

公 告 本

| | |
|------|------------------------------|
| 申請日期 | 88.12.3 |
| 案 號 | 88121125 |
| 類 別 | 07D 405/2, 405/4, A61C31/445 |

A4

C4

(以上各欄由本局填註)

570920

發明專利說明書

| | | |
|----------------|---------------------|--|
| <u>一、發明名稱</u> | 中 文 | 供治療胃腸疾病之 4-(胺基甲基)-六氫吡啶苯醯胺類化合物 |
| | 英 文 | 4-(aminomethyl)-piperidine benzamides for treating gastrointestinal disorders |
| <u>二、發明人創作</u> | 姓 名 | 1. 波士曼 (Jean-Paul René Marie André Bosmans) 2. 穆萊曼 (Ann Louise Gabrielle Meulemans) 3. 克雷恩 (Michel Anna Jozef De Cleyn) 4. 吉爾森 (Henricus Jacobus Maria Gijsen) 1.-4. 皆比利時籍 |
| | 國 籍 | 1.-4. 皆同址 |
| | 住、居所 | 比利時國 B-2340 比爾斯市寶河街 30 號 Turnhoutseweg 30, B-2340-Beerse, Belgium |
| <u>三、申請人</u> | 姓 名 (名稱) | 比商健生藥品公司 Janssen Pharmaceutica N.V. |
| | 國 籍 | 比利時 |
| | 住、居所 (事務所) | 比利時國 B-2340 比爾斯市寶河街 30 號 Turnhoutseweg 30, B-2340-Beerse, Belgium |
| 代表人 姓 名 | 汪狄克 (Dirk Wante) | |

裝

訂

線

90.
1.
8

#805

| |
|-----------|
| 承辦人代碼： |
| 大類： |
| I P C 分類： |

A6

B6

(由本局填寫)

本案已向：

歐洲 國(地區) 申請專利，申請日期： 案號： ，有 無主張優先權
 西元1998年
 12月22日 98204411.7

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

裝

訂

線

有關微生物已寄存於：，寄存日期：，寄存號碼：

五、發明說明 (1)

本發明係關於具有利胃腸特性之新穎式(I)化合物。本發明亦關於製備此等新穎化合物之方法，包含該新穎化合物之醫藥組成物以及該化合物作為醫藥品之用途。

於 1993 年 3 月 18 日公告之 WO 93/05038(史密斯克萊美占公司)中揭示多種具 $5HT_4$ -受體拮抗活性之經取代的 4-六氫吡啶基甲基 8-胺基-7-氯-1,4-苯並二噁烷-5-羧醯胺。

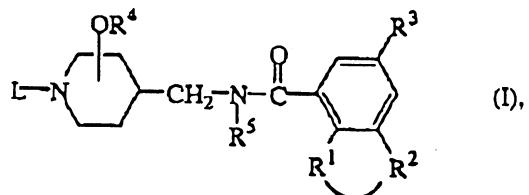
於 1994 年 5 月 11 日公告之 WO 94/10174(史密斯克萊美占公司)中揭示多種具 $5HT_4$ -受體拮抗活性之經取代的 4-吡啶基甲基噁啡並[3,2-a]吲哚-5-羧醯胺衍生物。

於 1993 年 8 月 19 日公告之 WO 93/16072 中揭示具 $5HT_4$ 受體拮抗活性之 N-[(1-丁基-4-六氫吡啶基)-甲基]-6-氯-3,4-二氫-2H-1-苯並哌喃-8-羧醯胺。

本發明化合物與引述的已知技藝化合物結構上不同，在六氫吡啶部份之 3-或 4-位置出現有一羥基或一 C_{1-6} 烷氧基，在胺甲醯基及六氫吡啶環之間出現有伸甲基，且在苯醯胺部份之 4-位置沒有氨基。

預料不到的是，本發明式(I)化合物具有利的胃腸特性。

本發明係關於下式(I)化合物



其立體化學異構型式，其 N-氧化物型式，其前藥，或其

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (²)

醫藥上可接受的酸或鹼加成鹽，

其中

$-R^1-R^2-$ 為具下式之二價基

- $-O-CH_2-O-$ (a-1),
- $-O-CH_2-CH_2-$ (a-2),
- $-O-CH_2-CH_2-O-$ (a-3),
- $-O-CH_2-CH_2-CH_2-$ (a-4),
- $-O-CH_2-CH_2-CH_2-O-$ (a-5),
- $-O-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-$ (a-6),
- $-O-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-O-$ (a-7),
- $-O-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-$ (a-8),

其中該二價基中位於相同或不同碳原子上之一或兩個氫原子可被 C_{1-6} 烷基或羥基所取代，

R^3 為氫或鹵素；

R^4 為氫或 C_{1-6} 烷基；

R^5 為氫或 C_{1-6} 烷基；

L 為 C_{3-6} 環烷基，酮基 C_{5-6} 環烷基，或 C_{2-6} 烯基，

或 L 為下式之基

- $-Alk-R^6$ (b-1),
- $-Alk-X-R^7$ (b-2),
- $-Alk-Y-C(=O)-R^9$ (b-3), 或
- $-Alk-Y-C(=O)-NR^{11}R^{12}$ (b-4),

其中，每一個 Alk 為 C_{1-12} 烷二基；且

R^6 為氫，氰基，胺基， C_{1-6} 烷基礦醯基胺基， C_{3-6} 環烷

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (3)

基，酮基 C_{5-6} 環烷基，芳基或 Het^1 ；
 R^7 為氫， C_{1-6} 烷基，羥基 C_{1-6} 烷基， C_{3-6} 環烷基，芳基或 Het^2 ；
 X 為 O ， S ， SO_2 或 NR^8 ；該 R^8 為氫或 C_{1-6} 烷基；
 R^9 為氫， C_{1-6} 烷基， C_{3-6} 環烷基， C_{1-6} 烷氧基，羥基或芳基；
 Y 為一直接鍵， NR^{10} ， O ， S ， $O-(CH_2)_n-$ ， $S-(CH_2)_n-$ ，或 $-NR^{10}-(CH_2)_n-$ ，其中， n 為由 1 至 6 之整數，且 R^{10} 為氫或 C_{1-6} 烷基；
 R^{11} 及 R^{12} 各自獨立為氫， C_{1-6} 烷基， C_{3-6} 環烷基，或 R^{11} 及 R^{12} 與攜帶 R^{11} 及 R^{12} 之氮原子一起形成一吡咯啶基或四氫吡啶基環，兩者均選擇地被 C_{1-6} 烷基，胺基或單或二(C_{1-6} 烷基)胺基所取代，或該 R^{11} 及 R^{12} 與攜帶 R^{11} 及 R^{12} 之氮原子一起形成一六氫吡阱基或 4-嗎福啉基，兩者均選擇地被 C_{1-6} 烷基所取代；且
 每一個芳基代表未經取代之苯基或被 1,2 或 3 個各自獨立選自鹵素，羥基， C_{1-6} 烷基， C_{1-6} 烷氧基，胺基-礦醯基， C_{1-6} 烷基羧基，硝基，三氟甲基，胺基或胺基羧基之取代基所取代的苯基；且
 Het^1 及 Het^2 各自獨立的選自呋喃，經 C_{1-6} 烷基或鹵素取代之呋喃；四氫呋喃；經 C_{1-6} 烷基取代之四氫呋喃；二噁茂烷；經 C_{1-6} 烷基取代之二噁茂烷；二噁烷；經 C_{1-6} 烷基取代之二噁烷；四氫哌喃；經 C_{1-6} 烷基取代之四氫哌喃；吡咯啶基；經一或二個各自獨立選自鹵素，羥基，

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

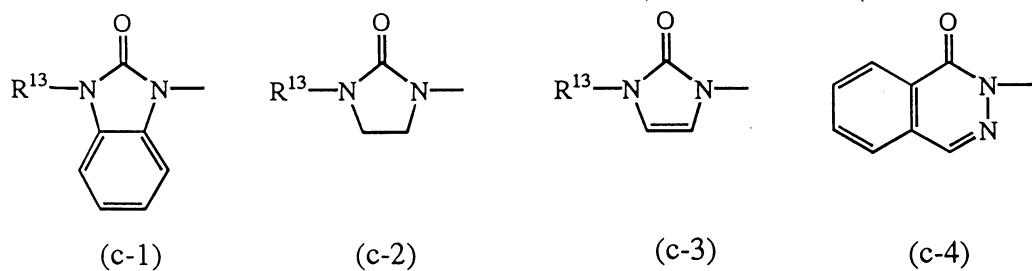
裝

訂

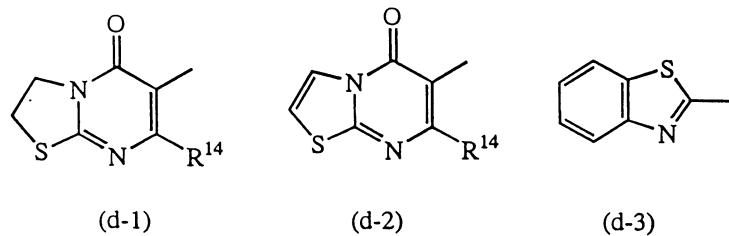
五、發明說明 (4)

氰基，或 C₁₋₆ 烷基之取代基取代的吡咯啶基；吡啶基；經一或二個各自獨立選自鹵素，羥基，氨基，C₁₋₆ 烷基之取代基取代的吡啶基；嘧啶基；經一或二個各自獨立選自鹵素，羥基，氨基，C₁₋₆ 烷基，C₁₋₆ 烷氧基，胺基及單及二(C₁₋₆ 烷基)胺基之取代基取代的嘧啶基；噁唑基；經一或二個各自獨立選自羥基，C₁₋₆ 烷氧基，C₁₋₆ 烷基或鹵素之取代基取代的噁唑基；吡唑基；經一或二個各自獨立選自鹵素，羥基，氨基，C₁₋₆ 烷基，C₁₋₆ 烷氧基，胺基，單-及二(C₁₋₆ 烷基)胺基及 C₁₋₆ 烷氧羰基之取代基取代的吡唑基；

Het¹ 亦可為下式之基



Het¹ 及 Het² 各自獨立亦可為選自下式之基



R¹³ 及 R¹⁴ 各自獨立為氫或 C₁₋₄ 烷基。

於前述定義中，鹵素通常為氟，氯，溴及碘；C₁₋₄ 烷基定義為直鏈或分支具有 1 至 4 個碳原子之飽和烴基，例

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明⁽⁵⁾

如，甲基，乙基，丙基，丁基，1-甲基乙基，2-甲基丙基等；C₁₋₆ 烷基係指包括 C₁₋₄ 烷基及其具 5 或 6 個碳原子之較高級同系物，例如，2-甲基丁基，戊基，己基等；C₃₋₆ 環烷基通常指環丙基，環丁基，環戊基及環己基；C₂₋₆ 烯基定義為直鏈或分支具有 2 至 6 個碳原子之不飽和烴基，例如，乙烯基，丙烯基，丁烯基，戊烯基或己烯基；C₁₋₁₂ 烷二基定義為直鏈或分支具有 1 至 12 個碳原子之二價烴基，例如，1,2-乙二基，1,3-丙二基，1,4-丁二基，1,5-戊二基，1,6-己二基，1,7-庚二基，1,8-辛二基，1,9-壬二基，1,10-癸二基，1,11-十一烷二基，1,12-十二烷二基及其分支異構物。C₁₋₆ 烷二基係如於 C₁₋₁₂ 烷二基之相似方式定義。

-OR⁴ 基宜位於六氫吡啶部份之 3-或 4-位置。

前文中所使用之“立體化學異構型式”一詞係定義為式(I)化合物可具有之所有可能的立體異構型式。除非另有提及或指示，化合物之化學標準型係為所有可能的立體化學異構型式之混合物，該混合物含有所有具基本分子結構之非對映立體異構物及對映結構體。更特別的是，立體結構中心可具有 R- 或 S- 構型；二價環狀(部份)飽和基上之取代基可具有順式-或反式-構型。含有雙鍵之化合物在該雙鍵上可具有 E 或 Z 一立體化學性質。式(I)化合物之立體化學異構型式顯然意欲包含在本發明範圍內。

本文中所使用之前藥一詞係指藥理上可接受的衍生物，例如，酯類及醯胺類，因此，衍生物所產生之生物轉

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明⁽⁶⁾

化產物為定義於式(I)化合物中之活性藥物。古德曼及吉曼(Goodman and Gilman)說明生藥之參考資料(治療的藥理基礎，第8版，McGraw-Hill, Int. Ed. 1992，“藥物之生物轉化”第13-15頁)藉此合併於本案中。

上述製藥上可接受的酸及鹼加成鹽類係包括式(I)化合物可以形成之治療上具活性之非毒性酸及鹼加成鹽型式。製藥上可接受的酸加成鹽類可容易地藉著用此等適當酸處理該鹼型式而得到。適當的酸包括，例如，無機酸，如氫鹼酸，如氫氯酸或氫溴酸，硫酸，硝酸，磷酸等；或有機酸；例如，醋酸，丙酸，羥基醋酸，乳酸，丙酮酸，草酸(亦即乙二酸)，丙二酸，琥珀酸(亦即丁二酸)，順式丁烯二酸，反式丁烯二酸，蘋果酸，酒石酸，檸檬酸，甲烷磺酸，乙烷磺酸，苯磺酸，對甲苯磺酸，環己氨基磺酸，水楊酸，對氨基水楊酸，帕摩酸等。

相反的，該鹽型式可藉著用適當的鹼處理而轉化為游離鹼型式。

含有一酸性質子之式(I)化合物亦可藉著用適當有機及無機鹼處理而轉化為其無毒性之金屬或胺加成鹽型式。適當的鹼鹽型式包括，例如，銨鹽，鹼金屬及鹼土金屬鹽類，例如，鋰，鈉，鉀，鎂，鈣等之鹽類，與有機鹼之鹽類，如，優卡因，N-甲基-D-還原葡萄糖胺，羥基胺鹽類，以及與氨基酸之鹽類，例如，精胺酸，離胺酸等。

前文中所使用之加成鹽一詞亦包括式(I)化合物以及其鹽類可以形成的溶劑合物。此等溶劑合物例如為水合物，

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (7)

醇化物等。

一些式(I)化合物亦可以其互變異構型式存在。雖然沒有很明確的在上述化學式中指明，此等型式意欲涵蓋在本發明之範圍內。例如，當芳族雜環被羥基取代時，酮基型式為主要的互變異構體。

可藉技藝已知方法製得之式(I)化合物的 N-氧化物型式係指包括那些式(I)化合物，其中一或多個氮原子氧化成 N-氧化物。特別是那些 N-氧化物其中六氫吡啶-氮為 N-氧化者。

第一組令人感興趣之化合物為式(I)化合物，其立體化學異構型式，其 N-氧化物型式，其製藥上可接受的酸或鹼加成鹽類，其中

-R¹-R²-為具下式之二價基

- O-CH₂-O- (a-1),
- O-CH₂-CH₂- (a-2),
- O-CH₂-CH₂-O- (a-3),
- O-CH₂-CH₂-CH₂- (a-4),
- O-CH₂-CH₂-CH₂-O- (a-5),
- O-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂- (a-6),
- O-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-O- (a-7),
- O-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂- (a-8),

其中該二價基中位於相同或不同碳原子上之一或兩個氫原子可被 C₁₋₆ 烷基或羥基所取代，

R³為氫或鹵素；

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (8)

R^4 為氫或 C_{1-6} 烷基；

R^5 為氫或 C_{1-6} 烷基；

L 為 C_{3-6} 環烷基，酮基 C_{5-6} 環烷基，或 C_{2-6} 烯基，

或 L 為下式之基

-Alk- R^6 (b-1) ,

-Alk-X- R^7 (b-2) ,

-Alk-Y-C(=O)- R^9 (b-3) , 或

-Alk-Y-C(=O)-NR¹¹R¹² (b-4) ,

其中，每一個 Alk 為 C_{1-12} 烷二基；且

R^6 為氫，羥基，氰基，胺基， C_{1-6} 烷基礦醯基胺基， C_{3-6} 環烷基，酮基 C_{5-6} 環烷基，芳基或 Het¹；

R^7 為氫， C_{1-6} 烷基，羥基 C_{1-6} 烷基， C_{3-6} 環烷基，芳基或 Het²；

X 為 O，S，SO₂ 或 NR⁸；該 R⁸ 為氫或 C_{1-6} 烷基；

R^9 為氫， C_{1-6} 烷基， C_{3-6} 環烷基， C_{1-6} 烷氧基，羥基或芳基；

Y 為一直接鍵或 NR¹⁰；該 R¹⁰ 為氫或 C_{1-6} 烷基；

R^{11} 及 R^{12} 各自獨立為氫， C_{1-6} 烷基， C_{3-6} 環烷基，或 R^{11} 及 R^{12} 與攜帶 R^{11} 及 R^{12} 之氮原子一起形成一吡咯啶基或四氫吡啶基環，兩者均選擇地被 C_{1-6} 烷基，胺基或單或二(C_{1-6} 烷基)胺基所取代，或該 R^{11} 及 R^{12} 與攜帶 R^{11} 及 R^{12} 之氮原子一起形成一六氫吡阱基或 4-嗎福啉基，兩者均選擇地被 C_{1-6} 烷基所取代；且

每一個芳基代表未經取代之苯基或被 1,2 或 3 個各自獨立

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

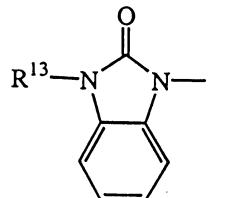
訂

五、發明說明 (9)

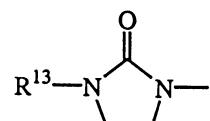
選自鹵素，羥基，C₁₋₆烷基，C₁₋₆烷氧基，胺基-磺醯基，C₁₋₆烷基羧基，硝基，三氟甲基，胺基或胺基羧基之取代基所取代的苯基；且

