

# 公告本

87.3.10

專利申請案第85103449號  
ROC Patent Appln. No.85103449  
中文說明書修正頁 - 附件三

Amended Pages of the Chinese Specification - Encl.(III)  
(民國87年3月18日修正並送呈)  
(Amended & Submitted on March 18, 1998)

|      |                        |
|------|------------------------|
| 申請日期 | 85.3.22                |
| 案 號  | 85103449               |
| 類 別  | C07D413/14, A61K31/095 |

(以上各欄由本局填註)

## 發明專利說明書 457240

|                 |               |                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|-----------------|---------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 一、發明<br>名稱      | 中 文           | 作為裸脂蛋白-B合成抑制劑之新穎三唑酮類                                                                                                                                                                                                                                                    |
|                 | 英 文           | Novel triazolones as apolipoprotein-B synthesis inhibitors                                                                                                                                                                                                              |
| 二、發明<br>人<br>創作 | 姓 名           | 1.艾珍 Jan Heeres<br>2.白里賈 Leo J. J. Backx<br>3.路保歐 Paul A. C. Luyts<br>4.古笛若 Didier R.G.G. de Chaffoy de Courcelles                                                                                                                                                      |
|                 | 國 籍           | 1.為荷蘭；2-4.均為比利時籍                                                                                                                                                                                                                                                        |
|                 | 住、居所          | 1.比利時弗沙市里斯古路18號<br>Leemskuilen 18, B-2350-Vosselaar, Belgium<br>2.比利時艾南冬市柏克斯路92號<br>Broekstraat 92, B-2370-Arendonk, Belgium<br>3.比利時安特本市米吉地路58號<br>Melgesdreef 58, 2170 Antwerpen (Merksem), Belgium<br>4.比利時比爾斯市卡凡尼路4號<br>Karel Van Nyenlaan 4, B-2340-Beerse Belgium |
|                 | 姓 名<br>(名稱)   | 比商健生藥品公司<br>Janssen Pharmaceutica N.V.                                                                                                                                                                                                                                  |
| 三、申請人           | 國 籍           | 比利時                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|                 | 住、居所<br>(事務所) | 比利時國B-2340比爾斯市賓河街30號<br>Turnhoutseweg 30, B-2340-Beerse, Belgium                                                                                                                                                                                                        |
|                 | 代 表 人<br>姓 名  | 汪狄克<br>Dirk Wante                                                                                                                                                                                                                                                       |

裝

訂

線

457240

(由本局填寫)

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

A6

B6

本案已向：

歐洲 國(地區) 申請專利，申請日期：西元1995年 案號：95.201.010.6 ☐有 ☒無主張優先權  
4月20日

有關微生物已寄存於：

，寄存日期：

，寄存號碼：

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

裝

訂

線

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

## 五、發明說明(1)

本發明係關於式(I)之新穎化合物，包含此等化合物之藥物組合物，其製備法以及使用作為治療高脂質血症之藥物。

最近數年來，高膽固醇血症（尤其與低密度脂蛋白質(LDL)和極低密度脂蛋白質(VLDL)剩留物的增加血漿濃度相關聯者）與過早動脈粥樣硬化間之原因關係得到廣泛接受。治療高膽固醇血症具有治療上利益之輿論經由醫生和大眾所廣泛接受。有限數目之藥物可供應來治療高脂質血症。使用於治療高脂質血症之主要藥劑包括膽酸多價螯合劑，纖維形成劑，菸鹼酸和HMG Co A-還原酶抑制劑。投藥不便及可供利用之膽酸多價螯合劑之腸胃副作用使藥物應用成為主要問題。纖維形成劑對於治療某些型式的高膽固醇血症僅具有有限之實用性。使用菸鹼酸治療包括副作用和毒性問題。HMG Co A-還原酶抑制劑，目前形成第一線治療熟悉之高膽固醇血症，因為發生肌病和肝毒性有時成為禁忌現象。因此，仍需要新的降低脂質藥劑，此等藥劑與上述藥物相較以經由其他機理作用較佳。

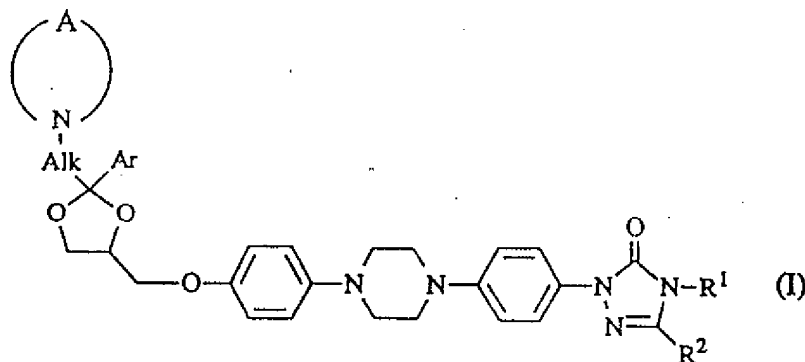
1980年9月9日公告之歐洲專利0,006,711-A揭示具有抗菌性質之(4-苯基六氫吡啶-1-基-芳氧基甲基-1,3-二氧戊環-2-基)-甲基-1H-咪唑和-1H-1,2,4-三唑的雜環衍生物。1987年7月8日公告之歐洲專利0,228,125-A揭示具有良好抗(細)菌性質之[[4-[4-(4-苯基-1-六氫吡啶基)苯氧基甲基]-1,3-二氧戊環-2-基]-甲基]-1H-咪唑和1H-1,2,4-三唑。1988年9月28日公告之歐洲專利

## 五、發明說明(2)

0,283,992-A揭示4-[4-[4-[4-[ [2-(2,4-二氟苯基)-2-(1H-偶氮基甲基)-1,3-二氧戊環-4-基] 甲氧基] 苯基]-1-六氫吡嗪基] 苯基] 三唑酮類作為抗(細)菌劑。

本發明所申請專利之化合物,其構造(新穎三唑酮部份)及其藥理學上外型,尤其是其裸脂蛋白-B合成抑制活性與上述者不同。

本發明提供具下式之新穎化合物:

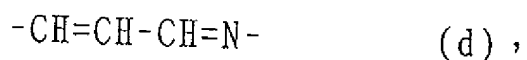
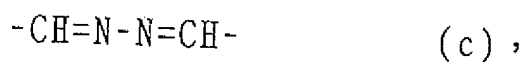
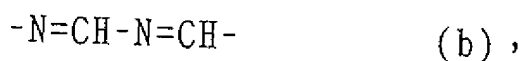
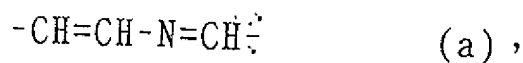


其中R<sup>1</sup> 是C<sub>1-10</sub>烷基, C<sub>3-7</sub>環烷基或以C<sub>3-7</sub>環烷基所取代之C<sub>1-6</sub>烷基;

R<sup>2</sup> 是氫或C<sub>1-6</sub>烷基;

Alk代表C<sub>1-3</sub>烷二基;

-A-代表具下式之一個二價基:



此等二價基中,一氮原子可經由C<sub>1-6</sub>烷基所取代;而Ar是未經取代之苯基,以選自鹵素, C<sub>1-6</sub>烷基或C<sub>1-6</sub>烷氧基

## 五、發明說明(3)

之至多兩取代基所取代之苯基；未經取代之萘基；或以選自鹵素，C<sub>1-6</sub>烷基或C<sub>1-6</sub>烷氧基之至多兩取代基所取代之萘基；其立體化學異構體形式及其藥學上可接受之酸加成鹽。

