V I I I 化合物之方法，其對於其中 R₇ 為經取代基或未經取代芳基部份體的化合物係較適用者。於程序 8 步驟 2 中，係用式 R₇ - C (O) H 化合物取代式 R₇ - C H N 化合物，其中 R₇ 為上文定義者，而依程序 8 步驟 1 中所述處理式 X V I 化合物。於程序 8 步驟 3 中，係根據程序 1 步驟 8 所述諸於此技者所知的方法將式 X X X I X 化合物氧化而得式 X X X V I I I 化合物。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (38)

式 I 化合物也可以依照一或多種在已核發的專利或已公開的專利申請案中所揭示之合成方法予以製備。特別者，使用上列程序 1 - 8 中所述中間體，特別是式 V I I I，X，X I，X V I，和 X X I V 諸中間體，諳於此技者可以經由使用類似於已對其中以苯環取代式 1 化合物中的吡啶環之化合物敘述過之合成方法來製備式 1 化合物。彼等類似的合成方法揭示於下面已核發的專利和已公開的專利申請案中：

美國專利第 5，449，676 號（1995 年 9 月 12 日核發）；

美國專利第 5，459，151 號（1995 年 10 月 17 日核發；

美國專利第 5，491，147 號（1996 年 2 月 13 日核發）；

歐洲專利申請 E P 470，805（1992 年 2 月 12 日公開）；

歐洲專利申請 E P 497，564（1992 年 8 月 5 日公開）；

歐洲專利申請 E P 723，962（1996 年 7 月 15 日公開）；

W O 92 / 00968（1992 年，1 月 23 日公開）；

W O 93 / 15044（1993 年 8 月 5 日公開）；

W O 93 / 15045（1993 年 8 月 5 日公開）；

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

五、發明說明 (39)

W O 9 3 / 1 8 0 2 4 (1 9 9 3 年 9 月 1 6 日 公
開) ;

W O 9 3 / 2 5 5 1 7 (1 9 9 3 年 1 2 月 2 3 日 公
開) ;

W O 9 4 / 0 2 4 6 5 (1 9 9 4 年 2 月 3 日 公 開) ;

W O 9 5 / 0 1 3 3 8 (1 9 9 5 年 1 月 1 2 日 公
開) ;

W O 9 5 / 0 4 0 4 5 (1 9 9 5 年 2 月 9 日 公 開) ;

W O 9 5 / 0 4 0 4 6 (1 9 9 5 年 2 月 9 日 公 開) ;

W O 9 5 / 0 5 3 8 6 (1 9 9 5 年 2 月 2 3 日 公
開) ;

W O 9 5 / 2 0 5 7 8 (1 9 9 5 年 8 月 3 日 公 開) ;

W O 9 5 / 2 2 5 2 0 (1 9 9 5 年 8 月 2 4 日 公
開) ;

W O 9 5 / 2 7 6 9 2 (1 9 9 5 年 1 0 月 1 9 日 公
開) ;

W O 9 6 / 0 0 2 1 8 (1 9 9 6 年 1 月 4 日 公 開) ;

和

W O 9 6 / 2 1 4 3 5 (1 9 9 6 年 7 月 1 8 日 公
開) ;

前列已核發專利和已公開的歐洲和 P C T 國際專利申請皆
以全文併於本文作為參考。

特定言之，式 I 中 R_2 為 $Z_3 - R_7$ 的化合物可經由依
循類似於上引 W O 9 4 / 0 2 4 6 5 ，

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (40)

W O 9 5 / 0 1 3 3 8 , W O 9 3 / 2 5 5 1 7 ,
W O 9 5 / 2 0 5 7 8 , W O 9 6 / 0 0 2 1 8 和
E P 4 9 7 , 5 6 4 中所揭示的合成方法予以製備。式
I 中 R_2 為 R_{18} 的化合物可經由依循類似於上引美國專
利第 5 , 4 9 1 , 1 4 7 號 , W O 9 5 / 2 7 6 9 2 和
W O 9 5 / 2 2 5 2 0 中所揭示的合成方法予以製備。
式 I 中 R_2 為式 (I f) 或 (I g) 取代基的化合物可以
經由依循上引 W O 9 5 / 2 2 5 2 0 所揭示的類似合成
方法予以製備。式 I 中 R_2 為式 (I h) 取代基的化合物
可以依循類似於上引美國專利第 5 , 4 5 9 , 1 5 1 號中
所揭示的合成方法予以製備 , 式 I 中 R_2 為 $-C(=$
 $NOC(O)R_{25})R_{26}$ 的化合物可以依循類似於上
引 E P 4 7 0 , 8 0 5 中所揭示的合成方法予以製備。
式 I 中 R_2 為 $-(CR_{17}-R_{18})_mNR_9(C(O$
 $))_aR_{10}$ 的化合物可以依循類似於上引 W O 9 2 /
0 0 9 6 8 , W O 9 5 / 0 5 3 8 6 , W O 9 3 /
1 5 0 4 4 , 和 W O 9 3 / 1 5 0 4 5 中所揭示的合成
方法予以製備。式 I 中 R_2 為
 $-CR_{17}R_{18}CHR_{28}NR_9SO_2(CH_2)_pA$
, $-CR_{17}R_{18}CHR_{28}NR_9P(O)(OR_{12})$
 $C(O)(C_1-C_4\text{ 烷基})$ 或
 $-CR_{17}R_{18}CHR_{28}-NR_9P(O)(C_1-$
 $C_4\text{ 烷氧基})_2$ 的化合物可依類似於上引 W O 9 5 /
0 5 3 8 6 中所揭示的合成方法予以製備。式 I 中 R_2 為

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (41)

式 (I c) , (I d) 或 (I e) 取代基的化合物可依類似於上引 W O 9 3 / 1 8 0 2 4 中所揭示的合成方法予以製備。式 I 中 R_2 為式 (I i) 取代基的化合物可依類似於上引 E P 7 2 3 , 9 6 2 中所揭示的合成方法予以製備。式 I 中 R_2 為 $-C(=NR_{32})NH(CH_2)_p(C_6-C_{10}$ 芳基的化合物可依類似於上引 W O 9 6 / 2 1 4 3 5 中所揭示的合成方法予以製備。

式 I 化合物可經由使用掌性 LC 技術根據下列條件而離析成個別的鏡像異構物：管柱：Chiralcel® OD (2 5 0 × 4 . 6 毫米) ；移動相：5 0 : 5 0 : 0 . 1 (己烷：2 - 丙醇：二乙胺) ；流速：1 毫升 / 分；偵檢：UV (2 3 0 n m) ；溫度：周溫 (2 0 - 2 5 ° C) ；注射體積：2 0 微升。式 I 化合物也可以根據諳於此技者所熟悉的其他技術，包括在 J. March, Advanced Organic Chemistry, (4th Edition, J. Wiley & Sons), 1992, 118-125 頁中所述者予以離析成個別的鏡像異構物。

本質為鹼性的式 I 化合物能夠與各種無機酸和有機酸形成廣多種不同的鹽。雖然彼等鹽必須是醫藥可接受供動物服用者，不過在實作上常適當地先將式 I 化合物以醫藥上不能接受的鹽形式從反應混合物中分離出來，然後只要用鹼試劑將後者轉化回其自由鹼化合物及接著將後述自由鹼轉化成醫藥可接受的酸加成鹽即可。本發明鹼化合物的酸加成鹽可經由用實質當量的所選礦酸或有機酸在水性溶劑介質中或適當的有機溶劑例如甲醇或乙醇內處理該鹼化

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (42)

合物而便利地製備成。在蒸掉溶劑後，即可順利地得利所欲固體鹽。所欲酸加成鹽也可以經由在自由鹼／有機溶劑溶液內添加恰當的礦酸或有機酸而沈澱出。式 I 化合物陽離子鹽只要經由羧基與恰當的陽離子鹽劑例如鈉，鉀，鈣，鎂，鋁，N，N'-二苄基伸乙二胺，N-甲基葡萄糖胺（甲葡胺（meglumine）），乙醇胺，三甲醇胺基甲烷，或二乙醇胺反應即可製備成。

要給人類服用以治療或預防炎性病時，可以使用多種習用途徑包括經口，非經腸，局部，和經直腸（栓藥），以單劑或分劑之方式。式 I 化合物或其醫藥可接受鹽（“活性化合物”）的劑量通常對於成人患者（70 公斤）係在每日 0.1 至 1000 毫克範圍內，單劑或分劑方式。個別錠劑或膠囊劑應該通常在適當的醫藥可接受媒液或載劑內含有 0.1 至 100 毫克的活性化合物。靜脈內給藥的劑量典型地係在每單劑 0.1 至 10 毫克範圍內，視需要而定。對於鼻內或吸入器給藥，其劑量通常調配成 0.1 至 1%（w/v）溶液。於實作中，醫師會決定最適合於個別患者的實際劑量且其係隨患者的年齡，體重和反應而變異者。上述劑量為平均情況的範例因而當然對於個別情況可為較高或較低劑量範圍者，而所有彼等劑量都在本發明的範圍內。

要給人類服用以抑制 TNF 時，可以使用多種習用途徑包括經口，非經腸，局部和經直腸（栓藥），單劑或分劑之方式。通常，活性化合物的經口或非經腸給藥劑量係

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

五、發明說明 (43)

在約 0 . 1 至 2 5 毫克 / 公斤被治療患者體重 / 天，較佳者在約 0 . 3 至 5 毫克 / 公斤之間，單劑或分劑方式。不過，依受治對象的情況而定，其劑量需要某些變異。於任何情況中，負責給藥者要決定出個別患者的恰當劑量。

供人類使用時，本發明活性化合物可以單獨給用，不過通常係與根據預期給藥途徑和標準醫藥作業所選的藥用稀釋劑或載劑混合給藥。例如，該活性化合物的經口給藥形式可為含有彼等賦形劑如澱粉或乳糖的錠劑，或為呈單獨形式與賦形劑混合的形式之膠囊劑，或為含有香味劑或著色劑的酏劑或懸浮液。該活性化合物可非經腸地注射；例如，靜脈內，肌肉內或皮下。用於非經腸給藥時，該活性化合物最好係以無菌水溶液形式使用，其可含有其他物質；例如，足夠的鹽或葡萄糖以使溶液呈等張性。

此外，在治療皮膚炎性病況時，該活性化合物也可局部地給用且此可經由乳膏劑，凍膠劑，凝膠劑，糊劑，和軟膏劑，根據標準醫藥作業未完成。

該治療性化合物也可以給人類以外的哺乳動物給用。哺乳動物的給藥劑量係依動物物種及要治療的疾病或失調症而定。該治療性化合物可用膠囊，大丸劑，錠劑或液體灌劑形式給動物服用。該活性化合物也可以經由注射或植體形式給動物服用。彼等調劑係根據標準獸醫作業以習用方式製備的。另一方式係將治療性化合物與動物飼料一起服用且為此目的，可以製備濃縮飼料添加劑或預混料以與普通動物飼料混合。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (44)

式 I 化合物或其醫藥可接受鹽對於抑制 P D E I V 的能力可用下述檢定予以測定。

將 30 至 40 克的人類肺組織置於 50 毫升 pH 7.4 的 T r i s / 苯甲磺醯氟 (P M S F) / 蔗糖緩衝液內並用 Tekmar Tissumizer® (Tekmar Co., 7143 Kemper Road, Cincinnati, Ohio 45249) 以全速勻化 30 秒鐘。將勻化物以 $48,000 \times g$ 在 4°C 下離心 70 分鐘。上澄液經由 0.22 微米濾器過濾兩次後，施加在用 pH 7.4 T r i s / P M S F 緩衝液預平衡過的 Mono-Q FPLC 管柱上 (Pharmacia LKB Biotechnology, 800 Centennial Avenue, Piscataway, New Jersey 08854)。使用 1 毫升 / 分的流速將樣品施加到管柱上，接著用 2 毫升 / 分流速於後續的洗清和洗提。樣品係用遞增，階段式 N a C l 梯度 / pH 7.4 T r i s / P M S F 緩衝液予以洗提。收集 8 毫升 - 洗提份。對諸洗提份檢定經由 $[^3\text{H}]$ c A M P 水解測定的特定 P D E _{iv} 活性及已知 P D E _{iv} 抑制劑 (如 rolipram) 抑制該水解的能力。將恰當的洗提份合併，用乙二醇稀釋 (2 毫升乙二醇 / 5 毫升酵素製備物) 並貯存在 -20°C 下直到使用為止。

將化合物溶解在二甲亞砷 (D M S O) 內，濃度為 10 mM 並以 1 : 25 稀釋於水中 ($400 \mu\text{M}$ 化合物，4 % D M S O)。在 4 % D M S O 內完成其他系列稀釋以達到所欲濃度。在檢定管內的最後 D M S O 濃度為 1 %。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (45)

以二重複方式將下列依序加到 12×75 毫米玻璃管內 (所有的濃度都是在檢定管內的最後濃度) 。

i) 25 毫升高化合物或 D M S O (1 % , 對照樣和空白樣)

i i) 25 微升 p H 7 . 5 T r i s 緩衝液

i i i) [^3H] c A M P ($1 \mu\text{M}$)

i v) 25 微升 P D E I V 酵素 (對於空白樣 , 係將酵素預溫浸於沸水中 5 分鐘)

將反應試管搖盪並置於水浴 (37°C) 內 20 分鐘 , 於此時將諸管置於沸水浴內 4 分鐘以停止反應。於冰浴上的各管內加入洗清緩衝液 (0 . 5 毫升 , 0 . 1 M 4 - (2 - 羥基乙基) - 1 - 六氫吡啶 - 乙烷磺酸 (H E P E S) / 0 . 1 M n a c i , p H 8 . 5) 。將各管的內含物填充到用洗清緩衝液預平衡過的 A F F - G e l 601 管柱 (Biorad Laboratories, P.O.Box 1229, 85 A Marcus Drive, Melville, New York (1747)

(硼酸親和凝膠 , 1 毫升床體積) 。用 2×6 毫升洗清緩衝液洗出 [^3H] c A M P , 然後用 4 毫升 0 . 25 M 乙酸洗提出 [^3H] 5 ' A M P 。於渦轉後 , 將 1 毫升洗提液加到適當管瓶內的 3 毫升閃爍流體內 , 渦轉並計數 [^3H] 。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (46)

平均cpm(試驗化合物)-平均cpm(空白樣)

$$\% \text{抑制率} = 1 - \frac{\text{平均cpm(試驗化合物)-平均cpm(空白樣)}}{\text{平均cpm(對照樣)-平均cpm(空白樣)}}$$

IC₅₀係經定義成可抑制50% [³H] cAMP 特定性分解成 [³H] 5'-AMP 的化合物濃度。

化合物 I 或其醫藥可接受鹽抑制 TNF 產生的能力，及因而證明其治療涉及 TNF 產生的疾病之效用性係用下述活體外 (in vitro) 檢定予以證明的：

從人類志願者收集周圍血液 (100 毫升) 到伸乙二胺四乙酸 (EDTA) 內。用 FICOLL / Hypaque 分離出單核細胞並在不完全 HBS 內洗三次。將細胞再懸浮於預熱過的 RPMI (含有 5% FCS, 葡胺, pen / strep 和制微菌素) 中成為 1 × 10⁶ 細胞 / 毫升之最後濃度。將單核細胞以 1 × 10⁶ 細胞 / 1.0 毫升濃度於 24 洞板內平板培養。在 37 °C (5% 二氧化碳) 培育細胞並使其黏附在板上 2 小時，其後經由溫和洗滌脫除未黏附細胞。然後以 3 - 4 個濃度將試驗化合物 (10 微升) 加到細胞並培育 1 小時。於恰當洞內加入 LPS (10 微升)。將各板置於 37 °C 培育整個晚上 (18 小時)。於培育期結束時，用三明治式 ELISA (R & D Quantikine Kit) 分析 TNF。根據線性迴歸分析定出各化合物的 IC₅₀ 值。

下面的實施例係用以闡述本發明。於下面的實施例中

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (47)

， " m i n " 表分鐘， " p s i " 表磅每平方吋， " h " 表小時， " e q u i v " 表當量，且 " c o n c " 表濃的。

製備例 11 - 環戊基 - 3 - 乙基 - 1 H - 吡啶 - 6 - 羧酸甲酯A . 3 - 硝基 - 4 - 丙基 - 苯甲酸

將 9 . 4 4 克 (5 7 . 5 毫莫耳， 1 . 0 當量) 4 - 丙基苯甲酸部份溶解於 5 0 毫升濃 H_2SO_4 中並於冰浴內冷卻。於 1 - 2 分鐘期間，逐滴加入 4 . 7 毫升 (7 4 . 7 毫莫耳， 1 . 3 當量) 濃 HNO_3 / 1 0 毫升濃 H_2SO_4 溶液。於 0 °C 下攪拌 1 小時後，將反應混合物倒在裝著一半冰的 1 - 升燒杯內。攪拌 1 0 分鐘後，過濾出所形成的白色固體，以 $1 \times H_2O$ 洗，並乾燥而得

1 2 . 0 1 克 (1 0 0 %) 標題化合物：

m p 1 0 6 - 1 0 9 °C；

I R (K B r) 3 2 0 0 - 3 4 0 0 , 2 9 6 6 ,

2 8 7 5 , 2 6 6 7 , 2 5 5 4 , 1 7 0 6 ,

1 6 1 8 , 1 5 3 7 , 1 2 9 9 , 9 2 1 cm^{-1} ；

^1H N M R (3 0 0 M H z , D M S O - d_6) δ ：

0 . 9 0 (t , 3 H , $J = 7 . 4 H z$) ,

1 . 5 9 (m , 2 H) ,

2 . 8 2 (m , 2 H) ,

五、發明說明 (48)

7 . 6 3 (d , 1 H , J = 8 . 0 H z) ,

8 . 1 2 (d d , 1 H , J = 1 . 7 , 8 . 0 H z) ,

8 . 3 3 (d , 1 H , J = 1 . 7 H z) ;

^{13}C NMR (75 . 5 MHz , DMSO - d_6) δ

:

1 4 . 2 , 2 3 . 7 , 3 4 . 2 , 1 2 5 . 4 ,

1 3 0 . 5 , 1 3 2 . 9 , 1 3 3 . 6 , 1 4 1 . 4 ,

1 4 9 . 5 , 1 6 5 . 9 ;

元素分析 $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{NO}_4 \cdot 1/4 \text{H}_2\text{O}$,

計算值 : C , 56 . 20 ; H , 5 . 42 ; N , 6 . 55 .

實測值 : C , 56 . 12 ; H , 5 . 31 ; N , 6 . 81 .

B . 3 - 胺基 - 4 - 丙基 - 苯甲酸

將 11 . 96 克 (57 . 2 毫莫耳) 3 - 硝基 - 4 - 丙基 - 苯甲酸和 1 . 5 克 10 % Pd / C , 50 % 水溫重 , 在 250 毫升 CH_3OH 內的混合物置於 Parr 氫化裝置內並在周溫 (20 - 25 $^{\circ}\text{C}$) 25 psi H_2 下搖盪。1 小時後 , 用 Celite[®] (註冊商標) (以 SiO_2 為基的過濾劑) 過濾反應混合物 , 將濾液濃縮和乾燥而得 9 . 80 克 (96 %) 淡黃色結晶固體 :

mp 139 . 5 - 142 . 5 $^{\circ}\text{C}$;

IR (KBr) 3200 - 2400 , 3369 ,

3298 , 2969 , 2874 , 2588 ,

1690 , 1426 , 1260 , 916 , 864

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (49)

cm^{-1} ;

^1H NMR (300 MHz , DMSO - d_6) δ :

0 . 90 (t , 3 H , $J = 7 . 2 \text{ Hz}$) ,

1 . 52 (m , 2 H) ,

2 . 42 (m , 2 H) ,

5 . 08 (b r s , 2 H) ,

6 . 96 (d , 1 H , $J = 7 . 8 \text{ Hz}$) ,

7 . 05 (d d , 1 H , $J = 1 . 7 , 7 . 8 \text{ Hz}$) ,

7 . 20 (d , 1 H , $J = 1 . 7 \text{ Hz}$) ,

MS (C1 , NH₃) m / z 180 (M + H⁺ , 鹼)

;

元素分析 C₁₀H₁₃NO₂ · 1 / 3 H₂O ,

計算值 : C , 64 . 85 ; H , 7 . 89 ; N , 7 . 56 .