Het¹ 及 Het² 各自獨立的選自呋喃，經 C₁₋₆烷基或鹵素取代之呋喃；四氫呋喃；經 C₁₋₆烷基取代之四氫呋喃；二噁茂烷；經 C₁₋₆烷基取代之二噁茂烷；二噁烷；經 C₁₋₆烷基取代之二噁烷；四氫哌喃；經 C₁₋₆烷基取代之四氫哌喃；吡咯啶基；經一或二個各自獨立選自鹵素，羥基，氯基，或 C₁₋₆烷基之取代基取代的吡咯啶基；吡啶基；經一或二個各自獨立選自鹵素，羥基，氯基，C₁₋₆烷基之取代基取代的吡啶基；嘧啶基；經一或二個各自獨立選自鹵素，羥基，氯基，C₁₋₆烷基，C₁₋₆烷氧基，胺基及單及二(C₁₋₆烷基)胺基之取代基取代的嘧啶基；嗒啡基；經一或二個各自獨立選自羥基，C₁₋₆烷氧基，C₁₋₆烷基或鹵素之取代基取代的嗒啡基；吡啡基；經一或二個各自獨立選自鹵素，羥基，氯基，C₁₋₆烷基，C₁₋₆烷氧基，胺基，單-及二(C₁₋₆烷基)胺基及 C₁₋₆烷氧羧基之取代基取代的吡啡基；

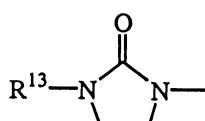
Het¹ 亦可為下式之基



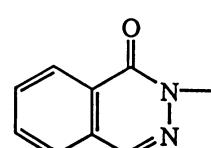
(c-1)



(c-2)



(c-3)



(c-4)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

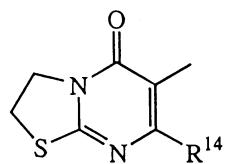
裝

訂

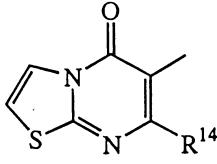
線

五、發明說明（¹⁰）

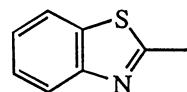
Het¹ 及 Het² 各自獨立亦可為選自下式之基



(d-1)



(d-2)



(d-3)

R^{13} 及 R^{14} 各自獨立為氫或 C_{1-4} 烷基。

另一組令人感興趣之化合物為那些式(I)化合物，其中，一或多個下列限制適用：

- a) $-R^1-R^2$ 為具式(a-1),(a-2),(a-3),(a-4),(a-5),(a-6)或(a-7)之基，其中選擇的一或二個氫原子被 C_{1-4} 烷基取代；
 - b) R^3 為氟，氯或溴；特別是氯；
 - c) R^4 為氫，甲基或乙基，且 $-OR^4$ 基係位於六氫吡啶環之3-或4-位置；或
 - d) R^5 為氫。

最令人感興趣之化合物為那些式(I)化合物，其中，-R¹-R²-之二價基為具式(a-2)，或(a-4)者，其中於該二價基中，位於相同或不同碳原子上之選擇的一或二個氫原子被甲基取代。

其他更令人感興趣之化合物為那些式(I)化合物，其中
 $-R^1-R^2-$ 之二價基為具式(a-3)，(a-5)，或(a-7)者，其中於該
 二價基中，位於相同或不同碳原子上之選擇的一或二個氫
 原子被甲基取代。

另外更令人感興趣之化合物為那些式(I)化合物，其中
 R^4 為氫或甲基。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

柒

訂

· 線

五、發明說明⁽¹⁾

特別之化合物為那些式(I)化合物，其中 L 基為具式-Alk-R⁶(b-1)者，其中，R⁶為氫，氟基或 Het¹且 Het¹為呋喃；經 C₁₋₆烷基或鹵素取代之呋喃；四氫呋喃；經 C₁₋₆烷基取代之四氫呋喃；二噁茂烷；經 C₁₋₆烷基取代之二噁茂烷；二噁烷；經 C₁₋₆烷基取代之二噁烷；四氫哌喃；經 C₁₋₆烷基取代之四氫哌喃。

其他特別之化合物為那些式(I)化合物，其中 L 基為具式-Alk-X-R⁷(b-2)者，其中，X 為 O 且 R⁷為氫，C₁₋₆烷基或羥基 C₁₋₄烷基。

另有其他特別之化合物為那些式(I)化合物，其中 L 基為具式-Alk-Y-C(=O)-R⁹(b-3)者，其中，Y 為一直接鍵且 R⁹為 C₁₋₆烷基，C₁₋₆烷氧基，或羥基。

特殊之化合物為那些較令人感興趣之化合物，其中，-OR⁴基，宜代表羥基，係位於具有反式構型之六氫吡啶部份的 3-位置，亦即，-OR⁴基係位於六氫吡啶部份上相對於伸甲基之反式位置。

其他特殊之化合物為那些較令人感興趣之化合物，其中，-OR⁴基係位於六氫吡啶部份之 4-位置。

較佳之化合物為那些式(I)化合物，其中-R¹-R²-為具式(a-3)或(a-5)之基，該-OR⁴基係位於具有反式構型之六氫吡啶部份的 3-位置，且 L 為具式-Alk-Y-C(=O)-R⁹(b-3)者，其中，Y 為一直接鍵且 R⁹為 C₁₋₆烷氧基或羥基。

本發明化合物通常可藉著將式(III)中間體與式(II)中間體進行 N-烷基化而製得，其中，W 為一適當釋離基，

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明(12)

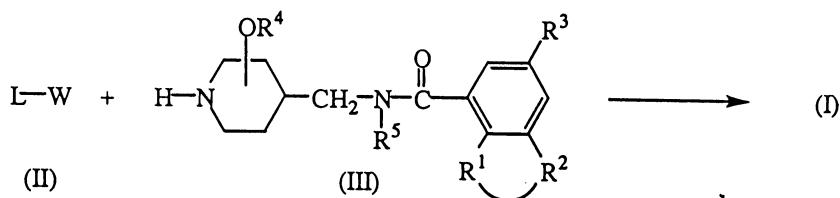
例如，鹵素，如氟，氯，溴，碘，或於某些情形中 W 亦可為一礦醯基，如甲烷礦醯基，苯礦醯基，三氟甲烷礦醯基等反應性釋離基。該反應可在一反應-惰性溶劑，例如，乙腈中，且選擇的在一適當鹼，例如碳酸鈉，碳酸鉀或三乙胺存在之下進行。攪拌可促進反應的速率。該反應可容易的在室溫及反應混合物之迴流溫度範圍間進行。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

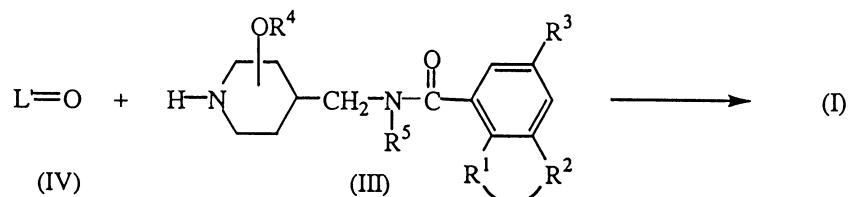
裝

訂

線



替代的，式(I)化合物亦可藉著將式(III)中間體與式 $L'=O$ (IV)中間體依據技藝已知之還原性 N-烷基化過程進行還原性 N-烷基化而製得，其中， $L'=O$ 代表式 L-H 衍生物，其中兩個氫原子被氧取代。



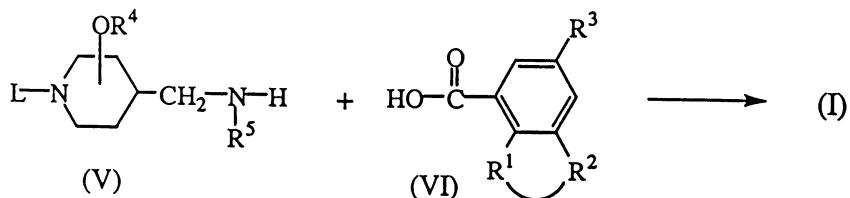
該還原性 N-烷基化作用可在一反應-惰性溶劑中，例如，二氯甲烷，乙醇，甲苯或其混合物中，且在一還原劑，例如氫硼化物，如氫硼化鈉，氟基氫硼化鈉或三醋酸

五、發明說明⁽¹³⁾

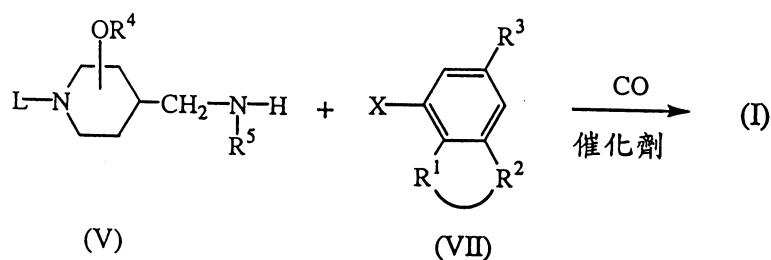
基氫硼化鈉存在之下進行。使用氫作為還原劑並合併一適當的催化劑，例如，披鉻木炭或披鉑木炭亦為有利。如果使用氫作為還原劑，加一脫水劑到反應混合物中，例如，第三丁醇鋁，係為有利。為了要避免反應物及反應產物中特定官能基之不必要的其他氫化作用，將適當的催化劑毒例如噻吩或喹啉-硫加到反應混合物中亦為有利。為了提高反應速率，可將溫度上昇到室溫及反應混合物之迴流溫度間之範圍且選擇地提高氫氣的壓力。

式(I)化合物可藉著將式(V)中間體與式(VI)羧酸衍生物或其反應性官能衍生物，例如羧基咪唑衍生物或混合酐類進行反應而製得。

該醯胺-鍵之形成反應可藉著將反應物於一適當溶劑中，選擇地在一鹼，例如咪唑烷基鈉或三乙胺存在之下攪拌而進行。



再者，式(I)化合物可藉著式(VII)中間體，其中X為溴或碘，在式(V)中間體存在之下予以羧基化作用而製得。



(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明⁽¹⁴⁾

該羧基化作用可在一反應-惰性溶劑，例如乙腈或四氫呋喃中，在一適當催化劑及一適當鹼，例如第三胺，如三乙胺存在之下，且於室溫及反應混合物之迴流溫度範圍間進行。適當的催化劑為，例如，鉑（三苯基膦）絡合物。一氧化碳係在大氣壓下或於昇高壓力下加入。類似的羧基化作用係揭示於理查海克所著之“有機合成法中之鉑試劑”第8章中，Academic Press Ltd., Benchtop Edition 1990；及其中引述之參考文獻。

式(I)化合物亦可藉著將式(I)化合物根據技藝已知之基轉變反應而互相轉換。例如，於式(I)化合物中，其中，L為式-Alk-R⁶之基且R⁶為氰基，該氰基可用技藝已知之氫化過程，例如用阮來鎳作為催化劑之氫化作用而轉換為氨基。

起始物質及一些中間體係為已知化合物且為市售可得或可根據通常已知於技藝之轉化反應過程製備。例如，多種式(VI)中間體可根據 EP-0,389,037 中敘明之技藝已知之方法製備。

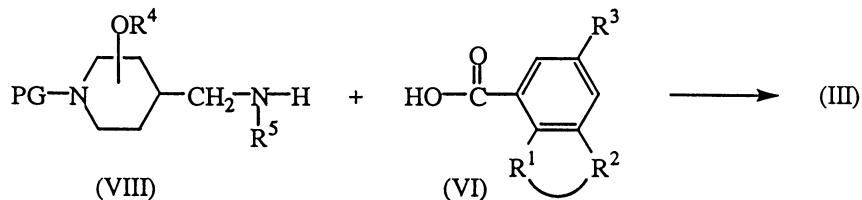
式(III)中間體可藉著將式(VIII)中間體，其中PG代表一適當保護基，例如，第三丁氧羧基或苄基或一光可移除之基，與式(VI)之酸，或其適當的反應性官能衍生物，例如羧基咪唑衍生物，進行反應，且隨即將如此形成之中間體去保護，亦即藉技藝已知之方法移除PG而製得。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明⁽¹⁵⁾



式(V)中間體可藉著將式(X)中間體與式(II)中間體進行反應而製得。該式(X)中間體可藉著將式(VIII)中間體去保護而製得。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

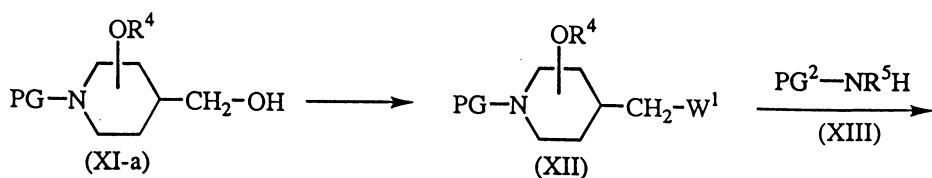
訂

線

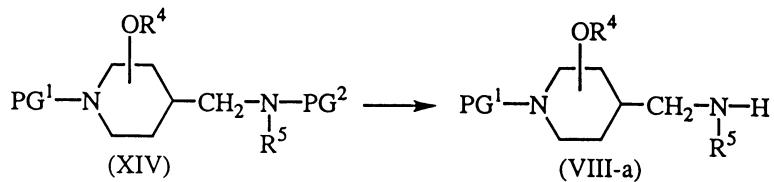
於一些情形中，於上述反應程序中保護攜帶 R⁵ 基之胺官能性亦為合適。然後，這些保護基可在適當時機於次個合成反應中移除。

式(VIII-a)中間體，為式(VIII)中間體，其中 PG¹ 為一不可藉著氫化作用移除之保護基，例如，第三丁氧羰基，可根據程式 1 製備。

程式 1



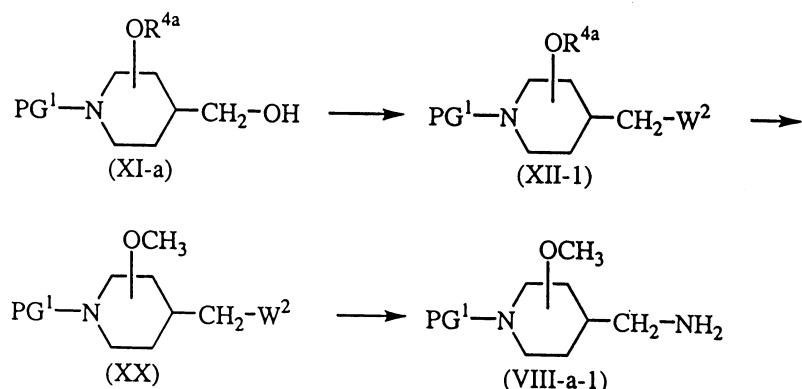
五、發明說明(¹⁶)



於程式 1 中，式(XI-a)中間體係轉化為式(XII)中間體，其中 W^1 為一釋離基，例如，鹵素或礦鹽氧基。隨即，將中間體(XII)用式(XIII)中間體處理，其中 PG^2 為一可藉氫化作用移除之保護基，例如苄基。將保護基 PG^2 由中間體(XIV)移除可得到式(VIII-a)中間體。

式(VIII-a-1)中間體，定義為式(VIII-a)中間體，其中
 R^4 為甲基，可如程式2所敘述製備。

程式 2



於程式 2 中，式(XI-a)中間體，其中 R^{4a} 為氫，係轉換成式(XII-1)中間體，其中， W^2 為一適當釋離基，例如，甲苯磺酸基。隨即，將中間體(XII-1)之次級羥基，亦即- OR^{4a} 部份，用適當的甲基化條件，例如，於四氫呋喃中用氫化鈉處理並添加甲基碘而轉化為一甲氧基。中間體(XX)

-18-

五、發明說明 (17)

轉化為中間體(VIII-a-1)之反應可用技藝已知之反應程序完成。

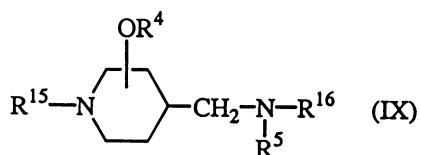
關於本發明，係提供新穎之式(IX)化合物，其中， R^{15} 及 R^{16} 各自獨立選自氫或一保護基PG，且 R^4 及 R^5 定義如前。適當的保護基PG為，例如， C_{1-4} 烷基羧基， C_{1-4} 烷氧基羧基，三鹵素甲基羧基，二苯基甲基，三苯基甲基或芳基甲基，其中芳基為經至多二個選自 C_{1-4} 烷氧基或鹵素之取代基取代的苯基。該新穎之式(IX)化合物包含式(VIII)，(X)及(XIV)中間體。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

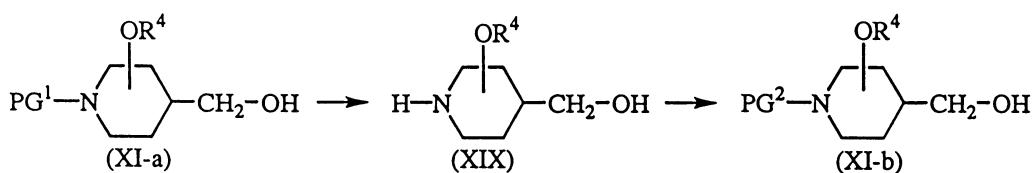
裝

訂

線



式(XI-a)中間體，其中 PG^1 為一不能藉氫化方法移除之保護基，例如，第三丁氧羧基，可用適當的去保護-保護反應程序而轉化為式(XI-b)中間體，其中 PG^2 為可藉氫化作用移除之保護基，例如，苄基。相反的，式(XI-b)中間體亦可轉化為式(XI-a)中間體。

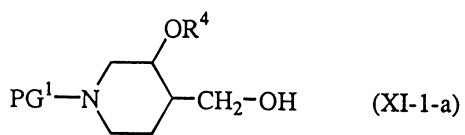


式(XI-b)中間體，其中， $-\text{OR}^4$ 部份係位於六氫吡啶部份之3-位置， R^4 為氫且 PG^2 為苄基，具有反式構型，係已

五、發明說明(18)