如前述定義中所使用者，術語鹵素原子一般指氟，氯，溴和碘；C<sub>1-6</sub>烷基界定具有自1至6個碳原子之直鏈或支鏈飽和烴原子團，舉例而言例如甲基，乙基，丙基，丁基，己基，1-甲基乙基，2-甲基丙基等；C<sub>1-10</sub>烷基界定C<sub>1-6</sub>烷基及其含有7個至多10個碳原子之較高級同系物，舉例而言例如庚基，辛基，壬基或癸基及其支鏈異構體；C<sub>3-7</sub>環烷基界定具有自3至7個碳原子之飽和環狀烴類原子團，例如環丙基，環丁基，環戊基，環己基或環庚基；C<sub>1-3</sub>鏈烷二基代表直鏈或支鏈二價烴烴原子團，舉例而言例如，亞甲基，次乙基或次丙基。

如上文所述，藥物上合格酸類加成鹽意指包括式(I)之化合物能形成之治療上有效無毒性酸類加成鹽形式。後者可經由用一種適當之酸處理鹼形式而便利獲得。適當酸類，舉例而言包括各種無機酸例如氫鹵酸，例如氫氯酸或氫溴酸；硫酸；硝酸；磷酸和類似酸；或各種有機酸舉例而言例如，乙酸，丙酸，羥基乙酸，乳酸，酮丙酸，草酸，丙二酸，琥珀酸，順式丁烯二酸，反式丁烯二酸，蘋果酸，酒石酸，檸檬酸，甲磺酸，乙磺酸，苯磺酸，對-甲苯磺酸，環己烷胺基磺酸，柳酸，對-胺基柳酸，撲酸及其類似酸類。如上文中所使用之術語加成鹽亦包括式(I)

## 五、發明說明(4)

化合物以及其鹽類能形成之媒合物。此等媒合物舉例而言，是水合物，醇化物等。反之，鹽類形式可經由用鹼處理予以轉化成為游離鹼形式。

如上文中所使用之術語"立體化學異構體形式"係界定式(I)化合物可能具有之所有可能異構體形式。除非在其他情況時述及或指示，化合物的化學命名表示所有可能立體化學異構形式的混合物，此等混合物含有基本分子構造的所有非對映異構物和鏡像異構物。更特定言之，立體中心體可具有R或S構型；二價環狀飽和原子團上之取代基可具有任一順式或反式構型。顯然意欲將式(I)化合物的立體化學異構形式包括在本發明範圍以內。

式(I)之化合物亦可能以其互變異構體形式而存在。雖然上式中並未明確指示，但意欲將此等形式包括入本發明的範圍內。

一組具有重要性化合物是式(I)中 $R^1$ 為 $C_{1-10}$ 烷基之化合物。

一組另外具有重要性化合物是式(I)中 $R^2$ 是氫或甲基之化合物。

另外組的具有重要性化合物是式(I)中Ar係未經取代之萘基或以一個或兩個鹵素原子(以氯或氟較佳)所取代之苯基之化合物。

較具有重要性化合物是那些式中 $R^1$ 是甲基，乙基，丙基或丁基，以2-丙基或2-丁基之化合物。

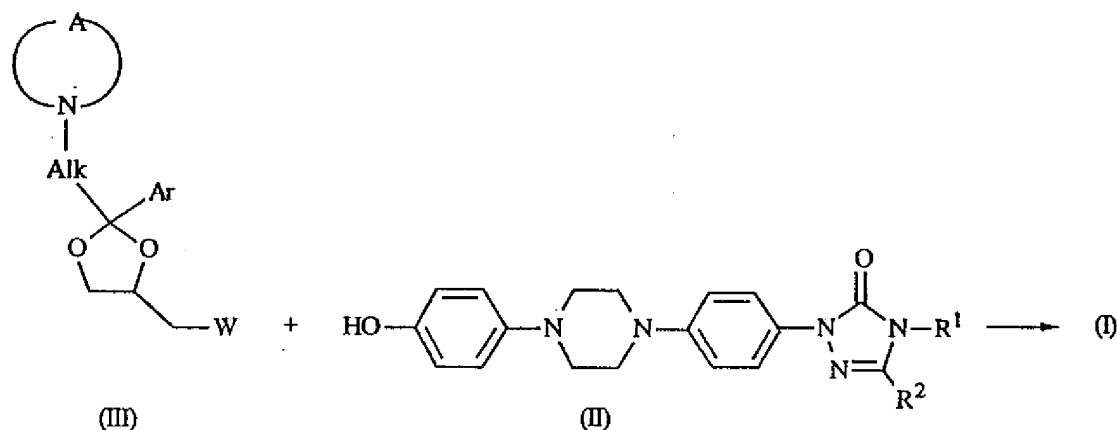
另外組的較具有重要性化合物是那些式中Ar是萘基、4-氯

## 五、發明說明(5)

苯基、4-氟苯基、2,4-二氟苯基或2,4-二氯苯基之化合物。

較佳之化合物是順式-2-[4-[4-[4-[2-(2,4-二氯苯基)-2-(1H-1,2,4-三唑-1-基-甲基)-1,3-二氧戊環-4-基]甲氧基]苯基]-1-六氫吡嗪基]苯基]-2,4-二氫-4(1-甲基丙基)-3H-1,2,4-三唑-3-酮或其立體化學異構形式或其藥學上可接受之酸類加成鹽。

式(I)的化合物可經由使用式(III)之1,3-二氧戊環衍生物將式(II)之酚(其中R<sup>1</sup>和R<sup>2</sup>係如式(I)中所界定)O-烷基化予以製備;式III的衍生物中A, Alk和Ar均係如式(I)中所界定而W代表一個適當釋離基例如鹵素, 例如氯或溴或是一個磺醯氧基釋離基, 例如4-甲基苯磺醯氧基(甲苯磺醯酸鹽)或甲磺醯氧基(甲磺醯酸鹽)。

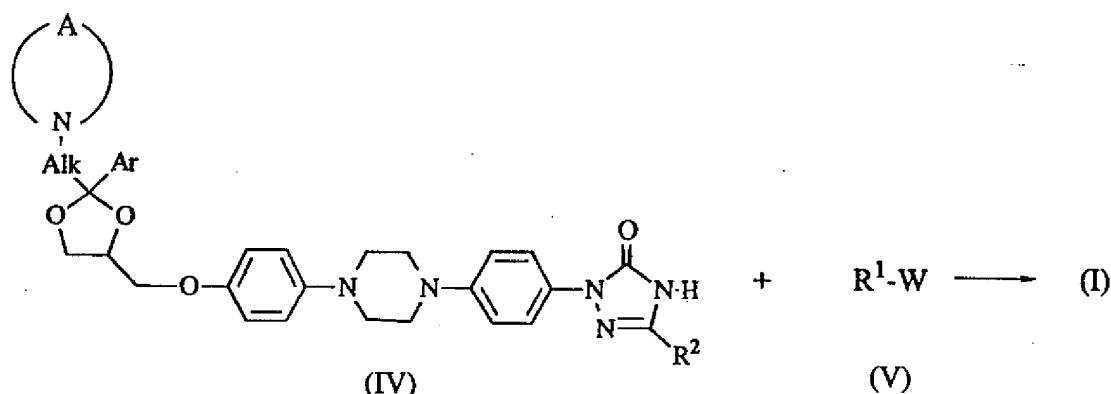


該O-烷基化反應可遵循技藝所熟知之程序予以便利實施, 例如經由於有一種鹼存在下, 例如一種鹼金屬氫氧化物或碳酸鹽, 例如氫氧化鈉或鉀, 或碳酸鈉或鉀, 攪拌各反應物在一種適當溶劑, 例如一種偶極對質子有惰性之溶劑