實測值 : C , 64 . 69 ; H , 7 . 49 ; N , 7 . 86 .

C . 3 - 羧基 - 6 - 丙基 - 苯重氮第三丁基硫化物

將 8 . 80 克 (49 . 1 毫莫耳 , 1 . 0 當量) 3 - 胺基 - 4 - 丙基 - 苯甲酸和 2 . 34 克 (22 . 1 毫莫耳 , 0 . 45 當量) 碳酸鈉在 55 毫升 H₂O 內的混合物用加熱槍溫和地加熱到大部份溶解為止。 , 將反應混合物置於冰浴內冷卻 , 逐滴加入 3 . 73 克 (54 . 0 毫莫耳 , 1 . 0 當量) 亞硝酸鈉 / 27 毫升 H₂O 溶液。 15 分鐘後 , 將反應混合物轉移到滴液漏斗並於 10 分鐘期間加到裝著 55 克碎冰和 10 . 6 毫升濃 HCl 的燒杯內。 於攪

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (50)

拌 1 0 分鐘之後，將燒杯內含物轉移到滴液漏斗並於 5 分鐘內加到室溫的 5 . 3 1 毫升 (4 7 . 1 毫莫耳，0 . 9 6 當量) 第三丁硫醇 / 1 3 0 毫升乙醇溶液中。經由添加飽和 Na_2CO_3 水溶液將 pH 調到 4 - 5，並將反應混合物置於周溫 (2 0 - 2 5 $^{\circ}\text{C}$) 下攪拌 1 小時。加入 2 0 0 毫升食鹽水，並過濾混合物。用 $1 \times \text{H}_2\text{O}$ 洗滌固體並乾燥整個晚上而得 1 2 . 2 5 克 (8 9 %) 的棕 / 紅褐色粉末 (注意 - 惡臭) :

m p 1 0 2 $^{\circ}\text{C}$ (d e c) ;

I R (K B r) 3 2 0 0 - 2 4 0 0 , 2 9 6 2 ,

2 8 7 2 , 2 5 5 0 , 1 6 7 8 , 1 4 8 4 , 1 4 2 8 , 1 2 9 8 , 1 1 7 1 cm^{-1} ;

^1H N M R (3 0 0 M H z , D M S O - d_6) δ :

0 . 8 4 (t , 3 H , $J = 7 . 3 \text{ Hz}$) ,

1 . 4 8 (m , 2 H) ,

1 . 5 5 (s , 9 H) ,

2 . 4 2 (m , 2 H) ,

7 . 2 9 (d , 1 H , $J = 1 . 6 \text{ Hz}$) ,

7 . 5 0 (d , 1 H , $J = 8 . 0 \text{ Hz}$) ,

7 . 8 6 (d d , 1 H , $J = 1 . 7 , 7 . 9 \text{ Hz}$) ,

1 3 . 1 8 (b r s , 1 H) ;

M S (熱噴 , NH_4OAc) m / z 2 8 1 ($\text{M} + \text{H}^+$, 鹼) ;

元素分析 $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$,

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (51)

計算值：C，59.96；H，7.19；N，9.99。

實測值：C，59.71；H，7.32；N，10.02。

D. 3-乙基-1H-吡啶-6-羧酸

將12.0克(42.8毫莫耳，1.0當量)3-羧基-6-丙基-苯重氮第三丁基硫化物/150毫升二甲亞砜(DMSO)溶液於15分鐘期間滴加到44.6克(398毫莫耳，9.3當量)第三丁氧化鉀/200毫升DMSO周溫溶液內。在周溫下攪拌2小時後，將反應混合物倒在1.5升0℃ 1N HCl內，攪拌5分鐘，再用2×350毫升乙酸乙酯萃取。合併乙酸乙酯萃取液(注意-惡臭)，以2×250毫升H₂O萃洗，並於MgSO₄上脫水。過濾，將濾液濃縮及乾燥而得褐色固體，其經1升1:3 Et₂O/己烷研析並乾燥而得

7.08克(87%)褐色結晶粉末：

m p 248-251℃；

IR (KBr) 3301, 3300-2400, 2973, 2504, 1702, 1455, 1401, 1219 cm⁻¹；

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ：

1.31 (t, 3H, J = 7.6 Hz)，

2.94 (q, 2H, J = 7.6 Hz)，

7.63 (dd, 1H, J = 1.1, 8.4 Hz)，

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (52)

7 . 8 1 (d , 1 H , J = 8 . 4 H z) ,

8 . 0 6 (d , 1 H , J = 1 . 1 H z) ,

1 2 . 9 5 (b r s , 1 H) ;

M S (C l , N H ₃) m / z 1 9 1 (M + H ⁺ , 鹼)

;

元素分析 C₁₀H₁₀N₂O₂ ;

計算值 : C , 6 3 . 1 4 ; H , 5 . 3 0 ; N , 1 4 . 7 3

。

實測值 : C , 6 2 . 6 6 ; H , 5 . 4 2 ; N , 1 4 . 8 0

。

E . 3 - 乙基 - 1 H - 吡啶 - 6 - 羧酸甲酯

將 8 . 7 8 克 (4 5 . 8 毫莫耳 , 1 . 1 當量) 1 -
(3 - 二甲胺基丙基) - 3 - 乙基碳化二醯亞胺鹽酸鹽以
一整份加到 7 . 9 2 克 (4 1 . 6 毫莫耳 , 1 . 0 當量)
3 - 乙基 - 1 H - 吡啶 - 6 - 羧酸 , 1 6 . 9 毫升 (
4 1 6 毫莫耳 , 1 0 當量) 甲醇和 5 . 5 9 克 (4 5 . 8
毫莫耳 , 1 . 1 當量) 二甲胺基吡啶 (D M A P) 在
2 5 0 毫升 C H ₂ C l ₂ 內的周溫溶液中。在室溫 1 8 小
時後 , 將反應混合物濃縮到 1 5 0 毫升 , 用 5 0 0 毫升乙
酸乙酯稀釋 , 以 2 × 1 0 0 毫升 1 N H C l , 1 ×
1 0 0 毫升 H ₂ O , 1 × 1 0 0 毫升食鹽水 , 萃洗後 , 以
N a ₂ S O ₄ 脫水。過濾 , 將濾液濃縮並乾燥而得 7 . 8
克棕色固體 , 其在氧化矽凝膠管柱上純化 (3 0 % 至 5 0

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

每

五、發明說明 (53)

% 乙酸乙酯 / 己烷梯度) 而得 6.41 克 (75%) 褐色固體:

m p 107 - 108 °C ;

I R (K B r) 3100 - 2950, 1723, 1222 cm^{-1} ;

^1H N M R (300 M H z, C D C l₃) δ :

8.19 (m, 1 H) ,

7.7 - 7.8 (m, 2 H) ,

3.96 (s, 3 H) ,

3.05 (q, 2 H, $J = 7.7 \text{ Hz}$) ,

1.43 (t, 3 H, 7.7 Hz) ;

M S (C l, N H₃) m / z 205 ($M + H^+$, 鹼) ;

元素分析 C₁₁H₂₂N₂O₂ ,

計算值: C, 64.70; H, 5.92; N, 13.72 .

實測值: C, 64.88; H, 6.01; N, 13.96 .

F . 1 - 環戊基 - 3 - 乙基 - 1 H - 吡啶 - 6 - 羧酸甲酯

將 1.17 克 (29.4 毫莫耳, 1.05 當量) 氫化鈉, 60% 油分散液, 以一整份加到 5.7 克 (27.9 毫莫耳, 1.0 當量) 3 - 乙基 - 1 H - 吡啶 - 6 - 羧酸甲酯在 125 毫升無水 D M F 內的周溫溶液。20 分鐘後, 滴加 3.89 毫升 (36.6 毫莫耳, 1.3 當量) 環戊基溴, 並將反應混合物置於室溫下攪拌

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (54)

整個晚上。然後將混合物倒在 1 升 H_2O 內並用 3×450 毫升乙酸乙酯萃取。合併有機萃取液，以 3×400 毫升 H_2O ， 1×200 毫升食鹽水萃洗，並以 Na_2SO_4 脫水。過濾，將濾液濃縮並乾燥而得琥珀色油，其在氧化矽凝膠管柱上純化（10% 乙酸乙酯 / 己烷，重力）得到 5.48 克（72%）透明油狀物：

^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ :

8.16 (d, 1H, $J = 1.0$ Hz) ,

7.7 (m, 2H) ,

5.00 (五重峰, 1H, $J = 7.5$ Hz) ,

3.97 (s, 3H) ,

3.01 (q, 2H, $J = 7.6$ Hz) ,

2.2 (m, 4H) ,

2.0 (m, 2H) ,

1.8 (m, 2H) ,

1.39 (t, 3H, $J = 7.6$ Hz) ;

HRMS $C_{16}H_{20}N_2O_2$:

計算值 : 272.1526。

實測值 : 272.15078。

G. (1-環戊基-3-乙基-1H-吡啶-6-基)-
甲醇

將 7 毫升 (7.0 毫莫耳, 1.0 當量) 氫化鋁鋰,
. 1.0 M 四氫呋喃 (THF) 中溶液加到 1.02 克 (

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

象

五、發明說明(55)

7.05 毫莫耳，1.0 當量) 1-環戊基-3-乙基-1H-吡啶-6-羧酸甲酯 150 毫升無水 THF 0℃ 溶液中。20 分鐘後，小心地加入 1 毫升甲醇，然後將反應混合物倒在 500 毫升 5% H_2SO_4 中並以 3×50 毫升乙酸乙酯萃取。合併有機萃取液，以 2×40 毫升 H_2O ， 1×40 毫升食鹽水萃洗，並以 Na_2SO_4 脫水。過濾，將濾液濃縮，並乾燥而得 1.58 克透明油狀物，其在氧化矽凝膠管柱上純化而得 1.53 克 (89%) 透明油狀物：

IR (CHCl₃) 3606, 3411, 3009, 2972, 2875, 1621, 1490 cm^{-1} ;

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ :

7.65 (d, 1H, $J = 8.0$ Hz),
 7.42 (s, 1H,),
 7.06 (dd, 1H, $J = 1.0, 8.2$ Hz),
 4.92 (五重峰, 1H, $J = 7.7$ Hz),
 4.84 (s, 2H),
 2.98 (q, 2H, $J = 7.6$ Hz),
 2.2 (m, 4H),
 2.0 (m, 2H),
 1.7 (m, 3H),
 1.38 (t, 3H, $J = 7.6$ Hz);

MS (熱噴, NH_4OAc) m/z 245 ($M + H^+$ 鹼);

五、發明說明 (56)

H R M S $C_{15}H_{20}N_2O + H$;

計算值 : 2 4 5 . 1 6 5 4 .

實測值 : 2 4 5 . 1 6 7 5 .

H . 1 - 環戊基 - 3 - 乙基 - 1 H - 吡啶 - 6 - 甲醛

於 1 . 4 7 克 (6 . 0 2 毫莫耳 , 1 . 0 當量) (1 - 環戊基 - 3 - 乙基 - 1 H - 吡啶 - 6 - 基) - 甲醇 ,
1 . 0 6 克 (9 . 0 3 毫莫耳 , 1 . 5 當量) N - 甲基嗎
啉 N - 氧化物和 3 . 0 1 克 4 Å 分子篩在 1 2 毫升無水
 CH_2Cl_2 中的室溫懸浮液內加入 1 0 6 毫克 (0 . 3 0) 毫莫耳 , 0 . 0 5 當量) 過鈦 (V I I) 酸四
丙銨 . 2 0 分鐘後 , 以短氧化矽凝膠管柱過濾反應混合物
(用 CH_2Cl_2 洗提) . 將含產物的洗提份濃縮 , 並將剩
餘物於氧化矽凝膠管柱上層析分離 (1 5 % 乙酸乙酯 / 己
烷 , 快速型) 而得 9 2 4 毫克 (6 3 %) 淡黃色固體 :

m p 4 1 °C ;

I R (K B r) 3 0 5 3 , 2 9 6 6 , 2 8 7 2 ,

2 8 1 9 , 1 6 9 5 cm^{-1} ;

^1H N M R (3 0 0 M H z , $CDCl_3$) δ :

1 0 . 1 3 (s , 1 H) ,

7 . 3 9 (d , 1 H , $J = 0 . 9$ H z) ,

7 . 7 7 (d , 1 H , $J = 8 . 4$ H z) ,

7 . 6 0 (d d , 1 H , $J = 1 . 2 , 8 . 4$ H z) ,

5 . 0 0 (五重峰 , 1 H , $J = 7 . 5$ H z) ,

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (57)

3 . 0 1 (q , 2 H , J = 7 . 6 H z) ,

2 . 2 (m , 4 H) ,

2 . 0 (m , 2 H) ,

1 . 7 (m , 2 H) ,

1 . 3 9 (t , 3 H , J = 7 . 5 H z) ;

M S (C 1 , N H 3) m / z 2 4 3 (M + H ⁺ , 鹼)

;

元素分析 C ₁₈ H ₁₈ N ₂ O ,

計算值 : C , 7 4 . 3 5 ; H , 7 . 4 9 ; N , 1 1 . 5 6

。

實測值 : C , 7 4 . 1 7 ; H , 7 . 5 8 ; N , 1 1 . 7 9

。

製備例 2

1 - 環戊基 - 3 - 乙基 - 1 H - 吡啶 - 6 - 甲醛

A . 4 - 溴 - 2 - 硝基 - 2 - 丙基 - 苯

將 1 2 5 克 (6 2 8 毫莫耳 , 1 . 0 當量) 1 - 溴 - 4 - 丙基苯以一整份加到 6 0 0 毫升濃 H ₂ S O ₄ /

2 0 0 毫升 H ₂ O 1 0 ° C 溶液中。施以激烈機械攪拌下

，在 3 0 分鐘期間，滴加 4 3 . 2 毫升 (6 9 1 毫莫耳，

1 . 1 當量) 濃 H N O ₃ (6 9 - 7 1 % , 1 6 M) /

1 5 0 毫升濃 H ₂ S O ₄ / 5 0 毫升 H ₂ O 周溫混合物。

讓冰浴回溫到周溫，並將反應在室溫下攪拌 6 8 小時。將

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (58)

反應混合物倒在稀鬆地裝填滿碎冰之 4 - 升燒杯內。攪拌 1 小時後，將混合物轉移到一 4 - 升分液漏斗並用 4×800 毫升異丙醚萃取。合併有機萃取液，以 3×800 毫升 H_2O ， 1×500 毫升食鹽水萃洗，再以 Na_2SO_4 脫水。過濾，將濾液濃縮並乾燥而得 150 毫升黃色液體，將其以氧化矽凝膠層析術純化（2 管柱，各 3 公斤氧化矽凝膠，2% 乙酸乙酯/己烷）而得 63.9 克（42%）黃色液體。所欲特定異構物為以 1:1 比例形成的兩者之中較不極性者。

b p 108 °C，

2.0 毫米；

IR (CHCl₃) 3031, 2966, 2935,

2875, 1531, 1352 cm⁻¹;

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ:

8.01 (d, 1H, J = 2.1 Hz),

7.62 (dd, 1H, J = 2.1, 8.3 Hz),

7.23 (d, 1H, J = 8.3 Hz),

2.81 (m, 2H),

1.67 (m, 2H),

0.98 (t, 3H, J = 7.4 Hz);

¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃) δ:

13.94, 23.74, 34.43, 119.6,

127.4, 133.3, 135.7, 136.4,

149.8;

五、發明說明 (59)

G C M S (E 1) m / z 2 4 5 / 2 4 3 (M ⁺ .) ,
1 4 7 (鹼) ;

H R M S , C ₉ H ₁₀ N O ₂ B r + H :

計算值 : 2 4 3 . 9 9 7 3 .

實測值 : 2 4 3 . 9 9 5 4 .

B . 5 - 溴 - 2 - 丙基 - 苯胺

將 1 2 1 克 (6 3 9 毫莫耳 , 3 . 0 當量) 氯化亞錫
(無水) 以一整份加到 5 1 . 9 克 (2 1 3 毫莫耳 ,
1 . 0 當量) 4 - 溴 - 2 - 硝基 - 1 - 丙基 - 苯在
1 2 0 0 毫升無水乙酸和 1 2 毫升 (6 當量) H ₂ O 的室
溫溶液內。在室溫 2 4 小時後 , 在旋轉蒸發器上脫除掉大
部份的乙醇。將剩餘物倒在裝著 3 / 4 滿的碎冰和水之 4
一升燒杯內。將 1 5 0 克 N a O H 逐份地加入 , 攪拌 , 直
到 p H = 1 0 且大部份的氫氧化錫已溶解為止。將混合物
分成兩半 , 且用 2 × 7 5 0 毫升乙酸乙酯萃取每一半。合
併全部四份乙酸乙酯萃取液 , 以 1 × 各 5 0 0 毫升 1 N
N a O H , H ₂ O 和食鹽水萃洗 , 再以 N a ₂ S O ₄ 脫水
。過濾 , 將濾液濃縮並乾燥而得黃色液體 , 其在 1 . 2 公
斤氧化矽凝膠管柱上純化 (1 : 1 2 乙酸乙酯 / 己烷) 而
得 4 1 . 8 3 克 (9 2 %) 淡黃色液體 :

I R (C H C l ₃) 3 4 9 0 , 3 4 0 4 , 3 0 0 8 ,
2 9 6 2 , 2 9 3 3 , 2 8 7 3 , 1 6 2 0 , 1 4 9 1
c m ⁻¹ ;

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (60)

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ :

6.8 – 6.9 (m, 3 H) ,

3.90 (b r s, 2 H) ,

2.42 (m, 2 H) ,

1.62 (m, 2 H) ,

0.99 (t, 3 H, $J = 7.3 \text{ Hz}$) ;

GCMS (E1) m / z 215 / 213 (M^+ .) ,

186 / 184 (base) ;

元素分析 $\text{C}_9\text{H}_{12}\text{NBr}$,

計算值 : C, 50.49 ; H, 5.65 ; N, 6.54 .

實測值 : C, 50.77 ; H, 5.70 ; N, 6.50 .