知於 J. Med. Chem., 16, 第 156-159 頁(1973)。該文獻中亦說明式(XIX)中間體，其中， $-OR^4$ 部份係位於六氫吡啶部份之 3-位置且 R^4 為氳，其具反式構型。

式(XI-1-a)中間體係定義為式(XI-a)中間體，其中，-OR⁴部份係位於六氮呡啶部份之3-位置。



那些式(XI-1-a)中間體，其中 R^4 為 C_{1-6} 烷基且具有順式構型，可藉著將式(XVI)中間體根據技藝已知方法予以氫化而製得。中間體(XVI)，其中 PG^1 及 PG^2 定義如前，可藉著將一經保護之式(XV)六氫吡啶酮與具式 $[(\text{芳基})_3P-CH_2-O-PG^2]^{+}$ -鹵化物之鏽試劑，於進行威迪型(Wittig-type)反應之適當條件下進行反應。隨即移除 PG^2 而得到具順式構型之式(XI-1-a)中間體。



製備具反式構型之式(XI-1-b)中間體的方法已被發現。該新穎的製備法係由具順式構型之式(XI-1-b)中間體或由具順式構型之式(XVII)中間體開始。於該式(XI-1-b)及(XVII)中間體中， PG^2 係定義如前， R^{4a} 為氳， C_{1-6} 烷基或一保護基，例如苄基，第三丁氧羰基等。

-20-

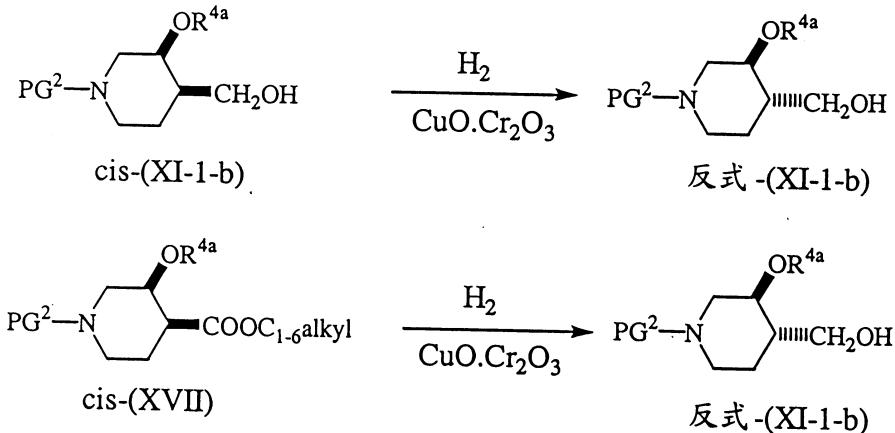
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

卷

言

線

五、發明說明（19）



(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

卷

• 訂

· 線

該轉化反應係在一適當溶劑，例如醚，如四氫呋喃中，在 $\text{CuO} \cdot \text{Cr}_2\text{O}_3$ 存在之下，於一氣氣壓下且在一適當鹼，例如氧化鈣存在之下進行。

較佳之氮氣壓及反應溫度係根據起始物質而定。由順式-(XI-1-b)開始時，氮氣壓宜在由 900 至 2000kPa 範圍間（在室溫測定）且反應溫度範圍由室溫至 200°C，反應溫度宜為約 120°C。

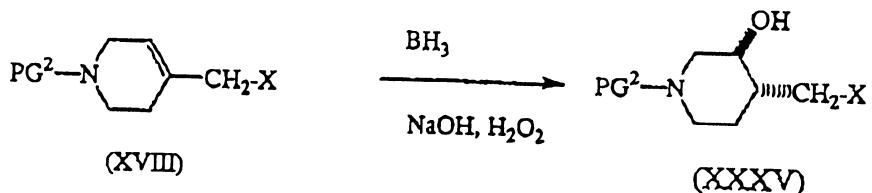
由順式-(XVII)開始時，氫氣壓宜在由 1500kPa 至 2200kPa 範圍間，宜在 1800kPa 至 2000kPa 間。反應溫度係在 100°C 及 200°C 間，宜在約 125°C。很顯然的達到平衡，藉氣體色層分離法可測得典型的非對映立體異構物比例為約 65：35（反式：順式）。然而，經由再結晶法可以純化所要的反式異構物。再結晶法之適當溶劑為醚，例如，二異丙基醚。

具有反式構型之純的反式-(XI-1-b)中間體亦可藉色層分離技術，例如，重力色層分離法或(H)PLC，由中間體

五、發明說明(20)

(XI-1-b)之順式/反式混合物開始而製得。

式(XXXV)中間體，其中 PG² 定義如前且 X 代表 OH，NH-PG，NH₂，可藉著將式(XVIII)中間體與甲硼烷或甲硼烷衍生物進行反應而製得。甲硼烷本身為市售可得，例如以甲硼烷-四氫呋喃絡合物。甲硼烷衍生物，尤其是對掌性甲硼烷衍生物亦為市售可得。與甲硼烷之反應係在一反應惰性溶劑中進行，宜在一醚，例如，四氫呋喃中進行。於添加甲硼烷或甲硼烷衍生物時，反應混合物係維持在低於 0°C，較好的是在大約 -30°C 之溫度。於添加甲硼烷或甲硼烷衍生物到反應混合物後，將反應於繼續攪拌時加熱。將混合物攪拌數小時。隨即，將一氫氧化物，例如氫氧化鈉以及一過氧化物，例如過氧化氫加入並將反應混合物於升高溫度時攪拌數小時。於此處理後，將反應產物依技藝已知之方式單離出來。



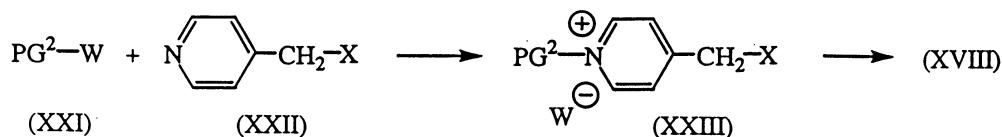
於一些情形中，於上述反應程序中保護式(XVIII)中間體之羥基或胺官能基亦屬適當。羥基或胺官能基之保護基係為技藝已知者。然後，這些保護基可於次個合成法中之適當時機移除。

式(XVIII)中間體可藉著將式(XXI)中間體，其中 PG^2 定義如前且 W 為一定義如前之釋離基，與式(XXII)中間

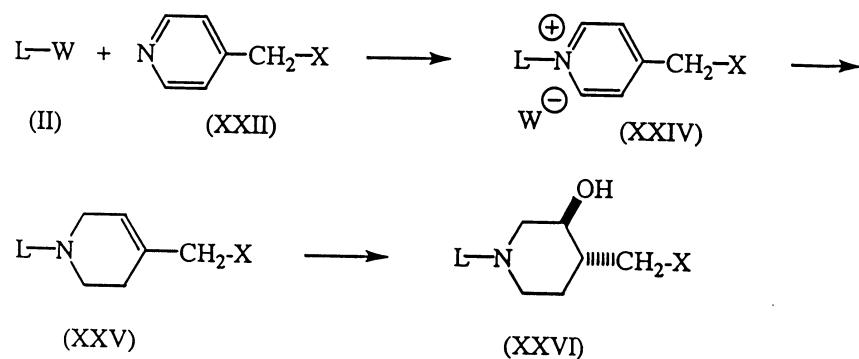
-22-

五、發明說明⁽²¹⁾

體，其中 W 代表 OH, NH₂，進行反應而製得，且隨即將如此製得之中間體(XXIII)用氫硼化鈉還原，得到式(XVIII)中間體。



該反應過程亦可用來製備式(V)中間體。因此，將式(II)中間體與式(XXII)中間體進行反應且將如此製得之式(XXIV)中間體用氫硼化鈉還原為式(XXV)中間體。隨即，將式(XXV)中間體用上述用來將中間體(XVIII)轉化為反式-(XI-b)中間體之反應過程轉化為式(XXVI)中間體。



於一些情形中，於上述反應程序中保護式(XVII)，(XXIV)，(XXV)或(XXVI)中間體之X基，亦即胺官能基之羥基亦屬適當。羥基或胺官能基之保護基係為技藝已知者。然後，這些保護基可於次個合成法中之適當時機移除。

式(XXVI)中間體可用於上述程式 1 或程式 2 中說明之

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

卷

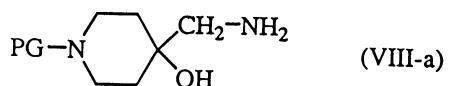
言

一
線

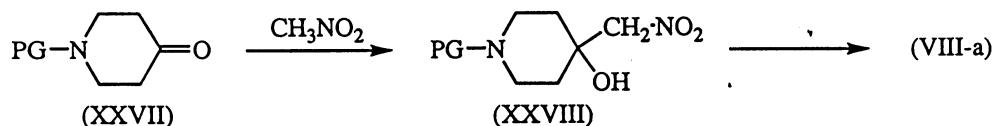
五、發明說明（²²）

反應過程而轉化為具反式構型之式(V)中間體。

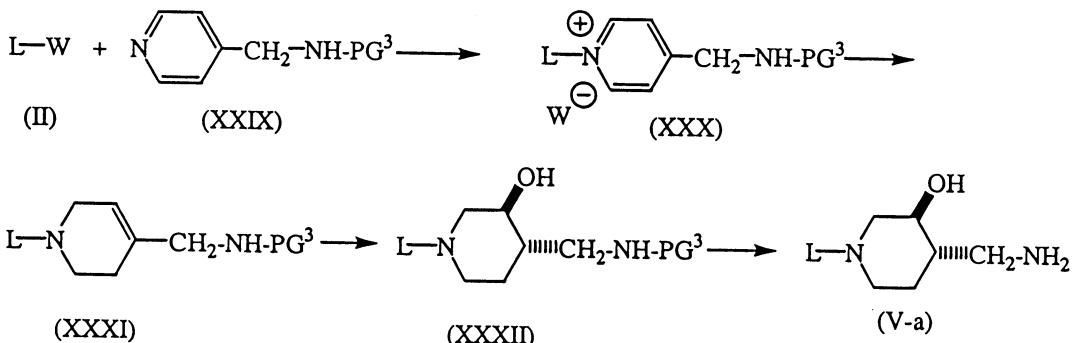
式(VIII-a)中間體係定義為式(VIII)中間體，其中 $-OR^4$ 部份係位於六氮吡啶部份之4-位置且 R^4 為氯。



該式(VIII-a)中間體可藉著將式(XXVII)中間體與硝基甲烷在適當的反應條件下，例如於甲醇之甲醇鈉，進行反應，且隨即將硝基轉化為胺基，因此製得式(VIII-a)中間體。



式(V-a)中間體，定義為式(V)中間體，其中 R^5 為氫且- OR^4 為位於具反式構型之六氫吡啶部份之 3-位置，可依下法製備：

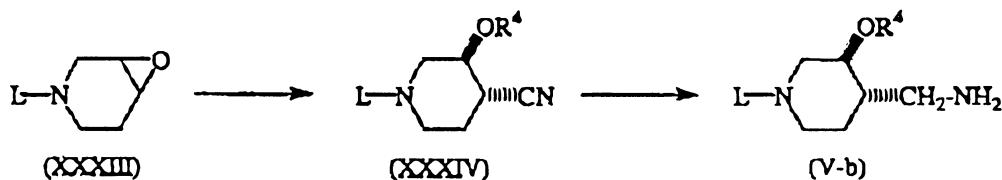


將式(II)中間體與式(XXIX)中間體，其中， PG^3 為一適

五、發明說明⁽²³⁾

當保護基，例如，對甲苯磺醯基，進行反應，且將如此製得之式(XXX)中間體用氫硼化鈉予以還原成式(XXXI)中間體。隨即，將式(XXXI)中間體用上述用來將中間體(XVIII)轉化為反式-(XI-b)中間體之反應過程轉化為式(XXXII)中間體。隨即，將保護基 PG³ 由中間體(XXXII)移除而得到式(V-a)中間體。

式(V-b)中間體，定義為式(V)中間體，其中 R⁵ 為氫且-OR⁴ 部份為位於具反式構型之六氫吡啶部份之 3-位置，可藉著將式(XXXIII)中間體與氯化鋰進行反應且隨即將式(XXXIV)中間體還原而製得。當中間體(XXXIII)轉化為中間體(XXXIV)之反應在一適當烷基化劑，例如二甲基硫酸酯或二乙基硫酸酯存在之下進行時（參見，例如實例 A.10.a），-OR⁴ 基係由羥基轉化為烷氧基。當沒有適當烷基化試劑存在時，-OR⁴ 部份代表一羥基。中間體(XXXIV)轉化為中間體(V-b)之反應係用技藝已知之將氨基轉化為胺基之步驟來進行（參見，例如實例 A.10.b）。



上述反應亦可用來製造 L 基業經適當保護之中間體。

式(I)化合物，N-氧化物型式，其前藥，其製藥上可接受的鹽類及立體異構型式具有利的胃腸特性。

大部份的式(III)中間體顯示出具有如式(I)最終化合物

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明⁽²⁴⁾

之類同活性。

本發明化合物之有利的胃腸特性可藉著如實 C.1 中所述之其 5HT₄-拮抗活性而得證。本發明 5HT₄-拮抗化合物之胃適應性效應可由實驗中證實，其中胃適應性係用 5-HT 運送器抑制劑（例如 fluvoxamine）預處理而損害或降低，且然後藉投予本發明之 5HT₄-拮抗化合物而趨正常化。此等生體內實驗係廣泛的說明於 WO-97/29739 第 8 至 10 頁中。

由於本發明之化合物具有利的胃腸特性，該主要化合物一般可用來治療或預防胃腸狀況，例如，蠕動過強，激惹性結腸徵候群(IBS)，以便祕或腹瀉為主之 IBS，以疼痛或不疼痛為主之 IBS，腸道過敏，或減輕胃腸過敏及／或機能亢進所伴隨的疼痛。

亦相信式(I)化合物可用來避免或預防消化不良。消化不良徵候群為例如，上腹壓，缺乏食慾，飽脹感，早期饜足，噁心，嘔吐，胃氣脹及氣性噯氣。

由於式(I)化合物之利用性，本發明亦提供一治療罹患胃腸症狀，例如激惹性結腸徵候群(IBS)之包括人類之溫血動物(本文中一般稱為病患)的方法。因此，提供了一種治療方法用來緩解病患罹患例如蠕動過強，激惹性結腸徵候群(IBS)，以便祕或腹瀉為主之 IBS，以疼痛或不疼痛為主之 IBS，腸道過敏，及減輕胃腸過敏及／或機能亢進所伴隨的疼痛之狀態。

式(I)化合物於其他胃腸疾病，例如那些伴隨著上部腸

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明⁽²⁵⁾

能動性者，具有潛在用途。特別是，它們於治療胃-食道反射疾病之胃徵候，例如心灼熱(包括發作性心灼熱，夜發性心灼熱，及進食誘發之心灼熱)。

因此，本發明提供用作為醫藥品之式(I)化合物，且特別是式(I)化合物於製備一種用來治療胃腸狀態，例如，蠕動過強，IBS，以便祕或腹瀉為主之 IBS，以疼痛或不疼痛為主之 IBS，腸動過敏，及減輕胃腸過敏及／或機能亢進所伴隨的疼痛的醫藥品的用途。預防性及治療性兩種處置均關係到。

為了製備本發明之醫藥組成物，將以鹼或酸加成鹽型式計之作為活性成份之有效量的特定化合物與製藥上可接受的載體一起結合到緊密摻合物中，該載體可根據所欲給藥之製劑型式而為多種型式。此等醫藥組成物宜為適用於：經口，經直腸或非經腸胃注射給藥之單一劑量型式。例如，於製備口服劑量型式之組成物時，可使用任何一般的製藥介質，於口服液態製劑如懸浮液，糖漿，配劑及溶液之情形時可使用如水，乙二醇，油類，醇類等；或於粉劑，藥丸，膠囊及錠劑之情形時，可使用固態載體，如澱粉，糖類，高嶺土，潤滑劑，黏合劑，崩散劑等。由於其易於給藥，錠劑及膠囊係代表最有利的口服劑量單位型式，於此情形時，顯然係使用固態製藥載體。於非經腸胃用之組成物時，載體一般包含無菌水，至少為大部份，雖然亦可含有其他組份以例如幫助溶解。例如，可製備注射用溶液，其中載體包含食鹽水溶液，葡萄糖溶液或食鹽水

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明⁽²⁶⁾

及葡萄糖溶液之混合物。亦可製備注射用懸浮液，於此情形時係使用適當的液態載體，懸浮劑等。於適用於經皮給藥之組成物中，載體選擇地包含少量之任何性質的適當添加劑，該添加劑不會在皮膚上造成顯著的有害效應。該添加劑可幫助給藥至皮膚及／或有助於製備所要的組成物。此等組成物可藉多種途徑給藥，例如，皮膚貼布，點片，軟膏。由於式(I)之酸加成鹽較相關之鹼型式具增加的水溶性，其顯然較適用於製備水性組成物。

尤其有利的是配製前述醫藥組成物之單位劑量型式以利於劑量之給藥及相同性。本案說明書及申請專利範圍中所使用之劑量單位型式係指適用作為單一劑量之物理分散單位，每個單位含有經計算可產生所要之治療效果的預估量的活性成份以及所需之製藥載體。此等劑量單位型式之例為錠劑(包括劃線或包埋錠劑)，膠囊，藥丸，粉末包，乾膠片，可注射溶液或懸浮液，茶匙劑，湯匙劑等，及其分開的複數包。

於口服給藥時，醫藥組成物可以為固態劑量型式，例如，錠劑(僅供吞食及可嚼型式兩者)，膠囊或凝膠囊，其係藉傳統方法與製藥上可接受的賦形劑製得，例如，黏合劑(如預膠化之玉米澱粉，聚乙烯基吡咯烷酮或羥基丙基甲基纖維素)；填充劑(如乳糖，微晶纖維素或磷酸鈣)；潤滑劑(如硬脂酸鎂，滑石或二氧化矽)；崩散劑(如馬鈴薯澱粉或澱粉乙醇酸鈉)；或潤濕劑(如月桂醯硫酸鈉)。錠劑可藉熟知於技藝之方法包埋。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (27)