## 五、發明說明(6)

例如 N,N-二甲基甲醯胺，N,N-二甲基乙醯胺中及加熱。

製備式(I)化合物之另外方式是使用式(V)之一種烷化試劑(其中  $R^1$  如式(I)中所界定而 W 係如上文中所界定)將式(IV)之中間物(其中 A, Alk, Ar 和  $R^2$  均係如式(I)中所界定) N-烷基化。



該 N-烷基化反應可遵循技藝所熟知之程序予以便利實施，例如於有一種鹼存在下，例如一種鹼金屬氫氧化物或碳酸鹽例如氫氧化鈉或鉀，或碳酸鈉或鉀，攪拌各反應物在一種適當溶劑中，例如一種偶極對質子有惰性之溶劑例如 N,N-二甲基甲醯胺，N,N-二甲基乙醯胺中並加熱。

式(I)之化合物亦可根據技藝所熟知之官能性基團轉換予以轉化成相互化合物。

前述製備中所使用之許多中間物和出發原料係所熟知之化合物，其他者可根據製備該等或相似化合物的技藝所熟知之方法予以製備，同時仍有其他者是新穎化合物。

式(II)之中間物記述於1989年9月6日公告之歐洲專利0,331,232-A中。式(III)之中間物，其中-A-是式(a)和式

## 五、發明說明(7)

(b)之二價原子團及其中Alk是亞甲基而Ar是未經取代之苯基或以至多兩個鹵素原子所取代之苯基者記述於歐洲專利0,228,125中。

式(III)之中間物，其中Alk是C<sub>2-3</sub>鏈烷二基原子團者是新穎化合物。式(III)之中間物，其中Ar是未經取代之苯基或以至多兩個鹵素原子所取代之苯基及二價原子團-A-係如式(I)中所界定以及各中間物，其中-A-是式(d)之二價原子團而Ar係如式(I)中所界定者係新穎化合物。

本發明化合物抑制裸脂蛋白B之合成，它是極低密度脂蛋白質(VLDL)和低密度脂蛋白質(LDL)的主要蛋白質組份。大概60至70%總血清膽固醇予以輸送入(LDL)中。血清中LDL-膽固醇的增加濃度原因上與動脈粥樣硬化相關。經由抑制裸脂蛋白B之合成能減少有害的低密度脂蛋白質的數量。

鑒於其抑制裸脂蛋白B合成之活性及伴隨之減少脂質之活性，本發明化合物作為藥物有效，尤其使用在治療患有高脂質血症病患之方法中。特定言之，可使用本發明化合物來製造治療經由過量的極低密度脂蛋白質(VLDL)或低密度脂蛋白質(LDL)所致使之病症的藥物，特別係由與VLDL和LDL相關聯之膽固醇所致使之各種病症。許多先天知後天疾病可產生高脂質血症。可將其分類成為原始及續發性高脂質血症狀態。續發性高脂質血症的最普遍原因是糖尿病，酒類濫用，藥物，甲狀腺官能不足，慢性腎衰竭，腎的徵候簇，膽汁鬱滯和善飢癖。原始高脂質血症是一般高

## 五、發明說明(8)

膽固醇血症，家族的聯合高脂質血症家族的高膽固醇血症，剩留之高脂質血症，乳糜小滴血症徵候簇，家族的高三酸甘油脂血症。亦可使用本發明化合物來預防或治療患有動脈粥樣硬化症之病患，尤其是冠狀動脈粥樣硬化症及更大體而論與動脈粥樣硬化症有關之病症，例如缺血心臟病，末梢血管疾病，大腦血管疾病。本發明化合物可致使動脈粥樣硬化症消退並抑制動脈粥樣硬化的臨床結果尤其發病率和死亡率。

鑒於其抑制裸脂蛋白B合成之活性，可將本發明化合物調配成各種藥形式供投藥目的用。爲了製備此等醫藥組合物，將作爲有效成份之呈鹼或酸類加成鹽形式之有效數量的特殊化合物與一種藥物上合格載體相密切混合。基於投藥所需要之製劑形式，載體可採取各種形式。需要此等醫藥組合物呈單位劑量形式而適合於口服施用，直腸內施用或經由腸外注射較佳。舉例而言，於製備口服劑量形式之組合物時，在口服液態製劑的情況例如懸浮液，糖漿，醃劑和溶液，可採用任何通常藥物介質，舉例而言例如水，乙二醇類，各種油，各種醇等，或在粉劑，丸，膠囊和片劑的情況，可採用固體載體例如澱粉，糖類，高嶺土，潤滑劑，崩散劑等。因其容易投服，片劑和膠囊代表最有利之口服劑量單位形式，其中顯然採用固體藥物載體。關於腸胃外用組合物，載體通常可包含滅菌水（至少大部份），唯可以包括其他成份，舉例而言，協助溶解度。舉例而言可以製備可注射之溶液其中載體可包含食鹽水，葡萄

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

訂

## 五、發明說明(9)

糖溶液或鹽水和葡萄糖溶液的混合物。亦可製備可注射之懸浮液，在此情況，可採用適當液態載體，懸浮劑等。在適合於經由表皮投藥之組合物中，載體視情況包含一種穿入加強劑及／或一種適當潤濕劑，視情況與較小比例之任何性質的適當附加劑相聯合，但此等附加劑對於皮膚不能造成重大之有害影響。此等附加劑可能便利於施藥至皮膚及／或有助於製備所需要之組合物。此類組合物可以各種方法投藥，例如作為經皮的布片，作為當場貼劑，作為油膏。由於其較相對應鹼形式增加水中溶解度，式(I)化合物的酸類加成鹽顯然更適合於製備含水組合物。特別有利者為：調配前述之醫藥組合物成劑量單位形式以便容易投藥及獲得劑量之均勻性。劑量單位形式如本說明書中所使用者係關於適合作為單位劑量之物理上個別單位，每一單位含有經過計算之預定數量的有效成份而產生所需要之治療效果連同所需要之藥物載體。此類劑量單位形式的實例是片劑（包括壓製片劑或糖衣片劑），膠囊，丸，粉劑包，包藥麵片，可注射之溶液或懸浮液，茶匙之容量，湯匙之容量等以及其分開之多層片劑。

精於治療高脂質血症之人士自下文中所列之試驗結果可容易決定有效之日需量。就大體而論，經考慮者為：治療上有效劑量可能自0.001毫克／仟克體重至5毫克／仟克體重，以自0.01毫克／仟克體重至0.5毫克／仟克體重較佳。可能適當的投藥方式是一天當中以適當間隔分成兩，三，四或多次分次劑量而投與治療有效之劑量。可將該分

## 五、發明說明(10)

次劑量調配成爲單位劑量形式，舉例而言，每單位劑量形式含有0.05毫克至250毫克的有效成份，尤其0.5至50毫克的有效成份。

正確劑量和投藥次數基於所使用之式(I)的特殊化合物，予以治療之特殊狀況，予以治療之狀況的嚴重性，特殊病患之年齡，體重和一般身體狀況以及病患可能服用之其他藥物而爲精於該項技藝人士所熟知。另外，顯然可見：基於受治療病患的反應及／或基於鑑定醫生處方本發明的化合物，可以減少或增加有效之日需量。因此，上文所述之有效日需量範圍僅是準則。