C . 6 - 溴 - 3 - 乙基 - 1 H - 吡啶

將 49.22 克 (230 毫莫耳, 1.0 當量) 5 - 溴 - 2 - 丙基 - 苯胺置於 3 升燒瓶內並在冰浴內冷卻。加入 57.5 毫升 (690 毫莫耳, 3.0 當量) 濃 HCl / 165 毫升 H_2O 的 0°C 溶液, 將所形成的固體物團研磨到成為細白色懸浮液為止。再加入 100 毫升 H_2O , 然後於 10 分鐘期間滴加 15.9 克 (230 毫莫耳, 1.0 當量) 亞硝酸鈉 / 75 毫升 H_2O 溶液。移走冰浴, 在室溫下攪拌反應 30 分鐘。以預冷卻到 0°C 的燒結玻璃漏斗過濾反應混合物。將濾液置於冰浴中冷卻, 且於機械攪拌下, 在 10 分鐘期間逐滴加入 32.8 克 (313 毫莫耳, 1.36 當量) 四氟硼酸鈉 / 110 毫升 H_2O

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明(61)

的 0°C 溶液／懸浮液。將所形成的（四氟硼酸芳基重氮鹽）濃白色懸浮液置於 0°C 下攪拌 1.5 小時。然後過濾混合物，以 1×200 毫升 $5\% \text{NH}_4\text{BF}_4$ 水溶液（在 0°C 冷卻）， 1×150 毫升 CH_3OH （冷卻到 0°C ），之後 1×200 毫升 Et_2O 洗該固體。在周溫高真空下乾燥 1 小時得到 54.47 克（7.6%）重氮鹽，為蒼白色固體。

將 1500 毫升無乙醇的氯仿置於 3-頸燒瓶內，加入 34.16 克（34.8 毫莫耳，2.0 當量）乙酸鉀（粉化且乾燥過）和 2.3 克（8.7 毫莫耳）0.05 當量）18-冠-6。10 分鐘之後，將重氮鹽以一整份加入，並將反應混合物置於室溫氮氣圍下攪拌 18 小時。之後，過濾該混合物，用 CHCl_3 洗固體 2 次，並將濾液濃縮而得 47 克粗產物（棕色晶體）。氧化矽凝膠層析術（1.2 公斤氧化矽凝膠，乙酸乙酯／己烷梯度 15%，20%，40%）得到 21.6 克（第二步驟為 55%，整體為 42%）的褐色晶體：

$m p$ 112 - 114 $^{\circ}\text{C}$ ；

$\text{IR} (\text{KBr})$ 3205, 3008, 2969,

2925, 1616, 1340, 1037 cm^{-1} ；

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ ：

9.86 (br s, 1H),

7.61 (d, 1H, $J = 1.3 \text{ Hz}$),

7.57 (d, 1H, $J = 8.4 \text{ Hz}$),

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

五、發明說明 (62)

7 . 2 4 (d d , 1 H , J = 1 . 5 , 8 . 6 H z) ,

2 . 9 9 (q , 2 H , J = 7 . 6 H z) ,

1 . 4 1 (t , 3 H , J = 7 . 6 H z) ;

M S (C l , N H ₃) m / z 2 2 7 / 2 2 5 (M + H ⁺ , 鹼) ;

元素分析 C₉H₉N₂Br ,

計算值 : C , 4 8 . 0 2 ; H , 4 . 0 3 ; N , 1 2 . 4 5 .

實測值 : C , 4 8 . 0 8 ; H , 3 . 8 7 ; N , 1 2 . 4 5 .

D . 6 - 溴 - 1 - 環戊基 - 3 - 乙基 - 1 H - 吡啶

將 2 . 4 6 克 (6 1 . 4 毫莫耳 , 1 . 0 5 當量) 氫化鈉 , 6 0 % 油分散液 , 以 0 . 5 克 / 份逐份地加到 1 3 . 1 7 克 (5 8 . 5 毫莫耳 , 1 . 0 當量) 6 - 溴 - 3 - 乙基 - 1 H - 吡啶 / 5 0 0 毫升無水 D M F 1 0 ° C 溶液中。將混合物置於周溫下攪拌 2 0 分鐘後 , 滴加 8 . 8 毫升 (8 1 . 9 毫莫耳 , 1 . 4 當量) 環戊基溴 / 1 0 毫升無水 D M F 溶液。1 8 小時後 , 將反應混合物倒在 2 升 H₂O 中並用 2 × 1 升乙酸乙酯萃取。合併有機萃取液 , 以 2 × 7 5 0 毫升 H₂O , 1 × 5 0 0 毫升食鹽水萃取 , 並以 N a₂S O₄ 脫水、過濾 , 將濾液濃縮並乾燥而得 2 0 . 7 克粗產物 , 其在氧化矽凝膠管柱上純化 (1 . 1 公斤氧化矽凝膠 , 3 % 乙酸乙酯 / 己烷) 而得

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (63)

10.6 克 (62%) 琥珀色液體：

IR (CHCl₃) 2972, 2875, 1606, 1501, 1048 cm⁻¹;

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ :

7.56 (d, 1 H, J = 1.3 Hz),

7.52 (d, 1 H, J = 8.7 Hz),

7.17 (dd, 1 H, J = 1.5, 8.5 Hz),

4.83 (五重峰, 1 H, J = 7.6 Hz),

2.96 (q, 2 H, J = 7.6 Hz),

2.15 (m, 4 H),

2.0 (m, 2 H),

1.65 (m, 2 H),

1.36 (t, 3 H, J = 7.7 Hz);

MS (熱噴, NH₄OAc) m/z 295 / 293 (M + H⁺, 鹼);

元素分析 C₁₄H₁₇N₂Br,

計算值: C, 57.35; H, 5.84; N, 9.55。

實測值: C, 57.48; H, 5.83; N, 9.90。

E. 1-環戊基-3-乙基-1H-吡啶-6-甲醛

將 8.32 克 (2.84 毫莫耳, 1.0 當量) 6-溴-1-環戊基-3-乙基-1H-吡啶 / 200 毫升無水 THF - 78 °C 溶液中加入 11.6 毫升 (28.4 毫莫耳, 1.0 當量) n-BuLi, 2.45 M 己烷中。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (64)

30分鐘後，在 -78°C 下，滴加8.8毫升（114毫莫耳，4.0當量）無水THF，並將反應混合物在 -78°C 下再攪拌30分鐘。於1小時期間使混合物回溫到室溫，然後加入125毫升1N HCl。於攪拌10分鐘後，在旋轉蒸發器上脫除大部份的THF。剩餘物用500毫升 H_2O 稀釋，並以 2×250 毫升乙酸乙酯萃取。合併有機萃取液，以 1×100 毫升 H_2O ， 1×100 毫升食鹽水萃洗並以 Na_2SO_4 脫水。過濾，將濾液濃縮並乾燥而得黃色油狀物，其在氧化矽凝膠管柱上純化（15%乙酸乙酯/己烷，重力）而得4.70克（68%）黃色結晶固體： ^1H NMR（300 MHz， CDCl_3 ）與製備例1所得標提化合物之光譜相同。

製備例 3

1-環戊基-3-乙基-1H-吡啶-6-羧酸

A. 3-硝基-4-丙基-苯甲酸

將9.44克（57.5毫莫耳，1.0當量）4-丙基苯甲酸部份溶解於50毫升濃 H_2SO_4 中並於冰浴內冷卻。於1-2分鐘期間，逐滴加入4.7毫升（74.7毫莫耳，1.3當量）濃 HNO_3 / 10毫升濃 H_2SO_4 溶液。於 0°C 下攪拌1小時後，將反應混合物倒在裝著一半滿冰的1-升燒杯內。攪拌10分鐘後，過濾出所形成的白色固體，以 $1 \times \text{H}_2\text{O}$ 洗，並乾燥而得12.01克（100%）標題化合物：

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

訂

五、發明說明 (65)

m p 106 - 109 °C ;

I R (K B r) 3200 - 3400 , 2966 ,

2875 , 2667 , 2554 , 1706 ,

1618 , 1537 , 1299 , 921 cm^{-1} ;

^1H N M R (300 M H z , D M S O - d_6) δ :

0 . 90 (t , 3 H , $J = 7 . 4 \text{ H z}$) ,

1 . 59 (m , 2 H) ,

2 . 82 (m , 2 H) ,

7 . 63 (d , 1 H , $J = 8 . 0 \text{ H z}$) ,

8 . 12 (d d , 1 H , $J = 1 . 7 , 8 . 0 \text{ H z}$) ,

8 . 33 (d , 1 H , $J = 1 . 7 \text{ H z}$) ;

^{13}C N M R (75 . 5 M H z , D M S O - d_6) δ :

14 . 2 , 23 . 7 , 34 . 2 , 125 . 4 ,

130 . 5 , 132 . 9 , 133 . 6 , 141 . 4 ,

149 . 5 , 165 . 9 ;

元素分析 $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{NO}_4 \cdot 1/4 \text{H}_2\text{O}$,

計算值 : C , 56 . 20 ; H , 5 . 42 ; N , 6 . 55 .

實測值 : C , 56 . 12 ; H , 5 . 31 ; N , 6 . 81 .

B . 3 - 胺基 - 4 - 丙基 - 苯甲酸

將 11 . 96 克 (57 . 2 毫莫耳) 3 - 硝基 - 4 - 丙基 - 苯甲酸和 1 . 5 克 10 % Pd / C , 50 % 水溫重 , 在 250 毫升 CH_3OH 內的混合物置於 Parr 氫化裝置內並在周溫 (20 - 25 °C) 25 p s i H_2 下搖

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (66)

盪。1小時後，用 Celite® 過濾反應混合物，將濾液濃縮和乾燥而得 9.80 克 (96%) 淡黃色結晶固體：

m p 139.5 - 142.5 °C ;

I R (K B r) 3200 - 2400, 3369,

3298, 2969, 2874, 2588,

1690, 1426, 1260, 916, 864

c m⁻¹ ;

¹H N M R (300 M H z, D M S O - d₆) δ :

0.90 (t, 3 H, J = 7.2 H z),

1.52 (m, 2 H),

2.42 (m, 2 H),

5.08 (b r s, 2 H),

6.96 (d, 1 H, J = 7.8 H z),

7.05 (d d, 1 H, J = 1.7, 7.8 H z),

7.20 (d, 1 H, J = 1.7 H z),

M S (C l, N H₃) m / z 180 (M + H⁺, 鹼) ;

元素分析 C₁₀H₁₃N O₂ · 1 / 3 H₂O,

計算值 : C, 64.85 ; H, 7.89 ; N, 7.56。

實測值 : C, 64.69 ; H, 7.49 ; N, 7.86。

C. 3 - 羧基 - 6 - 丙基 - 苯重氮第三丁基硫化物

將 8.80 克 (49.1 毫莫耳, 1.0 當量) 3 - 胺基 - 4 - 丙基 - 苯甲酸和 2.34 克 (22.1 毫莫耳, 0.45 當量) 碳酸鈉在 55 毫升 H₂O 內的混合物用

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (67)

加熱槍溫和地加熱到大部份溶解為止。將反應混合物置於冰浴內冷卻，逐滴加入 3.73 克 (54.0 毫莫耳，1.0 當量) 亞硝酸鈉 / 27 毫升 H_2O 溶液。15 分鐘後，將反應混合物轉移到滴液漏斗並於 10 分鐘期間加到裝著 55 克碎冰和 10.6 毫升濃 HCl 的燒杯內。於攪拌 10 分鐘之後，將燒杯內含物轉移到滴液漏斗並於 5 分鐘內加到室溫的 5.31 毫升 (47.1 毫莫耳，0.96 當量) 第三丁硫醇 / 130 毫升乙醇溶液中。經由添加飽和 Na_2CO_3 水溶液將 pH 調到 4-5，並將反應混合物置於周溫下攪拌 1 小時。加入 200 毫升食鹽水，並過濾混合物。用 $1 \times H_2O$ 洗滌固體並乾燥整個晚上而得 12.25 克 (89%) 的棕 / 紅褐色粉末 (注意 - 惡臭)：

mp 102 °C (dec)；

IR (KBr) 3200-2400, 2962,

2872, 2550, 1678, 1484, 1428

, 1298, 1171 cm^{-1} ；

^1H NMR (300 MHz, $DMSO-d_6$) δ ：

0.84 (t, 3H, $J = 7.3$ Hz),

1.48 (m, 2H),

1.55 (s, 9H),

2.42 (m, 2H),

7.29 (d, 1H, $J = 1.6$ Hz),

7.50 (d, 1H, $J = 8.0$ Hz),

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (68)

7 . 8 6 (d d , 1 H , J = 1 . 7 , 7 . 9 H z) ,
1 3 . 1 8 (b r s , 1 H) ;

M S (熱噴 , N H ₄ O A c) m / z 2 8 1 (M + H ⁺ ,
鹼) ;

元素分析 C ₁₄ H ₂₀ N ₂ O ₂ S ,

計算值 : C , 5 9 . 9 6 ; H , 7 . 1 9 ; N , 9 . 9 9 .

實測值 : C , 5 9 . 7 1 ; H , 7 . 3 2 ; N , 1 0 . 0 2 .

D . 3 - 乙基 - 1 H - 吡啶 - 6 - 羧酸

將 1 2 . 0 克 (4 2 . 8 毫莫耳 , 1 . 0 當量) 3 -
羧基 - 6 - 丙基 - 苯重氮第三丁基硫化物 / 1 5 0 毫升二
甲亞砜 (D M S O) 溶液於 1 5 分鐘期間滴加到 4 4 . 6
克 (3 9 8 毫莫耳 , 9 . 3 當量) 第三丁氧化鉀 / 2 0 0
毫升 D M S O 周溫溶液內。在周溫下攪拌 2 小時後, 將反
應混合物倒在 1 . 5 升 0 °C 1 N H C l 內, 攪拌 5 分
鐘, 再用 2 × 3 5 0 毫升乙酸乙酯萃取。合併乙酸乙酯萃
取液 (注意 - 惡臭) , 以 2 × 2 5 0 毫升 H ₂ O 萃洗, 並
於 M g S O ₄ 上脫水。過濾, 將濾液濃縮及乾燥而得褐色
固體, 其經 1 升 1 : 3 E t ₂ O / 己烷研析並乾燥而得

7 . 0 8 克 (8 7 %) 褐色結晶粉末 :

m p 2 4 8 - 2 5 1 °C ;

I R (K B r) 3 3 0 1 , 3 3 0 0 - 2 4 0 0 ,

2 9 7 3 , 2 5 0 4 , 1 7 0 2 , 1 4 5 5 ,

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (69)

1 4 0 1 , 1 2 1 9 cm^{-1} ;

^1H NMR (3 0 0 MHz , DMSO - d_6) δ :

1 . 3 1 (t , 3 H , $J = 7 . 6 \text{ Hz}$) ,

2 . 9 4 (q , 2 H , $J = 7 . 6 \text{ Hz}$) ,

7 . 6 3 (dd , 1 H , $J = 1 . 1 , 8 . 4 \text{ Hz}$) ,

7 . 8 1 (d , 1 H , $J = 8 . 4 \text{ Hz}$) ,

8 . 0 6 (d , 1 H , $J = 1 . 1 \text{ Hz}$) ,

1 2 . 9 5 (b r s , 1 H) ;

MS (Cl , NH_3) m/z 1 9 1 ($\text{M} + \text{H}^+$, 鹼) ;

元素分析 $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_2$;

計算值 : C , 6 3 . 1 4 ; H , 5 . 3 0 ; N , 1 4 . 7 3 .

實測值 : C , 6 2 . 6 6 ; H , 5 . 4 2 ; N , 1 4 . 8 0 .

E . 3 - 乙基 - 1 H - 吡啶 - 6 - 羧酸甲酯

將 8 . 7 8 克 (4 5 . 8 毫莫耳 , 1 . 1 當量) 1 - (3 - 二甲胺基丙基) - 3 - 乙基碳化二醯亞胺鹽酸鹽以一整份加到 7 . 9 2 克 (4 1 . 6 毫莫耳 , 1 . 0 當量) 3 - 乙基 - 1 H - 吡啶 - 6 - 羧酸 , 1 6 . 9 毫升 (4 1 6 毫莫耳 , 1 0 當量) 甲醇和 5 . 5 9 克 (4 5 . 8 毫莫耳 , 1 . 1 當量) DMAP 在 2 5 0 毫升 CH_2Cl_2 內的周溫溶液中。在室溫 1 8 小時後 , 將反應混合物濃縮到 1 5 0 毫升 , 用 5 0 0 毫升乙酸乙酯稀釋

402595

五、發明說明(70)

，以 2×100 毫升 1 N HCl ， 1×100 毫升 H_2O ， 1×100 毫升食鹽水，萃洗後，以 Na_2SO_4 脫水。過濾，將濾液濃縮並乾燥而得 7.8 克棕色固體，其在氧化矽凝膠管柱上純化（ 30% 至 50% 乙酸乙酯／己烷梯度）而得 6.41 克（ 75% ）褐色固體：

m p $107 - 108^\circ\text{C}$ ；

IR (KBr) $3100 - 2950$ ， 1723 ，

1222 cm^{-1} ；

$^1\text{H NMR (300 MHz, CDCl}_3)$ δ ：

8.19 (m, 1 H)，

$7.7 - 7.8$ (m, 2 H)，

3.96 (s, 3 H)，

3.05 (q, 2 H , $J = 7.7\text{ Hz}$)，

1.43 (t, 3 H , 7.7 Hz)；

$\text{MS (Cl, NH}_3)$ m/z 205 ($\text{M} + \text{H}^+$ ，鹼)；

元素分析 $\text{C}_{11}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_2$ ，

計算值：C， 64.70 ；H， 5.92 ；N， 13.72 。

實測值：C， 64.88 ；H， 6.01 ；N， 13.96 。

F. 1-環戊基-3-乙基-1H-吡啶-6-羧酸甲酯

將 1.17 克（ 29.4 毫莫耳， 1.05 當量）氫

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

五、發明說明 (71)

化鈉，60%油分散液，以一整份加到5.7克（27.9毫莫耳，1.0當量）3-乙基-1H-吡啶-6-羧酸甲酯在125毫升無水DMF內的周溫溶液。20分鐘後，滴加3.89毫升（36.6毫莫耳，1.3當量）環戊基溴，並將反應混合物置於室溫下攪拌整個晚上。然後將混合物倒在1升H₂O內並用3×450毫升乙酸乙酯萃取。合併有機萃取液，以3×400毫升H₂O，1×200毫升食鹽水萃洗，並以Na₂SO₄脫水。過濾，將濾液濃縮並乾燥而得琥珀色油，其在氧化矽凝膠管柱上純化（10%乙酸乙酯/己烷，重力）得到5.48克（72%）透明油狀物：

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ :

8.16 (d, 1H, J = 1.0 Hz) ,

7.7 (m, 2H) ,

5.00 (五重峰, 1H, J = 7.5 Hz) ,

3.97 (s, 3H) ,

3.01 (q, 2H, J = 7.6 Hz) ,

2.2 (m, 4H) ,

2.0 (m, 2H) ,

1.8 (m, 2H) ,

1.39 (t, 3H, J = 7.6 Hz) ;

HRMS C₁₆H₂₀N₂O₂ :

計算值 : 272.1526。

實測值 : 272.15078。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

五、發明說明 (72)

G . 1 - 環戊基 - 3 - 乙基 - 1 H - 吡啶 - 6 - 羧酸

將 5 . 2 4 克 (1 9 . 2 毫莫耳 , 1 . 0 當量) 1 - 環戊基 - 3 - 乙基 - 1 H - 吡啶 - 6 - 羧酸甲酯在 1 2 0 毫升甲醇和 6 0 毫升 1 N NaOH 中的混合物加熱到回流。1 小時後, 將反應混合物冷卻至室溫, 濃縮到 7 5 毫升, 用 1 N HCl 酸化到 pH = 1, 並以 2 × 2 0 0 毫升乙酸乙酯萃取。合併有機萃取液, 以 1 × 1 5 0 毫升 H₂O, 1 × 1 5 0 毫升食鹽水萃洗, 並以 Na₂SO₄ 脫水。過濾, 將濾液濃縮並乾燥得到 4 . 7 9 克 (9 6 %) 白色固體。取小份樣品用乙酸乙酯 / 己烷再結晶而得分析數據:

m p 1 5 7 - 1 5 9 °C ;

I R (K B r) 3 1 0 0 - 2 5 0 0 , 1 6 8 3 ;

1 2 9 8 c m⁻¹ ;

¹H N M R (3 0 0 M H z , D M S O - d₆) δ :

1 3 . 0 (b r s , 1 H) ,

8 . 2 1 (s , 1 H) ,

7 . 7 9 (d , 1 H , J = 7 . 9 H z) ,

7 . 6 2 (s d d , 1 H , J = 1 . 2 , 8 . 4 H z) ,

5 . 1 8 (五重峰 , 1 H , J = 7 . 5 H z) ,

2 . 9 2 (q , 2 H , J = 7 . 6 H z) ,

2 . 1 (m , 2 H) ,

2 . 0 (m , 2 H) ,

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (73)

1 . 8 5 (m , 2 H) ,

1 . 6 (m , 2 H) ,

1 . 2 9 (t , 3 H , J = 7 . 6 H z) ;

M S (C 1 , N H 3) m / z 2 5 9 (M + H ⁺ , 鹼) ;

元素分析 C ₁₅ H ₁₈ N ₂ O ₂ :