口服給藥用之液態製劑可以為，例如，溶液，糖漿或懸浮液型式，或其可以以使用前與水或其他適當載體組合之乾性產物呈現。此等液態製劑可藉傳統方法製備，其選擇地含有製藥上可接受的添加劑，如懸浮劑(如山梨糖醇糖漿，甲基纖維素，羥基丙基甲基纖維素或氫化之食用脂肪)；乳化劑(如卵磷脂或金合歡膠)；非水性載體(如杏仁油，油性酯類或乙醇)；及防腐劑(如甲基或丙基對羥基苯甲酸酯或山梨酸)。

製藥上可接受的增甜劑宜包括至少一種強的增甜劑，例如糖精，糖精鈉或糖精鈣，門冬坦(aspartame)，乙硫芬(acesulfame)鉀，環己氨酸鈉，阿林坦(alitame)二氫苯丙烯醯苯增甜劑，莫能啉(monellin)，史迪威塞(stevioside)或蔗醛糖(sucralose)(4,1',6'-三氯 4,1',6'-三去氧基半乳糖蔗糖)，宜為糖精，糖精鈉或精精鈣，且選擇的為一膨大的增甜劑，例如，山梨糖醇，甘露糖醇，果糖，蔗糖，麥芽糖，異麥芽，葡萄糖，氫化之葡萄糖糖漿，木糖醇，焦糖或蜂蜜。

強的增甜劑可輕易的以低濃度使用。例如，於糖精鈉之情形時，以最終製劑之總體積計，其濃度範圍為由 0.04 % 至 0.1% (w/v)，且宜為約 0.06% (於低劑量製劑)及約 0.08% (於高劑量製劑)。膨大的增甜劑可以由約 10% 至約 35%，宜為由約 10% 至 15% (w/v) 之較大份量範圍有效地使用。

可遮蓋於低劑量製劑之苦味成份的製藥上可接受的香

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (28)

味劑宜為水果香味，例如，櫻桃，覆盆子，黑醋栗或草莓香味劑。兩種香味劑之組合可產生非常好的結果。於高劑量製劑時則需要強的香味劑，例如，焦糖巧克力香味劑，涼薄荷香味劑，奇異香味劑及類同之製藥上可接受的強香味劑。每一個香味劑可在最終組成物中以由 0.05% 至 1% (w/v) 之濃度存在。該強香味劑之組合為最佳使用者。香味劑較好在使用時不會在製劑之酸性狀況下造成任何改變或失去口感及顏色。

本發明之製劑可選擇地含有一抗脹氣劑，例如，二甲矽油， α -半乳糖苷酶等。

本發明化合物亦可配製成長效性製劑。此等長期作用配方可藉植入(例如皮下或肌肉內)或藉肌肉注射而給藥。因此，該化合物可例如與適當的聚合性或疏水性物質(例如)，成為一於可接受油中之乳濁液)或離子交換樹脂一起配製，或成一微溶性衍生物，例如成一微溶性鹽。

本發明化合物可配製成藉注射，便利的經靜脈，肌肉內或皮下注射之非經腸胃給藥，例如藉大丸注射或連續的經靜脈灌注。供注射用之配方可以單位劑量型式，例如於安瓿中或於複數劑量容器中，並添加防腐劑而呈現。該組成物可以為在油或水性載體中之懸浮液，溶液或乳劑型式，且可含有配製劑，例如，等張，懸浮，安定及／或分散劑。替代的；活性成份可以為粉末型式而與適當的載體，例如無菌之不含致熱源之水於使用前組合。

本發明之化合物亦可配製成經直腸用組成物，例如，

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明⁽²⁹⁾

栓劑或保留灌腸，例如含有如可可奶油或其他甘油酯之習用栓劑基質。

供鼻內給藥時，本發明化合物可例如以液態噴劑，以粉末或以滴劑型式使用。

通常可預期的是治療有效劑量係由約 0.001 毫克／公斤至約 2 毫克／公斤體重，宜為由約 0.02 毫克／公斤至約 0.5 毫克／公斤體重。治療之方法亦可包括將活性成份以每日 2 或 4 次攝取之規則給藥。

實驗部份

於下文所述之步驟中，係使用下列簡寫：“ACN”代表乙腈；“THF”代表四氫呋喃；“DCM”代表二氯甲烷；“DIPE”代表二異丙基醚；“EtOAc”代表醋酸乙酯；“NH₄OAc”代表醋酸銨；“HOAc”代表醋酸；“MIK”代表甲基異丁基酮。

某些化學品係使用化學式，例如，NaOH 為氫氧化鈉，Na₂CO₃ 為碳酸鈉，K₂CO₃ 為碳酸鉀，H₂ 為氫氣，MgSO₄ 為硫酸鎂，CuO · Cr₂O₃ 為鉻酸銅，N₂ 為氮氣，CH₂Cl₂ 為二氯甲烷，CH₃OH 為甲醇，NH₃ 為氨，HCl 為氯酸，NaH 為氫化鈉，CaCO₃ 為碳酸鈣，CO 為一氧化碳，且 KOH 為氫氧化鉀。

A. 中間體之製備

實例 A.1

- 將含 4-吡啶甲醇（1.84 莫耳）於 ACN（1000 毫升）之溶液加到一含苄基氯（2.2 莫耳）於 ACN（1000 毫升）

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明⁽³⁰⁾

之溶液中並將反應混合物迴流三小時，冷卻至室溫並蒸發。將殘質懸浮於二乙醚中，過濾並乾燥，得到 1-(苯基甲基)-4-(羥基甲基)-吡啶基氯化物 (411 克，97%)。

b. 將 1-(苯基甲基)-4-(羥基甲基)-吡啶基氯化物 (0.87 莫耳) 溶解於甲醇 (2200 毫升) 中並冷卻至 -20 °C。於氮氣壓中將氫硼化鈉 (1.75 莫耳) 逐份加入。將反應混合物攪拌 30 分鐘並將水 (200 毫升) 逐滴加入。將反應混合物部份地蒸發，加入水並將反應混合物用 DCM 萃取。將有機層分離，乾燥，過濾並蒸發。將殘質於矽膠上純化 (洗提液：DCM)，得到 155 克 1,2,3,6-四氫-1-(苯基甲基)-4-吡啶甲醇。

實例 A.2

a. 將含 1,2,3,6-四氫-1-(苯基甲基)-4-吡啶甲醇 (0.5 莫耳) 於 THF (1000 毫升) 之溶液冷卻到 -30°C 且於氮氣壓中逐滴加到一含硼烷於 THF (1M, 1000 毫升) 之溶液中，而將反應混合物維持於 -20°C 及 -30°C 溫度間。添加後，將反應混合物攪拌 4 小時，加溫至室溫並於室溫攪拌 18 小時。將反應混合物冷卻至 -10°C 並將水 (25 毫升) 逐滴加入。然後，於反應混合物維持於 -10°C 之溫度時將 NaOH (3M 於水，70 毫升) 及過氧化氫 (30% 於水之溶液，63.3 毫升) 逐滴加入。再次將 NaOH (50% 於水，140 毫升) 加入。將反應混合物於迴流中攪拌 4 小時。將反應混合物冷卻並過濾。將濾液蒸發。將產生

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明⁽³¹⁾

的沈澱溶解於水（500 毫升）中並用 K_2CO_3 飽和。將產物用 DCM 萃取。將產生的溶液於 $MgSO_4$ 上乾燥並蒸發。將殘質由 DIPE/CH₃CN 中結晶。於數次結晶後，得到（±）-反式-1-（苯基甲基）-3-羥基-4-六氫吡啶甲醇（產率：50.1%）。

- b. 將一含（±）-反式-1-（苯基甲基）-3-羥基-4-六氫吡啶甲醇（17.8 克，0.085 莫耳）（已敘明於 J.Med.Chem. 16, 第 156-159 頁（1973））於甲醇（250 毫升）之混合物於 50°C 時用於活性碳上之鉀（10%，2 克）作為催化劑而氫化。於吸收 H₂ 後（1 當量），將催化劑過濾出來並將濾液蒸發，得到 12 克（±）-反式-3-羥基-4-六氫吡啶甲醇（中間體 1-a）（未經純化即使用於下個反應過程中）。相關的順式-異構物已知於 J. Org. Chem., 34, 第 3674-3676 頁（1969）。
- c. 將含中間體（1-a）（10.086 莫耳）於 DCM（250 毫升）之混合物於室溫攪拌。將一含二第三丁基二碳酸酯（BOC-酐）（0.086 莫耳）於 DCM（50 毫升）之溶液逐滴加入並將產生的反應混合物於室溫攪拌。沈澱出一油。將甲醇（60 毫升）加入並將產生的反應溶液於室溫攪拌 60 分鐘。將溶劑蒸發。將殘質由 DIPE 中結晶出來。將沈澱物過濾出來並乾燥，得到 13.7 克（68.8%）1,1-二甲基乙基（反式）-3-羥基-4-（羥基甲基）-1-六氫吡啶羧酸酯（中間體 1-b）。
- d. 將中間體（1-b）（0.087 莫耳）溶解於氯仿（400 毫

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

五、發明說明⁽³²⁾

升) 及吡啶(7.51 毫升) 中。將溶液冷卻至 0°C。於 20 分鐘期間逐份加入 4-甲基-苯磺醯氯(0.091 莫耳)。將反應混合物攪拌並迴流 16 小時。再加入 4-甲基苯磺醯氯(1.7 克) 及吡啶(1.4 毫升) 且將產生的反應混合物攪拌並迴流 6 小時，然後冷卻，用醋酸(10% w/w 於水) 清洗，用食鹽水清洗，乾燥，過濾並將溶劑蒸發，得到 9 克(中間體 1-c)無色油。將中間體(1-c)(0.13 莫耳) 藉對掌性管柱色層分離法於動力軸壓縮管柱上用 Chiralcel AD(20 μm, 100Å, 碼 061347) 分離成其對映結構體(室溫，管柱直徑：11 公分；洗提液：己烷／乙醇 80/20；50 克產物於 5 升洗提液)。收集兩個餾份組並將其溶劑蒸發，得到 26.2 克第一洗提餾份(I)及 26 克第二洗提餾份(II)。將餾份(I)由 DIPE 中結晶出來，過濾出來並乾燥，得到 12.5 克(+)-1,1-二甲基乙基(反式)-3-羥基-4-[[(4-甲基苯基)磺醯基]氧基甲基]-1-六氫吡啶羧酸酯[中間體(1-c-I)]； $[\alpha]_D^{20} = +13.99^\circ$ ($C=27.87$ 毫克／5 毫升於 CH_3OH)。

將餾份(II)由 DIPE 中結晶出來，過濾出來並乾燥，得到 15 克(-)-1,1-二甲基乙基(反式)-3-羥基-4-[[(4-甲基苯基)磺醯基]氧基甲基]-1-六氫吡啶羧酸酯[中間體(I-c-II)]； $[\alpha]_D^{20} = 38.46^\circ$ ($c=25.35$ 毫克／5 毫升於 CH_3OH)。

- e. 將一含中間體(1-c)(0.023 莫耳) 及苄胺(0.084 莫耳) 於 THF(100 毫升) 之混合物於 125°C 攪拌 16 小時

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (33)

(壓熱器)。將反應混合物冷卻。將溶劑蒸發。將殘質於 DCM 及 K_2CO_3 水溶液間分佈。將有機層分離，乾燥，過濾並將溶劑蒸發，得到 15.4 克 1,1-二甲基乙基(反式)-3-羥基-4-[(苯基甲基) 胺基甲基]-1-六氫吡啶羥酸酯(中間體 1-d)。

f. 將一含中間體(1-d)(最大量 0.023 莫耳粗殘質)於甲醇(100 毫升)之混合物用披鉋木炭(10%，1 克)作為催化劑予以氫化。於 H_2 (1 當量)吸收後，將催化劑過濾出來並將濾液蒸發。將殘質於 DIPE+ACN 中固化，過濾出來並乾燥(真空， $40^\circ C$)，得到 4 克(76% 1,1-二甲基乙基(反式)-4-(胺基甲基)-3-羥基-1-六氫吡啶羧酸酯(中間體 1-e，熔點 $178^\circ C$)。

依類似方式，但由順式-3-羥基-4-六氫吡啶甲醇(敘述於 J. Org. Chem., 34, 第 3674-3676 頁(1969)開始，可製得 1,1-二甲基乙基(順式)-4-(胺基甲基)-3-羥基-1-六氫吡啶羧酸酯(中間體 1-f)。

實例 A.3

將一含 5-氯-2,3-二氫-7-苯並呋喃羧酸(0.14 莫耳)於氯仿(500 毫升)之溶液冷卻至 $< 10^\circ C$ 並加入三乙胺(0.14 莫耳)。然後，於 $< 10^\circ C$ 加入乙氧基碳醯氯(0.14 莫耳)。將混合物於 $< 10^\circ C$ 攪拌 45 分鐘，得到混合物(A)。將中間體(1-f)(0.14 莫耳)於氯仿(250 毫升)中攪拌，得到混合物(B)。於 $< 10^\circ C$ 時，將混合物(A)加到混合物(B)中。將反應混合物攪拌 30 分鐘，用 5% NaOH

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明⁽³⁴⁾

清洗，用水清洗，然後乾燥，過濾並將溶劑蒸發。將殘質由 ACN 中結晶出來，然後冷卻至 0 °C，且將產生的沈澱過濾出來並乾燥，得到 26 克（±）-1,1-二甲基乙基（順式）-4-〔〔（5-氯-2,3-二氫-7-苯並呋喃基）羧基〕氨基〕甲基]-3-羥基-1-六氫吡啶羧酸酯（中間體 2）。

實例 A.4

將一含中間體(2) (0.068 莫耳) 於含 HCl/2-丙醇 (80 毫升) 及 2-丙醇 (800 毫升) 之混合物的混合物攪拌並迴流 45 分鐘，然後冷卻並將溶劑蒸發。將殘質由一含 2-丙醇及水之混合物中結晶出來，然後冷卻至 0°C 並將沈澱過濾出來並乾燥，得到 16 克 (76%) (±) - (順式) -5-氯-2,3-二氫-N-〔(3-羥基-4-六氫吡啶基) 甲基〕-7-苯並呋喃-羧醯胺一氫氯化物（中間體 3-a，熔點：230°C）。

實例 A.5

將一含 4-〔〔(7-氯-2,3-二氫-1,4-苯並二噁星-5-基) 羧基〕氨基〕甲基]-3-甲氧基-1-六氫吡啶羧酸乙酯 (0.051 莫耳) 及氫氧化鉀 (0.5 莫耳) 於乙醇 (200 毫升) 之混合物攪拌並迴流 30 小時且然後冷卻。將溶劑蒸發。將殘質溶解於水中並將溶劑再次蒸發。將殘質分佈於 DCM 及水之間。將有機層分離，乾燥，並將溶劑蒸發。將殘質藉管柱色層分離法於矽膠上純化（洗提液： $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_3$ 93/7）。收集純餾份並將溶劑蒸發，得到 9 克 (順式) -7-氯-2,3-二氫-N-[(3-甲氧基-4-六氫吡啶基) 甲基]-1,4-苯並二噁星-5-羧醯胺（中間體 3-i）。將

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

紙

五、發明說明⁽³⁵⁾

部份中間體(3-i)溶解於2-丙醇中並轉化為乙二酸鹽(1:1)。將沈澱過濾出來並乾燥，得到1.2克(順式)-7-氯-2,3-二氫-N-[(3-甲氧基-4-六氫吡啶基)甲基]-1,4-苯並二噁星-5-羧醯胺乙二酸鹽(1:1)(中間體3-j；熔點：208°C)。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

實例 A.6

a. 將含4-(胺基乙基)-4-羥基-1-六氫吡啶羧酸乙酯(0.125莫耳)及氫氧化鉀(1.25莫耳)於2-丙醇(700毫升)之混合物攪拌並迴流6小時。將反應混合物冷卻並將溶劑蒸發。將殘質吸收至水中，然後用含少量甲醇之DCM萃取。將混合物用NaCl鹽析。將分離之有機層乾燥，過濾並將溶劑蒸發，得到11.2克中間體(4)。

b. 將一含中間體(4)(0.1莫耳)，2-(溴甲基)-1,3-二噁茂烷(0.1莫耳)及Na₂CO₃(0.2莫耳)於ACN(1000毫升)之混合物攪拌並迴流24小時。將反應混合物冷卻。將沈澱過濾出來，清洗並將濾液蒸發。將殘質經矽膠在玻璃濾器上純化(洗提液：CH₂Cl₂/ (CH₃OH/NH₃) 90/10)。收集純餾份並將溶劑蒸發，得到8.2克4-(胺基甲基)-1-(1,3-二噁茂烷-2-基甲基)-4-六氫吡啶醇(中間體5，熔點137°C)。

實例 A.7

a. 將一含中間體(1-d)(0.33莫耳)於含HCl於2-丙醇(500毫升)及2-丙醇(2500毫升)之混合物的混合物攪拌並迴流30鐘。將反應混合物冷卻，並將溶劑蒸發。