### 實驗部份

術語"DIPE"係二異丙醚，"MIK"係甲基異丁基甲酮。

#### A. 製備中間物

##### 實例 1

a)將氯化鋁(0.3莫耳)小心加至1,3-二氟苯(0.26莫耳)中並將混合物在附以劇烈攪拌下加熱直至50°C。於15分鐘期間內在40°C下(冰上冷卻)逐滴加入3-氯丙醯氯(0.26莫耳)並在50°C下攪拌此混合物。將該混合物倒入水(250毫升)，冰(250克)和HCl(25毫升)中及攪拌它歷20分鐘。濾出所形成之沉澱並用CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>和水萃取，產生40克(75%)的3-氯-1-(2,4-二氟苯基)-1-丙酮(中間物1)。

b)將中間物(1)(0.2莫耳)，1,2,4-三唑(1莫耳)和2-丙酮(500毫升)中之碳酸鉀(165克)的混合物攪拌及回

## 五、發明說明(11)

流歷2小時。添加水並將混合物用水和 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 萃取。將有機層乾燥( $\text{MgSO}_4$ )，濾出及蒸發。將殘渣經由在矽凝膠上之柱式層析術(流洗液： $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$  100/0, 99.5/0.5, 99/1, 98/2和96/4)純化。收集純餾份並蒸發。將殘渣在2-丙醇中轉化成爲氫氯酸鹽(1:1)。濾出沉澱及在75°C下於真空中乾燥，產生35.6克(65%)的1-(2,4-二氟苯基)-3-(1H-1,2,4-三唑-1-基)-1-丙酮單氫氯化物；熔點：153.8°C(中間物2)。

c)將中間物(2)(0.106莫耳)，1-丁醇(0.15莫耳)和甲苯(500毫升)中4-甲基苯磺酸(24克)的混合物攪拌並加熱。添加1,2,3-丙三醇(0.52莫耳)及將混合物攪拌和回流歷7小時。將混合物冷卻，部份蒸發，溶入 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 中，使用含水 $\text{NaHCO}_3$ 溶液中和及用 $\text{NaHCO}_3$ 水溶液洗滌一次。分離出有機層，乾燥( $\text{MgSO}_4$ )，濾出並蒸發成一種油，產量31.9克(96%)的(±)-(順式和反式)-2-(2,4-二氟苯基)-2-[2-(1H-1,2,4-三唑-基)乙基]-1,3-二氧戊環-4-甲醇(中間物3)。

d)將中間物(3)(0.1莫耳)，4-甲基苯磺醯氯(0.13莫耳)及N,N-二乙基乙胺(20毫升)和二氯甲烷(250毫升)中N,N-二甲基-4-吡啶胺(0.5克)的混合物在冰浴中攪拌過夜。將混合物用水萃取兩次及分離各層。將合併之有機層乾燥( $\text{MgSO}_4$ )，濾出及在室溫下蒸發，產生51.3克的殘渣。將殘渣經由矽凝膠上之柱式層析術(流洗液： $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$  98/2)純化。收集各純餾份並蒸發。將餾份1稀

## 五、發明說明(12)

釋在正丁醇中。濾出沉澱，使用正丁醇和DIPE洗滌及在室溫下乾燥，產生23.2克(50%)的(±)-反式-2-(2,4-二氯苯基)-2-[2-(1H-1,2,4-三唑-1-基)乙基]-1,3-二氧戊環-4-甲醇4-甲基-苯磺酸鹽(酯)；熔點：101.2°C(中間物4)。將餾份2稀釋於MIK和DIPE中，轉化成爲4-甲基苯磺酸鹽(1:1)及在室溫下乾燥，產生9.6克(21%)的(±)-順式-2-(2,4-二氯苯基)-2-[2-(1H-1,2,4-三唑-1-基)乙基]-1,3-二氧戊環-4-甲醇4-甲基苯磺酸鹽(酯)4-甲基苯磺酸鹽(1:1)(中間物5)。

以相似方式製備：

(±)-反式-2-(4-氯苯基)-2-[2-(1H-1,2,4-三唑-1-基)乙基]-1,3-二氧戊環-4-甲醇4-甲基苯磺酸鹽(酯)；熔點：96.7°C(中間物6)。

## 實例2

a)將1H-1,2,4-三唑-4-胺(44克)，2-溴-1-(1-萘基)乙酮(200克)和乙腈(1000毫升)之混合物於回流下攪拌歷3小時。在冷卻後，濾出所沉澱之產物，用乙腈洗滌及於真空中乾燥，產生209克(78.4%)的4-胺基-1-[2-(1-萘基)-2-氧基乙基]-1H-1,2,4-三唑基溴；熔點：170°C(中間物7)。

b)將磷酸溶液(50%)(181克)加至中間物(7)(209克)和氫氯酸(1636毫升)的混合物中。將亞硝酸鈉(87克)在水(299毫升)中之溶液逐滴加至該混合物中。於完成添加時，在室溫下繼續攪拌歷16小時。濾出所沉澱之產物，用水

## 五、發明說明(13)

洗滌及吸收入水中。將混合物用氫氧化銨處理。濾出產物並自甲苯中結晶。濾出產物及乾燥此產物，產生102克(68.2%)的1-(1-萘基)-2-(1H-1,2,4-三唑-1-基)乙酮；熔點：130°C(中間物8)。

c)在60°C下，將中間物(8)(102克)，1,2,3-丙三醇(123毫升)和甲磺酸(400毫升)的混合物攪拌歷24小時。將如此獲得之混合物逐滴加至水和二氯甲烷中碳酸氫鈉(500克)的溶液中。於完成添加時，將產物用二氯甲烷萃取。將萃取物用水洗滌，乾燥，過濾並蒸發。將殘渣自4-甲基-2-戊酮中結晶。濾出產物並乾燥，產生50.8克(38.8%)的(順式和反式)-2-(1-萘基)-2-(1H-1,2,4-三唑-1-基甲基)-1,3-二氧戊環-4-甲醇(中間物9)。

d)攪拌中間物(9)(0.116莫耳)和二氯甲烷(300毫升)中之N,N-二甲基-4-吡啶胺(3克)，乙酸乙酯(300毫升)和N,N-二乙基乙胺(100毫升)的混合物。添加2-萘磺醯氯(0.15莫耳)並將混合物攪拌過夜。將混合物倒入水中並分離。將有機層乾燥，濾出及蒸發。將殘渣經由在矽凝膠上之柱式層析術(流洗液： $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$  96/4)／己烷／EtOAc 50/20/30)純化。收集各純餾份並蒸發。將殘渣自DIPE/2-丙醇中結晶，產生12.8克(22%)的2-萘磺酸(±)-順式-[2-(1-萘基)-2-(1H-1,2,4-三唑-1-基甲基)-1,3-二氧戊環-4-基]甲酯(中間物10)。

以相似方法製備：

2-萘磺酸(±)-順式-[2-(1H-咪唑-1-基甲基)-2-(1-

## 五、發明說明(14)

萘基)-1,3-二氧戊環-4-基]甲酯(中間物11)。

## 實例 3

a)將4-甲基-2-戊酮(500毫升)中之1H-吡唑(1.3莫耳)的混合物攪拌並回流。將已溶入4-甲基-2-戊酮(500毫升)中之1-(2,4-二氟苯基)-2-氯乙酮(0.26莫耳)逐滴加入並將混合物攪拌及回流歷3小時。將混合物冷卻，倒入水中並分離。將有機層蒸發。將殘渣攪拌入HCl/水中，濾出及用水洗滌。將沉澱攪拌入己烷中，濾出及在45°C下於真空中乾燥，產生45克(78%)的1-(2,4-二氟苯基)-2-(1H-吡唑-1-基)乙酮；熔點：76.4°C(中間物12)。

b)將中間物(12)(0.17莫耳)和甲磺酸(150毫升)中之1,2,3-丙三醇(0.85莫耳)的混合物在室溫下攪拌歷48小時，然後在50°C下攪拌歷2天。將混合物冷卻，倒入飽和之NaHCO<sub>3</sub>/H<sub>2</sub>O溶液中及用CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>萃取。將有機層乾燥，濾出並蒸發。將殘渣(48克)攪拌入DIPE中。將沉澱濾出及在60°C下，於真空中乾燥，產生46.7克(93%)的(±)-(順式+反式)-2-(2,4-二氟苯基)-2-(1H-吡唑-1-基甲基)-1,3-二氧戊環-4-甲醇(中間物13)。