計算值 : C , 6 9 . 7 4 ; H , 7 . 0 2 ; N , 1 0 . 8 5

。

實測值 : C , 6 9 . 7 7 ; H , 7 . 0 2 ; N , 1 0 . 8 5

。

實施例 1

2 - 環戊基 - 2 H - 吡啶 - 6 - 羧酸 (3 , 5 - 二氯 - 吡啶 - 4 - 基) 醯胺和 1 - 環戊基 - 2 H - 吡啶 - 6 - 羧酸 (3 , 5 - 二氯 - 吡啶 - 4 - 基) 醯胺

1 A . 1 H - 吡啶 - 6 - 羧酸

將 1 5 . 1 克 (1 0 0 毫莫耳 , 1 . 0 當量) 3 - 胺基 - 4 - 甲基苯甲酸在 1 5 0 毫升無水 T H F 中的部份溶液滴加到 1 8 毫升 (1 4 6 毫莫耳 , 1 . 4 6 當量) 三氟化硼乙醚合物 4 5 0 毫升無乙醇氯仿中的 - 2 0 ° C 溶液內。5 分鐘後, 滴加 1 4 毫升 (1 0 6 毫莫耳 , 1 . 0 6 當量) 9 0 % 亞硝酸第三丁酯並在 0 ° C 下攪拌反應 2 小時。逐份加入 4 9 克 (5 0 0 毫莫耳 , 5 . 0 當量) 乙酸鉀, 接著一次加入 2 . 6 5 克 (1 0 毫莫耳 , 0 . 1 當量)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

象

五、發明說明 (74)

18-冠-6。在室溫下攪拌反應混合物48小時後，在旋轉蒸發器上濃縮。加入500毫升3:7丙酮/乙酸乙酯和150毫升1N HCl，並攪拌混合物2小時。加入150毫升食鹽水並過濾混合物。將濾液轉移到分液漏斗，分開液層，並以2×100毫升3:7丙酮/乙酸/萃取水層。合併有機層並以Na₂SO₄脫水。過濾並將濾液濃縮而得固體，於其中加入250毫升乙酸。將懸浮液置於蒸汽浴上加熱直到大部份皆溶解為止，然後將其從蒸汽浴移開並慢慢地將300毫升HCl乙醚溶液（經由將HCl（氣體）通過350毫升Et₂O，在冰浴中冷卻，10分鐘而製備成）加到份熱的乙酸溶液內。加入250毫升Et₂O並在室溫下攪拌混合物1小時。過濾和乾燥而得金棕色粉末。將該粉末懸浮在500毫升3:7丙酮/乙酸乙酯中，加入100毫升食鹽水，並在室溫下攪拌混合物1小時。分開液層，並用1×100毫升乙酸乙酯萃取水層。將合併有機層以MgSO₄脫水。過濾，將濾液濃縮並在室溫下高真空乾燥18小時而得7.81克（48%）棕色粉末：m.p. > 275°C；MS（Cl，NH₃）m/z 180（M+18⁺，鹼）。

1B. 1H-吡啶-6-羧酸甲酯

將7.59克（46.8毫莫耳，1.0當量）1H-吡啶-6-羧酸在500毫升CH₃OH和1毫升濃

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

五、發明說明 (75)

H_2SO_4 中的混合物加熱至回流 8 小時後，在室溫下攪拌 18 小時。將混合物濃縮到 ~ 200 毫升，用 1 升乙酸乙酯稀釋，並以 1×250 毫升飽和 $NaHCO_3$ 水溶液， 1×250 毫升 H_2O ， 1×250 毫升食鹽水萃取洗後，以 Na_2SO_4 脫水。用兩份乙酸乙酯萃取水洗液以回收其他產物。將有機層合併，濃縮，並乾燥而得 6.75 克 (82%) 黃—橘—褐色固體：

^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ :

10.8 (b r s, 1 H),

8.2 (d d, 1 H, $J = 0.9, 1.9$ Hz),

8.15 (d, 1 H, $J = 1.0$ Hz),

7.8 (m, 2 H),

3.97 (s, 3 H);

MS (Cl , NH_3) m/z 177 ($M + H^+$, 鹼)

1 C. 1-環戊基-1H-吡啶-6-羧酸甲酯和

2-環戊基-2H-吡啶-6-羧酸甲酯

將 1.60 克 (39.9 毫莫耳，1.05 當量) 氫化鈉，60% 油分散液整份地加到室溫的 6.70 克 (38.0 毫莫耳，1.0 當量) 1H-吡啶-6-羧酸甲酯 / 150 毫升無水 DMF 溶液中。30 分鐘後，滴加 4.5 毫升 (41.8 毫莫耳，1.1 當量) 環戊基溴，並在室溫下攪拌混合物 24 小時。用 1.2 升乙酸乙酯稀釋反應混合物，以 3×350 毫升 H_2O ， 1×250 毫

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (76)

升食鹽水萃洗，並以 Na_2SO_4 脫水。過濾，將濾液濃縮並乾燥而得 12 克琥珀色油，將其於 700 克氧化矽凝膠管柱上純化（20% 乙酸乙酯/己烷，快速型）而得 4.26 克 1-環戊基-1H-吡啶-6-羧酸甲酯（46% 產率，較低極性異構物）和 3.66 克 2-環戊基-2H-吡啶-6-羧酸甲酯（39% 產率，較高極性異構物）。兩化合物皆為橘色油狀物：1H-吡啶特定異構物的數據：

IR (CH_3Cl_3) 2996, 2955, 2874, 1717, 1249, cm^{-1} ;

H R M S, $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_2$,

計算值：244.1213;

實測值：244.1209;

2H-吡啶特定異構物的數據：

IR (CHCl_3) 2972, 2955, 2876, 1714, 1242 cm^{-1} ;

H M R S, $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_2$,

計算值：244.1213。

實測值：244.1220。

1 D. 1-環戊基-1H-吡啶-6-羧酸

將 3.93 克（16.1 毫莫耳，1.0 當量）1-環戊基-1H-吡啶-6-羧酸甲酯，100 毫升

CH_3OH 和 50 毫升 1N NaOH 的混合物加熱到回

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

402595
五、發明說明 (77)

流 30 分鐘。將反應混合物冷卻到室溫，並在旋轉蒸發器上脫除掉大部份的 CH_3OH 。剩餘物用 325 毫升 H_2O 稀釋並用 2N HCl 酸化到 $\text{pH} = 1$ 。攪拌 5 分鐘後，過濾混合物，用 $2 \times \text{H}_2\text{O}$ 洗固體並乾燥整個晚上而得 3.42 克 (92%) 黃色粉末。mp 172 - 175 °C；

元素分析， $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2$ ：

計算值：C, 67.79；H, 6.13；N, 12.16。

實測值：C, 67.62；H, 5.82；N, 12.19。

1 E. 2-環戊基-2H-吡啶-6-羧酸

此化合物係根據實施例 1 D. 的方法，用 3.28 克 (13.4 毫莫耳) 2-環戊基-2H-吡啶-6-羧酸甲酯，100 毫升 CH_3OH 和 40 毫升 1N NaOH 起始而得 2.71 克 (88%) 淡黃色粉末。mp 190 - 193 °C；

元素分析， $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2$ ：

計算值：C, 67.79；H, 6.13；N, 12.16。

實測值：C, 67.40；H, 6.04；N, 12.38。

1 F. 1-環戊基-1H-吡啶-6-羧酸 (3,5-二氯-吡啶-4-基) 醯胺

將 495 毫克 (2.15 毫莫耳，1.0 當量) 1-環戊基-1H-吡啶-6-羧酸，204 微升 (2.79

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

402595

五、發明說明 (78)

毫莫耳，1.3當量)亞磺鹽氮，和10微升DMF在10毫升無水甲苯中的懸浮液加熱到回流3小時後，冷卻到周溫並在旋轉蒸發器上濃縮乾。於另一燒瓶內，將333毫克(2.04毫莫耳，0.95當量)3,5-二氯-4-胺基吡啶/10毫升無水THF溶液滴加到0℃的198毫克(0.95毫莫耳，2.3當量)氫化鈉，60%油分散液/10毫升無水THF懸浮液內。在室溫下攪拌該混合物15分鐘後，再冷卻到0℃。滴加酸氯化物(上面所製者)/10毫升無水THF溶液，並在室溫下攪拌反應混合物整個晚上。之後，將4.5毫升1NNC1滴加到反應混合物內，再用200毫升CH₂Cl₂稀釋，以各1×30毫升的H₂O，10%Na₂SO₃水溶液，H₂O萃洗，再以Na₂SO₄脫水。在氧化矽凝膠管柱上純化(2%CH₃OH/CH₂Cl₂，快速型)得到0.76克(0.4%)產物，為黃色非晶發泡體：

¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ :

8.58 (s, 2H) ,

8.19 (d, 1H, J = 0.9 Hz) ,

8.09 (d, 1H, J = 0.7 Hz) ,

7.93 (br s, 1H) ,

7.84 (dd, 1H, J = 0.7, 8.4 Hz) ,

7.63 (dd, 1H, J = 1.4, 8.4 Hz) ,

5.08 (五重峰, 1H) ,

(請先閱讀背面之注意事項再填為本頁)

裝

訂

五、發明說明 (79)

2 . 2 (m , 4 H) ,

2 . 0 (m , 2 H) ,

1 . 7 5 (m , 2 H) ;

M S (C 1 , N H 3) m / z 3 7 5 (M + H ⁺ , 鹼)元素分析 , C ₁₈ H ₁₆ N ₄ O C l ₂ :

計算值 : C , 5 7 . 6 2 ; H , 4 . 3 0 ; N , 1 4 . 9 3 .

實測值 : C , 5 7 . 6 8 ; H , 4 . 5 5 ; N , 1 4 . 5 5 .

1 G . 2 - 環戊基 - 2 H - 吡啶 - 6 - 羧酸 (3 . 5 - 二
氯 - 吡啶 - 4 - 基) 醯胺

此化合物係根據實施例 1 F . 的方法 , 用 4 2 4 毫克
2 - 環戊基 - 2 H - 吡啶 - 6 - 羧酸作為起始物進行製備
而得 4 0 6 毫克 (5 9 %) 白色非晶發泡體 :

¹ H N M R (3 0 0 M H z , C D C l ₃) δ :

8 . 5 7 (s , 2 H) ,

8 . 3 6 (d , 1 H , J = 1 . 4 H z) ,

8 . 0 6 (d , 1 H , J = 0 . 7 H z) ,

7 . 8 4 (b r s , 1 H) ,

7 . 7 8 (d d , 1 H , J = 0 . 7 , 8 . 6 H z) ,

7 . 6 4 (d d , 1 H , J = 1 . 5 , 8 . 7 H z) ,

5 . 0 0 (五重峰 , 1 H) ,

2 . 3 5 (m , 2 H) ,

2 . 2 5 (m , 2 H) ,

2 . 0 (m , 2 H) ,

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (80)

1 . 8 (m , 2 H) ;

M S (C 1 , N H 3) m / z 3 7 5 (M + H ⁺ , 鹼)

元素分析 , C ₁₈ H ₁₆ N ₄ O C ₁₂ :

計算值 : C , 5 7 . 6 2 ; H , 4 . 3 0 ; N , 1 4 . 9 3 .

實測值 : C , 5 7 . 3 9 ; H , 4 . 5 9 ; N , 1 4 . 5 6 .

實施例 2

3 - 硝基 - 4 - 丙基 - 苯甲酸

將 9 . 4 4 克 (5 7 . 5 毫莫耳 , 1 . 0 當量) 4 - 丙基苯甲酸部份溶解於 5 0 毫升濃 H ₂ S O ₄ 中並於冰浴內冷卻。於 1 - 2 分鐘期間 , 逐滴加入 4 . 7 毫升 (7 4 . 7 毫莫耳 , 1 . 3 當量) 濃 H N O ₃ / 1 0 毫升濃 H ₂ S O ₄ 溶液。於 0 °C 下攪拌 1 小時後 , 將反應混合物倒在裝著一半滿冰的 1 - 升燒杯內。攪拌 1 0 分鐘後 , 過濾出所形成的白色固體 , 以 1 × H ₂ O 洗 , 並乾燥而得

1 2 . 0 1 克 (1 0 0 %) 標題化合物 :

m p 1 0 6 - 1 0 9 °C ;

I R (K B r) 3 2 0 0 - 3 4 0 0 , 2 9 6 6 ,

2 8 7 5 , 2 6 6 7 , 2 5 5 4 , 1 7 0 6 ,

1 6 1 8 , 1 5 3 7 , 1 2 9 9 , 9 2 1 c m ⁻¹ ;

¹ H N M R (3 0 0 M H z , D M S O - d ₆) δ :

0 . 9 0 (t , 3 H J = 7 . 4 H z) ,

1 . 5 9 (m , 2 H) ,

2 . 8 2 (m , 2 H) ,

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

402595

五、發明說明 (81)

7 . 6 3 (d , 1 H , J = 8 . 0 H z) ,

8 . 1 2 (d d , 1 H , J = 1 . 7 , 8 . 0 H z) ,

8 . 3 3 (d , 1 H , J = 1 . 7 H z) ;

 ^{13}C NMR (7 5 . 5 M H z , D M S O - d_6) δ

:

1 4 . 2 , 2 3 . 7 , 3 4 . 2 , 1 2 5 . 4 ,

1 3 0 . 5 , 1 3 2 . 9 , 1 3 3 . 6 , 1 4 1 . 4 ,

1 4 9 . 5 , 1 6 5 . 9 ;

元素分析 $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{NO}_4 \cdot 1/4 \text{H}_2\text{O}$,

計算值 : C , 5 6 . 2 0 ; H , 5 . 4 2 ; N , 6 . 5 5 .

實測值 : C , 5 6 . 1 2 ; H , 5 . 3 1 ; N , 6 . 8 1 .

實施例 33 - 胺基 - 4 - 丙基 - 苯甲酸

將 1 1 . 9 6 克 (5 7 . 2 毫莫耳) 3 - 硝基 - 4 - 丙基 - 苯甲酸和 1 . 5 克 1 0 % P d / C , 5 0 % 水溫重 , 在 2 5 0 毫升 CH_3OH 內的混合物置於 P a r r 氫化裝置內並在周溫 2 5 p s i H_2 下搖盪。1 小時後 , 用 Celite[®] 過濾反應混合物 , 將濾液濃縮和乾燥而得

9 . 8 0 克 (9 6 %) 淡黃色結晶固體 :

m p 1 3 9 . 5 - 1 4 2 . 5 $^{\circ}\text{C}$;

I R (K B r) 3 2 0 0 - 2 4 0 0 , 3 3 6 9 ,

3 2 9 8 , 2 9 6 9 , 2 8 7 4 , 2 5 8 8 ,

1 6 9 0 , 1 4 2 6 , 1 2 6 0 , 9 1 6 , 8 6 4

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

402595
五、發明說明 (82)

cm^{-1} ;

^1H NMR (300 MHz , DMSO - d_6) δ :

0 . 90 (t , 3 H , $J = 7 . 2 \text{ Hz}$) ,

1 . 52 (m , 2 H) ,

2 . 42 (m , 2 H) ,

5 . 08 (b r s , 2 H) ,

6 . 96 (d , 1 H , $J = 7 . 8 \text{ Hz}$) ,

7 . 05 (d d , 1 H , $J = 1 . 7 , 7 . 8 \text{ Hz}$) ,

7 . 20 (d , 1 H , $J = 1 . 7 \text{ Hz}$) ,

MS (C1 , NH_3) m/z 180 ($\text{M} + \text{H}^+$, 鹼) ;

元素分析 $\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{NO}_2 \cdot 1/3 \text{H}_2\text{O}$,

計算值 : C , 64 . 85 ; H , 7 . 89 ; N , 7 . 56 .

實測值 : C , 64 . 69 ; H , 7 . 49 ; N , 7 . 86 .

實施例 4

3 - 羧基 - 6 - 丙基 - 苯重氮第三丁基硫化物

將 8 . 80 克 (49 . 1 毫莫耳 , 1 . 0 當量) 3 - 胺基 - 4 - 丙基 - 苯甲酸和 2 . 34 克 (22 . 1 毫莫耳 , 0 . 45 當量) 碳酸鈉在 55 毫升 H_2O 內的混合物用加熱槍溫和地加熱到大部份溶解為止。 , 將反應混合物置於冰浴內冷卻 , 逐滴加入 3 . 73 克 (54 . 0 毫莫耳 , 1 . 0 當量) 亞硝酸鈉 / 27 毫升 H_2O 溶液。 15 分鐘後 , 將反應混合物轉移到滴液漏斗並於 10 分鐘期間加到裝著 55 克碎冰和 10 . 6 毫升 . 濃 HCl 的燒杯內。 於

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (83)

攪拌 10 分鐘之後，將燒杯內含物轉移到滴液漏斗並於 5 分鐘內加到室溫的 5.31 毫升 (4.7.1 毫莫耳，0.96 當量) 第三丁硫醇 / 130 毫升乙醇溶液中。經由添加飽和 Na_2CO_3 水溶液將 pH 調到 4-5，並將反應混合物置於室溫下攪拌 1 小時。加入 200 毫升食鹽水，並過濾混合物。用 $1 \times \text{H}_2\text{O}$ 洗滌固體並乾燥整個晚上而得 12.25 克 (89%) 的棕 / 紅褐色粉末 (注意 - 惡臭)：

mp 102°C (des)；

IR (KBr) 3200-2400, 2962,

2872, 2550, 1678, 1484, 1428

, 1298, 1171 cm^{-1} ；

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ ：

0.84 (t, 3H, $J = 7.3 \text{ Hz}$),

1.48 (m, 2H),

1.55 (s, 9H),

2.42 (m, 2H),

7.29 (d, 1H, $J = 1.6 \text{ Hz}$),

7.50 (d, 1H, $J = 8.0 \text{ Hz}$),

7.86 (dd, 1H, $J = 1.7, 7.9 \text{ Hz}$),

13.18 (br s, 1H)；

MS (熱噴, NH_4OAc) m/z 281 ($\text{M} + \text{H}^+$, 鹼)；

元素分析 $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$ ，

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (84)

計算值：C，59.96；H，7.19；N，9.99。

實測值：C，59.71；H，7.32；N，10.02。

實施例 53-乙基-1H-吡啶-6-羧酸

將 12.0 克 (42.8 毫莫耳，1.0 當量) 3-羧基-6-丙基-苯重氮第三丁基硫化物 / 150 毫升 DMSO 溶液於 15 分鐘期間滴加到 44.6 克 (398 毫莫耳，9.3 當量) 第三丁氧化鉀 / 200 毫升 DMSO 周溫溶液內。在周溫下攪拌 2 小時後，將反應混合物倒在 1.5 升 0℃ 1N HCl 內，攪拌 5 分鐘，再用 2 × 350 毫升乙酸乙酯萃取。合併乙酸乙酯萃取液 (注意 - 惡臭)，以 2 × 250 毫升 H₂O 萃洗，並於 MgSO₄ 上脫水。過濾，將濾液濃縮及乾燥而得褐色固體，其經 1 升 1:3 Et₂O / 己烷研析並乾燥而得 7.08 克 (87%) 褐色結晶粉末：

m p 248 - 251℃；

IR (KBr) 3301, 3300 - 2400,

2973, 2504, 1702, 1455,

1401, 1219 cm⁻¹；

¹H NMR (300 MHz, DMSO - d₆) δ：

1.31 (t, 3H, J = 7.6 Hz),

2.94 (q, 2H, J = 7.6 Hz),

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (85)

7 . 6 3 (d d , 1 H , J = 1 . 1 , 8 . 4 H z) ,

7 . 8 1 (d , 1 H , J = 8 . 4 H z) ,

8 . 0 6 (d , 1 H , J = 1 . 1 H z) ,

1 2 . 9 5 (b r s , 1 H) ;

M S (C 1 , N H ₃) m / z 1 9 1 (M + H ⁺ , 鹼)

;

元素分析 C₁₀H₁₀N₂O₂ ;