五、發明說明⁽³⁶⁾

將殘質吸收到 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}(\text{H}_2\text{O}/\text{NH}_3)$ 中。將有機層分離，乾燥，過濾並將溶劑蒸發。將殘質藉管柱色層分離法於矽膠上純化（洗提液： $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 90/10 及 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/(\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_3)$ 90/10）。收集純餾份並將溶劑蒸發，得到 49 克中間體（反式）-4-[[(苯基甲基)胺基]甲基]-3-六氫吡啶醇（中間體 6）。

b. 將一含 2-(2-溴乙基)-1,3-二噁茂烷（0.04 莫耳），中間體(6)（0.04 莫耳）及 Na_2CO_3 （10%，0.08 莫耳）於 MIK（400 毫升）之混合物攪拌並迴流 20 小時且然後冷卻。將溶劑蒸發。將殘質吸收至 DCM 及水中。將有機層分離，乾燥，過濾並將溶劑蒸發。將殘質藉管柱色層分離法於矽膠上予以純化（洗提液： $\text{CH}_2\text{Cl}_2/(\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_3)$ 96/4）。收集純餾份並將溶劑蒸發。加入甲苯並再次蒸發，得到 6 克（反式）-1-[2-(1,3-二噁茂烷-2-基)乙基]-4-[[(苯基甲基)胺基]甲基]-3-六氫吡啶醇（中間體 7）。

c. 將一含中間體(7)（0.019 莫耳）於甲醇（150 毫升）之混合物用披鈀木炭（10%，2 克）作為催化劑而氫化。於氫氣（1 當量）吸收後，將催化劑過濾出來並將濾液蒸發，得到 4 克（反式）-4-(胺基甲基)-1-[2-(1,3-二噁茂烷-2-基)乙基]-3-六氫吡啶醇（中間體 8）。

實例 A.8

a. 將一含甲醇（60 毫升）及硫酸（5.2 毫升）之混合物於室溫攪拌。加入 5-氯-2,3-二羥基苯甲酸（0.11 莫

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明⁽³⁷⁾

耳)。將反應混合物攪拌並迴流 20 小時，且然後倒至冰水中。將沈澱過濾出來，用水清洗，並乾燥，得到 18.48 克 5-氯-2,3-二羥基苯甲酸甲酯(中間體 9；熔點：102 °C)。

- b. 將一含中間體(9)(0.3 莫耳)，1,3-二溴丙烷(0.42 莫耳)及 K_2CO_3 (0.66 莫耳)於 2-丙酮(500 毫升)之混合物攪拌並迴流 20 小時，然後過濾出來並將濾液蒸發。將殘質藉管柱色層分離法於矽膠上(洗提液 DCM)予以純化。收集所要的餾份並將溶劑蒸發。加入甲苯並於旋轉蒸發器內共沸，得到 69 克 8-氯-3,4-二氫-2H-1,5-苯並二噁茂烷-6-羧酸甲酯(中間體 10)。
- c. 將一含中間體(10)(0.25 莫耳)及氫氧化鉀(1 莫耳)於水(650 毫升)之混合物攪拌並迴流 2 小時。將反應混合物冷卻，用 HCl 酸化且將產生的沈澱過濾出來，用水清洗，並乾燥，得到 48 克 8-氯-3,4-二氫-2H-1,5-苯並二噁茂烷-6-羧酸(中間體 11)。

實例 A.9

- a. 將中間體(11)(0.1 莫耳)，三乙胺(0.1 莫耳)及 DCM(500 毫升)於低於 10°C 之溫度攪拌。將氯甲酸乙酯(0.1 莫耳)於低於 10°C 之溫度時逐滴加入。將混合物於低於 10°C 之溫度攪拌 30 分鐘。於低於 10°C 之溫度時將一含 1,1-二甲基乙基(3S-反式)-4-(胺基甲基)-3-羥基-1-六氫吡啶羧酸酯(0.1 莫耳)於三乙胺(250 毫升)之溶液加入。將反應混合物於室溫攪拌一小時。將

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明⁽³⁸⁾

混合物濃縮至最初體積之一半。將濃縮物用水，用 H₂O/50% NaOH，及再次用水清洗。將有機層分離出來，乾燥，過濾並將溶劑蒸發，得到 44 克 (3S-反式)-4-[[(8-氯-3,4-二氫-2H-1,5-苯並二噁茂烷-6-基) 羰基] 胺基] 甲基]-3-羥基-1-六氫吡啶羧酸酯一水合物（中間體 12）（熔點：88°C，膠黏物）
 $[\alpha]_D^{20} = -0.97^\circ$ (c = 25.71 毫克 / 5 毫升於 CH₃OH)。

b. 將一含中間體(12) (0.095 莫耳) 於一含 HCl 於 2-丙醇 (100 毫升) 及 HCl (500 毫升) 之混合物的混合物攪拌及迴流一小時。將反應混合物冷卻。將溶劑蒸發。將殘質吸收至 DCM 中並用 NH₃/H₂O 清洗。將有機層分離，乾燥，過濾並將溶劑蒸發。將殘質於矽膠上一玻璃濾器上純化（洗提液：CH₂Cl₂/ (CH₃OH/NH₃) 90/10）。收集產物餾份並將溶劑蒸發。將此餾份之樣品 (2 克) 由含少量 ACN 之 DIPE 中結晶出來，過濾出來，清洗並乾燥，得到 1.8 克 (3S-反式)-8-氯-3,4-二氫-N-[(3-羥基-4-六氫吡啶基) 甲基]-2H-1,5-苯並二噁呼-6-羧醯胺（中間體 3-t）（熔點：114°C）
 $[\alpha]_D^{20} = -14.34^\circ$ (c = 24.41 毫克 / 5 毫升於 CH₃OH)。

實例 A.10

a. 在氮氣壓下進行反應。將氫化鋰 (95%) (0.036 莫耳) 懸浮於 THF (10 毫升) 中。將一含 2-羥基-2-甲基丙腈 (0.036 莫耳) 於 THF (10 毫升) 之溶液逐滴加入

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (39)

(放出氫氣)。將混合物於室溫攪拌 90 分鐘。將一含 7-氯雜-3-氮雜二環 [4.1.0] 庚烷-3-羧酸，乙酯 (0.03 莫耳) 於 THF (15 毫升) 之溶液攪拌 90 分鐘。將反應混合物冷卻至 -15°C。加入硫酸二乙酯 (0.039 莫耳) (放熱溫度上升至 25°C)。將反應混合物於室溫攪拌 1 小時，然後攪拌並迴流 6 小時，冷却並加入 1 滴水。將溶劑蒸發。將殘質於水及 DCM 之間分佈。將有機層分離，乾燥，過濾並將溶劑蒸發。將殘質藉管柱色層分離法於矽膠上予以純化 (洗提液： $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 由 100/0 至 99/1)。收集純餾份並將溶劑蒸發，得到 4.3 克 (反式) -4- 氯基-3-乙氧基-1-六氫吡啶羧酸乙酯 (中間體 13)。

- b. 將一含中間體(13) (0.19 莫耳) 於用 NH_3 飽和之甲醇 (500 毫升) 之混合物於 14°C 時用阮來鎳作為催化劑時氫化。於吸收氫氣 (2 當量) 後，將催化劑過濾出來並將濾液蒸發。將殘質藉管柱色層分離法於矽膠上予以純化 (洗提液： $\text{CH}_2\text{Cl}_2/(\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_3)$ 95/5)。收集所要的餾份並將溶劑蒸發，得到 12 克 (反式) -4- (胺基甲基) -3-乙氧基-1-六氫吡啶羧酸乙酯 (中間體 14)。
- c. 於溫度低於 10°C 時，將三乙胺 (0.01 莫耳) 加到含 7-氯-2,3-二氫-1,4-苯並二噁星-5-羧酸 (0.01 莫耳) 之氯仿 (40 毫升) 中。於低於 10°C 之溫度時將氯甲酸乙酯 (0.01 莫耳) 加入並將混合物於低於 10°C 之溫度時攪拌 30 分鐘。將混合物於低於 10°C 之溫度時，加到一含中間

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

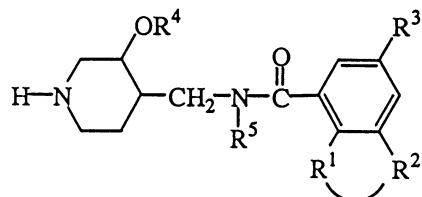
五、發明說明 (40)

體(14) (0.01 莫耳) 於氯仿 (20 毫升) 之溶液中。將反應混合物攪拌 30 分鐘然後用 5% HCl 溶液清洗，用水清洗，乾燥，過濾並將溶劑蒸發，得到 4 克 (反式) -乙基 4- [[(7-氯-2,3-二氫-1,4-苯並二噁星-5-基) 羥基] -胺基] 甲基] -3-乙氧基-1-六氫吡啶羧酸酯 (中間體 15)。

d. 將中間體 (15) 用實例 A.5，敘述之步驟轉化為中間體 (3-p)。

依此等方式及依類似之方式可製得下列：

表 I-1 :



| 中間體 號碼 | 實例號碼 | -R ¹ -R ² - | R ³ | -OR ⁴ | 物理數據 |
|-----------|------|--|----------------|-------------------|---|
| 3-a | A.4 | -O-(CH ₂) ₂ - | Cl | -OH | 順式; .HCl, 熔點230°C |
| 3-b | A.4 | -O-(CH ₂) ₃ - | Cl | -OH | 反式; .C ₂ H ₂ O ₄ , 熔點230°C |
| 3-c | A.4 | -O-(CH ₂) ₂ -O- | Cl | -OH | 反式; |
| 3-d | A.4 | -O-(CH ₂) ₂ -O- | Cl | -OH | 順式 |
| 3-e | A.4 | -O-(CH ₂) ₂ -O- | Cl | -OH | 順式; .C ₂ H ₂ O ₄ |
| 3-f | A.4 | -O-(CH ₂) ₃ -O- | Cl | -OH | 反式 |
| 3-g | A.4 | -O-(CH ₂) ₃ -O- | Cl | -OH | 反式, .C ₂ H ₂ O ₄ , 熔點196°C |
| 3-h | A.4 | -O-(CH ₂) ₄ -O- | Cl | -OH | 反式, .H ₂ O |
| 3-i | A.5 | -O-(CH ₂) ₂ -O- | Cl | -OCH ₃ | 順式 |
| 3-j | A.5 | -O-(CH ₂) ₂ -O- | Cl | -OCH ₃ | 順式; .C ₂ H ₂ O ₄ , 熔點208°C |
| 3-k | A.5 | -O-(CH ₂) ₃ -O- | Cl | -OCH ₃ | 順式 |
| 3-l | A.5 | -O-(CH ₂) ₃ -O- | Cl | -OCH ₃ | 順式; .C ₂ H ₂ O ₄ , 熔點201°C |

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (41)

| 中間體 號碼 | 實例號碼 | -R ¹ -R ² - | R ³ | -OR ⁴ | 物理數據 |
|-----------|------|--|----------------|---------------------------------|---|
| 3-m | A.4 | -O-(CH ₂) ₃ -O- | Cl | -OCH ₃ | 反式 |
| 3-n | A.4 | -O-(CH ₂) ₃ -O- | Cl | -OCH ₃ | 反式; C ₂ H ₂ O ₄ (2:1), 熔點 252°C |
| 3-o | A.4 | -O-(CH ₂) ₃ -O- | Cl | -OC ₂ H ₅ | 反式; 熔點 86°C |
| 3-p | A.10 | -O-(CH ₂) ₂ -O- | Cl | -OC ₂ H ₅ | 反式; 熔點 122°C |
| 3-q | A.10 | -O-CH ₂ -O- | Cl | -OC ₂ H ₅ | 反式; 熔點 106°C |
| 3-r | A.5 | -O-CH ₂ -O- | Cl | -OCH ₃ | 反式; C ₂ H ₂ O ₄ ; 熔點 172°C |
| 3-s | A.4 | -O-(CH ₂) ₂ - | Cl | -OH | 反式; HCl |
| 3-t | A.9 | -O-(CH ₂) ₃ -O- | Cl | -OH | (3S-反式); 熔點 114°C; [α] _D ²⁰ = -14.34° (c = 24.41 mg/5 ml in CH ₃ OH) |
| 3-w | A.9 | -O-(CH ₂) ₃ -O- | Cl | -OH | (3R-反式); [α] _D ²⁰ = +11.50° (c = 24.78 mg/5 ml in CH ₃ OH) |

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

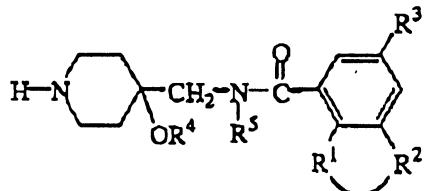
裝

訂

線

C₂H₂O₄ 為乙二酸鹽

表 I-1a :



| 中間體號碼 | 實例號碼 | -R ¹ -R ² - | R ³ | -OR ⁴ | 物理數據 |
|-------|------|--|----------------|------------------|---------------------------------|
| 3-u | A.4 | -O-(CH ₂) ₃ -O- | Cl | -OH | .HCl, 熔點 210°C |
| 3-v | A.5 | -O-(CH ₂) ₂ -O- | Cl | -OH | .HCl.H ₂ O, 熔點 150°C |

B. 最終化合物之製備

實例 B.1

五、發明說明 (42)

將一含 3-氯丙基甲基酯 (0.014 莫耳) , 中間體 (3-c) (0.01 莫耳) 及 Na_2CO_3 (0.02 莫耳) 於甲基異丁基酮 (100 毫升) 之混合物攪拌並迴流 20 小時且然後冷卻。將溶劑蒸發。將殘質於 DCM 及 H_2O 之間分佈。將有機層分離，乾燥，過濾，並將溶劑蒸發。將殘質藉管柱色層分離法於矽膠上予以純化 (洗提液： CH_2Cl_2 / ($\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_3$) 95/5)。收集純餾份並將溶劑蒸發。將殘質懸浮於 DIPE 中，過濾出來並乾燥，得到 0.8 克 (21%) (土) - (反式) -7-氯-2,3-二氫-N- [[3-羥基-1-(3-甲氧基-丙基)-4-六氫吡啶基] 甲基] -1,4-苯並二噁星-5-羧醯胺 (化合物 67, 熔點：±110°C)。

實例 B.2

將一含中間體 (3-c) (0.01 莫耳) 及丁醛 (0.014 莫耳) 於甲醇 (150 毫升) 之混合物用披鉑木炭 (5%, 1 克) 作為催化劑於噻吩 (4%, 2 毫升) 存在之下予以氫化。於吸收氫氣 (1 當量) 後，將催化劑過濾出來並將濾液蒸發。將殘質於 DCM 及 H_2O 之間分佈。將有機層分離，乾燥，過濾，並將溶劑蒸發。將殘質懸浮於 DIPE，過濾出來並乾燥，得到 1.4 克 (37%) (土) - (反式) -N- [(1-丁基-3-羥基-4-六氫吡啶基) 甲基] -7-氯-2,3-二氫-1,4-苯並二噁星-5-羧醯胺 (化合物 64, 熔點：112 °C)。

實例 B.3

將一含中間體 (3-c) (0.04 莫耳) 及丙烯腈 (0.05 莫

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明⁽⁴³⁾

耳) 於 2-丙醇 (80 毫升) 之混合物攪拌並迴流 2 小時。將反應混合物冷卻並將溶劑蒸發。將殘質藉管柱色層分離法於矽膠上予以純化 (洗提液: CH_2Cl_2 / ($\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_3$) 95/5)。將殘質懸浮於 DIPE 中，過濾出來並乾燥，得到 7.1 克 (±) - (反式) -7-氯-N- [(1-(2-氯基乙基)-3-羥基-4-六氫吡啶基) 甲基] -2,3-二氫-1,4-苯並二噁星-5-羧醯胺 (化合物 73)。

實例 B.4

將一含化合物(73) (0.019 莫耳) 於一含 $\text{NH}_3/\text{CH}_3\text{OH}$ (300 毫升) 之混合物的混合物用阮來鎳 (3 克) 作為催化劑予以氫化。於吸收氫氣 (2 當量) 後，將催化劑過濾出來並將濾液蒸發，得到 6 克 (±) - (反式) -N- [(1-(3-胺基丙基)-3-羥基-4-六氫吡啶基) 甲基]-7-氯-2,3-二氫-1,4-苯並二噁星-5-羧醯胺 (化合物 76)。

實例 B.5

將一含 2-氯-3-甲基-吡咁 (0.011 莫耳)，化合物(76) 及氧化鈣 (0.011 莫耳) 之混合物於 120°C 攪拌 6 小時，然後冷卻。將殘質溶解於少量 DCM 中。將產生的沈澱過濾出來並將濾液藉管柱色層分離法於矽膠上予以純化 (洗提液: CH_2Cl_2 / ($\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_3$) 95/5)。收集純餾份並將溶劑蒸發。將殘質由 ACN 中結晶出來，過濾出來並乾燥，得到 0.6 克 (16%) (±) - (反式) -7-氯-2,3-二氫-N-[(3-羥基-1-[(3-甲基-2-吡咁基) 胺基] 丙基]-4-六氫吡啶基) 甲基] -1,4-苯並二噁星-5-羧醯胺 (化合物 84，熔點：±185

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

表

訂

五、發明說明 (44)

°C)。

實例 B.6

將一含化合物(70)(0.007 莫耳)及 HCl (8 毫升)於 THF (80 毫升)之混合物攪拌並迴流一小時，冷卻，倒至 NH₃/H₂O 中並將此混合物用 DCM 萃取。將有機層移出，乾燥，並將溶劑蒸發。將殘質藉管柱色層分離法於矽膠上予以純化 (洗提液：CH₂Cl₂/ (CH₃OH/NH₃) 95/5)。收集所要的餾份並將溶劑蒸發。將殘質於含一滴 ACN 之 DIPE 中固化，冷卻至 0°C，過濾出來並乾燥，得到 1.7 克 (60%) (土) - (反式) -7-氯-2,3-二氫-N- [[3-羥基-1-(4-酮基戊基)-4-六氫吡啶基] 甲基] -1,4-苯並二噁星-5-羧醯胺 (化合物 65)。

