

公告本

附件一(A)：第 87101311 號專利申請案中文說明書修正頁

民國 88 年 7 月呈

申請日期	87 年 2 月 3 日
案 號	87101311
類 別	C07D 213/60, A61K 31/395

88. 7. 03	修正
A 年 月 日	
C4	補充

(以上各欄由本局填註)

發明專利說明書 458969

一、發明 名稱	中 文	具有氧化氮合成酶 (NOS) 抑制作用之 2-胺基-6-(2-經取代-4-苯氧基)-吡啶類化合物，製備該等化合物之方法及含彼之藥學組成物
	英 文	2-amino-6-(2-substituted-4-phenoxy)-substitued-pyridine compounds having nitric oxide synthase (NOS) inhibition, process for preparing the compounds and pharmaceutical composition containing the same
二、發明 人	姓 名	(1) 約翰·亞當·羅三世 Lowe, III, John Adams (2) 羅伯特·艾美德·凡克曼 Volkmann, Robert A. (3) 強蘭塔·諾瓦高斯基 Nowakowski, Jolanta T.
	國 籍	(1) 美國 (2) 美國 (3) 美國
	住、居所	(1) 美國·康乃狄格州·史東寧頓·海灣道二十八號 28 Coveside Lane, Stonington, Connecticut U. S. A. (2) 美國康乃狄克州米斯提克市杜格道一三五號 135 Dogwood Lane, Mystic, CT, USA (3) 美國康乃狄克州歐聖布魯克市奧特布魯克路 10 號 10 Otter Brook Drive, Old Saybrook, CT 06475, U. S. A.
	住、居所	
三、申請人	姓 名 (名稱)	(1) 輝瑞製品股份有限公司 Pfizer Products Inc.
	國 籍	(1) 美國
	住、居所 (事務所)	(1) 美國康乃狄克州格洛頓艾斯頓波因特路 Eastern Point Road, Groton, CT 06340, U.S.A.
	代 表 人 姓 名	(1) 艾倫·史匹戈爾 Spiegel, Allen J.

裝

訂

線

458969

(由本局填寫)

承辦人代碼：
大類：
IPC分類：

A6
B6

本案已向：

國(地區) 申請專利，申請日期： 案號： ，☐有 ☐無主張優先權
美國 1997 年 2 月 10 日 60/037,533 ☒有主張優先權

有關微生物已寄存於： ，寄存日期： ，寄存號碼：

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

裝

訂

線

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

9064
五、發明說明(1)

本發明係關於某些具有氧化氮合成酶 (N O S) 抑制劑活性之 2 - 胺基 - 6 - (2 - 經取代 - 4 - 苯氧基) - 經取代 - 吡啶類，含彼之藥學組成物，以及彼於治療和預防中樞神經系統疾病，發炎性疾病，敗血性休克及其他疾病之用途。

目前有 3 種已知之 N O S 異構體 - 一種可誘導產生之 N O S (I - N O S) 和兩種結構性 N O S，其係分別稱為神經性 N O S (N - N O S) 和內皮 N O S (E - N O S)。該等酶為反應各種不同之刺激，皆進行精氨酸轉換為瓜氨酸之反應，同時產生 1 分子之氧化氮 (N O)。咸信於哺乳動物內，藉由 N O S 之作用所產製之過多氧化氮 (N O)，於許多疾病和病症之病理上扮演某種角色。例如，於涉及諸如中毒性休克之系統性低血壓的疾病和利用某些胞素之治療上，經由 I - N O S 之作用所產製之 N O 被認為係扮演某種角色。已有證據顯示經由利用諸如間白素 1 (I L - 1)，間白素 2 (I L - 2) 或腫瘤壞死因子 (T N F) 之細胞素治療之癌症病患，遭受由巨噬細胞 (即，可誘導產生之 N O S (I - N O S)) 所產生之 N O 所造成之由細胞素所誘發之休克和低血壓，參閱 Chemical & Engineering News, Dec. 20, p.33(1993)。I - N O S 抑制劑能扭轉此一情況。亦咸信於諸如絕血之中樞神經系統疾病的病理上，I - N O S 扮演某種角色。例如，已有證據顯示抑制 I - N O S 改善鼠之大腦絕血傷害，參閱 Am. J. Physiol., 268, p. R286(1995)。藉由選擇性地抑

五、發明說明(2)

制 I - NOS，可壓制佐劑所誘發之關節炎，參閱

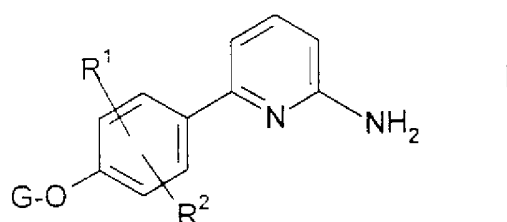
Eur. J. Pharmacol., 273, p. 15-24(1995)。