計算值 : C , 6 3 . 1 4 ; H , 5 . 3 0 ; N , 1 4 . 7 3

。

實測值 : C , 6 2 . 6 6 ; H , 5 . 4 2 ; N , 1 4 . 8 0

。

實施例 63 - 乙基 - 1 H - 吡啶 - 6 - 羧酸甲酯

將 8 . 7 8 克 (4 5 . 8 毫莫耳 , 1 . 1 當量) 1 - (3 - 二甲胺基丙基) - 3 - 乙基碳化二醯亞胺鹽酸鹽以一整份加到 7 . 9 2 克 (4 1 . 6 毫莫耳 , 1 . 0 當量) 3 - 乙基 - 1 H - 吡啶 - 6 - 羧酸 , 1 6 . 9 毫升 (4 1 6 毫莫耳 , 1 0 當量) 甲醇和 5 . 5 9 克 (4 5 . 8 毫莫耳 , 1 . 1 當量) D M A P 在 2 5 0 毫升 C H ₂ C l ₂ 內的周溫溶液中。在室溫 1 8 小時後 , 將反應混合物濃縮到 ~ 1 5 0 毫升 , 用 5 0 0 毫升乙酸乙酯稀釋 , 以 2 × 1 0 0 毫升 1 N H C l , 1 × 1 0 0 毫升 H ₂ O , 1 × 1 0 0 毫升食鹽水 , 萃洗後 , 以

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

402595

五、發明說明 (86)

Na_2SO_4 脫水。過濾，將濾液濃縮並乾燥而得 7.8 克棕色固體，其在氧化矽凝膠管柱上純化（30%至50%乙酸乙酯／己烷梯度）而得 6.41 克（75%）褐色固體：

m p 107 - 108 °C；

I R (KBr) 3100 - 2950, 1723, 1222 cm^{-1} ；

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ ：

8.19 (m, 1H)，

7.7 - 7.8 (m, 2H)，

3.96 (s, 3H)，

3.05 (q, 2H, $J = 7.7 \text{ Hz}$)，

1.43 (t, 3H, 7.7 Hz)；

MS (Cl , NH_3) m/z 205 ($\text{M} + \text{H}^+$, 鹼)；

元素分析 $\text{C}_{11}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_2$ ，

計算值：C, 64.70；H, 5.92；N, 13.72。

實測值：C, 64.88；H, 6.01；N, 13.96。

實施例 71 - 環戊基 - 3 - 乙基 - 1H - 吡啶 - 6 - 羧酸甲酯

將 1.17 克（29.4 毫莫耳，1.05 當量）氫化鈉，60% 油分散液，以一整份加到 5.7 克（27.9 毫莫耳，1.0 當量）3 - 乙基 - 1H - 吡啶 -

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

線

五、發明說明 (87)

6-羧酸甲酯在125毫升無水DMF內的周溫溶液。
 20分鐘後，滴加3.89毫升(3.6.6毫莫耳，
 1.3當量)環戊基溴，並將反應混合物置於室溫下攪拌
 整個晚上。然後將混合物倒在1升H₂O內並用3×
 450毫升乙酸乙酯萃取。合併有機萃取液，以3×
 400毫升H₂O，1×200毫升食鹽水萃洗，並以
 Na₂SO₄脫水。過濾，將濾液濃縮並乾燥而得琥珀色
 油，其在氧化矽凝膠管柱上純化(10%乙酸乙酯/己烷
 ，重力)得到5.48克(72%)透明油狀物：

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ :

8.16 (d, 1H, J = 1.0 Hz) ,

7.7 (m, 2H) ,

5.00 (五重峰, 1H, J = 7.5 Hz) ,

3.97 (s, 3H) ,

3.01 (q, 2H, J = 7.6 Hz) ,

2.2 (m, 4H) ,

2.0 (m, 2H) ,

1.8 (m, 2H) ,

1.39 (t, 3H, J = 7.6 Hz) ;

HRMS C₁₆H₂₀N₂O₂ :

計算值 : 272.1526。

實測值 : 272.15078。

實施例 8

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

402595

五、發明說明 (88)

1 - 環戊基 - 3 - 乙基 - 1 H - 吡啶 - 6 - 羧酸

將 5 . 2 4 克 (1 9 . 2 毫莫耳 , 1 . 0 當量) 1 - 環戊基 - 3 - 乙基 - 1 H - 吡啶 - 6 - 羧酸甲酯在 1 2 0 毫升甲醇和 6 0 毫升 1 N NaOH 中的混合物加熱到回流。1 小時後, 將反應混合物冷卻至室溫, 濃縮到 7 5 毫升, 用 1 N HCl 酸化到 $pH = 1$, 並以 2×200 毫升乙酸乙酯萃取。合併有機萃取液, 以 1×150 毫升 H_2O , 1×150 毫升食鹽水萃洗, 並以 Na_2SO_4 脫水。過濾, 將濾液濃縮並乾燥得到 4 . 7 9 克 (9 6 %) 白色固體。取小份樣品用乙酸乙酯 / 己烷再結晶而得分析數據:

m p 1 5 7 - 1 5 9 $^{\circ}C$;

I R (K B r) 3 1 0 0 - 2 5 0 0 , 1 6 8 3 ,
1 2 9 8 cm^{-1} ;

^1H N M R (3 0 0 M H z , D M S O - d_6) δ :

1 3 . 0 (b r s , 1 H) ,

8 . 2 1 (s , 1 H) ,

7 . 7 9 (d , 1 H , $J = 7 . 9$ H z) ,

7 . 6 2 (s d d , 1 H , $J = 1 . 2 , 8 . 4$ H z) ,

5 . 1 8 (五重峰 , 1 H , $J = 7 . 5$ H z) ,

2 . 9 2 (q , 2 H , $J = 7 . 6$ H z) ,

2 . 1 (m , 2 H) ,

2 . 0 (m , 2 H) ,

1 . 8 5 (m , 2 H) ,

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (89)

1 . 6 (m , 2 H) ,

1 . 2 9 (t , 3 H , J = 7 . 6 H z) ;

M S (C 1 , N H 3) m / z 2 5 9 (M + H ⁺ , 鹼) ;

元素分析 C ₁₅ H ₁₈ N ₂ O ₂ :

計算值 : C , 6 9 . 7 4 ; H , 7 . 0 2 ; N , 1 0 . 8 5 .

實測值 : C , 6 9 . 7 7 ; H , 7 . 0 2 ; N , 1 0 . 8 5 .

實施例 9

1 - 環戊基 - 3 - 乙基 - 1 H - 吡啶 - 6 - 羧酸 (3 , 5 - 二氫 - 吡啶 - 4 - 基) - 鹽胺

9 A . 1 - 環戊基 - 3 - 乙基 - 1 H - 吡啶 - 6 - 羧酸

於 5 . 5 5 克 (1 8 . 9 毫莫耳 , 1 . 0 當量) 6 - 溴 - 1 - 環戊基 - 3 - 乙基 - 1 H - 吡啶 / 1 0 0 毫升無水 T H F - 7 8 ° C 溶液內滴加 7 . 7 3 毫升 (1 8 . 9 毫莫耳 , 1 . 0 當量) 2 . 4 5 M 正丁鋰 / 己烷溶液 3 0 分鐘後 , 將 C O ₂ (氣體) 通到反應混合物內 1 5 分鐘。將反應混合物於數小時期間熱到室溫 , 然後將其倒在 6 0 0 毫升 H ₂ O 內 , 酸化到 p H = 1 , 並用 2 × 2 5 0 毫升乙酸乙酯萃取。合併有機萃取液 , 以 1 × 1 5 0 毫升 H ₂ O , 1 × 1 0 0 毫升食鹽水萃洗 , 並以 N a ₂ S O ₄ 脫水。過濾 , 將濾液濃縮並乾燥得到 4 . 9 0 克 (1 0 0 %) 蒼白色晶體 : m p 1 5 3 - 1 5 5 ° C ; ¹ H N M R (3 0 0 M H z , D M S O - d ₆) δ 與實施例 1 2 產物的

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

402595

五、發明說明 (90)

光譜相同。

9 B . 1 - 環戊基 - 3 - 乙基 - 1 H - 吡啶 - 6 - 羰基氯

將 791 微升 (10.8 毫莫耳, 1.4 當量) 亞磺
醯氯加到 2.00 克 (7.74 毫莫耳, 1.0 當量) 1
- 環戊基 - 3 - 乙基 - 1 H - 吡啶 - 6 - 羧酸和 100 微
升 DMF 在 100 毫升無水甲苯中的室溫溶液內。將反應
混合物加熱到回流 2 小時後, 冷卻到室溫, 在旋轉蒸發器
上濃縮, 並在室溫下高真空乾燥而得 2.16 克 (100
%) 棕色晶體:

m p 46 - 48 °C ;

MS (C1, NH₃) m/z 279 (M + H⁺,
³⁷C1) ; 277 (M + H⁺, ³⁵C1) .

9 C . 1 - 環戊基 - 3 - 乙基 - 1 H - 吡啶 - 6 - 羧酸 (
3, 5 - 二氯 - 吡啶 - 4 - 基) 醯胺

此化合物係根據實施例 1 F . 的方法, 使用 1.08
克 (3.87 毫莫耳) 1 - 環戊基 - 3 - 乙基 - 1 H - 吡
啶 - 6 - 羰基氯作為起始物進行製備而得 1.327 克 (
85 %) 淡黃色結晶固體:

m p 174 - 176 °C ;

MS (C1, NH₃) m/z 405 (M + H⁺,
³⁷C1) ; 403 (M + H⁺, ³⁵C1) ;

元素分析 C₂₀H₂₀N₄OCl₂ :

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (91)

計算值：C, 59.56; H, 5.00; N, 13.89。

實測值：C, 60.23; H, 5.42; N, 14.09。

實施例 10

1-環戊基-3-乙基-1H-吡啶-6-羧酸(4,6-二氯-嘧啶-5-基)-醯胺

將 50 微升 (0.680 毫莫耳, 1.3 當量) 亞磺醯氯加到 135 毫克 (0.523 毫莫耳, 1.0 當量) 1-環戊基-3-乙基-1H-吡啶-6-羧酸和 10 微升 DMF 在 5 毫升甲苯中的室溫溶液內。將反應混合物加熱到回流 2 小時後, 冷卻到室溫, 在旋轉蒸發器上濃縮, 並在室溫高真空乾燥數小時。於另一裝著 86 毫克 (0.523 毫莫耳, 1.0 當量) 5-胺基-4,6-二氯-嘧啶 / 5 毫升無水 DMF 室溫溶液的燒瓶內加入 21 毫克 (0.523 毫莫耳, 1.0 當量) 氫化鈉, 60% 油分散液。10 分鐘後, 加入該酸氯化物 (上面所製者) / 5 毫升無水 DMF 溶液, 在室溫下攪拌該混合物 24 小時。然後將反應混合物加熱到 70°C 1.5 小時, 冷卻到室溫, 用 75 毫升乙酸乙酯稀釋, 以 2 × 15 毫升 H₂O, 1 × 16 毫升食鹽水萃洗並以 N g S O₄ 脫水。粗產物在氧化矽凝膠管柱上純化 (20% 乙酸乙酯 / 己烷) 而得 31 毫克 (15%) 白色結晶固體: mp 171-172°C;

五、發明說明 (92)

元素分析 $C_{19}H_{19}N_5O$:

計算值: C, 56.44; H, 4.74; N, 17.32。

實測值: C, 56.38; H, 4.76; N, 17.33。

實施例 111-環戊基-3-乙基-1H-吡啶-6-羧酸苯醯胺

將 46 微升 (0.629 毫莫耳, 1.3 當量) 亞磺醯氯加到 125 毫克 (0.484 毫莫耳, 1.0 當量) 1-環戊基-3-乙基-1H-吡啶-6-羧酸和 5 微升 DMF 在 5 毫升無水甲苯中的室溫溶液內。將反應混合物加熱到回流 2 小時後, 冷卻到室溫, 在旋轉蒸發器上濃縮乾, 並在室溫高真空下乾燥數小時。將粗酸氯化物溶在 5 毫升 CH_2Cl_2 中並加到 49 微升 (0.532 毫莫耳, 1.1 當量) 苯胺和 67 微升 (0.484 毫莫耳, 1.0 當量) 三乙胺在 5 毫升 CH_2Cl_2 中的室溫溶液內。在室溫下 18 小時後, 用 75 毫升乙酸乙酯稀釋反應混合物, 以各 1×15 毫升的 1N HCl, H_2O , 食鹽水萃洗並以 Na_2SO_4 脫水。過濾, 將濾液濃縮和乾燥而得 180 毫克琥珀色油, 將其在氧化矽凝膠管柱上純化得到 160 毫克蒼白色固體。用乙酸乙酯/己烷結晶而得 130 毫克 (81%) 白色結晶固體:

mp 146-147°C;

元素分析 $C_{21}H_{23}N_3O$:

計算值: C, 75.65; H, 6.95; N, 12.60。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (93)

實測值：C, 75.65; H, 7.02; N, 12.55。

實施例 1 2

4 - [(1 - 環戊基 - 3 - 乙基 - 1 H - 吡啶 - 6 - 羧基) - 胺基] - 苯甲酸甲酯

此化合物係根據實施例 1 1 的方法，用 300 毫克 (1.16 毫莫耳，1.0 當量) 1 - 環戊基 - 3 - 乙基 - 1 H - 吡啶 - 6 - 羧酸和 193 毫克 (1.28 毫莫耳，1.1 當量) 甲基 - 4 - 胺基 - 苯甲酸酯作為起始物，而製得 415 毫克 (91 %) 白色晶體：

m p 129 - 132 °C ;

元素分析 $C_{23}H_{25}N_3O_3$:

計算值：C, 70.56; H, 6.44; N, 10.73。

實測值：C, 70.36; H, 6.43; N, 10.61。

實施例 1 3

1 - 環戊基 - 3 - 乙基 - 1 H - 吡啶 - 6 - 羧酸 (3 - 氯 - 苯基) - 醯胺

此化合物係根據實施例 1 1 的方法，使用 150 毫克 (0.581 毫莫耳，1.0 當量) 1 - 環戊基 - 3 - 乙基 - 1 H - 吡啶 - 6 - 羧酸和 68 微升 (0.639 毫莫耳，1.1 當量) 3 - 氯苯胺作為起始物而製得 211 毫克 (99 %) 透明油狀物：

H R M S , $C_{21}H_{22}N_3OCl + H$,

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

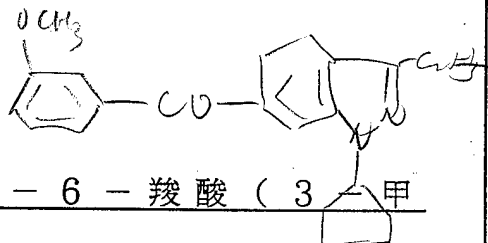
線

五、發明說明 (94)

計算值：368.1532。

實測值：368.1567。

實施例 14



1-環戊基-3-乙基-1H-吡啶-6-羧酸(3-甲
氧基苯基)-醯胺

將 87 毫克 (0.708 毫莫耳, 1.0 當量)

DMA P 加到 196 毫克 (0.708 毫莫耳, 1.0 當量) 1-環己基-3-乙基-1H-吡啶-6-羧基氯,

99 微升 (0.708 毫莫耳, 1.0 當量) 三乙胺和

80 微升 (0.708 毫莫耳, 1.0 當量) 間-甲氧苯

胺在 5 毫升 CH_2Cl_2 中的室溫溶液內。48 小時後, 用

75 毫升乙酸乙酯稀釋反應混合物, 以 2×15 毫升 1N

HCl, 1×15 毫升 H_2O , 1×15 毫升食鹽水萃

洗, 並以 Na_2SO_4 脫水。過濾, 將濾液濃縮和乾燥得到

0.27 克琥珀色固體, 其經氧化矽凝膠層析術純化 (乙

酸乙酯/己烷梯度 10%, 20%) 而得 118 毫克透明

油狀物。用石油醚結晶得到 75 毫克 (29%) 白色粉末

。

m p 91-93°C;

元素分析, $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_2$:

計算值: C, 72.71; H, 6.95; N, 11.56。

實測值: C, 72.35; H, 7.15; N, 11.47。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

402595

五、發明說明 (95)

實施例 151 - 環戊基 - 3 - 乙基 - 1 H - 吡啶 - 6 - 羧酸吡啶 - 4 - 基醯胺

將 46 微升 (0.629 毫莫耳, 1.3 當量) 亞磺醯氯加到 125 毫克 (0.484 毫莫耳, 1.0 當量) 1 - 環戊基 - 3 - 乙基 - 1 H - 吡啶 - 6 - 羧酸和 5 微升 DMF 在 5 毫升無水甲苯中的室溫溶液內。將反應混合物加熱到回流 2 小時後, 冷卻到室溫, 在旋轉蒸發器上濃縮乾並於室溫高真空下乾燥數小時。將粗酸氯化物溶在 5 毫升無水吡啶中, 加入 50 毫克 (0.532 毫莫耳, 1.1 當量) 4 - 氨基吡啶, 並將混合物加熱到 40 °C 1 小時。將反應混合物冷卻到室溫並靜置隔夜。加入 10 毫升 H₂O, 並將混合物置於旋轉蒸發器上濃縮乾。剩餘物溶在 50 毫升 H₂O 和 25 毫升 CH₂Cl₂ 中, 分離液層。以 1 × 25 毫升 CH₂Cl₂ 萃取水層。合併有機萃取液, 以各 1 × 10 毫升 H₂O, 食鹽水萃洗並以 Na₂SO₄ 脫水。過濾, 將濾液濃縮和乾燥得到 133 毫克白色發泡體, 其在氧化矽凝膠管柱上純化 (25 % CH₃OH / CH₂Cl₂) 而得 122 毫克白色針狀物。用乙酸乙酯 / 己烷再結晶得到 101 毫克 (62 %) 白亮板狀物:

m p 144 - 146 °C ;

元素分析, C₂₀H₂₂N₄O :

計算值: C, 71.83; H, 6.63; N, 16.75。

五、發明說明 (96)

實測值：C, 72.00; H, 7.03; N, 16.16。

實施例 16

1-環戊基-3-乙基-1H-吡啶-6-羧酸吡啶-3-基醯胺

此化合物係根據實施例 15 的方法，用 58 毫克（0.210 毫莫耳，1.0 當量）1-環戊基-3-乙基-1H-吡啶-6-羧基氯和 22 毫克（0.231 毫莫耳，1.1 當量）3-胺基吡啶作為起始物製得 24 毫克（34%）白色晶體：

m p 133-135 °C；

H R M S, $C_{20}H_{22}N_4O + H$ ，

計算值：335.1872。

實測值：335.1900。

實施例 17

1-環戊基-3-乙基-1H-吡啶-6-羧酸吡啶-2-基醯胺

此化合物係根據實施例 15 的方法，用 49 毫克（0.177 毫莫耳，1.0 當量）1-環戊基-3-乙基-1H-吡啶-6-羧基氯和 18 毫克（0.195 毫莫耳，1.1 當量）2-胺基吡啶為起始物製得 17 毫克（34%）黃色非晶發泡體：

H R M S, $C_{20}H_{22}N_4O + H$ ，

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

線

五、發明說明 (97)

計算值：3 3 5 . 1 8 7 2 .

實測值：3 3 5 . 1 8 7 4 .

實施例 1 8

1 - 環戊基 - 3 - 乙基 - 1 H - 吡啶 - 6 - 羧酸 (吡啶 - 4 - 基甲基) - 鹽胺

此化合物係根據實施例 1 5 的方法，用 5 1 毫克 (0 . 1 8 4 毫莫耳，1 . 0 當量) 1 - 環戊基 - 3 - 乙基 - 1 H - 吡啶 - 6 - 羧基氯和 2 0 微升 (0 . 1 9 3 毫莫耳，1 . 0 5 當量) 4 - (胺基甲基) 吡啶為起始物製得 1 3 毫克 (2 0 %) 白色晶體：

m p 1 4 7 - 1 4 9 °C ;

H R M S , C₂₁H₂₄N₄O + H ,

計算值：3 4 9 . 2 0 2 8 .