實例 B.7

將一含化合物(75) (0.012 莫耳) 及 4-羥基-2-甲基硫基嘧啶(0.017 莫耳)於二甲基乙醯胺 (DMA) (6 毫升)之混合物於 130°C 攪拌 3 小時，然後冷卻並於 CH₂Cl₂/H₂O 之間分佈。將有機層分離，乾燥，過濾並將溶劑蒸發。將殘質藉管柱色層分離法於矽膠上予以純化 (洗提液：CH₂Cl₂/CH₃OH 90/10)。收集純餾份並將溶劑蒸發。將殘質懸浮於 DIPE 中，過濾出來並乾燥。將此餾份於沸騰之 DIPE 中攪拌，過濾出來並乾燥，得到 0.58 克 (10%) (反式) -7-氯-2,3-二氫-N- [[3-羥基-1- [2-[(4-羥基-2-嘧啶基)胺基]-乙基]-4-六氫吡啶基] 甲基] -1,4-苯並二噁星-5-羧醯胺一水合物 (化合物 85)。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明⁽⁴⁵⁾

實例 B.8

將一含化合物(23) (0.0084 莫耳) , 2-氯-4-甲氧基嘧啶 (0.0106 莫耳) 及 K_2CO_3 (0.017 莫耳) 於 1-丁醇 (25 毫升) 之混合物攪拌並迴流 14 小時。將反應混合物冷卻。加入水 (100 毫升)。將此混合物用 DCM (3×80 毫升) 萃取。將分離之有機層乾燥，過濾並將溶劑蒸發。將殘質藉短管柱色層分離法於矽膠上予以純化 (洗提液： $CH_2Cl_2/(CH_3OH/NH_3)$ 由 97/3 至 95/5)。收集純餾份並將溶劑蒸發，得到 3.60 克 (90%) 化合物(25)。

實例 B.9

將一含化合物(25) (0.0075 莫耳) 及 HCl (36%) (0.075 莫耳) 於水 (35 毫升) 之混合物攪拌並迴流 4 小時。將反應混合物冷卻。加入 DCM (35 毫升)。逐滴加入 NH_3 水溶液直到 $pH > 9$ 。生成沈澱。將溶劑傾析出來。將沈澱溶解於甲醇中，在一玻璃濾器上過濾並濃縮。將殘質由 CH_3OH/CH_3CN 中結晶，過濾出來，乾燥，由 CH_3CN/CH_3OH 中再結晶出來，過濾出來並乾燥，得到 1.63 克化合物(26) (熔點：> 160°C)。

實例 B.10

一含 7-氯-2,3-二氫-1,4-苯並二噁星-5-羧酸 (0.009 莫耳) 及三乙胺 (0.009 莫耳) 於 DCM (50 毫升) 之混合物於 5°C 攪拌。於 5°C 逐滴加入氯甲酸乙酯 (0.009 莫耳)。將混合物於 5°C 攪拌 30 分鐘。於 5°C 將一含中間體(5) (0.009 莫耳) 於 DCM (20 毫升) 之溶液加入。將反應混合物於室溫攪拌 1 小時。將反應混合物用水，用 5%

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明⁽⁴⁶⁾

NaOH 水溶液及再次用水清洗。將分離之有機層乾燥，過濾並將溶劑蒸發。將殘質藉管柱色層分離法於矽膠上予以純化（洗提液： $\text{CH}_2\text{Cl}_2 / (\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_3) 96/4$ ）。收集所要的餾份並將溶劑蒸發。將殘質由 DIPE + ACN 中結晶出來，過濾出來，清洗並乾燥，得到 1.84 克化合物(102)（熔點：137°C）。

實例 B.11

將環氧乙烷（氣體）以氣泡方式通過一含中間體 (3-f) (0.01 莫耳) 於甲醇 (100 毫升) 之混合物 1 小時。將溶劑蒸發。將殘質藉管柱色層分離法於矽膠上予以純化（洗提液： $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH} 92/8$ ）。收集純餾份並將溶劑蒸發。將殘質於含一滴 ACN 及一滴水之 DIPE 中固化。將沈澱過濾出來並於 40°C 乾燥，得到 1.3 克化合物(147)（熔點：108°C）。

實例 B.12

將一含化合物 (155) (0.03 莫耳)，THF (150 毫升)，水 (150 毫升) 及 Amberlite IRA-400 (OH^-) (60 克) 之混合物於室溫攪拌 22 小時。將溶劑藉過濾法移除。將殘質用水，THF，再次用水清洗，然後於 HCl (1N, 75 毫升) 中攪拌 30 分鐘 (3x；每次將 Amberlite 過濾出來)。將溶劑傾析出來。將殘質由 ACN 中結晶出來，過濾出來，清洗並乾燥，得到 3.25 克化合物(156)（熔點：142°C）。

實例 B.13

將化合物(158) (0.0088 莫耳)，三乙胺 (0.01 莫耳) 及氯仿 (100 毫升) 於低於 10°C 之溫度時攪拌。於低於 10 °C 之溫度時逐滴加入一含乙氧基碳醯氯 (0.009 莫耳) 於

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

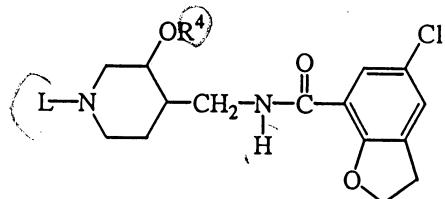
線

五、發明說明 (47)

氯仿 (10 毫升) 之溶液。將反應混合物於室溫攪拌 1 小時。將混合物用水清洗。將有機層分離，乾燥，過濾並將溶劑蒸發。將殘質於矽膠上於一玻璃濾器上純化 (洗提液： $\text{CH}_2\text{Cl}_2/(\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_3)$ 95/5)。收集產物餾份並將溶劑蒸發。將殘質由含少量水之 DIPE+ACN 中結晶出來，過濾出來，清洗並乾燥，得到 2.73 克化合物 (159) (熔點：於 70°C 黏稠)

表 F-1 至 F-50 中所列出之化合物係依據上述實例之一製備。下列簡寫係使用於下表中： $\text{C}_2\text{H}_2\text{O}_4$ 為乙二酸鹽， $(E)\text{-C}_4\text{H}_4\text{O}_4$ 為(E)-2-丁烯二酸鹽，且 $(Z)\text{-C}_4\text{H}_4\text{O}_4$ 為(Z)-2-丁烯二酸鹽。

表 F-1



| 化合物 號碼 | 實例 號碼 | -L | OR ⁴ | 物理數據 |
|-----------|----------|---------------------------------------|-----------------|--|
| 1 | B.2 | $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_3-$ | OH | 順式；熔點100°C |
| 2 | B.2 | $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_3-$ | OH | 反式，熔點101-103°C |
| 3 | B.1 | $\text{CH}_3\text{O}(\text{CH}_2)_3-$ | OH | 順式；熔點94°C |
| 4 | B.1 | $\text{CH}_3\text{O}(\text{CH}_2)_3-$ | OH | 反式，熔點117°C |
| 5 | B.6 | $\text{CH}_3\text{-CO-(CH}_2)_3-$ | OH | 反式；熔點104-106°C |
| 6 | B.1 | $\text{HO-(CH}_2)_3-$ | OH | 反式 |
| 7 | B.1 | | OH | 反式 |
| 8 | B.1 | | OH | 反式； H_2O (1:1)；熔點88-92°C |
| 9 | B.1 | | OH | 反式；熔點>70°C； H_2O (1:1) |

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (48)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

| 化合物號碼 | 實例號碼 | -L | OR ⁴ | 物理數據 |
|-------|------|--|-----------------|--|
| 10 | B.1 | NC-(CH ₂) ₃ - | OH | 反式；熔點172°C |
| 11 | B.2 | C ₆ H ₅ -CH ₂ - | OH | 順式；熔點110°C |
| 12 | B.2 | C ₆ H ₅ -CH ₂ - | OH | 反式；熔點149°C |
| 13 | B.1 | 4-F-C ₆ H ₅ -O-(CH ₂) ₃ - | OH | 順式 |
| 14 | B.1 | 4-F-C ₆ H ₅ -O-(CH ₂) ₃ - | OH | 反式；熔點137°C |
| 15 | B.1 | C ₆ H ₅ -CO-CH ₂ - | OH | 反式 |
| 16 | B.1 | | OH | 反式；熔點168-170°C |
| 17 | B.1 | CH ₃ -SO ₂ -NH-(CH ₂) ₂ - | OH | 反式；熔點147°C |
| 18 | B.1 | NC-CH ₂ - | OH | 反式 |
| 19 | B.4 | NH ₂ -(CH ₂) ₂ - | OH | 反式 |
| 20 | B.8 | | OH | 反式 |
| 21 | B.9 | | OH | 反式；.H ₂ O (1:1) |
| 22 | B.3 | NC-(CH ₂) ₂ - | OH | 反式；熔點158°C |
| 23 | B.4 | NH ₂ -(CH ₂) ₃ - | OH | 反式 |
| 24 | B.8 | | OH | 反式 |
| 25 | B.8 | | OH | 反式 |
| 26 | B.9 | | OH | 反式；.HCl (1:1); .H ₂ O (1:1); 熔點 > 160°C |
| 27 | B.5 | | OH | 反式； .C ₂ H ₂ O ₄ (1:1) .2-丙醇酸鹽 (1:1) |

五、發明說明 (49)

| 化合物號碼 | 實例號碼 | -L | OR ⁴ | 物理數據 |
|-------|------|---|-----------------|---------------------------------------|
| 28 | B.1 | | OH | 反式; .H ₂ O(1:2); 熔點 75°C ✓ |
| 29 | B.1 | HO-(CH ₂) ₂ -O-(CH ₂) ₂ - | OH | 反式; 熔點 122°C |
| 30 | B.10 | | OH | 反式; 熔點 126°C |
| 31 | B.1 | CH ₃ O-CO-(CH ₂) ₃ - | OH | 反式; 熔點 98°C |
| 32 | B.6 | HO-CO-(CH ₂) ₃ - | OH | 反式; .HCl (1:1); 熔點 228°C |
| 33 | B.1 | CH ₃ -O-CO-(CH ₂) ₂ - | OH | 反式; .H ₂ O (1:1) |
| 34 | B.1 | CH ₃ -O-CO-(CH ₂) ₄ - | OH | 反式; .HBr(1:1) 熔點 211°C |

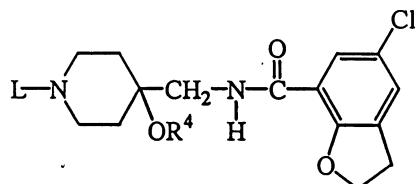
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

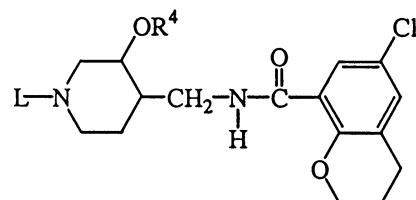
線

表 F-1a



| 化合物號碼 | 實例號碼 | -L | OR ⁴ | 物理數據 |
|-------|------|----|-----------------|----------|
| 35 | B.10 | | OH | 熔點 138°C |

表 F-2



| 化合物號碼 | 實例號碼 | -L | OR ⁴ | 物理數據 |
|-------|------|---|-----------------|---|
| 36 | B.2 | CH ₃ (CH ₂) ₃ - | OH | 反式; 熔點 80°C |
| 37 | B.1 | CH ₃ O(CH ₂) ₃ - | OH | 反式; 熔點 114°C |
| 38 | B.6 | CH ₃ -CO-(CH ₂) ₃ - | OH | 反式; .C ₂ H ₂ O ₄ (1:1); 熔點 200°C |
| 39 | B.1 | HO-(CH ₂) ₃ - | OH | 反式 |
| 40 | B.1 | NC-(CH ₂) ₃ - | OH | 反式; 熔點 120°C |

五、發明說明 (50)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

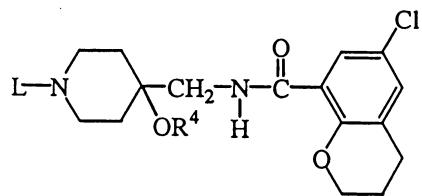
訂

線

| 化合物號碼 | 實例號碼 | -L | OR ⁴ | 物理數據 |
|-------|------|---|-----------------|--|
| 41 | B.2 | C ₆ H ₅ -CH ₂ - | OH | 反式；熔點144°C |
| 42 | B.1 | C ₆ H ₅ -CO-CH ₂ - | OH | 反式；.C ₂ H ₂ O ₄ (1:1)；熔點190°C |
| 43 | B.1 | 4-F-C ₆ H ₅ -O-(CH ₂) ₃ - | OH | 反式；熔點110°C |
| 44 | B.1 | | OH | 反式 |
| 45 | B.1 | | OH | 反式；.C ₂ H ₂ O ₄ (1:1)；熔點148°C |
| 46 | B.1 | | OH | 反式 |
| 47 | B.1 | CH ₃ -SO ₂ -NH-(CH ₂) ₂ - | OH | 反式；.C ₂ H ₂ O ₄ (1:1) |
| 48 | B.1 | | OH | 反式；.C ₂ H ₂ O ₄ (1:1)；熔點138°C |
| 49 | B.1 | | OH | 反式 |
| 50 | B.1 | | OH | 反式；.H ₂ O(1:1)；熔點92°C |
| 51 | B.10 | | OH | 反式；熔點114°C |
| 52 | B.10 | HO-(CH ₂) ₂ -O-(CH ₂) ₂ - | OH | 反式；.C ₂ H ₂ O ₄ (1:1)；熔點158°C |
| 53 | B.1 | CH ₃ -O-CO-(CH ₂) ₃ - | OH | 反式；熔點80°C |
| 54 | B.6 | HO-CO-(CH ₂) ₃ - | OH | 反式；.HCl (1:1), 熔點260°C |
| 55 | B.1 | CH ₃ -O-CO-(CH ₂) ₄ - | OH | 反式；熔點82°C |
| 56 | B.11 | HO-(CH ₂) ₂ - | OH | 反式；.HCl (1:1), 熔點228°C |
| 57 | B.1 | CH ₃ -O-CO-(CH ₂) ₂ - | OH | 反式；熔點160°C |
| 58 | B.6 | HO-CO-(CH ₂) ₄ - | OH | 反式；.HCl(1:1).H ₂ O (1:1)；熔點188°C |
| 59 | B.3 | NC-(CH ₂) ₂ - | OH | 反式；熔點160°C |
| 60 | B.6 | HO-CO-(CH ₂) ₂ - | OH | 反式；.HCl (1:1); 熔點236°C |
| 61 | B.1 | HO-(CH ₂) ₄ - | OH | 反式；熔點116°C |

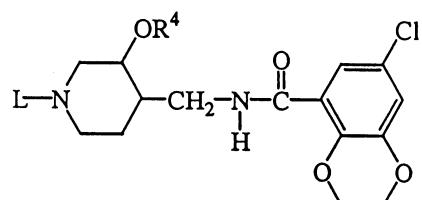
五、發明說明⁽⁵¹⁾

表 F-2a



| 化合物號碼 | 實例號碼 | -L | OR ⁴ | 物理數據 |
|-------|------|----|-----------------|----------|
| 62 | B.10 | | OH | 熔點 114°C |

表 F-3



| 化合物號碼 | 實例號碼 | -L | OR ⁴ | 物理數據 |
|-------|------|---|-----------------|---|
| 63 | B.2 | CH ₃ (CH ₂) ₃ - | OH | 順式; .C ₂ H ₂ O ₄ (1:1); 熔點 162°C |
| 64 | B.2 | CH ₃ (CH ₂) ₃ - | OH | 反式 |
| 65 | B.6 | CH ₃ -CO-(CH ₂) ₃ - | OH | 反式 |
| 66 | B.1 | CH ₃ O(CH ₂) ₃ - | OH | 順式; .C ₂ H ₂ O ₄ (1:1); 熔點 160°C |
| 67 | B.1 | CH ₃ O(CH ₂) ₃ - | OH | 反式; 熔點 110°C |
| 68 | B.1 | HO-(CH ₂) ₃ - | OH | 反式; 熔點 120°C |
| 69 | B.1 | | OH | 反式; 熔點 80°C |
| 70 | B.1 | | OH | 反式 |
| 71 | B.1 | | OH | 反式; 熔點 80°C |
| 72 | B.1 | NC-CH ₂ - | OH | 反式 |
| 73 | B.3 | NC-(CH ₂) ₂ - | OH | 反式 |
| 74 | B.1 | NC-(CH ₂) ₃ - | OH | 反式; .C ₂ H ₂ O ₄ (1:1); 熔點 198°C |
| 75 | B.4 | H ₂ N-(CH ₂) ₂ - | OH | 反式 |

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (⁵²)

| 化合物號碼 | 實例號碼 | -L | OR ⁴ | 物理數據 |
|-------|------|---|------------------|--|
| 76 | B.4 | H ₂ N-(CH ₂) ₃ - | OH | 反式 |
| 77 | B.2 | C ₆ H ₅ -CH ₂ - | OH | 反式; 熔點176°C |
| 78 | B.1 | C ₆ H ₅ -CO-CH ₂ - | OH | 反式; .C ₂ H ₂ O ₄ (2:3); 熔點160°C |
| 79 | B.1 | 4F-C ₆ H ₄ -O-(CH ₂) ₃ - | OH | 反式; .H ₂ O (1:1); 熔點118°C |
| 80 | B.1 | 4F-C ₆ H ₄ -O-(CH ₂) ₃ - | OH | 順式; .C ₂ H ₂ O ₄ (1:1) |
| 81 | B.1 | | OH | 順式; .C ₂ H ₂ O ₄ (1:2); 熔點130°C |
| 82 | B.1 | | OH | 反式; .H ₂ O (1:1); 熔點110°C |
| 83 | B.5 | | OH | 反式; 熔點152°C |
| 84 | B.5 | | OH | 反式 |
| 85 | B.7 | | OH | 反式; .H ₂ O (1:1) |
| 86 | B.2 | CH ₃ (CH ₂) ₃ - | OCH ₃ | 順式; .C ₂ H ₂ O ₄ (2:3); 熔點130°C |
| 87 | B.1 | CH ₃ O(CH ₂) ₃ - | OCH ₃ | 順式; .C ₂ H ₂ O ₄ (1:1); 熔點170°C |
| 88 | B.1 | 4F-C ₆ H ₄ -O-(CH ₂) ₃ - | OCH ₃ | 順式; .C ₂ H ₂ O ₄ (1:1); 熔點170°C |
| 89 | B.2 | C ₆ H ₅ -CH ₂ - | OCH ₃ | 順式; 熔點155°C |
| 90 | B.1 | | OH | 反式; .H ₂ O (1:1); 熔點105°C |
| 91 | B.10 | | OH | 反式; .H ₂ O (1:1); 熔點94°C |
| 92 | B.10 | HO-(CH ₂) ₂ -O-(CH ₂) ₂ - | OH | 反式; .HCl (1:1); 熔點172 - 174°C |
| 93 | B.1 | CH ₃ -O-CO-(CH ₂) ₃ - | OH | 反式; 熔點105°C |
| 94 | B.6 | HO-CO-(CH ₂) ₃ - | OH | 反式; .HCl (1:1); 熔點>100°C |
| 95 | B.1 | CH ₃ -O-CO-(CH ₂) ₄ - | OH | 反式; .H ₂ O (1:1); 熔點<60°C |
| 96 | B.1 | CH ₃ -O-CO-(CH ₂) ₂ - | OH | 反式; 熔點<80°C |