藉由 N - NOS 之作用所產製之 NO 被認為於諸如大
腦絕血之疾病，疼痛及鴉片劑耐受性上，扮演某種角色。
例如，於鼠之近端中間大腦動脈閉塞後，抑制 N - NOS
能減少梗塞體積，參閱 J. Cerebr. Blood Flow Metab.,
14, p. 924-929(1994)。如福馬林所誘發之手背擊打分析和
醋酸所誘發之腹部緊縮分析之晚期活性表現顯示，抑制 N
- NOS 能有效地抗感受傷害，參閱 Br. Pharmacol., 110,
p. 219-224(1993)。最後，藉由抑制 N - NOS 可降低自齧
齒類之類鴉片抽取量，參閱 Neuropsychopharmacol., 13, p.
269-293(1995)。

對於其他之 N - NOS 抑制劑及彼充作藥學製劑以治
療中樞神經系統和其他疾病之用途，請參閱美國專利臨時
申請案 60 / 032, 793 (1996 年 12 月 6 日申
請) 和美國專利臨時申請案 60 / 014, 343 (
1996 年 3 月 29 日申請)。

發明摘要

本發明係關於式 I 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(3)

其中 R^1 和 R^2 係各別選自氫、鹵素、羥基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-7} 烷基、 C_{2-6} 烯基及 C_{2-10} 烷氧烷基；且，

G 係選自氫、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基— C_{1-3} 烷基、胺基羰基— C_{1-3} 烷基—、 C_{1-3} 烷基胺基羰基— C_{1-3} 烷基—、二—(C_{1-3} 烷基)胺基羰基— C_{1-3} 烷基—及 $NR^3R^4C_{0-4}$ 烷基，其中 R^3 和 R^4 係各別選自氫、 C_{1-7} 烷基、四氫萘及芳烷基，其中該芳烷基之芳基部份係苯基或萘基，且其烷基部份係直鏈或支鏈且含有 1 至 6 個碳原子，且其中該 C_{1-7} 烷基，該四氫萘及該芳烷基之芳基部份係可選擇地以 1 至 3 個取代基，較適宜地 0 至 2 個取代基加以取代，該取代基係各別選自鹵素、硝基、羥基、氰基、胺基、 C_{1-4} 烷氧基及 C_{1-4} 烷胺基；

或， R^3 和 R^4 與其連接之氮原子一起形成哌嗪、哌啶、吡丁啶或吡咯烷環，或含有 6 至 14 個環節之飽和或未飽和之吡雙環系統，其中 1 至 3 個為氮，0 至 2 個為氧，而其餘則為碳；

且，其中該哌嗪、哌啶、吡丁啶及吡咯烷環，以及該吡雙環系統可選擇地以 1 或多個取代基，較適宜地 0 至 2 個取代基加以取代，該取代基係各別選自 C_{1-6} 烷基、胺基、 C_{1-6} 烷胺基、(二— C_{1-6} 烷基)胺基，含有 1 至 4 個環氮原子經苯基取代之 5 至 6 節雜環、苯醯基、苯醯甲基、苄基羰基、苯胺羰基、苄乙基及苯氧羰基，且其中上述取代基中之任一取代基的苯基部份可選擇地以 1 或多個取代基，較適宜地 0 至 2 個取代基加以取代，該取代基

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

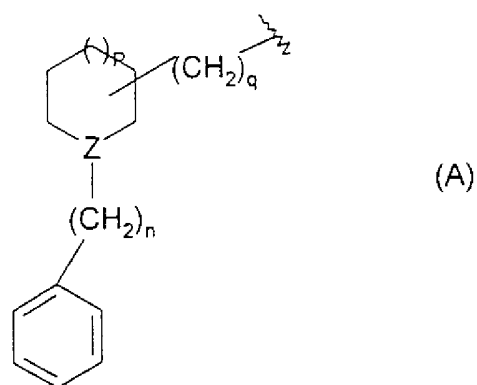
線

五、發明說明(4)

係各別選自鹵素、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基、硝基、胺基、氰基、 CF_3 及 OCF_3 ；

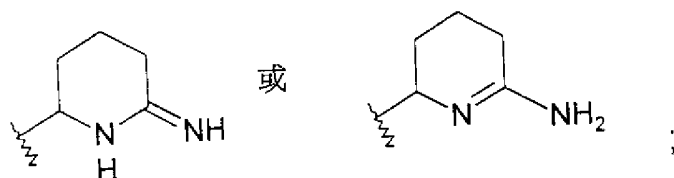
且，其中該哌嗪、哌啶、吡丁啶及吡咯烷環，以及該吡雙環系統可連接 NR^3R^4 環之氮原子或該環具有可鍵結位置之任一其他原子至 $-(C_{0-4}烷基)-O-$ 基（其中，該 $-(C_{0-4}烷基)-O-$ 基之氧係為結構式 I 所示之氧原子）；