實測值：3 4 9 . 2 0 3 1 .

實施例 1 9

1 - 環戊基 - 3 - 乙基 - 1 H - 吡啶 - 6 - 羧酸 (2 - 吡啶 - 4 - 基乙基) - 鹽胺

此化合物係根據實施例 1 5 的方法，用 7 8 毫克 (0 . 2 8 2 毫莫耳，1 . 0 當量) 1 - 環戊基 - 3 - 乙基 - 1 H - 吡啶 - 6 - 羧基氯和 3 6 微升 (0 . 2 9 5 毫莫耳，1 . 0 5 當量) 4 - (2 - 胺基乙基) 吡啶作為起始物製得 3 5 毫克 (3 5 %) 白色晶體：

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (98)

m p 1 2 3 - 1 2 6 °C ;

元素分析， $C_{22}H_{26}N_4O \cdot 1/4 H_2O$ ；

計算值：C, 72.01; H, 7.28; N, 15.27。

實測值：C, 71.77; H, 7.45; N, 15.23。

實施例 2 0

1 - 環戊基 - 3 - 乙基 - 1 H - 吡啶 - 6 - 羧酸喹啉 - 5 - 基醯胺

此化合物係根據實施例 1 5 的方法，用 9 1 毫克（0.329 毫莫耳，1.0 當量）1 - 環戊基 - 3 - 乙基 - 1 H - 吡啶 - 6 - 羧基氯和 5 2 毫克（0.362 毫莫耳，1.1 當量）5 - 胺基 - 喹啉作為起始物而製得 3 8 毫克（30%）淡黃色粉末。

m p 1 7 6 - 1 7 8 °C ;

元素分析， $C_{24}H_{24}N_4O$ ：

計算值：C, 74.96; H, 6.29; N, 14.57。

實測值：C, 74.33; H, 6.53; N, 14.31。

實施例 2 1

1 - 環戊基 - 3 - 乙基 - 1 H - 吡啶 - 6 - 羧酸 (2 , 6 - 二氯苯基) - 醯胺

將 1.1 毫升（15.1 毫莫耳，1.3 當量）亞磺醯氯加到 3.00 克（11.6 毫莫耳，1.0 當量）1 - 環戊基 - 3 - 乙基 - 1 H - 吡啶 - 6 - 羧酸和 1 5 0 微

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

訂

線

五、發明說明 (99)

升 D M F 在 6 0 毫升無水甲苯中的室溫溶液內。將反應混合物加熱到回流 2 小時後，冷卻到室溫，在旋轉蒸發器上濃縮並在室溫高真空下乾燥而得 3 . 4 0 克黃棕色晶體。加入 1 . 8 8 克 (1 1 . 6 毫莫耳，1 . 0 當量) 2 , 6 - 二氯苯胺並將混合物置於 2 0 0 °C 油浴中氮氣圍下加熱。1 5 分鐘後，將反應混合物冷卻到室溫。加入 7 5 毫升乙酸乙酯和 5 0 毫升飽和 Na_2HCO_3 水溶液，並將混合物攪拌 1 0 分鐘。分離液層，並以 1 × 2 0 毫升飽和 NaHCO_3 ，1 × 2 0 毫升 H_2O ，1 × 2 0 毫升食鹽水萃洗有機層；再以 Na_2SO_4 脫水。過濾，將濾液濃縮和乾燥得到棕色固體，其用乙酸乙酯 / 己烷再結晶而得 3 . 7 8 克 (8 1 %) 褐色結晶固體：

m p 1 7 7 - 1 7 9 °C ;

元素分析， $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{OCl}_2$:

計算值：C, 6 2 . 6 9 ; H, 5 . 2 6 ; N, 1 0 . 4 5 .

實測值：C, 6 2 . 6 7 ; H, 5 . 2 0 ; N, 1 0 . 4 3 .

實施例 2 2

4 - [(1 - 環戊基 - 3 - 乙基 - 1 H - 吡啶 - 6 - 羰基) - 胺基] - 苯甲酸

將 3 8 0 毫克 (0 . 9 7 1 毫莫耳，1 . 0 當量) 4 - [(1 - 環戊基 - 3 - 乙基 - 1 H - 吡啶 - 6 - 羰基) - 胺基] - 苯甲酸甲酯，4 毫升 1 N NaOH 和 2 0 毫升甲醇的混合物加熱到回流 4 0 分鐘。於冷卻到室溫後，

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (100)

在旋轉蒸發器上濃縮反應混合物，並用 150 毫升 H_2O 稀釋剩餘物，酸化到 $pH = 1$ ，並用 2×50 毫升乙酸乙酯萃取。合併有機萃取液，以各 1×25 毫升的 H_2O ，食鹽水萃洗並以 Na_2SO_4 脫水。過濾，將濾液濃縮並在室溫高真空下乾燥得到 298 毫克 (81%) 白色結晶固：

$m.p. \quad 249 - 251^\circ C$ ；

元素分析， $C_{22}H_{23}N_3O_3$ ：

計算值： $C, 70.00$ ； $H, 6.14$ ； $N, 11.13$ 。

實測值： $C, 69.66$ ； $H, 6.13$ ； $N, 11.08$ 。

實施例 23

1-環戊基-3-乙基-1H-吡啶-6-羧酸(4-苄氧基胺甲鹽基苯基)-醯胺

將 140 毫克 (0.728 毫莫耳，1.1 當量) 1-(3-二甲胺基丙基)-3-乙基羧化二鹽亞胺鹽酸鹽以整份地加到 250 毫克 (0.662 毫莫耳，1.0 當量) 4-[(1-環戊基-3-乙基-1H-吡啶-6-羧基)-胺基]-苯甲酸，106 毫克 (0.662 毫莫耳，1.0 當量) O-苄基羥胺鹽酸鹽，101 毫克 (0.662 毫莫耳，1.0 當量) 1-羥基苯并三唑水合物，和 194 微升 (1.39 毫莫耳，2.1 當量) 三乙胺在 5 毫升 CH_2Cl_2 中的室溫溶液內。18 小時後，用 150 毫升乙酸乙酯稀釋反應混合物，以各 1×25 毫

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (101)

升的 1 N HCl, H₂O, 食鹽水萃洗, 並以 Na₂SO₄ 脫水。粗產物在氧化矽凝膠管柱上純化 (2%, CH₃OH / CH₂Cl₂, 快速型), 而得 212 毫克 (66%) 白色結晶固體:

m.p. 194 - 198 °C;

元素分析, C₂₉H₃₀N₄O₃:

計算值: C, 72.17; H, 7.10; N, 11.61。

實測值: C, 71.62; H, 6.47; N, 11.85。

實施例 24

1-環戊基-3-乙基-1H-吡啶-6-羧酸(4-羥基胺甲醯基)-苄基)-醯胺

將 187 毫克 (0.387 毫莫耳, 1.0 當量) 1-環己基-3-乙基-1H-吡啶-6-羧酸(4-苄氧基胺甲醯基)-苄基)-醯胺和 200 毫克 10% Pd/C 在 10 毫升乙酸乙酯和 10 毫升甲醇中的混合物置於 Parr[®] 氫化裝置上並於室溫 30 p.s.i. H₂ 下搖盪 1 小時。用 Celite[®] 過濾反應混合物, 將濾液濃縮和乾燥而得褐色固體。在氧化矽凝膠管柱上純化 (CH₃OH / CH₂Cl₂, 梯度 4%, 10%, 20%, 快速), 而得 74 毫克 (49%) 褐色固體:

m.p. 175 °C (分解);

H.R.M.S., C₂₂N₂4N₄O₃ + H,

計算值: 393.1928。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (102)

實測值：393.1949。

實施例 25

25 A. 1-環丁基-3-乙基-1H-吡啶-6-羧酸
甲酯

此化合物係根據製備例3的方法，用750毫克（3.67毫莫耳，1.0當量）3-乙基-1H-吡啶-6-羧酸甲酯和0.38毫升（4.04毫莫耳，1.1當量）環丁基溴作為起始物而製得307毫克（32%）透明油狀物：

H R M S, $C_{15}H_{18}N_2O_2 + H$,

計算值：259.1447。

實測值：259.14550。

25 B. 3-乙基-1-異丙基-1H-吡啶-6-羧酸
甲酯

此化合物係根據製備例3的方法，用750毫克（3.67毫莫耳，1.0當量）3-乙基-1H-吡啶-6-羧酸甲酯和0.38毫升（4.04毫莫耳，1.1當量）2-溴丙烷作為起始物而製得359毫克（40%）透明油狀物：

H R M S, $C_{14}H_{18}N_2O_2 + H$,

計算值：247.1448。

實測值：247.14530。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

線

五、發明說明 (103)

25C. 1-環丙基甲基-3-乙基-1H-吡啶-6-羧酸甲酯

此化合物係根據製備例3的方法，用750毫克（3.67毫莫耳，1.0當量）3-乙基-1H-吡啶-6-羧酸甲酯和0.39毫升（4.04毫莫耳，1.1當量）環丙基甲基溴作為起始物而製得338毫克（36%）透明油狀物：

HRMS, $C_{15}H_{18}N_2O_2 + H$,

計算值：259.1447。

實測值：259.1435。

25D. 1-環己-2-烯基-3-乙基-1H-吡啶-6-羧酸甲酯

此化合物係根據製備例3的方法，用750毫克（3.67毫莫耳，1.0當量）3-乙基-1H-吡啶-6-羧酸甲酯和0.46毫升（4.04毫莫耳，1.1當量）3-溴環己烯作為起始物而製得467毫克（45%）透明油狀物：

HRMS, $C_{17}H_{20}N_2O_2$,

計算值：284.1525。

實測值：284.1512。

25E. 3-乙基-1-{6-(4-苯基丁氧基)-己

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

訂

線

五、發明說明 (104)

基} - 1 H - 吡啶 - 6 - 羧酸甲酯

此化合物係根據製備例 3 的方法，用 1 3 7 毫克（0.671 毫莫耳，1.0 當量）3-乙基-1 H - 吡啶-6-羧酸甲酯和 2 7 3 毫克（0.872 毫莫耳，1.3 當量）6-(4-苯基丁氧基)-己基溴作為起始物而製得 1 6 3 毫克（56%）黃色油狀物：

H R M S, $C_{27}H_{36}N_2O_3 + H$,

計算值：437.2804。

實測值：437.2833。

實施例 2 6

2 6 A . 1 - 環丁基 - 3 - 乙基 - 1 H - 吡啶 - 6 - 羧酸

此化合物係根據製備例 3 的方法，用 2 2 5 毫克（0.906 毫莫耳，1.0 當量）1-環丁基-3-乙基-1 H - 吡啶-6-羧酸甲酯作為起始物而製得 1 6 8 毫克（76%）蒼白色結晶固體：

m p 148 - 150 °C ;

H R M S, $C_{14}H_{16}N_2O_2 + H$,

計算值：245.1290。

實測值：245.1302。

2 6 B . 3 - 乙基 - 1 - 異丙基 - 1 H - 吡啶 - 6 - 羧酸

此化合物係根據製備例 3 的方法，用 3 0 0 毫克（1.22 毫莫耳，1.0 當量）3-乙基-1-異丙基-

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (105)

1 H - 吡啶 - 6 - 羧酸甲酯作為起始物而得 260 毫克 (92%) 淡黃色結晶固體:

m p 160 - 163 °C ;

元素分析 $C_{13}H_{16}N_2O_2$,

計算值: C, 67.21; H, 6.94; N, 12.05.

實測值: C, 67.07; H, 7.04; N, 12.16.

26C. 1 - 環丙基甲基 - 3 - 乙基 - 1 H - 吡啶 - 6 - 羧酸

此化合物係根據製備例 3 的方法, 用 294 毫克 (1.14 毫莫耳, 1.0 當量) 1 - 環丙基甲基 - 3 - 乙基 - 1 H - 吡啶 - 6 - 羧酸甲酯作為起始物而製得 261 毫克 (94%) 淡黃色結晶固體:

m p 126 - 130 °C ;

元素分析 $C_{14}H_{16}N_2O_2$,

計算值: C, 68.83; H, 6.60; N, 11.46.

實測值: C, 68.39; H, 6.67; N, 11.41.

26D. 3 - 乙基 - 1 - [6 - (4 - 苯基 - 丁氧基) - 己基] - 1 H - 吡啶 - 6 - 羧酸

此化合物係根據製備例 3 的方法, 用 147 毫克 (0.337 毫莫耳, 1.0 當量) 3 - 乙基 - 1 - [6 - (4 - 苯基 - 丁氧基) - 己基] - 1 H - 吡啶 - 6 - 羧酸甲酯作為起始物而製得 137 毫克 (96%) 淡黃色油狀

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (106)

物：

H R M S , $C_{26}H_{34}N_2O_3 + H$,

計算值：4 2 3 . 2 6 4 8 .

實測值：4 2 3 . 2 6 7 9 5 .

實施例 2 72 7 A . 1 - 環己基 - 3 - 乙基 - 1 H - 吡啶 - 6 - 羧酸
甲酯

將 4 1 7 毫克 (1 . 4 7 毫莫耳 , 1 . 0 當量) 1 - 環己 - 2 - 烯基 - 3 - 乙基 - 1 H - 吡啶 - 6 - 羧酸甲酯和 5 0 毫克 1 0 % P d / C , 5 0 % 水濕重在 2 0 毫升乙酸乙酯中的混合物置於 P a r r ® 氫化裝置上並在 4 5 p s i H_2 下搖盪 4 5 分鐘。將反應混合物過濾 Celite ® , 並在旋轉蒸發器上濃縮濾液和在室溫高真空下乾燥而得 3 9 9 毫克 (9 5 %) 透明油狀物：

H R M S , $C_{17}H_{22}N_2O_2 + H$,

計算值：2 8 7 . 1 7 5 9 .

實測值：2 8 7 . 1 7 8 3 .

2 7 B . 1 - 環己基 - 3 - 乙基 - 1 H - 吡啶 - 6 - 羧酸

此化合物係根據製備例 3 的方法，用 3 6 6 毫克 (1 . 2 8 毫莫耳 , 1 . 0 當量) 1 - 環己基 - 3 - 乙基 - 1 H - 吡啶 - 6 - 羧酸甲酯作為起始物而製得 3 2 5 毫克 (9 3 %) 淡黃色固體：

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

402595

五、發明說明 (107)

m p 196 - 197 °C ;

H R M S , $C_{16}H_{20}N_2O_2 + H$,

計算值 : 273 . 1603 .

實測值 : 273 . 1596 .

實施例 28

28 A . 3 - 乙基 - 1 - (4 - 氟 - 苯基) - 1 H - 吡啶
- 6 - 羧酸甲酯

將 0 . 245 毫升 (2 . 24 毫莫耳 , 2 . 0 當量)
1 - 溴 - 4 - 氟苯加到 0 . 23 克 (1 . 12 毫莫耳 ,
1 . 0 當量) 3 - 乙基 - 1 H - 吡啶 - 6 - 羧酸甲酯 ,
0 . 23 克 (1 . 67 毫莫耳 , 1 . 5 當量) 碳酸鉀 , 和
~ 100 毫克 (0 . 348 毫莫耳 , 0 . 3 當量)
 Cu_2Br_2 在 6 毫升 N - 甲基吡咯啉酮中的室溫懸浮液
。將反應混合物加熱到 175 °C 28 小時後 , 冷卻到室溫
 , 倒在 100 毫升 H_2O 中 , 並用 3 × 50 毫升乙酸乙酯
萃取。合併有機萃取液 , 以 2 × 50 毫升 H_2O , 1 ×
50 毫升食鹽水萃洗。用 1 × 75 毫升乙酸乙酯逆萃取水
洗液。然後將所有乙酸乙酯萃取液合併並以 Na_2SO_4
脫水。過濾 , 將濾液濃縮和乾燥得到 0 . 6 克棕色油狀物
 , 其在氧化矽凝膠管柱上純化 (10 % 乙酸乙酯 / 己烷)
得到 96 毫克 (29 %) 白色結晶固體 :

m p 72 - 74 °C ;

M S (C_1 , NH_3) m / z 299 ($M + H^+$, 鹼) 。

402595

五、發明說明 (108)

28B. 3-乙基-1-(4-氟-苯基)-1H-吡啶-6-羧酸

此化合物係根據製備例3的方法，用96毫克（0.322毫莫耳，1.0當量）3-乙基-1-(4-氟-苯基)-1H-吡啶-6-羧酸甲酯作為起始物製得84毫克（92%）白色固體：

mp 204-205℃；

HRMS, $C_{16}H_{13}N_2O_2F + H$ ，

計算值：285.1040。

實測值：285.10257。

實施例 29

1-環丁基-3-乙基-1H-吡啶-6-羧酸（3,5-二氯-吡啶-4-基）鹽胺

此化合物係根據實施例10的方法，用144毫克（0.589毫莫耳，1.0當量）1-環丁基-3-乙基-1H-吡啶-6-羧酸作為起始物而製得44毫克（18%）蒼白色結晶固體：

mp 166-168℃；

HRMS, $C_{19}H_{18}N_4OCl_2 + H$ ：

389.0936。

實施例 30

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

線

五、發明說明 (109)

3 - 乙基 - 1 - 異丙基 - 1 H - 吡啶 - 6 - 羧酸 (3 , 5 - 二氯 - 吡啶 - 4 - 基) - 醯胺

此化合物係根據實施例 10 的方法，用 232 毫克 (1.00 毫莫耳，1.0 當量) 3 - 乙基 - 1 - 異丙基 - 1 H - 吡啶 - 6 - 羧酸作為起始物而製得 73 毫克 (20 %) 蒼白色結晶固體：

m p 145 - 148 °C；

H R M S， $C_{18}H_{18}N_4OCl_2 + H$ ；

計算值：377.0936。

實測值：377.0938。

實施例 31

1 - 環丙基甲基 - 3 - 乙基 - 1 H - 吡啶 - 6 - 羧酸 (3 , 5 - 二氯吡啶 - 4 - 基) - 醯胺

此化合物係根據實施例 10 的方法，用 224 毫克 (0.917 毫莫耳，1.0 當量) 1 - 環丙基甲基 - 3 - 乙基 - 1 - H - 吡啶 - 6 - 羧酸作為起始物質而製得 51 毫克 (14 %) 蒼白色結晶固體：

m p 148 - 150 °C；

H R M S， $C_{19}H_{18}N_4OCl_2 + H$ ；

計算值：389.0936。

實測值：389.091。

實施例 32

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (110)

1 - 環己基 - 3 - 乙基 - 1 H - 吡啶 - 6 - 羧酸 (3 , 5 - 二氯 - 吡啶 - 4 - 基) - 醯胺

此化合物係根據實施例 10 的方法，用 300 毫克 (1.10 毫莫耳，1.0 當量) 1 - 環己基 - 3 - 乙基 - 1 H - 吡啶 - 6 - 羧酸作為起始物而製得 83 毫克 (18 %) 蒼白色結晶固體：

m p 124 - 127 °C ;

M S (C I , N H ₃) m / z

421 (M + H ⁺ , 37 C l + 37 C l) ,

419 (M + H ⁻ , 35 C l + 37 C l , 鹼) ,

417 (M + H ⁺ , 35 C l + 35 C l) 。

實施例 33

3 - 乙基 - 1 - [6 - (4 - 苯基 - 丁氧基) - 己基] - 1 H - 吡啶 - 6 - 羧酸 (3 , 5 - 二氯 - 吡啶 - 4 - 基) - 醯胺

此化合物係根據實施例 1 的方法，用 127 毫克 (0.301 毫莫耳，1.0 當量) 3 - 乙基 - 1 - [6 - (4 - 苯基 - 丁氧基) - 己基] - 1 H - 吡啶 - 6 - 羧酸作為起始物而製得 119 毫克 (70 %) 透明油狀物，其可用乙醚 / 己烷結晶而得 72 毫克 (42 %) 白色晶體：

m p 76 - 79 °C ;