將中間物(13)(0.157莫耳)和二氯甲烷(500毫升)和N,N-二乙基乙胺(60毫升)中之N,N-二甲基-4-吡啶胺(5克)之混合物在10°C下攪拌。分批添加2-萘磺醯氯(0.175莫耳)及將混合物在室溫下攪拌歷4小時。將混合物倒入水中及用CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>萃取。將有機層用水洗滌，乾燥，濾出及蒸發。將殘渣經由矽凝膠上之柱式層析術(流洗液：

## 五、發明說明 (15)

CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub>OH 99/1) 純化。收集餾份1 並蒸發。將殘渣攪拌入DIPE中並濾出。將沉澱在50°C下於真空中乾燥，產生30克(39%)的(±)-順式-[2-(2,4-二氯苯基)-2-(1H-吡啶-1-基甲基)-1,3-二氧戊環-4-基] 甲基-2-萘磺酸酯；熔點：108.8°C (中間物14)。

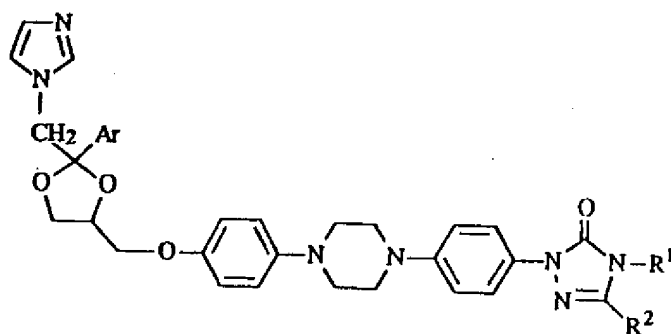
## B. 製備最終化合物

## 實例 4

將50%氫化鈉分散體(0.65克)加至二甲亞砜(150毫升)中2,4-二氯-2-[4-[4-(4-羥苯基)-1-六氫吡啶基] 苯基]-4-丙基-3H-1,2,4-三唑-3-酮(5.1克)的經攪拌溶液中。將全部混合物在50°C下攪拌直至起泡。然後添加順式-[2-(2,4-二氯苯基)-2-(1H-咪唑-1-基甲基)-1,3-二氧戊環-4-基甲基]-甲磺酸酯(5.5克)及在80°C下，連續攪拌歷4 小時。冷卻反應混合物，倒在水上，將產物用二氯甲烷萃取。將合併之萃取物用稀氫氧化鈉溶液洗滌，予以乾燥，過濾及蒸發。將殘渣經由使用三氯甲烷/甲醇(以體積計98.5:1.5)作為流洗液之柱式層析術純化。收集各純餾份及蒸發流洗液。將殘渣自4-甲基-2-戊酮中結晶。濾出產物並乾燥，產生3.8克(42%)的順式-2-[4-[4-[4-[2-(2,4-二氯苯基)-2-(1H-咪唑-1-基甲基)-1,3-二氧戊環-4-基甲氧基] 苯基]-1-六氫吡啶基] 苯基]-2,4-二氯-4-丙基-3H-1,2,4-三唑-3-酮；熔點：177.2°C。

## 五、發明說明 ( 16 )

表 2



| 化合物編號 | R <sup>1</sup>                                  | R <sup>2</sup>  | Ar       | 物理數據           |
|-------|-------------------------------------------------|-----------------|----------|----------------|
| 1     | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> | H               | 2,4-二氯苯基 | 順式; 熔點 177.2°C |
| 2     | CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>                 | H               | 2,4-二氯苯基 | 順式; 熔點 194.1°C |
| 3     | CH <sub>3</sub>                                 | H               | 2,4-二氯苯基 | 順式; 熔點 234.7°C |
| 4     | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> | 2,4-二氯苯基 | 順式; 熔點 182.2°C |
| 5     | CH <sub>3</sub>                                 | CH <sub>3</sub> | 2,4-二氯苯基 | 順式; 熔點 209.1°C |
| 6     | CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>                 | CH <sub>3</sub> | 2,4-二氯苯基 | 順式; 熔點 195°C   |
| 7     | CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>               | H               | 2,4-二氯苯基 | 順式; 熔點 187.7°C |
| 8     | CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>               | CH <sub>3</sub> | 2,4-二氯苯基 | 順式; 熔點 188.2°C |
| 9     | CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>               | H               | 1-萘基     | 順式; 熔點 182.1°C |

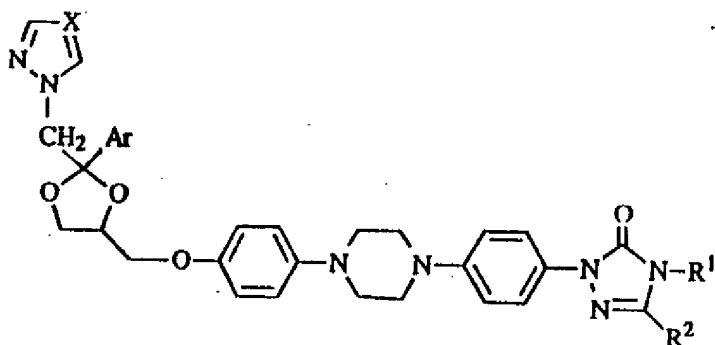
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

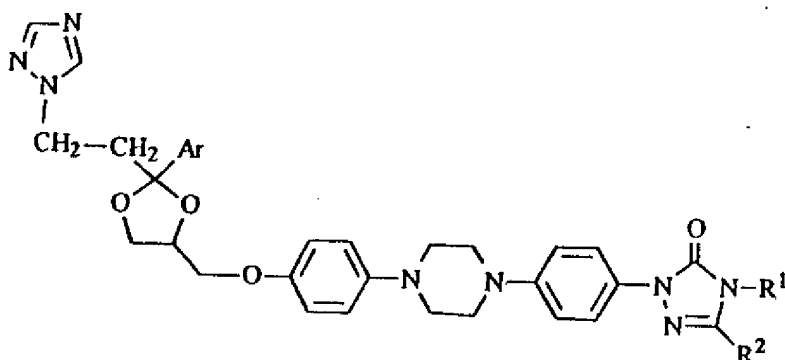
## 五、發明說明 ( 17 )

表 3



| 化合物<br>編號 | R <sup>1</sup>                                      | R <sup>2</sup>  | X  | Ar       | 物理數據                                                                    |
|-----------|-----------------------------------------------------|-----------------|----|----------|-------------------------------------------------------------------------|
| 10        | CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>                   | H               | CH | 2,4-二 苯基 | 順式;熔點 177.0°C                                                           |
| 11        | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>     | H               | N  | 2,4-二氯苯基 | 順式;熔點 192.9°C                                                           |
| 12        | CH <sub>3</sub>                                     | H               | N  | 2,4-二氯苯基 | 順式;熔點 219.9°C                                                           |
| 13        | CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>                     | H               | N  | 2,4-二氯苯基 | 順式;熔點 213°C                                                             |
| 14        | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>     | CH <sub>3</sub> | N  | 2,4-二氯苯基 | 順式;熔點 197.4°C                                                           |
| 15        | CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>                     | CH <sub>3</sub> | N  | 2,4-二氯苯基 | 順式;熔點 212.1°C                                                           |
| 16        | CH <sub>3</sub>                                     | CH <sub>3</sub> | N  | 2,4-二氯苯基 | 順式;熔點 212.9°C                                                           |
| 17        | CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>                   | H               | N  | 2,4-二氯苯基 | 順式;熔點 190.3°C                                                           |
| 18        | CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>                   | CH <sub>3</sub> | N  | 2,4-二氯苯基 | 順式;熔點 185.6°C                                                           |
| 19        | CH(CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> )CH <sub>3</sub> | H               | N  | 2,4-二氯苯基 | 順式;熔點 161.4°C                                                           |
| 20        | CH(CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> )CH <sub>3</sub> | H               | N  | 4-氯苯基    | 順式;熔點 171.5°C                                                           |
| 21        | CH(CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> )CH <sub>3</sub> | H               | N  | 2,4-二氯苯基 | 順式;熔點 108.6°C                                                           |
| 22        | CH(CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> )CH <sub>3</sub> | H               | N  | 2,4-二氯苯基 | 4 CH <sub>3</sub> SO <sub>3</sub> H. 2H <sub>2</sub> O<br>順式;熔點 151.9°C |
| 23        | CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>                   | H               | N  | 2,4-二氯苯基 | 順式;熔點 212.4°C                                                           |
| 24        | CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>                   | H               | N  | 1-萘基     | 順式;熔點 221.0°C                                                           |