或，G 係式 A 之基團



其中 Z 係氮或 CH，n 係 0 或 1，q 係 0，1，2 或 3，且 p 係 0，1 或 2；

且，其中上述結構式 I 所示之 2-胺基哌啶環可選擇地以如下所示之基團加以替代



及該化合物藥學上可接受之鹽。

本發明亦關於式 I 化合物之藥學上可接受之酸加成鹽

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

錄

五、發明說明(5)

。用於製備本發明之上述鹼性化合物的藥學上可接受之酸加成鹽的酸，係為形成非毒性酸加成鹽（即，含有藥理上可接受之陰離子的鹽）之酸，該酸加成鹽係諸如氫氯化物、氫溴化物、氫碘化物、硝酸鹽、硫酸鹽、硫酸氫鹽、磷酸鹽、酸式磷酸鹽、醋酸鹽、乳酸鹽、檸檬酸鹽、酸式檸檬酸鹽、酒石酸鹽、酒石酸氫鹽、琥珀酸鹽、馬來酸鹽、富馬酸鹽、葡萄糖酸鹽、糖二酸鹽、苯甲酸鹽、甲烷磺酸鹽、乙烷磺酸鹽、苯磺酸鹽、對-甲苯磺酸鹽及派莫鹽〔pamoate，即1，1-亞甲基-雙-（2-羥基-3-萘甲酸鹽）〕。

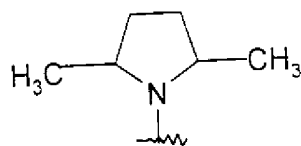
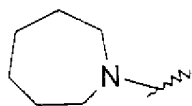
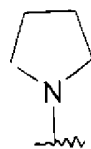
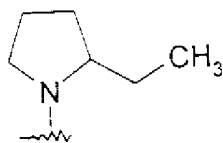
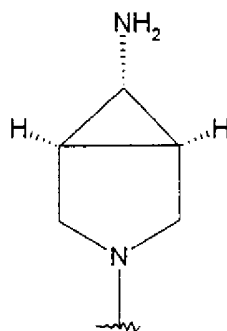
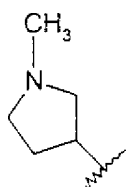
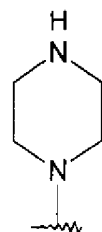
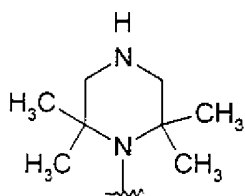
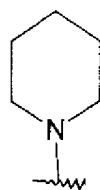
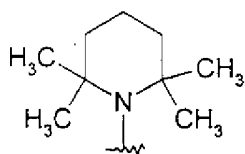
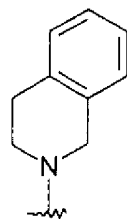
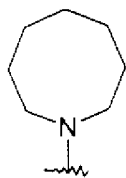
“烷基”一詞，除非另有說明，係包括具有直鏈、支鏈或環狀部份或彼之結合的飽和單價烴基。

“1或多個取代基”一詞，係指許多取代基，其1個至最多個可能的取代基（基於可鍵結位置之數目）可為相同。

“鹵素”一詞，除非另有說明，係包括氯、氟、溴及碘。

本發明化合物之實例係為式 I 化合物及其藥學上可接受之鹽，其中 G 係 $\text{NR}^3\text{R}^4\text{C}_0\text{--}_4$ 烷基且 NR^3R^4 係胺基、二甲基胺基、甲基苄基胺基、 $\text{C}_1\text{--}_4$ 烷基胺基、二-（ $\text{C}_1\text{--}_4$ 烷基）胺基或如下所示之基團之一：

五、發明說明(6)



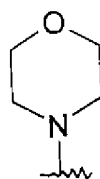
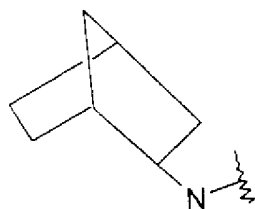
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(7)



較適宜之式 I 化合物係包括其中 R^2 為氫， R^1 為 C_{1-3} 烷氧基且位在相對於式 I 吡啶環之鄰位位置之化合物。

本發明之其他較佳體系係關於式 I 化合物，其中 G 係如上所定義之 A 基團，其中 Z 係氮。

本發明之其他較佳體系係關於式 I 化合物，其中 R^1 和 R^2 係分別選自 C_{1-2} 烷氧基。

本發明之其他較佳體系係關於式 I 化合物，其中 G 係如上所定義之式 A 基團，其中 Z 係氮，p 和 n 皆為 1 且 q 為 2。

本發明之其他較佳體系係關於式 I 化合物，其中係存在上述式 I 所示之 2-胺基吡啶環。

本發明亦關於一種用於治療或預防哺乳動物（包括人類）之病症的藥學組成物，其係包含治療或預防該病症有效含量之式 I 化合物或其藥學上可接受之鹽，以及一藥學上可接受之載體，該病症係選自偏頭痛、發炎疾病（例如、氣喘、牛皮癬、濕疹、關節炎）、中風、急性和慢性疼痛、血容積減少引起的休克、外傷性休克，再灌注損傷、Crohn氏疾病、潰瘍性結腸炎、敗血性休克、多重性硬化、