H R M S , C ₃₁ H ₃₆ N ₄ O ₂ C l ₂ + H ;

計算值：567.2294。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

402595

五、發明說明 (111)

實測值：567.2288。

實施例 3 4

3 - 乙基 - 1 - (4 - 氟 - 苯基) - 1 H - 吡啶 - 6 - 羧
酸 (3 , 5 - 二氯 - 吡啶 - 4 - 基) - 醯胺

此化合物係根據實施例 10 的方法，用 80 毫克 (0.281 毫莫耳，1.0 當量) 3 - 乙基 - 1 - (4 - 氟 - 苯基) - 1 H - 吡啶 - 6 - 羧酸作為起始物而製得 22 毫克 (18%) 白色結晶固體：

m p 197 - 199 °C；

H R M S， $C_{21}H_{15}N_4OCl_2F + H$ ；

計算值：429.0688。

實測值：429.0704。

實施例 3 5

[(1 - 環戊基 - 3 - 己基 - 1 H - 吡啶 - 6 - 羧基) -
胺基] - 乙酸甲酯

將 134 毫克 (0.697 毫莫耳，1.0 當量) 1 - (3 - 二甲胺基丙基) - 3 - 乙基碳化二醯亞胺鹽酸鹽整份地加到 180 毫克 (0.697 毫莫耳，1.0 當量) 1 - 環戊基 - 3 - 乙基 - 1 H - 吡啶 - 6 - 羧酸，87.5 毫克 (0.697 毫莫耳，1.0 當量) 甘胺酸甲酯鹽酸鹽，107 毫克 (0.697 毫莫耳，1.0 當量) 1 - 羥基苯并三唑水合物，和 194 微升 (

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (112)

1 . 3 9 毫莫耳， 2 . 0 當量) 三乙胺在 5 毫升
 CH_2Cl_2 中的室溫溶液內。 1 8 小時後，用 1 5 0 毫
 升乙酸乙酯稀釋反應混合物，以各 1 × 2 5 毫升的 1 N
 HCl ， H_2O ，食鹽水萃洗，並以 Na_2SO_4 脫水。
 粗產物在氧化矽凝膠管柱上純化 (4 0 % 乙酸乙酯 / 己烷
 ，快速) 而得 1 8 7 毫克 (6 6 %) 白色蠟狀固體：

m p 8 9 - 9 3 °C ;

元素分析， $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_3$ ：

計算值：C, 6 5 . 6 3 ; H, 7 . 0 4 ; N, 1 2 . 7 6 。

實測值：C, 6 5 . 7 4 ; H, 7 . 0 2 ; N, 1 2 . 7 4 。

實施例 3 6

[(1 - 環戊基 - 3 - 乙基 - 1 H - 吡啶 - 6 - 羰基) - 胺基] - 乙酸

此化合物係根據實施例 3 的方法，用 1 7 0 毫克 (0 . 5 1 6 毫莫耳， 1 . 0 當量) [(1 - 環戊基 - 3 - 乙基 - 1 H - 吡啶 - 6 - 羰基) - 胺基] - 乙酸甲酯作為起始物而得 1 5 5 毫克 (9 5 %) 白色晶體：

m p 1 8 2 - 1 8 4 °C ;

元素分析， $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_3$ ：

計算值：C, 6 4 . 7 3 ; H, 6 . 7 1 ; N, 1 3 . 3 2 。

實測值：C, 6 4 . 7 3 ; H, 6 . 8 0 ; N, 1 2 . 8 1 。

實施例 3 7

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (113)

1 - 環戊基 - 3 - 乙基 - 1 H - 吡啶 - 6 - 羧酸 (苄氧基
胺甲鹽基 - 甲基) - 鹽胺

此化合物係根據實施例 23 的方法，使用 144 毫克 (0.457 毫莫耳，1.0 當量) [(1 - 環戊基 - 3 - 乙基 - 1 H - 吡啶 - 6 - 羧基) - 胺基] - 乙酸作為起始物而得 125 毫克 (65 %) 白色非晶固體：

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , 部份) δ :

4.93 (s, 2 H),

3.00 (q, 2 H, $J = 7.6 \text{ Hz}$),

2.2 (m, 4 H),

2.0 (m, 2 H),

1.7 (m, 2 H),

1.39 (t, 3 H, $J = 7.6 \text{ Hz}$) ;

MS (Cl , NH_3) m/z 421 ($\text{M} + \text{H}^+$, 鹼)。

實施例 381 - 環戊基 - 3 - 乙基 - 1 H - 吡啶 - 6 - 羧酸羥基胺甲
鹽基甲基鹽胺

將 120 毫克 (0.285 毫莫耳，1.0 當量) 1 - 環戊基 - 3 - 乙基 - 1 H - 吡啶 - 6 - 羧酸 (苄氧基胺甲鹽基 - 甲基) - 鹽胺和 0.08 克 10 % Pd/C ，50 % 水濕重在 10 毫升甲醇和 10 毫升乙酸乙酯中的混合物置於 Parr[®] 氫化裝置上並在室溫 30 psi H_2 下搖盪 40 分鐘。用 Celite[®] 過濾反應混合物，將濾

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (114)

液濃縮和乾燥而得 104 毫克褐色固體。用己烷研析而得 69 毫克 (73%) 褐色結晶粉末：

m p 105 °C (分解)；

H R M S , $C_{17}H_{22}N_4O_3 + H$ ；

計算值：331, 1772。

實測值：331, 1769。

實施例 39

1-環戊基-3-乙基-1H-吡啶-6-羧酸(2-甲基硫烷基-乙基)-醯胺

此化合物係根據實施例 35 的方法，用 57 毫克 (0.221 毫莫耳，1.0 當量) 1-環戊基-3-乙基-1H-吡啶-6-羧酸和 20 毫克 (0.221 毫莫耳，1.0 當量) 2-(甲基硫基)乙胺作為起始物而製備的。氧化矽凝膠層析術 (30% 乙酸乙酯/己烷) 得到 53 毫克 (73%) 白色晶體：

m p 81-83 °C；

元素分析， $C_{18}H_{25}N_3OS$ ：

計算值：C, 65.21；H, 7.60；N, 12.68。

實測值：C, 65.26；H, 7.49；N, 12.81。

實施例 40

1-環戊基-3-乙基-1H-吡啶-6-羧酸(甲氧基胺甲硫基-甲基)-醯胺

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (115)

此化合物係根據實施例 3 7 的方法，用 2 2 2 毫克 (0 . 7 0 4 毫莫耳，1 . 0 當量) [(1 - 環戊基 - 3 - 乙基 - 1 H - 吡啶 - 6 - 羰基) - 胺基] - 乙酸和 5 9 毫克 (0 . 7 0 4 毫莫耳，1 . 0 當量) 甲氧胺鹽酸鹽作為起始物而得 3 9 毫克透明油狀物，其可用乙醚 / 己烷結晶而得 3 4 毫克 (1 4 %) 白色晶體：

m p 1 3 5 - 1 3 6 °C ;

元素分析，C₁₈H₂₄N₄O₃：

計算值：C, 6 2 . 7 7 ; H, 7 . 0 2 ; N, 1 6 . 2 7 .

實測值：C, 6 2 . 6 4 ; H, 6 . 8 7 ; N, 1 6 . 4 7 .

實施例 4 1

3 - [(1 - 環戊基 - 3 - 乙基 - 1 H - 吡啶 - 6 - 羰基) - 胺基] - 丙酸乙酯

此化合物係根據實施例 3 5 的方法，用 2 9 7 毫克 (1 . 1 5 毫莫耳，1 . 0 當量) 1 - 環戊基 - 3 - 乙基 - 1 H - 吡啶 - 6 - 羧酸和 1 7 7 毫克 (1 . 1 5 毫莫耳，1 . 0 當量) β - 丙胺酸乙酯鹽酸鹽作為起始物而製得 3 7 2 毫克 (9 0 %) 白色晶體：

m p 7 4 - 7 6 °C ;

元素分析，C₂₀H₂₇N₃O₃：

計算值：C, 6 7 . 2 1 ; H, 7 . 6 1 ; N, 1 1 . 7 6 .

實測值：C, 6 7 . 4 0 ; H, 7 . 5 6 ; N, 1 1 . 9 9 .

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (116)

實施例 4 2

3 - [(1 - 環戊基 - 3 - 乙基 - 1 H - 吡啶 - 6 - 羰基) - 胺基] - 丙酸

將 330 毫克 (0.923 毫莫耳, 1.0 當量) 3 - [(1 - 環戊基 - 3 - 乙基 - 1 H - 吡啶 - 6 - 羰基) - 胺基] - 丙酸乙酯在 10 毫升乙醇和 4 毫升 1 N NaOH 中的混合物加熱到回流 1 小時。於冷卻到室溫後, 將反應混合物濃縮, 用 75 毫升 H₂O 稀釋, 酸化到 pH 1, 並用 3 × 35 毫升乙酸乙酯萃取。合併有機萃取液, 以 1 × 25 毫升 H₂O, 1 × 25 毫升食鹽水萃洗, 並以 Na₂SO₄ 脫水。過濾, 在旋轉蒸發器上將濾液濃縮並在室溫高真空下乾燥而得 297 毫克 (98%) 白色固體:

m p 151 - 153 °C ;

元素分析, C₁₈H₂₃N₃O₃ :

計算值: C, 65.63; H, 7.04; N, 12.76。

實測值: C, 65.75; H, 7.12; N, 12.91。

實施例 4 3

1 - 環戊基 - 3 - 乙基 - 1 H - 吡啶 - 6 - 羧酸 (2 - 苄氧基胺甲醯基 - 乙基) - 醯胺

此化合物係根據實施例 3 7 的方法, 用 250 毫克 (0.759 毫莫耳, 1.0 當量) 3 - [(1 - 環戊基 - 3 - 乙基 - 1 H - 吡啶 - 6 - 羰基) - 胺基] - 丙酸和

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 ()
117

1 2 1 毫克 (0 . 7 5 9 毫莫耳 , 1 . 0 當量) O - 苄基
羥胺鹽酸鹽作為起始物而製得 2 3 7 毫克 (7 2 %) 白色
固體 :

m p 1 3 3 - 1 3 6 °C ;

元素分析 , $C_{25}H_{30}N_4O_3$:

計算值 : C , 6 9 . 1 0 ; H , 6 . 9 6 ; N , 1 2 . 8 9 .

實測值 : C , 6 9 . 3 6 ; H , 6 . 7 5 ; N , 1 2 . 8 5 .

實施例 4 4

1 - 環戊基 - 3 - 乙基 - 1 H - 吡啶 - 6 - 羧酸 (2 - 羥
基胺甲醯基 - 乙基) - 醯胺

此化合物係根據實施例 3 8 的方法 , 用 2 0 3 毫克 (0 . 4 6 7 毫莫耳 , 1 . 0 當量) 1 - 環戊基 - 3 - 乙基 - 1 H - 吡啶 - 6 - 羧基 (2 - 苄氧基胺甲醯基 - 乙基) - 醯胺作為起始物及用 5 0 毫克 $Pd(OH)_2/C$ (Pearlman 氏觸媒) 作為觸媒而製得 1 4 7 毫克 (9 1 %) 白色粉末 :

m p 1 6 6 - 1 6 9 °C ;

元素分析 , $C_{18}H_{24}N_4O_3$:

計算值 : C , 6 2 . 7 7 ; H , 7 . 0 2 ; N , 1 6 . 2 7 .

實測值 : C , 6 2 . 5 8 ; H , 7 . 1 2 ; N , 1 6 . 2 7 .

實施例 4 5

{ (1 - 環戊基 - 3 - 乙基 - 1 H - 吡啶 - 6 - 羧基) -

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (118)

甲基 - 胺基 } - 乙酸乙酯

此化合物係根據實施例 3 5 的方法，用 2 8 4 毫克 (1 . 1 0 毫莫耳， 1 . 0 當量) 1 - 環戊基 - 3 - 乙基 - 1 H - 吡啶 - 6 - 羧酸和 1 6 9 毫克 (1 . 1 0 毫莫耳， 1 . 0 當量) 肌胺酸乙酯鹽酸鹽作為起始物而製得 2 2 0 毫克 (5 6 %) 透明油狀物：

元素分析， $C_{20}H_{27}N_3O_3$ ：

計算值：C, 6 7 . 2 1 ; H, 7 . 6 1 ; N, 1 1 . 7 6 。

實測值：C, 6 6 . 9 3 ; H, 7 . 7 3 ; N, 1 1 . 7 7 。

實施例 4 6[1 - 環戊基 - 3 - 乙基 - 1 H - 吡啶 - 6 - 羧基) - 甲基 - 胺基] - 乙酸

此化合物係根據實施例 4 2 的方法，用 2 0 1 毫克 (0 . 5 6 2 毫莫耳， 1 . 0 當量) [(1 - 環戊基 - 3 - 乙基 - 1 H - 吡啶 - 6 - 羧基) - 甲基 - 胺基] - 乙酸乙酯作為起始物而製得 1 8 5 毫克 (1 0 0 %) 白色非晶固體：

元素分析， $C_{18}H_{23}N_3O_3 \cdot 1/4 H_2O$ ：

計算值：C, 6 4 . 7 4 ; H, 7 . 0 9 ; N, 1 2 . 5 8 。

實測值：C, 6 4 . 7 3 ; H, 7 . 5 5 ; N, 1 2 . 4 7 。

實施例 4 71 - 環戊基 - 3 - 乙基 - 1 H - 吡啶 - 6 - 羧酸 (苄氧基

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (119)

胺甲醯基 - 甲基) - 甲基醯胺

此化合物係根據實施例 37 的方法，用 160 毫克 (0.486 毫莫耳，1.0 當量) [(1-環戊基-3-乙基-1H-吡啶-6-羰基)-甲基-胺基]-乙酸作為起始物而製得 134 毫克 (64%) 透明油狀物：

H R M S, $C_{25}N_3O_3 + H$,

計算值：435.2398。

實測值：435.2376。

實施例 481-環戊基-3-乙基-1H-吡啶-6-羧酸羥基胺甲醯基甲基-甲基醯胺

此化合物係根據實施例 38 的方法，用 126 毫克 (0.290 毫莫耳，1.0 當量) 1-環戊基-3-乙基-1H-吡啶-6-羧酸 (苄氧基胺甲醯基-甲基)-甲基醯胺作為起始物且用 40 毫克的 $Pd(OH)_2/C$ (Pearlman 氏觸媒) 作為觸媒而製備 78 毫克 (78%) 淡褐色粉末：

m p 63°C (分解)；

H R M S, $C_{18}H_{24}N_4O_3 + H$,

計算值：345.19285。

實測值：345.1912。

實施例 49

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (120)

1 - 環戊基 - 3 - 乙基 - 1 H - 吡啶 - 6 - 羧酸 [(羥基 - 甲基胺甲鹽基) - 甲基] - 鹽胺

將 390 毫克 (16.9 毫莫耳, 20 當量) 3 至 8 毫米球狀鈉於 30 分鐘期間逐份地加到 10 毫升甲醇內。滴加 707 毫克 (8.47 毫莫耳, 10 當量) N - 甲基脛胺鹽酸鹽 / 10 毫升甲醇溶液後, 將反應混合物攪拌 10 分鐘。滴加 279 毫克 (0.847 毫莫耳, 1.0 當量) [(1 - 環戊基 - 3 - 乙基 - 1 H - 吡啶 - 6 - 羧基) - 胺基] - 乙酸甲酯 / 10 毫升甲醇溶液, 並在室溫下攪拌反應 16 小時。然後將混合物濃縮到其初始體積的二分之一, 用 150 毫升 H_2O 稀釋, 酸化到 $pH = 2$, 並用 2×50 毫升乙酸乙酯萃取。合併有機萃取物, 以 2×20 毫升 H_2O , 1×20 毫升食鹽水萃洗, 並以 Na_2SO_4 脫水。過濾, 將濾液濃縮和乾燥得到 0.33 克透明油狀物, 將其在氧化矽凝膠管柱上純化 ($10\% CH_3OH / CH_2Cl_2$, 快速型) 而得 236 毫克白色發泡體。用戊烷研析得到 150 毫克 (51%) 白色非晶固體:

$mp \quad 60^\circ C$ (分解);

元素分析, $C_{18}H_{24}N_4O_3 \cdot H_2O$:

計算值: C, 59.65; H, 7.23; N, 15.46。

實測值: C, 62.04; H, 7.39; N, 15.86。

實施例 50

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (121)

50A. S - (1 - 苄氧基胺甲醯基 - 乙基) 胺甲酸第三丁酯

此化合物係根據實施例 44 的方法，用 500 毫克 (2.64 毫莫耳，1.0 當量) N - (第三丁氧羰基) - 2 - 丙胺酸和 422 毫克 (2.64 毫莫耳，1.0 當量) O - 苄基羥胺鹽酸鹽製得 583 毫克 (75%) 白色油性固體：

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ :

9.02 (br s, 1H),

7.37 (m, 5H),

4.95 (m, 1H),

4.90 (s, 2H),

4.03 (m, 1H),

1.41 (s, 9H),

1.33 (d, 3H, $J = 7.0 \text{ Hz}$);

MS (Cl^- , NH_3) m/z 295 ($\text{M} + \text{H}^+$, 鹼)。

50B. S - 2 - 胺基 - N - 苄氧基 - 丙醯胺鹽酸鹽

將 HCl (氣體) 通到 561 毫克 (1.91 毫莫耳，1.0 當量) S - (1 - 苄氧基胺甲醯基 - 乙基) - 胺甲酸第三丁酯 / 10 毫升無水 1,4 - 二氧陸園 0℃ 溶液內 1 - 2 分鐘。在室溫下攪拌反應混合物 45 分鐘後在旋轉蒸發器上濃縮並在室溫高真空下乾燥而得 492 毫克 (> 100%) 白色吸濕性非晶固體：

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (122)

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ :

11.8 (s, 1H),

8.38 (br s, 3H),

7.38 (m, 5H),

4.82 (m, 2H),

3.68 (m, 1H),

1.29 (d, 3H, $J = 6.9\text{ Hz}$) .

實施例 5 1

S - 1 - 環戊基 - 3 - 乙基 - 1H - 吡啶 - 6 - 羧酸 (1 - 苄氧基胺甲醯基 - 乙基) - 醯胺

此化合物係根據實施例 3 7 的方法，用 200 毫克 (0.774 毫莫耳，1.0 當量) 1 - 環戊基 - 3 - 乙基 - 1H - 吡啶 - 6 - 羧酸和 180 毫克 (0.774 毫莫耳，1.0 當量) S - 2 - 胺基 - N - 苄氧基 - 丙醯胺鹽酸鹽作為起始物而製得 322 毫克 (96%) 透明油狀物：

HRMS, $\text{C}_{25}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{O}_3 + \text{H}$,

計算值：435.2396。

實測值：435.2424。

實施例 5 2

S - 1 - 環戊基 - 3 - 乙基 - 1H - 吡啶 - 6 - 羧酸 (1 - 羥基胺甲醯基 - 乙基) - 醯胺

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (123)

此化合物係根據實施例 3 8 的方法，用 2 8 8 毫克 (0 . 6 6 3 毫莫耳，1 . 0 當量) S - 1 - 環戊基 - 3 - 乙基 - 1 H - 吡啶 - 6 - 羧酸 (1 - 苄氧基胺甲醯基 - 乙基) - 醯胺作為起始物和 9 0 毫克 $Pd(OH)_2/C$ 作為觸媒而製得 1 7 0 毫克 (7 5 %) 褐色粉末。

m p 1 0 6 °C (分解) ;

H R M S , $C_{18}H_{24}N_4O_3 + H$,

計算值 : 3 4 5 . 1 9 2 7 .

實測值 : 3 4 5 . 1 9 2 3 .