表 4



(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

## 五、發明說明 ( 18 )

| 化合物編號 | R <sup>1</sup>                                      | R <sup>2</sup> | Ar       | 物理數據          |
|-------|-----------------------------------------------------|----------------|----------|---------------|
| 25    | CH(CH <sub>3</sub> )CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> | H              | 2,4-二氯苯基 | 反式;熔點 188.1°C |
| 26    | CH(CH <sub>3</sub> )CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> | H              | 2,4-二氯苯基 | 順式;熔點 157.3°C |
| 27    | CH(CH <sub>3</sub> )CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> | H              | 4-氯苯基    | 反式;熔點 168.8°C |

藥理學之實例實例 5：裸脂蛋白 B (apo B) 抑制試驗

將培養之人類肝細胞 (HepG2-細胞)，(它合成及分泌低密度脂蛋白質) 在 37°C 下於含有放射線標誌之白胺酸之液體介質中培育過夜。因此將放射線標誌之白胺酸摻合入裸脂蛋白 B 中。將液體介質傾析並將裸脂蛋白質 B 藉雙免疫沉澱法離析出，即，首先將裸脂蛋白 B 特抗原之抗體 (抗體 1) 添加至液體介質中，隨後添加第二抗體 (抗體 2)，此抗體 2 特別連合至裸脂蛋白抗體 1-複體上。使如此形成之裸脂蛋白 B / 抗體 1 / 抗體 2 複體沉澱及經由離心機離析出。在夜間所合成之裸脂蛋白 B 數量之定量自測量所離析之複體的放射線而產生。爲了測量試驗化合物的抑制活性，將試驗化合物以不同濃度加至液體介質中並將有試驗化合物存在下所合成之裸脂蛋白 B 的濃度 (濃度 apo B (後)) 與無試驗化合物存在時所合成之裸脂蛋白 B 的濃度 (濃度 apo B (對照)) 相比較。關於每一實驗，裸脂蛋白 B 成形之抑制以抑制 % =  $100 \times (1 - \text{apo B (後) 之濃度} / \text{apo B (對照) 濃度})$  表示之。

當關於相同濃度進行多次實驗時，則計算此等實驗所計

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

## 五、發明說明(19)

算之抑制的半數值。亦計算 $IC_{50}$ 數值(減少apoB分泌至對照之50%所須之藥物濃度)。

表 5

| 化合物編號 | $IC_{50} \mu M$ |
|-------|-----------------|
| 4     | 1.00            |
| 7     | 0.63            |
| 9     | 0.56            |
| 10    | 0.29            |
| 17    | 0.72            |
| 19    | 0.17            |
| 20    | 0.86            |
| 22    | 0.39            |
| 23    | 0.34            |
| 24    | 0.91            |
| 25    | 0.23            |
| 26    | 0.30            |
| 27    | 0.27            |

組合物實例

下列配方例示依照本發明，適合於全身或局部投藥予溫血動物之劑量單位形式之典型醫藥組合物。

"有效成份"(A.I.)，如遍及此等實例所使用者與式(I)之化合物，一種N-氧化物形式，一種藥物上合格酸類加成鹽或其立體化學異構體形式相關。

## 五、發明說明(20)

### 實例 6：口服溶液

將9克之4-羥基苯甲酸甲酯和1克之4-羥基苯甲酸丙酯溶入4升之沸騰淨化水中。首先將10克之2,3-二羥基丁二酸溶入3升之此溶液中，其後，溶入20克之A.I.。將後者溶液與其餘部份之前者溶液相合併及將12升之1,2,3-丙三醇及3升之花楸醇70%溶液加至其中。將40克之糖精鈉溶入0.5升之水中及添加2毫升之覆盆子和2毫升之醋栗精。將後者溶液與前者混合，添加水適量至20升之容積產生一種口服溶液其中每茶匙含有5毫克之A.I. (5毫升)。將所得之溶液填充入適當容器中。

### 實例 7：膠囊

將20克之A.I.，6克之硫酸月桂醇鈉，56克之澱粉，56克乳糖，0.8克之膠態二氧化矽及1.2克之硬脂酸鎂劇烈攪拌在一起。隨後將所得之混合物填充入1000個適當之硬化明膠膠囊中，每膠囊含有20毫克之A.I.。

### 實例 8：薄膜包衣之片劑

#### 片劑芯子之製備

將100克之A.I.，570克乳糖和200克澱粉的混合物充分混合，其後使用約200毫升水中之5克，十二烷基硫酸鈉及10克，聚乙烯四氫吡咯酮(Kollidon-K 90)的溶液予以濕化。將濕粉末混合物篩選，乾燥及再篩選。然後添加100克之微晶纖維素(Avicel)及15克氫化之植物油(Sterotex)。將全體充分混合並壓成片劑，產生1000個片劑，每片包含10毫克之有效成份。

## 五、發明說明(21)

塗膜

將150毫升之二氯甲烷中5g，乙基纖維素(Ethocel 22厘泊)溶液加至75毫升之變性酒精中10克之甲基纖維素(Methocel 60 HG)溶液中。然後添加75毫升之二氯甲烷和2.5毫升之1,2,3-丙三醇。將10克之聚乙二醇熔融並溶解入75毫升之二氯甲烷中。將後者溶液加至前者中，然後添加2.5克，十八烷酸鎂，5g聚乙烷基四氫吡咯酮及30毫升之濃縮之顏色懸浮體(Opaspray K-1-2109)並將全部混合物均化。將片劑芯子在塗覆裝置中使用如此獲得之混合物包衣。

實例9：可注射之溶液

將1.8克之4-羥基苯甲酸甲酯和0.2克，4-羥基苯甲酸丙酯溶入約0.5升沸水中供注射。在冷卻至約50℃後，趁攪拌時添加4克之乳酸，0.25克之丙二醇和4克之A.I.。將溶液冷卻至室溫及補充以水供注射適量加至1升容積，產生4毫克／毫升之A.I.的溶液。將此溶液經由過濾而滅菌(美國藥典XVII p.811)及填充入無菌容器中。

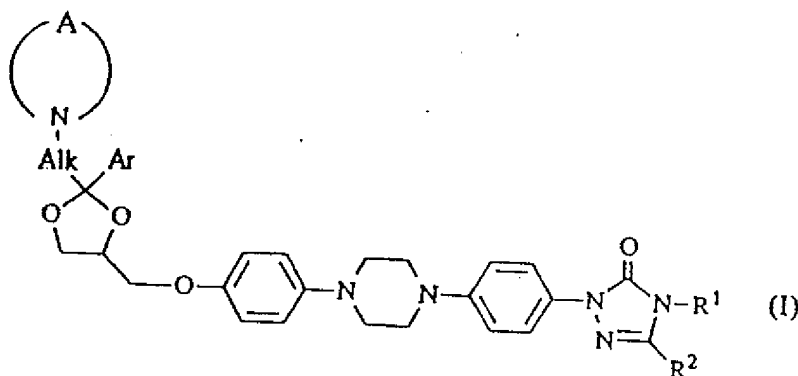
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