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

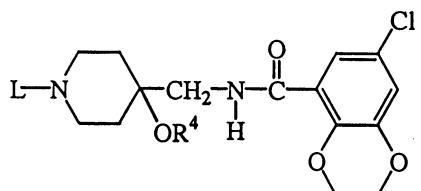
訂

線

五、發明說明 (53)

| 化合物號碼 | 實例號碼 | -L | OR ⁴ | 物理數據 |
|-------|------|--|-----------------|---|
| 97 | B.4 | NH ₂ -(CH ₂) ₃ - | OH | 反式;.C ₂ H ₂ O ₄ (1:1).C ₃ H ₈ O(1:1); 熔點 88°C |
| 98 | B.6 | HO-CO-(CH ₂) ₄ - | OH | 反式;.HCl(1:1).H ₂ O(1:1); 熔點 >125°C |
| 99 | B.6 | HO-CO-(CH ₂) ₂ - | OH | 反式;.HCl(1:1);熔點>210 |

表 F-3a



| 化合物號碼 | 實例號碼 | -L | OR ⁴ | 物理數據 |
|-------|------|---|-----------------|---|
| 100 | B.2 | CH ₃ (CH ₂) ₃ - | OH | .HCl(1:1).H ₂ O(1:1) |
| 101 | B.1 | CH ₃ O(CH ₂) ₃ - | OH | .C ₂ H ₂ O ₄ (1:1);熔點186°C |
| 102 | B.10 | | OH | 熔點 137°C |
| 103 | B.1 | CH ₃ -SO ₂ -(CH ₂) ₃ - | OH | .H ₂ O(1:1);熔點80°C |
| 104 | B.1 | | OH | 熔點 100°C |
| 105 | B.1 | | OH | 熔點 144°C |
| 106 | B.6 | CH ₃ -CO-(CH ₂) ₃ - | OH | .H ₂ O(1:1) |
| 107 | B.1 | HO-(CH ₂) ₂ -O-(CH ₂) ₂ | OH | .(Z)-C ₄ H ₄ O ₄ ;熔點162°C |
| 108 | B.1 | | OH | .C ₂ H ₂ O ₄ (1:1) |
| 109 | B.1 | | OH | .H ₂ O(1:1);熔點130°C |
| 110 | B.1 | | OH | .C ₂ H ₂ O ₄ (1:1);熔點166°C |
| 111 | B.1 | | OH | .C ₂ H ₂ O ₄ (1:1) |

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (54)

| 化合物號碼 | 實例號碼 | -L | OR ⁴ | 物理數據 |
|-------|------|--|-----------------|--|
| 112 | B.1 | NC-CH ₂ - | OH | - |
| 113 | B.4 | H ₂ N-(CH ₂) ₂ - | OH | - |
| 114 | B.7 | | OH | 熔點 220°C |
| 115 | B.5 | | OH | 熔點 174°C |
| 116 | B.1 | | OH | .C ₂ H ₂ O ₄ (2:3); 熔點166°C |
| 117 | B.1 | | OH | .H ₂ O (1:1); 熔點112°C |
| 118 | B.10 | | OH | .C ₂ H ₂ O ₄ (1:1); 熔點196°C |

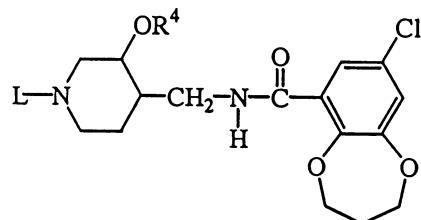
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

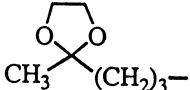
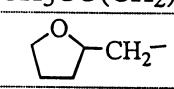
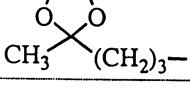
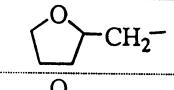
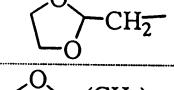
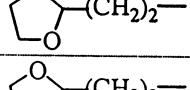
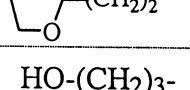
線

表 F-4



| 化合物號碼 | 實例號碼 | -L | OR ⁴ | 物理數據 |
|-------|------|---|-----------------|--|
| 119 | B.2 | CH ₃ (CH ₂) ₃ - | OH | 反式; 熔點92°C |
| 120 | B.2 | CH ₃ O(CH ₂) ₃ - | OH | 反式; 熔點84°C |
| 121 | B.6 | CH ₃ CO(CH ₂) ₃ - | OH | 反式; .H ₂ O (1:1) |
| 122 | B.1 | | OH | 反式 |
| 123 | B.1 | | OH | 反式; 熔點95°C |
| 124 | B.1 | | OH | 反式 |
| 125 | B.1 | | OH | 反式; .C ₂ H ₂ O ₄ (1:1); 熔點176°C |

五、發明說明 (55)

| 化合物號碼 | 實例號碼 | -L | OR ⁴ | 物理數據 |
|-------|------|---|------------------|--|
| 126 | B.1 | NC-(CH ₂) ₃ - | OH | 反式 |
| 127 | B.2 | C ₆ H ₅ -CH ₂ - | OH | 反式; 熔點140°C |
| 128 | B.1 | HO-(CH ₂) ₂ O(CH ₂) ₂ - | OH | 反式; 熔點106-107°C |
| 129 | B.1 | CH ₃ O(CH ₂) ₃ - | OCH ₃ | 順式; .C ₂ H ₂ O ₄ (1:1); 熔點 172-173°C |
| 130 | B.2 | CH ₃ (CH ₂) ₃ - | OCH ₃ | 順式; .C ₂ H ₂ O ₄ (2:3) |
| 131 | B.2 | CH ₃ (CH ₂) ₃ - | OCH ₃ | 反式; .C ₂ H ₂ O ₄ (1:1); 熔點170°C |
| 132 | B.2 | C ₆ H ₅ -CH ₂ - | OCH ₃ | 反式; 熔點90°C |
| 133 | B.2 | C ₆ H ₅ -CH ₂ - | OCH ₃ | 順式; .C ₂ H ₂ O ₄ (1:1) |
| 134 | B.1 |  | OCH ₃ | 順式; .C ₂ H ₂ O ₄ (1:1) |
| 135 | B.6 | CH ₃ CO(CH ₂) ₃ - | OCH ₃ | 順式; .C ₂ H ₂ O ₄ (1:1) |
| 136 | B.1 |  | OCH ₃ | 反式; .C ₂ H ₂ O ₄ (1:1) |
| 137 | B.1 |  | OCH ₃ | 反式; .C ₂ H ₂ O ₄ (1:1) |
| 138 | B.1 | CH ₃ O(CH ₂) ₃ - | OCH ₃ | 反式; .C ₂ H ₂ O ₄ (1:1) |
| 139 | B.6 | CH ₃ CO(CH ₂) ₃ - | OCH ₃ | 反式; .C ₂ H ₂ O ₄ (1:1); 熔點160°C |
| 140 | B.1 |  | OCH ₃ | 順式; .C ₂ H ₂ O ₄ (1:1); 熔點>60°C |
| 141 | B.1 |  | OH | 反式; .H ₂ O(1:1); 熔點80°C |
| 142 | B.10 |  | OH | 反式; .H ₂ O(1:1) |
| 143 | B.10 |  | OH | 反式 |
| 144 | B.10 | HO-(CH ₂) ₃ - | OH | 反式 |
| 145 | B.1 | CH ₃ -O-CO-(CH ₂) ₃ - | OH | 反式 |
| 146 | B.6 | HO-CO-(CH ₂) ₃ - | OH | 反式; .HCl (1:1); 熔點>170°C |
| 147 | B.11 | HO-(CH ₂) ₂ - | OH | 反式; 熔點108°C |
| 148 | B.1 | NC-CH ₂ - | OH | 反式 |
| 149 | B.4 | H ₂ N-(CH ₂) ₂ - | OH | 反式; 熔點148°C |
| 150 | B.1 | CH ₃ -O-CO-(CH ₂) ₂ - | OH | 反式; .H ₂ O(1:1); 熔點80°C |
| 151 | B.6 | HO-CO-(CH ₂) ₂ - | OH | 反式; .HCl(1:1); 熔點226°C |
| 152 | B.1 | CH ₃ -O-CO-(CH ₂) ₄ - | OH | 反式; .H ₂ O(1:1); 熔點80-82°C |

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

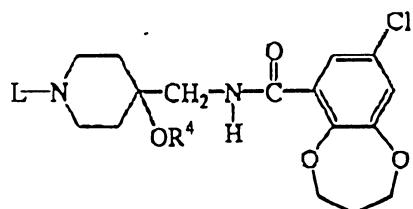
訂

線

五、發明說明⁽⁵⁶⁾

| 化合物號碼 | 實例號碼 | -L | OR ⁴ | 物理數據 |
|-------|------|--|-----------------|---|
| 153 | B.1 | C ₂ H ₅ -O-CO-NH-(CH ₂) ₂ - | OH | 反式; .H ₂ O(1:1) |
| 154 | B.1 | CH ₃ -O-CO-(CH ₂) ₃ - | OH | (3S-反式); .(E)-C ₄ H ₄ O ₄ (1:1); 熔點 145°C; [α] _D ²⁰ = -9.76° (c = 25.10 mg/5 ml in CH ₃ OH) |
| 155 | B.1 | CH ₃ -O-CO-(CH ₂) ₃ - | OH | (3S-反式) |
| 156 | B.12 | HO-CO-(CH ₂) ₃ - | OH | (3S-反式); .HCl.H ₂ O; mp. 145°C; [α] _D ²⁰ = -12.64° (c = 24.93 mg/5 ml in CH ₃ OH) |
| 157 | B.3 | NC-(CH ₂) ₂ - | OH | 反式 |
| 158 | B.4 | H ₂ N-(CH ₂) ₃ - | OH | 反式 |
| 159 | B.13 | C ₂ H ₅ -O-CO-NH-(CH ₂) ₃ - | OH | 反式; H ₂ O (1:1); 熔點 70°C |
| 160 | B.1 | HO-(CH ₂) ₄ - | OH | 反式; 熔點 113°C |
| 161 | B.4 | H ₂ N-(CH ₂) ₄ - | OH | 反式; H ₂ O (1:1); 熔點 80-85°C |
| 162 | B.6 | HO-CO-(CH ₂) ₄ - | OH | 反式; HCl (1:1); 熔點 190°C |
| 163 | B.13 | C ₂ H ₅ -O-CO-NH-(CH ₂) ₄ - | OH | 反式; C ₂ H ₂ O ₄ (1:1); 熔點 132 - 136°C |
| 164 | B.1 | CH ₃ -O-CO-(CH ₂) ₃ - | OH | (3R-反式); .(E)-C ₄ H ₄ O ₄ (1:1); 熔點 146°C; [α] _D ²⁰ = +9.56° (c = 25.10 mg/5 ml in CH ₃ OH) |
| 165 | B.12 | HO-CO-(CH ₂) ₃ - | OH | (3R-反式); .HCl (1:1); 熔點 >125°C; [α] _D ²⁰ = +12.61° (c = 25.37 mg/5 ml in CH ₃ OH) |

表 F-4a



| 化合物號碼 | 實例號碼 | -L | OR ⁴ | 物理數據 |
|-------|------|---|-----------------|---|
| 166 | B.1 | | OH | .C ₂ H ₂ O ₄ (1:1); 熔點 186°C |
| 167 | B.1 | NC-(CH ₂) ₃ - | OH | .C ₂ H ₂ O ₄ (1:1); 熔點 134-138°C |
| 168 | B.1 | CH ₃ -O-(CH ₂) ₃ - | OH | .C ₂ H ₂ O ₄ (1:1); 熔點 148°C |
| 169 | B.1 | CH ₃ -SO ₂ -(CH ₂) ₃ - | OH | .H ₂ O (1:1); 熔點 76-80°C |

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

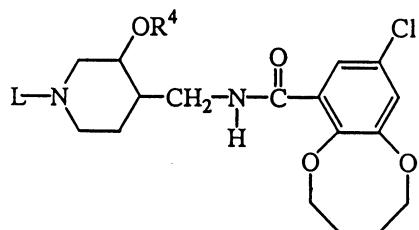
訂

線

五、發明說明 (57)

| 化合物 號碼 | 實例 號碼 | -L | OR ⁴ | 物理數據 |
|-----------|----------|---|-----------------|--|
| 170 | B.1 | | OH | .C ₂ H ₂ O ₄ (1:1) |
| 171 | B.2 | CH ₃ -(CH ₂) ₃ - | OH | .C ₂ H ₂ O ₄ (1:1); 熔點156°C |
| 172 | B.1 | | OH | .C ₂ H ₂ O ₄ (1:1); 熔點148°C |
| 173 | B.1 | | OH | .C ₂ H ₂ O ₄ (1:1) .H ₂ O (1:1); 熔點154°C |
| 174 | B.1 | | OH | 熔點 148°C |
| 175 | B.1 | ↔ NC-CH ₂ - | OH | - |
| 176 | B.4 | H ₂ N-(CH ₂) ₂ - | OH | - |
| 177 | B.7 | | OH | 熔點 196°C |
| 178 | B.1 | | OH | 熔點 82°C |
| 179 | B.1 | | OH | - |
| 180 | B.6 | CH ₃ CO(CH ₂) ₃ - | OH | .H ₂ O (1:1); 熔點75-77°C |
| 181 | B.5 | | OH | .C ₂ H ₂ O ₄ (1:2); 熔點170°C |

表 F-5



| 化合物 號碼 | 實例 號碼 | -L | OR ⁴ | 物理數據 |
|-----------|----------|---|-----------------|------------------------------------|
| 182 | B.2 | CH ₃ (CH ₂) ₃ - | OH | 反式; .H ₂ O(1:1); 熔點90°C |
| 183 | B.1 | CH ₃ O-(CH ₂) ₃ - | OH | 反式; 熔點±68°C |

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明⁽⁵⁸⁾

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

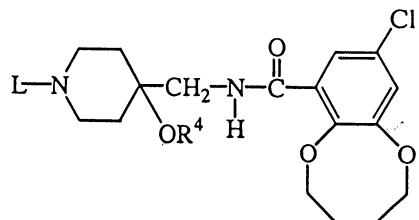
裝

訂

線

| 化合物 號碼 | 實例 號碼 | -L | OR ⁴ | 物理數據 |
|-----------|----------|---|-----------------|---|
| 184 | B.6 | CH ₃ -CO-(CH ₂) ₃ - | OH | 反式; .C ₂ H ₂ O ₄ (1:1); 熔點169°C |
| 185 | B.1 | | OH | 反式; .H ₂ O(1:1); 熔點80°C |
| 186 | B.1 | | OH | 反式; 熔點±108°C |
| 187 | B.1 | | OH | 反式; 熔點83-84°C |
| 188 | B.1 | NC-(CH ₂) ₃ - | OH | 反式; .C ₂ H ₂ O ₄ (1:1); 熔點±120°C |
| 189 | B.2 | C ₆ H ₅ -CH ₂ - | OH | 反式 |
| 190 | B.1 | HO-(CH ₂) ₂ O(CH ₂) ₂ - | OH | 反式; 熔點128°C |
| 191 | B.1 | | OH | 反式; .H ₂ O(1:1); 熔點90°C |
| 192 | B.10 | HO-(CH ₂) ₃ - | OH | 反式 |
| 193 | B.1 | CH ₃ -O-CO-(CH ₂) ₃ - | OH | 反式 |
| 194 | B.6 | HO-CO-(CH ₂) ₃ - | OH | 反式; .HCl (1:1); 熔點90°C |
| 195 | B.1 | CH ₃ -O-CO-(CH ₂) ₂ - | OH | 反式; .H ₂ O (1:1); 熔點>60°C |
| 196 | B.11 | HO-(CH ₂) ₂ - | OH | 反式; 熔點116 - 117°C |
| 197 | B.3 | NC-(CH ₂) ₂ - | OH | 反式; 熔點105 - 107°C |
| 198 | B.12 | HO-CO-(CH ₂) ₂ - | OH | 反式; .HCl (1:1); 熔點>185°C |

表 F-5a



| 化合物 號碼 | 實例 號碼 | -L | OR ⁴ | 物理數據 |
|-----------|----------|----|-----------------|------|
| 199 | B.10 | | OH | |