實施例 5 3

R - (1 - 苄氧基胺甲醯基 - 乙基) - 胺甲酸第三丁酯

此化合物係根據實施例 3 7 的方法，用 5 0 0 毫克 (2 . 6 4 毫莫耳，1 . 0 當量) N - (第三丁氧羰基) - D - 丙胺酸和 4 2 2 毫克 (2 . 6 4 毫莫耳，1 . 0 當量) O - 苄基羥胺鹽酸鹽而製得 5 9 2 毫克 (7 6 %) 白色油性固體：

^1H N M R (3 0 0 M H z , $CDCl_3$) δ :

9 . 0 2 (b r s , 1 H) ,

7 . 3 7 (m , 5 H) ,

4 . 9 5 (m , 1 H) ,

4 . 9 0 (s , 2 H) ,

4 . 0 3 (m , 1 H) ,

1 . 4 1 (s , 9 H) ,

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (24)

1 . 3 3 (d , 3 H , J = 7 . 0 H z) ;
M S (C 1 , N H ₃) m / z 2 9 5 (M + H ⁺ , 鹼) 。

實施例 5 4

R - 1 - 環戊基 - 3 - 乙基 - 1 H - 吡啶 - 6 - 羧酸 (1 - 羥基胺甲醯基 - 乙基) - 醯胺

5 4 A . R - 2 - 胺基 - N - 苄氧基 - 丙醯胺鹽酸鹽

將 H C l (氣體) 通入 5 7 0 毫克 (1 . 9 4 毫莫耳 , 1 . 0 當量) R - (1 - 苄氧基胺甲醯基 - 乙基) - 胺甲酸第三丁酯 / 1 0 毫升 1 , 4 - 二氧陸園 0 ° C 溶液內 1 - 2 分鐘。在室溫下攪拌反應混合物 4 5 分鐘後, 在旋轉蒸發器上濃縮並在室溫高真空下乾燥而製得 5 1 2 毫克 (> 1 0 0 %) 白色吸濕非晶固體:

¹ H N M R (3 0 0 M H z , D M S O - d ₆) δ :

1 1 . 8 (s , 1 H) ,

8 . 3 8 (b r s , 3 H) ,

7 . 3 8 (m , 5 H) ,

4 . 8 2 (m , 2 H) ,

3 . 6 8 (m , 1 H) ,

1 . 2 9 (d , 3 H , J = 6 . 9 H z) 。

5 4 B . R - 1 - 環戊基 - 3 - 乙基 - 1 H - 吡啶 - 6 - 羧酸 (1 - 苄氧基胺甲醯基 - 乙基) - 醯胺

(請先閱讀背面之注意事項再填本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (25)

此化合物係根據實施例 37 的方法，使用 200 毫克 (0.774 毫莫耳，1.0 當量) 1-環戊基-3-乙基-1H-吡啶-6-羧酸和 180 毫克 (0.774 毫莫耳，1.0 當量) R-2-胺基-N-苄氧基-丙醯胺鹽酸鹽作為起始物而製得 330 毫克 (98%) 透明油狀物：

H R M S, $C_{25}H_{30}N_4O_3 + H$,

計算值：435.2396。

實測值：435.2414。

54C. R-1-環戊基-3-乙基-1H-吡啶-6-羧酸 (1-羥基胺甲醯基-乙基)-醯胺

此化合物係根據實施例 30 的方法，用 295 毫克 (0.679 毫莫耳，1.0 當量) R-1-環戊基-3-乙基-1H-吡啶-6-羧酸 (1-苄氧基胺甲醯基-乙基)-醯胺作為起始物和 90 毫克 $Pd(OH)_2/C$ 作為觸媒而製得 201 毫克 (86%) 褐色粉末：

m p 102°C (分解)；

H R M S, $C_{18}H_{24}N_4O_3 + H$,

計算值：345.1927。

實測值：345.1927。

實施例 55

1-環戊基-3-乙基-6-噻吩-2-基-1H-吡啶

(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)

將 76 毫克 (0.598 毫莫耳, 1.2 當量) 噻吩-2-硼酸 / 0.5 毫升甲醇溶液加到 146 毫克 (0.498 毫莫耳, 1.0 當量) 6-溴-1-環戊基-3-乙基-1H-吡啶和 17 毫克 (0.0149 毫莫耳, 0.03 當量) $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ 在 2 毫升甲苯和 0.5 毫升 2M Na_2CO_3 水溶液中的室溫懸浮液內。將混合物加熱回流 4 小時後冷卻至室溫。用 50 毫升乙酸乙酯稀釋反應混合物, 以各 1 × 10 毫升 H_2O , 食鹽水萃洗, 並以 MgSO_4 脫水。將粗產物於氧化矽凝膠管柱上純化 (3% 乙酸乙酯 / 己烷, 快速型) 而得 81 毫克 (55%) 透明油狀物, 其於置靜下結晶:

m p 60 - 64 °C ;

H R M S , $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{S} + \text{H}$,

計算值 : 297.1427。

實測值 : 297.1484。

實施例 561-環戊基-3-乙基-6-苯基-1H-吡啶

此化合物係根據實施例 55 的方法, 用 128 毫克 (0.437 毫莫耳, 1.0 當量) 6-溴-1-環戊基-3-乙基-1H-吡啶和 75 毫克 (0.612 毫莫耳, 1.4 當量) 苯基硼酸作為起始物而製得 98 毫克 (77%) 白色晶體:

m p 72 - 74 °C ;

(請先閱讀背面之注意事項再填
本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (27)

元素分析， $C_{20}H_{22}N_2$ ：

計算值： $C, 82.77$ ； $H, 7.64$ ； $N, 9.65$ 。

實測值： $C, 81.95$ ； $H, 7.82$ ； $N, 9.75$ 。

實施例 57

1-環戊基-3-乙基-1H-吡啶-6-羧酸(3,5-二氯-吡啶-4-基)-甲基醯胺

將 5.2 毫克 (0.130 毫莫耳，1.05 當量) 60% 氫化鈉油分散液加到 50 毫克 (0.124 毫莫耳，1.0 當量) 1-環戊基-3-乙基-1H-吡啶-6-羧酸(3,5-二氯-吡啶-4-基)-醯胺 / 3 毫升無水 DMF 室溫溶液。30 分鐘後，加入 7.7 微升 (0.124 毫莫耳，1.0 當量) 碘甲烷並在室溫下攪拌混合物 4 小時。用 50 毫升 H_2O 稀釋反應混合物並用 2×20 毫升乙酸乙酯萃取。合併有機萃取液，以 2×5 毫升 H_2O ， 1×5 毫升食鹽水萃洗並以 Na_2SO_4 脫水。過濾，將濾液濃縮和乾燥而得黃色油狀物，其在氧化矽凝膠管柱上純化 (25% 乙酸乙酯 / 己烷，快速型) 而得 27 毫克 (52%) 白色結晶固體：

mp 118 - 119 °C；

HRMS， $C_{21}H_{22}N_4O$ $Cl_3 + H$ ，

計算值：417.12519。

實測值：417.12270。

五、發明說明 (28)

實施例 5 8

1 - 環戊基 - 3 - 乙基 - 1 H - 吡啶 - 羧酸二甲基醯胺

將 4 7 毫克 (0 . 2 4 6 毫莫耳 , 1 . 1 當量) 1 - (3 - 二甲胺基丙基) - 3 - 乙基碳化二醯亞胺鹽酸鹽整份地加到 5 7 . 8 毫克 (0 . 2 2 4 毫莫耳 , 1 . 0 當量) 1 - 環戊基 - 3 - 乙基 - 1 H - 吡啶 - 6 - 羧酸 , 1 8 毫克 (0 . 2 2 5 4 毫莫耳 , 1 . 0 當量) 二甲胺鹽酸鹽 , 3 4 毫克 (0 . 2 2 4 毫莫耳 , 1 . 0 當量) 羥基苯并三唑水合物和 6 6 微升 (0 . 4 7 0 毫莫耳 , 2 . 1 當量) 三乙胺在 5 . 0 毫升無水二氯甲烷中的室溫溶液內。在 N_2 氣圍下攪拌反應混合物 1 8 小時後 , 用 4 0 毫升乙酸乙酯稀釋反應混合物 , 用 1 0 毫升 1 N H C L 1 , 水 , 和食鹽水萃洗 , 並以 Na_2SO_4 脫水。粗產物在氧化矽凝膠管柱上純化 (5 0 % E t O A c / 5 0 %

CH_2Cl_2) 而得 5 5 毫克 (8 6 %) 透明油狀物 :

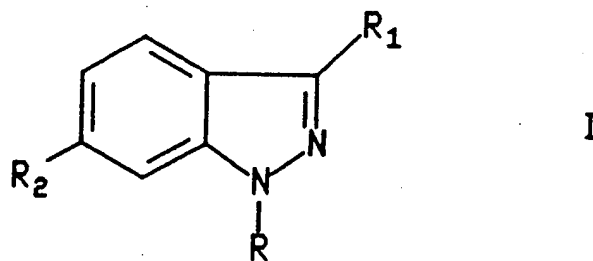
H R M S , $C_{17}H_{23}N_3O + H$,

計算值 : 2 8 5 . 1 8 4 3 .

實測值 : 2 8 5 . 1 8 4 1 .

四、中文發明摘要 (發明之名稱： 吲唑衍生物)

本發明係有關式 I 化合物



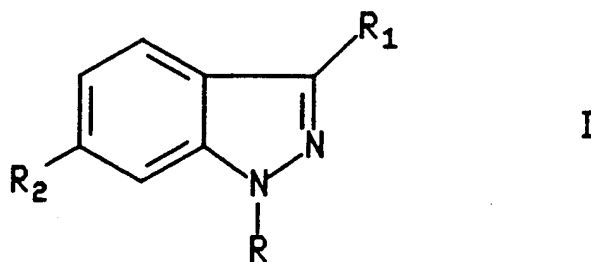
及其醫藥可接受鹽，其中 R，R₁，和 R₂，皆為本文所定義者。本發明更有關醫藥組合物，其含有式 I 化合物，或其可接受鹽，及有關使用式 I 化合物，或其可接受鹽以抑制哺乳動物第 I V 類磷酸二酯酶 (PDE) 或抑制腫瘤壞死因子 (TNF) 的產生之方法。本發明也有關可用以製備式 I 化合物之中間體。

英文發明摘要 (發明之名稱：)

INDAZOLE DERIVATIVES

ABSTRACT

The invention relates to compounds of the formula I



and pharmaceutically acceptable salts thereof, wherein R, R₁, and R₂, are as defined herein. The invention further relates to pharmaceutical compositions containing, and methods of using, the compounds of formula I, or acceptable salts thereof, for the inhibition of phosphodiesterase (PDE) type IV or the production of tumor necrosis factor (TNF) in a mammal. The invention also relates to intermediates that are useful in the preparation of the compounds of formula I.

請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄

裝

訂

線

六、申請專利範圍

附件 A

修正
補充
89.2.16

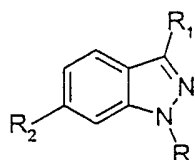
公 告 本

第 86112518 號 專 利 申 請 案

中文申請專利範圍修正本

民國 89 年 2 月 修正

1. 一種如式 (I) 之化合物，



(I)

或及其藥學可接受鹽，其中：

R 為 C₁ - C₆ 烷基；C₃ - C₈ 環烷基；

- (CH₂)_m - (C₃ - C₈) 環烷基；或苯基 - C₁ - C₆ 烷基，且該苯基任意被 1 至 3 個各選自鹵素與 C₁ - C₆ 烷氧基所成組合之取代基取代；

R₁ 為 H 或 C₁ - C₆ 烷基；R₂ 為苯基；噻吩基；

- C(O)NR₁₂(CHR₁₂)_mC(O)NHO - 苯甲
基；- C(O)NR₈(CHR₁₂)_mC(O)NR₁₂O - R₁₂
；- C(O)NR₁₂(CHR₁₂)_mS(C₁ - C₄ 烷基)
；- C(O)NH - 苯基，且該苯基任意被 1 至 3 個各選
自鹵素，C₁ - C₆ 烷氧基，羧基，C₁ - C₆ 烷氧羰基，苯
甲氧基胺甲鹽基，羥胺甲鹽基所成組合之取代基取代；或

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

六、申請專利範圍

附件 A

修正
補充
89.2.16

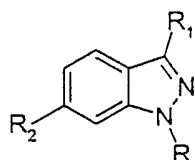
公 告 本

第 86112518 號 專 利 申 請 案

中文申請專利範圍修正本

民國 89 年 2 月 修正

1. 一種如式 (I) 之化合物，



(I)

或及其藥學可接受鹽，其中：

R 為 C₁ - C₆ 烷基；C₃ - C₈ 環烷基；

- (CH₂)_m - (C₃ - C₈) 環烷基；或苯基 - C₁ - C₆ 烷基，且該苯基任意被 1 至 3 個各選自鹵素與 C₁ - C₆ 烷氧基所成組合之取代基取代；

R₁ 為 H 或 C₁ - C₆ 烷基；R₂ 為苯基；噻吩基；

- C(O)NR₁₂(CHR₁₂)_mC(O)NHO - 苯甲
基；- C(O)NR₈(CHR₁₂)_mC(O)NR₁₂O - R₁₂
；- C(O)NR₁₂(CHR₁₂)_mS(C₁ - C₄ 烷基)
；- C(O)NH - 苯基，且該苯基任意被 1 至 3 個各選
自鹵素，C₁ - C₆ 烷氧基，羧基，C₁ - C₆ 烷氧羰基，苯
甲氧基胺甲鹽基，羥胺甲鹽基所成組合之取代基取代；或

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

六、申請專利範圍

— C (O) N H (C H ₂) _n — 雜環基，且該雜環基為吡啶基，嘧啶基或喹啉基，其中該吡啶基與嘧啶基任意被 1 至 3 個鹵素所取代；

R₈ 與 R₁₂ 各為 H 或 C₁ — C₄ 烷基；

m 為 1 或 2；

n 為 0，1 或 2。

2. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中 R₂ 為

— C (O) N H — 苯基，— C (O) N H — 吡啶基或
— C (O) N H — 嘧啶基。

3. 如申請專利範圍第 2 項之化合物，其中該苯基為
2，6 — 二鹵 — 苯基，該吡啶基為 3，5 — 二鹵 — 吡啶 —
4 — 基。

4. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中 R₂ 為
— C (O) N H — C H ₂ — 苯基或 — C (O) N H — C H ₂ —
吡啶基，其中該苯基任意被 1 至 3 個各選自鹵素，
— C O ₂ C H ₃，甲基與甲氧基之取代基取代；該吡啶基任
意被 1 至 3 個鹵素所取代。

5. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中 R₂ 為噻吩
基。

6. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中 R₂ 為苯基
。

7. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中 R₂ 為
— C (O) N R₈ (C H R₁₂) _m C (O) N R₁₂ O R₁₂
或 — C (O) N R₁₂ (C H R₁₂) _m S (C₁ — C₄ 烷基)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

六、申請專利範圍

，其中 R_8 ， R_{12} ， m 皆為如申請專利範圍第 1 項所定義者。

8. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其係選自下列所成組合之中者：

1 - 環戊基 - 3 - 乙基 - 1 H - 吡啶 - 6 - 羧酸 (3 , 5 - 二氯 - 吡啶 - 4 - 基) - 醯胺；

1 - 環戊基 - 3 - 乙基 - 1 H - 吡啶 - 6 - 羧酸 (2 , 6 - 二氯 - 苯基) - 醯胺；

1 - 環丁基 - 3 - 乙基 - 1 H - 吡啶 - 6 - 羧酸 (3 , 5 - 二氯 - 吡啶 - 4 - 基) - 醯胺；

3 - 乙基 - 1 - 異丙基 - 1 H - 吡啶 - 6 - 羧酸 (3 , 5 - 二氯 - 吡啶 - 4 - 基) - 醯胺；

1 - 環丙基甲基 - 3 - 乙基 - 1 H - 吡啶 - 6 - 羧酸 (3 , 5 - 二氯 - 吡啶 - 4 - 基) - 醯胺；

1 - 環己基 - 3 - 乙基 - 1 H - 吡啶 - 6 - 羧酸 (3 , 5 - 二氯 - 吡啶 - 4 - 基) - 醯胺；

3 - 乙基 - 1 - (4 - 氟 - 苯基) - 1 H - 吡啶 - 6 - 羧酸 (3 , 5 - 二氯 - 吡啶 - 4 - 基) - 醯胺；

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

六、申請專利範圍

1 - 環戊基 - 3 - 乙基 - 1 H - 吡啶 - 6 - 羧酸羥基胺甲
醯甲基 - 醯胺；

1 - 環戊基 - 3 - 乙基 - 1 H - 吡啶 - 6 - 羧酸 (2 - 甲
基硫烷基 - 乙基) - 醯胺；

1 - 環戊基 - 3 - 乙基 - 1 H - 吡啶 - 6 - 羧酸羥基胺甲
醯甲基 - 甲基醯胺；

S - 1 - 環戊基 - 3 - 乙基 - 1 H - 吡啶 - 6 - 羧酸 (1
- 苄氧基胺甲醯基 - 乙基) - 醯胺；

R - 1 - 環戊基 - 3 - 乙基 - 1 H - 吡啶 - 6 - 羧酸 (1
- 羥基胺甲醯基 - 乙基) - 醯胺；

1 - 環戊基 - 3 - 乙基 - 6 - 噻吩 - 2 - 基 - 1 H - 吡啶
；

1 - 環戊基 - 3 - 乙基 - 6 - 苯基 - 1 H - 吡啶；

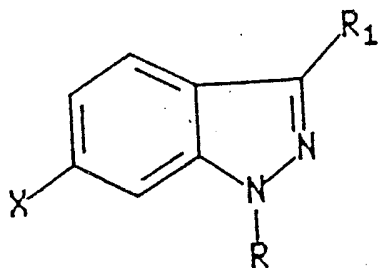
及前述諸化合物的醫藥可接受鹽。

9 . 一種如式 (X X X X) 之化合物，

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

六、申請專利範圍



(X X X X)

或其醫藥可接受鹽，其中：

R 為 C₁ - C₆ 烷基；C₃ - C₈ 環烷基；

- (CH₂)_m - (C₃ - C₈) 環烷基；或苯基 - C₁ - C₆ 烷基，且該苯基任意被 1 至 3 個各選自鹵素與 C₁ - C₆ 烷氧基所成組合之取代基取代；

R₁ 為 H 或 C₁ - C₆ 烷基；

m 為 1 或 2；

X 為溴，-C(O)O(C₁ - C₆ 烷基)，羧基，-CH₂OH 或 -C(O)Cl。

10. 一種用以抑制哺乳動物第 I V 類磷酸二酯酶 (PDE) 或抑制腫瘤壞死因子 (TNF) 產生之醫藥組合物，其包括治療有效量的如申請專利範圍第 1 項之化合物及醫藥可接受載劑。

11. 如申請專利範圍第 10 項之醫藥組合物，其係用以預防或治療哺乳動物的氣喘、關節炎、風濕性關節炎、痛風性關節炎、風濕性脊椎炎、骨關節炎、及其他關節炎性病況；膿毒病、膿毒性休克、內毒性休克、革蘭陰性膿毒病、毒性休克徵候群、急性呼吸困苦徵候群、腦型瘧、慢性肺炎性病、石末沈著病，肺肉瘤、骨吸收病、再灌注傷害、植體對宿主反應、同種植體排斥、感染所致熱病

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

六、申請專利範圍

和肌痛、感染或惡性所繼發的惡病質、人類後天免疫缺乏徵候群（A I D S）所繼發的惡病質、A I D S，H I V，A R C（A I D S相關性複徵）、癥瘤形成、疤組織形成、克隆氏症、潰瘍性結膠炎、發熱、多發性硬化、第1型糖尿病、尿崩症、自體免疫性糖尿病、系統性紅斑狼瘡、支氣管炎、慢性阻塞型氣道病、牛皮癬、Bechet's病、假過敏性紫癥腎炎、慢性腎血管球炎、炎性腸病、白血症、過敏性鼻炎、抑鬱、多梗塞痴呆症或皮膚炎。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

訂