四、中文發明摘要(發明之名稱：

作為裸脂蛋白-B合成抑制劑之新穎  
三唑酮類

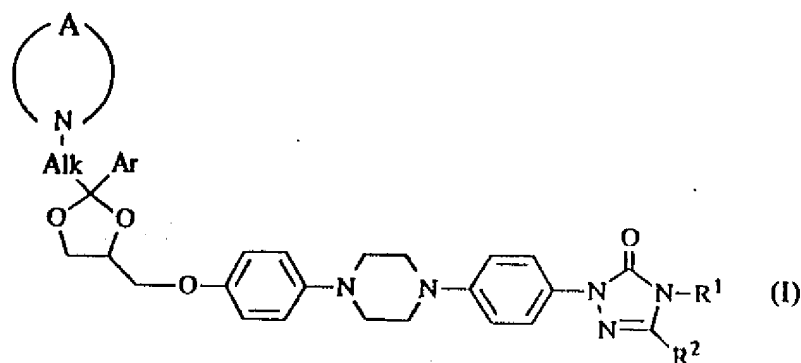
本發明係關於式(I)之新穎化合物：



其中R<sup>1</sup>是C<sub>1</sub>-10烷基，C<sub>3</sub>-7環烷基或以C<sub>3</sub>-7環烷基所取代之C<sub>1</sub>-6烷基；R<sup>2</sup>是氫或C<sub>1</sub>-6烷基；Alk代表C<sub>1</sub>-3鏈烷二基；A代表具有下列各式之一個二價原子團或基-CH=CH-N=CH-(a)，-N=CH-N=CH-(b)，-CH=N-N=CH-(c)，-CH=CH-CH=N-(d)；在此等二價基中，一個氫原子可經由C<sub>1</sub>-6烷基所取代；而Ar是未經取代之苯基；以選自鹵素，C<sub>1</sub>-6烷基或C<sub>1</sub>-6烷氧基之至多兩個取代基所取代之苯基；未經取代之萘基；或以選自鹵素，C<sub>1</sub>-6烷基或C<sub>1</sub>-6烷氧基之至多兩個取代基所取代之萘基；其立體化學異構體形式及其藥物上合格之酸類加成鹽。本發明另外包括包含式(I)化合物之藥物組合物，其製備法以及使用作為治療高脂質血症之藥物。

四、英文發明摘要 (發明之名稱: NOVEL TRIAZOLONES AS APOLIPOPROTEIN-B SYNTHESIS INHIBITORS)

The present invention concerns novel compounds of formula (I).



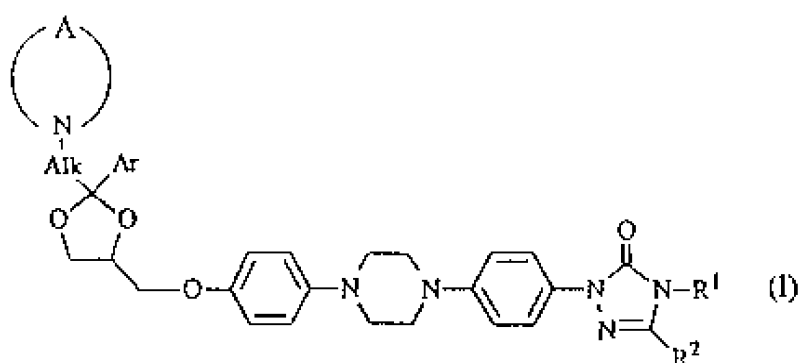
wherein  $R^1$  is  $C_{1-10}$ alkyl,  $C_{3-7}$ cycloalkyl or  $C_{1-6}$ alkyl substituted with  $C_{3-7}$ cycloalkyl;  $R^2$  is hydrogen or  $C_{1-6}$ alkyl; Alk represents  $C_{1-3}$ alkanediyl; -A- represents a bivalent radical of formula  $-CH=CH-N=CH-$  (a),  $-N=CH-N=CH-$  (b),  $-CH=N-N=CH-$  (c),  $-CH=CH-CH=N-$  (d); in said bivalent radicals a hydrogen atom may be replaced by  $C_{1-6}$ alkyl; and Ar is unsubstituted phenyl; phenyl substituted with up to two substituents selected from halo,  $C_{1-6}$ alkyl or  $C_{1-6}$ alkyloxy; unsubstituted naphthyl; or naphthyl substituted with up to two substituents selected from halo,  $C_{1-6}$ alkyl or  $C_{1-6}$ alkyloxy; the stereochemically isomeric forms thereof, and the pharmaceutically acceptable acid addition salts thereof. The present invention further comprises the pharmaceutical compositions comprising compounds of formula (I), the preparation thereof as well as the use as a medicine in the treatment of hyperlipidemia.

## 六、申請專利範圍

## 公告本

專利申請案第 85103449 號  
 ROC Patent Appln. No. 85103449  
 修正之申請專利範圍中文本 - 附件一  
 Amended Claims in Chinese - Encl. I  
 (民國 89 年 1 月 25 日送呈)  
 (Submitted on January 25, 2000)

## 1. 具式(I)之化合物：

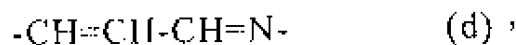
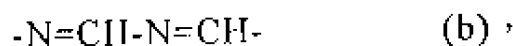
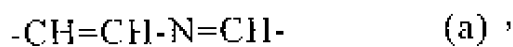


其中  $R^1$  是  $C_{1-10}$  烷基；

$R^2$  是氫或  $C_{1-6}$  烷基；

Alk 代表  $C_{1-3}$  烷二基；

-A-代表具有下式之一個二價基：



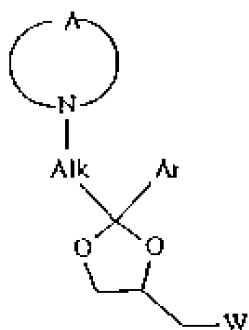
此等二價基中，一個氫原子可經由  $C_{1-6}$  烷基所取代；

而 Ar 是經 1 或 2 個鹵原子取代之苯基或未經取代之苯基；

其立體化學異構體形式及其藥學上可接受之酸加成鹽。

## 六、申請專利範圍

2. 根據申請專利範圍第 1 項之化合物，其中 R' 是甲基、乙基、丙基、2-丙基或 2-丁基。
3. 根據申請專利範圍第 1 項之化合物，其中該化合物是順式-2-[4-[4-[4-[[2-(2,4-二氟苯基)-2-(1H-1,2,4-三唑-1-基-甲基)-1,3-二氧戊環-4-基]甲氧基]-苯基]-1-六氫吡啶基]苯基]-2,4-二氫-4-(1-甲基丙基)-3H-1,2,4-三唑-3-酮或其立體化學之異構體形式或其藥學上可接受之酸加成鹽。
4. 一種供抑制裸脂蛋白-B 合成之醫藥組合物，其包括一種醫藥上可接受之載體及治療上有效數量的如申請專利範圍第 1 至 3 項中任一項之化合物作為有效成份。
5. 具式(III)之中間物

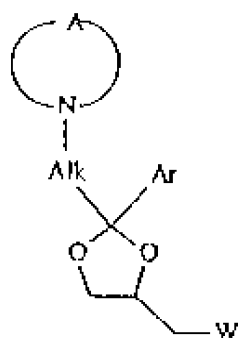


(III)