五、發明說明⁽⁵⁹⁾

藥理實例

實例 C.1 於老鼠食道膜肌肉黏膜之 5HT₄ 拮抗作用

本發明化合物之 5HT₄ 拮抗勢能係依於 Baxter G. S. 等，Naunys-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. , 343 , 439—446(191)中敘述者測定。pA₂ 值係如下計算：

$$pA_2 = \log \frac{\text{測試化合物濃度(莫耳/升)}}{\text{激動劑濃度比例} - 1}$$

表 C.1 : 5HT₄ 激動數據

| 化合物號碼 | pA ₂ |
|-------|-----------------|
| 1 | 8.53 |
| 2 | 10.5 |
| 3 | 8.07 |
| 4 | - |
| 5 | - |
| 6 | - |
| 7 | - |
| 8 | 9.7 |
| 9 | - |
| 10 | - |
| 11 | 8.76 |
| 12 | 10.2 |
| 13 | 8.35 |
| 14 | 9.2 |
| 15 | 8.4 |
| 16 | 9.6 |
| 17 | 9.6 |
| 21 | <8 |
| 24 | 9.3 |
| 26 | 8.8 |
| 28 | - |
| 29 | 9.6 |
| 30 | 9.6 |
| 31 | 9.4 |
| 32 | <8 |

| 化合物號碼 | pA ₂ |
|-------|-----------------|
| 35 | 9 |
| 36 | 9.8 |
| 37 | - |
| 38 | - |
| 39 | 9.81 |
| 40 | - |
| 41 | 9.7 |
| 42 | 9.5 |
| 43 | 9.8 |
| 45 | - |
| 46 | 9.52 |
| 47 | - |
| 48 | 9.67 |
| 49 | 10.35 |
| 50 | 9.3 |
| 51 | 10 |
| 52 | 9.5 |
| 53 | 9.5 |
| 54 | 9.8 |
| 62 | 9 |
| 63 | 9.49 |
| 64 | 10.00 |
| 65 | 9.44 |
| 66 | 9.26 |
| 67 | 9.43 |

| 化合物號碼 | pA ₂ |
|-------|-----------------|
| 68 | 9.04 |
| 69 | 9.11 |
| 71 | 9.13 |
| 74 | 9.22 |
| 77 | 9.19 |
| 78 | 8.44 |
| 79 | 7.93 |
| 80 | 8.83 |
| 81 | 8.47 |
| 82 | 9.79 |
| 83 | 10.29 |
| 84 | 10.55 |
| 85 | 9.52 |
| 86 | 8.2 |
| 87 | 8.46 |
| 88 | 9.2 |
| 89 | <8 |
| 90 | 9.4 |
| 91 | 10 |
| 92 | 9.7 |
| 93 | 9.4 |
| 94 | 9.24 |
| 100 | <8 |
| 101 | <7 |
| 102 | - |

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (⁶⁰)

| 化合物號碼 | pA ₂ |
|-------|-----------------|
| 103 | <8 |
| 104 | <8 |
| 105 | ~8 |
| 106 | <8 |
| 107 | <8 |
| 108 | 8.4 |
| 109 | <8 |
| 110 | ~8 |
| 111 | 8.5 |
| 114 | ~8 |
| 115 | 8.3 |
| 116 | ~8 |
| 117 | <8 |
| 118 | ~8 |
| 119 | 10.65 |
| 120 | 9.72 |
| 121 | 9.9 |
| 122 | 9.81 |
| 123 | 9.95 |
| 125 | 10.2 |
| 126 | 9.78 |

| 化合物號碼 | pA ₂ |
|-------|-----------------|
| 127 | - |
| 128 | - |
| 129 | >8 |
| 130 | 8.5 |
| 131 | 9.5 |
| 132 | 8.5 |
| 134 | 8.4 |
| 135 | 8.1 |
| 139 | 8.6 |
| 141 | 9.6 |
| 142 | 10.2 |
| 143 | 10.2 |
| 144 | 10.4 |
| 146 | 9.1 |
| 166 | 8.6 |
| 167 | <8 |
| 168 | <8 |
| 169 | <8 |
| 170 | 8.3 |
| 171 | <8 |
| 172 | 8.5 |

| 化合物號碼 | pA ₂ |
|-------|-----------------|
| 173 | ~8 |
| 174 | <8 |
| 177 | ~8 |
| 178 | ~8 |
| 179 | ~8 |
| 180 | ~7.5 |
| 181 | <8 |
| 182 | 9.4 |
| 183 | - |
| 184 | - |
| 185 | 10.2 |
| 186 | 9.34 |
| 187 | 9.5 |
| 188 | 10.5 |
| 189 | - |
| 190 | 8.3 |
| 191 | 8.6 |
| 192 | 10.1 |
| 194 | 9 |

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

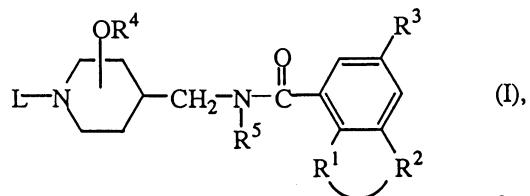
訂

線

四、中文發明摘要(發明之名稱：

供治療胃腸疾病之4-(胺基甲基)-六氫吡啶苯
醯胺類化合物

本發明係關於下式(I)化合物



(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

裝

訂

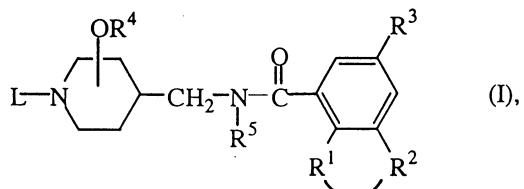
其立體化學異構型式，其 N-氧化物型式或其醫藥上可接受的酸加成鹽，-R¹-R²為二價基，其中於該二價基中之一或兩個氫原子可被C₁₋₆烷基或羥基所取代；R³為氫或鹵素；R⁴為氢或C₁₋₆烷基；R⁵為氢或C₁₋₆烷基；L為C₃₋₆環烷基，酮基C₅₋₆環烷基，C₂₋₆烯基，或L為式-Alk-R⁶-，Alk-X-R⁷，-Alk-Y-C(=O)-R⁹，或-Alk-Y-C(=O)-NR¹¹R¹²之基，其中，每一個Alk為C₁₋₁₂烷二基；且R⁶為氢，胺基，氰基，C₁₋₆烷基礦醯胺基，C₃₋₆環烷基，酮基C₅₋₆環烷基，芳基或雜環環系；R⁷為氢，C₁₋₆烷基，羥基C₁₋₆烷基，C₃₋₆環烷基，芳基或雜環環系；X為O，S，SO₂或NR⁸；該R⁸為氢或C₁₋₆烷基；R⁹為氢，C₁₋₆烷基，C₃₋₆環烷基，C₁₋₆烷氧基，羥基或芳基；Y為一直接鍵或NR¹⁰；該R¹⁰為氢，或C₁₋₆烷基；R¹¹及R¹²各自獨立為氢，C₁₋₆烷基，C₃₋₆環烷基，或R¹¹及R¹²與氮原子一起可形成一經選擇取代之吡咯啶基，六氫吡啶基，六氫吡阱基或4-嗎福啉基環。本發明亦揭示該產物之製法，包含該產物之配方及其作為醫藥品之用途，特別是用來治療或預防胃腸疾病。

四、英文發明摘要(發明之名稱：)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

裝
訂5 4-(AMINOMETHYL)-PIPERIDINE BENZAMIDES
FOR TREATING GASTROINTESTINAL DISORDERS

The present invention of compounds of formula (I)



a stereochemically isomeric form thereof, an *N*-oxide form thereof or a pharmaceutically acceptable acid addition salt thereof, -R¹-R²- is a bivalent radical of formula wherein in said bivalent radicals one or two hydrogen atoms may be substituted with C₁-6alkyl or hydroxy; R³ is hydrogen or halo; R⁴ is hydrogen or C₁-6alkyl; R⁵ is hydrogen or C₁-6alkyl; L is C₃-6cycloalkyl, oxoC₅-6cycloalkyl, C₂-6alkenyl, or L is a radical of formula -Alk-R⁶, Alk-X-R⁷, -Alk-Y-C(=O)-R⁹, or -Alk-Y-C(=O)-NR¹¹R¹² 15
wherein each Alk is C₁-12 alkanediyl; and R⁶ is hydrogen, amino, cyano, C₁-6alkylsulfonylamino, C₃-6cycloalkyl, oxoC₅-6cycloalkyl, aryl or a heterocyclic ringsystem; R⁷ is hydrogen, C₁-6alkyl, hydroxyC₁-6alkyl, C₃-6cycloalkyl, aryl or a 20
heterocyclic ringsystem; X is O, S, SO₂ or NR⁸; said R⁸ being hydrogen or C₁-6alkyl; R⁹ is hydrogen, C₁-6alkyl, C₃-6cycloalkyl, C₁-6alkyloxy, hydroxy or aryl; Y is a direct bond or NR¹⁰; said R¹⁰ being hydrogen, or C₁-6alkyl; R¹¹ and R¹² each independently 25
are hydrogen, C₁-6alkyl, C₃-6cycloalkyl, or R¹¹ and R¹² combined with the nitrogen atom may form an optionally substituted pyrrolidinyl, piperidinyl, piperazinyl or 4-morpholinyl ring. Processes for preparing said products, formulations comprising said products and their use as a medicine are disclosed, in particular for treating or preventing gastrointestinal disorders.

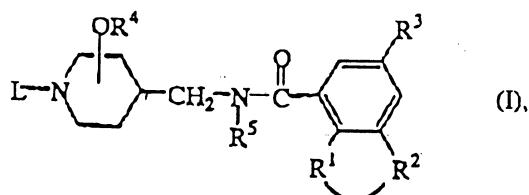
公告本

六、申請專利範圍

D8
91.12.10修正補充

專利申請案第 88121125 號
 ROC Patent Appln. No. 88121125
 修正之申請專利範圍中文本 - 附件(一)
Amended Claims in Chinese - Encl. (I)
 (民國 91 年 12 月 10 日送呈)
 (Submitted on December 10, 2002)

1. 一種具式(I)之化合物



其立體化學異構型式，或其製藥上可接受的酸或鹼加成鹽，其中

-R¹-R²-為具下式之二價基：

- O-CH₂-CH₂- (a-2),
- O-CH₂-CH₂-O- (a-3),
- O-CH₂-CH₂-CH₂- (a-4),
- O-CH₂-CH₂-CH₂-O- (a-5),
- O-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-O- (a-7),

R³ 為氫或鹵素；

R⁴ 為氫或 C₁₋₆ 烷基；

R⁵ 為氫；

L 為下式之基

- Alk-R⁶ (b-1),

 裝
計
線

六、申請專利範圍

-Alk-X-R⁷ (b-2), 或

-Alk-Y-C(=O)-R⁹ (b-3),

其中，每一個 Alk 為 C₁₋₆ 烷二基；且

R⁶ 為氫，氰基，胺基，C₁₋₆ 烷基礦鹽基胺基，苯基或 Het¹；

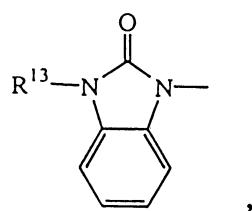
R⁷ 為氫，C₁₋₆ 烷基，羥基 C₁₋₆ 烷基，經一個鹵素取代之苯基或 Het²；

X 為 O，SO₂ 或 NH；

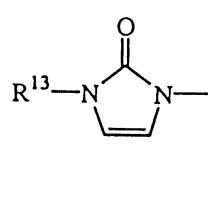
R₉ 為 C₁₋₆ 烷基，C₁₋₆ 烷氧基，羥基，經一個鹵基取代之苯基，或吡咯啶基；

Y 為一直接鍵或 NH；

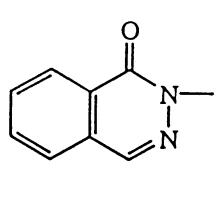
Het¹ 為四氫呋喃、二噁茂烷，經一個 C₁₋₆ 烷基取代之二噁茂烷、二噁烷，下式之



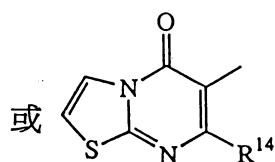
(c-1)



(c-3)



(c-4)



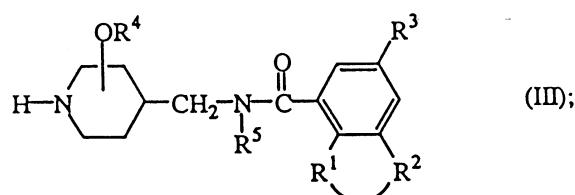
(d-2)

Het² 為經一個 C₁₋₆ 烷基取代之吡唴基，或經一個羥基取代之嘧啶基；以及

R¹³ 及 R¹⁴ 各自獨立為 C₁₋₄ 烷基。

六、申請專利範圍

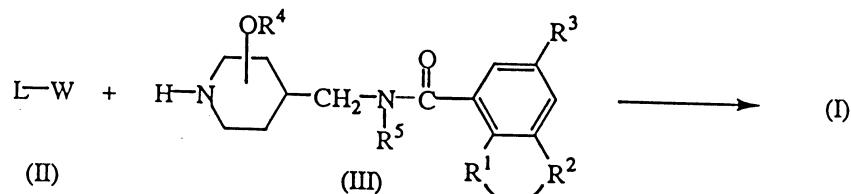
2. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中， $-OR^4$ 基係位於具反式構型之六氫吡啶部份之 3-位置。
3. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中， $-OR^4$ 基係位於六氫吡啶部份之 4-位置。
4. 一種用於治療或預防胃腸疾病之醫藥組成物，其一種治療活性劑量之如申請專利範圍第 1 至 3 項中任一項之化合物為活性成分及一醫藥上可接受之載體。
5. 一種具下式(III)之化合物



其醫藥上可接受的酸加成鹽或其立體化學異構型式，其中， R^1 ， R^2 ， R^3 ， R^4 及 R^5 定義如申請專利範圍第 1 項中者。

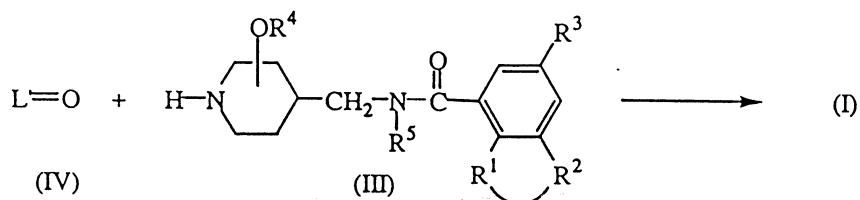
6. 一種製備式(I)化合物的方法，其中

a) 將式(II)中間體與式(III)中間體在一反應-惰性溶劑中，且選擇的在一適當鹼存在之下進行 N-烷基化作用，

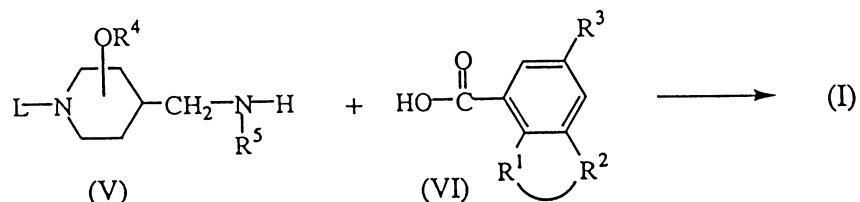


六、申請專利範圍

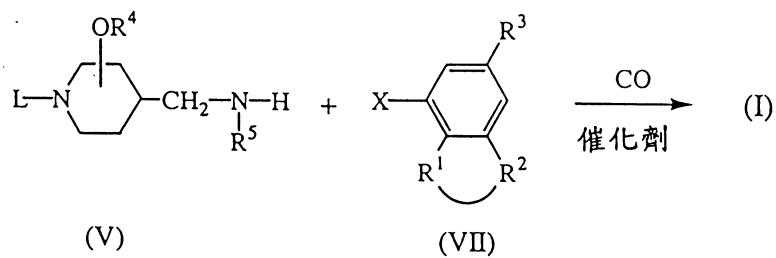
b) 將適當的式 L'=O(IV) 酮或醛中間體，該 L'=O 為式 L-H 化合物，其中 C₁-C₁₂ 烷二基部份之兩個氫原子被 =O 所取代，與式(III)中間體進行反應；



c) 將式(V)中間體與式(VI)之羧酸衍生物或其反應性官能衍生物進行反應；



d) 將式(VII)中間體，其中 X 為溴或碘，在式(V)中間體存在之下於一反應-惰性溶劑中，在一適當催化劑及第三胺存在之下，及於室溫及反應混合物之迴流溫度範圍間進行羥基化作用；



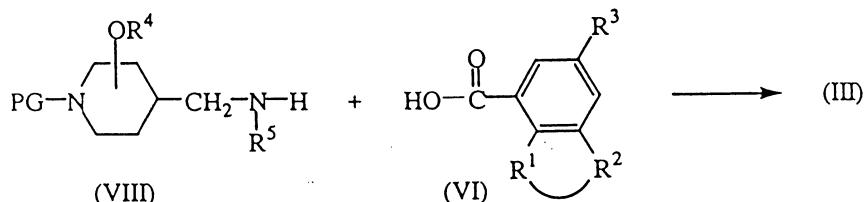
六、申請專利範圍

其中，於上述反應程式中，L，R¹，R²，R³，R⁴ 及 R⁵ 基定義如申請專利範圍第 1 項中者且 W 為一適當釋離基；

e) 或，將式(I)化合物依據技藝已知之轉變反應而互相轉化；或如果想要；將式(I)化合物轉化為製藥上可接受的酸加成鹽，或相反的，將式(I)化合物之酸加成鹽用一鹼轉化為一游離鹼型式；且如果想要，製備其立體化學異構型式。

7. 一種製備式(III)化合物的方法，其中

a) 將式(VIII)中間體，其中，PG 為一適當保護基，與式(VI)之酸，或其適當的反應性官能衍生物，在一反應-惰性溶劑中進行反應且隨即將保護基 PG 去除保護，得到式(III)化合物；



其中，於上述反應程式中，L，R¹，R²，R³，R⁴，及 R⁵ 基定義如申請專利範圍第 1 項中者且 W 為一適當釋離基；

b) 或將式(III)化合物依據技藝已知之轉變反應而互相轉化；或如果想要；將式(III)化合物轉化為一酸加成鹽，或相反的，將式(III)化合物之酸加成鹽用一鹼轉化為一游離鹼型式；且如果想要，製備其立體化學異構型式。

裝
計
線