其中 Alk 與 -A- 係如申請專利範圍第 1 項中所定義者，Ar 係未經取代之苯基，以及 W 係鹵素或磺醯氧基。

6. 具式(III)之中間物

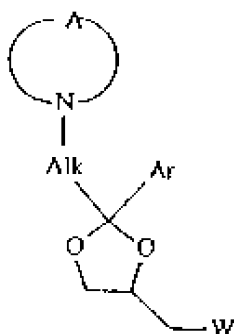
## 六、申請專利範圍



(II)

其中 Alk 與 Ar 係如申請專利範圍第 1 項中所定義者，  
A-係如申請專利範圍第 1 項中所界定具式(d)之二價基，  
以及 W 係鹵素或磺醯氧基。

## 7. 具式(III)之中間物



(III)

其中 -A- 與 Ar 係如申請專利範圍第 1 項中所定義者，Alk  
係 C<sub>2-3</sub> 烷二基，以及 W 係鹵素或磺醯氧基。

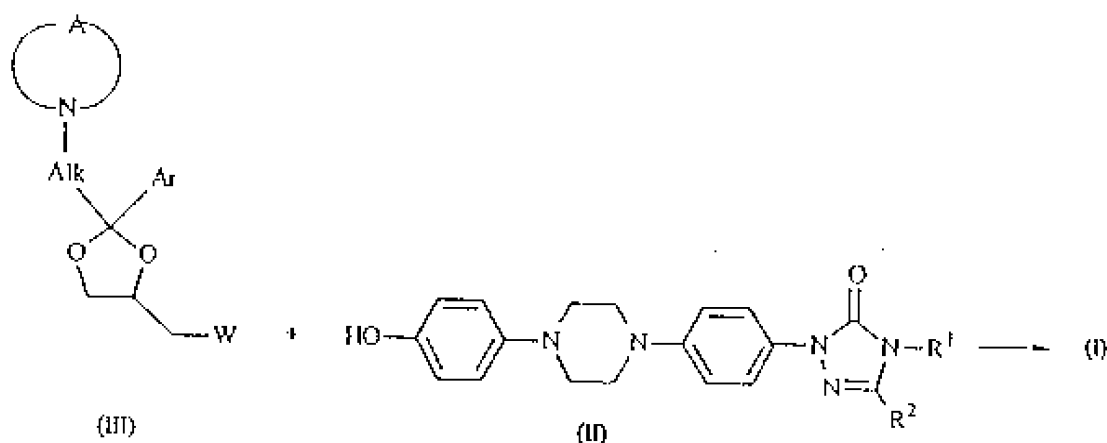
8. 如申請專利範圍第 1 至 3 項中任一項之化合物，其係使用  
做為抑制裸脂蛋白-B 合成之藥物。

9. 一種製備如申請專利範圍第 1 項之式(I)化合物之方法，其

## 六、申請專利範圍

特徵為：

- a) 將式(II)之中間物，其中  $R^1$  和  $R^2$  係如申請專利範圍第 1 項中所界定者，使用式(III)之中間物予以 O-烷基化，此式(III)中間物中 -A-、Alk 和 Ar 均係如申請專利範圍第 1 項中所界定者而 W 是一個適當之釋離基例如鹵素或是一個磺醯氧基釋離基，



及若須要，將式(I)化合物轉化為治療上有效之無毒性酸加成鹽，或反之，使用鹼轉化酸加成鹽成為游離鹼形式；及／或製備其立體化學之異構體形式。

# 公告本

87.3.10

專利申請案第85103449號  
ROC Patent Appln. No.85103449  
中文說明書修正頁 - 附件三

Amended Pages of the Chinese Specification - Encl.(III)  
(民國87年3月18日修正並送呈)  
(Amended & Submitted on March 18, 1998)

|      |                        |
|------|------------------------|
| 申請日期 | 85.3.22                |
| 案號   | 85103449               |
| 類別   | C07D413/14, A61K31/095 |

(以上各欄由本局填註)

## 發明專利說明書 457240

|                 |               |                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|-----------------|---------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 一、發明<br>名稱      | 中 文           | 作為裸脂蛋白-B合成抑制劑之新穎三唑酮類                                                                                                                                                                                                                                                    |
|                 | 英 文           | Novel triazolones as apolipoprotein-B synthesis inhibitors                                                                                                                                                                                                              |
| 二、發明<br>人<br>創作 | 姓 名           | 1.艾珍 Jan Heeres<br>2.白里賈 Leo J. J. Backx<br>3.路保歐 Paul A. C. Luyts<br>4.古笛若 Didier R.G.G. de Chaffoy de Courcelles                                                                                                                                                      |
|                 | 國 籍           | 1.為荷蘭；2-4.均為比利時籍                                                                                                                                                                                                                                                        |
|                 | 住、居所          | 1.比利時弗沙市里斯古路18號<br>Leemskuilen 18, B-2350-Vosselaar, Belgium<br>2.比利時艾南冬市柏克斯路92號<br>Broekstraat 92, B-2370-Arendonk, Belgium<br>3.比利時安特本市米吉地路58號<br>Melgesdreef 58, 2170 Antwerpen (Merksem), Belgium<br>4.比利時比爾斯市卡凡尼路4號<br>Karel Van Nyenlaan 4, B-2340-Beerse Belgium |
|                 | 姓 名<br>(名稱)   | 比商健生藥品公司<br>Janssen Pharmaceutica N.V.                                                                                                                                                                                                                                  |
| 三、申請人           | 國 籍           | 比利時                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|                 | 住、居所<br>(事務所) | 比利時國B-2340比爾斯市賓河街30號<br>Turnhoutseweg 30, B-2340-Beerse, Belgium                                                                                                                                                                                                        |
|                 | 代 表 人<br>姓 名  | 汪狄克<br>Dirk Wante                                                                                                                                                                                                                                                       |

裝

訂

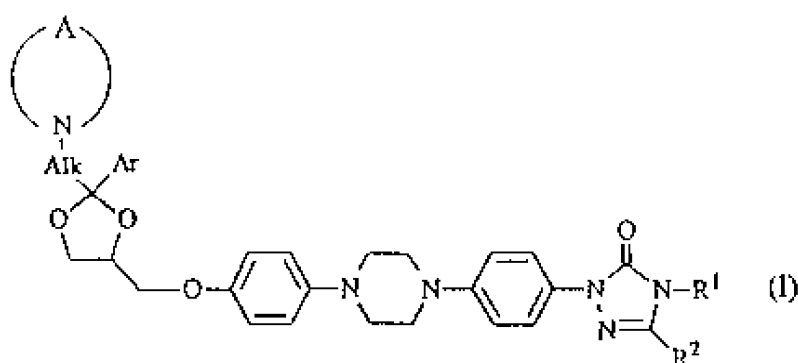
線

## 六、申請專利範圍

## 公告本

專利申請案第 85103449 號  
 ROC Patent Appln. No. 85103449  
 修正之申請專利範圍中文本 - 附件一  
 Amended Claims in Chinese - Encl. I  
 (民國 89 年 1 月 25 日送呈)  
 (Submitted on January 25, 2000)

## 1. 具式(I)之化合物：

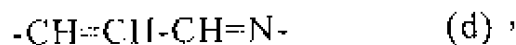
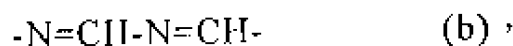
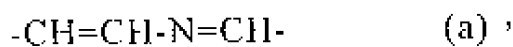


其中  $R^1$  是  $C_{1-10}$  烷基；

$R^2$  是氫或  $C_{1-6}$  烷基；

Alk 代表  $C_{1-3}$  烷二基；

-A-代表具有下式之一個二價基：



此等二價基中，一個氫原子可經由  $C_{1-6}$  烷基所取代；

而 Ar 是經 1 或 2 個鹵原子取代之苯基或未經取代之苯基；

其立體化學異構體形式及其藥學上可接受之酸加成鹽。