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

線

五、發明說明(8)

A I D S 有關之癡呆、神經退化疾病、神經單位毒性、Alzheimer氏疾病、化學藥物依賴和成癮(例如,藥物依賴、酒精依賴和菸鹼依賴)、嘔吐、癲癇、焦慮、精神病、頭部外傷、成人呼吸困難徵狀(A R D S)、嗎啡所誘發的忍受性和撤退徵狀、腸發炎疾病、骨關節炎、風濕性關節炎、排卵、舒張性心肌病、急性脊髓傷害、Huntington氏疾病、Parkinson氏疾病、青光眼、斑點變性、糖尿病性神經病、糖尿病性腎病或癌症。

本發明亦關於一種治療或預防哺乳動物(包括人類)之病症的方法,其係包含投服至該哺乳動物治療或預防該病症有效用量之式 I 化合物或其藥學上可接受之鹽,該病症係選自偏頭病、發炎疾病(例如,氣喘、牛皮癬、濕疹、關節炎)、中風、急性和慢性疼痛、血容積減少引起的休克、外傷性休克、再灌流損傷、Crohn氏疾病、潰瘍性結腸炎、敗血性休克、多重性硬化、A I D S 有關之癡呆、神經退化疾病、神經單位毒性、Alzheimer氏疾病、化學藥物依賴和成癮(例如,藥物依賴、酒精依賴和菸鹼依賴)、嘔吐、癲癇、焦慮、精神病、頭部外傷、成人呼吸困難徵狀(A R D S)、嗎啡所誘發的忍受性和撤退徵狀、腸發炎疾病、骨關節炎、風濕性關節炎、排卵、舒張性心肌病、急性脊髓傷害、Huntington氏疾病、Parkinson氏疾病、青光眼、斑點變性、糖尿病性神經病、糖尿病性腎病或癌症。

本發明亦關於一種用於抑制哺乳動物(包括人類)之

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(9)

氧化氮合成酶(N O S) 的藥學組成物，其係包含抑制 N O S 有效含量之式 I 化合物或其藥學上可接受之鹽，以及一藥學上可接受之載體。

本發明亦關於一種抑制哺乳動物(包括人類) 之 N O S 的方法，其係包含投服至該哺乳動物抑制 N O S 有效用量之式 I 化合物或其藥學上可接受之鹽。

本發明亦關於一種用於治療或預防哺乳動物(包括人類) 之病症的藥學組成物，其係包含抑制 N O S 有效含量之式 I 化合物或其藥學上可接受之鹽，以及一藥學上可接受之載體，該病症係選自偏頭痛、發炎疾病(例如、氣喘、牛皮癬、關節炎、濕疹)、中風、急性和慢性疼痛、血容積減少引起的休克、外傷性休克，再灌注損傷、Crohn 氏疾病、潰瘍性結腸炎、敗血性休克、多重性硬化、A I D S 有關之癡呆、神經退化疾病、神經單位毒性、Alzheimer 氏疾病、化學藥物依賴和成癮(例如，藥物依賴、酒精依賴和菸鹼依賴)、嘔吐、癲癇、焦慮、精神病、頭部外傷、成人呼吸困難徵狀(A R D S)、嗎啡所誘發的忍受性和撤退徵狀、腸發炎疾病、骨關節炎、風濕性關節炎、排卵、舒張性心肌病、急性脊髓傷害、Huntington 氏疾病、青光眼、斑點變性、糖尿病性神經病、糖尿病性腎病或癌症。

本發明亦關於一種治療或預防哺乳動物(包括人類) 之病症的方法，其係包含投服至該哺乳動物抑制 N O S 有效用量之式 I 化合物或其藥學上可接受之鹽，該病症係選

(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)

自偏頭病、發炎疾病(例如,氣喘、牛皮癬、濕疹、關節炎)、中風、急性和慢性疼痛、血容積減少引起的休克、外傷性休克、再灌流損傷、Crohn氏疾病、潰瘍性結腸炎、敗血性休克、多重性硬化、A I D S有關之癡呆、神經退化疾病、神經單位毒性、Alzheimer氏疾病、化學藥物依賴和成癮(例如,藥物依賴、酒精依賴和菸鹼依賴)、嘔吐、癲癇、焦慮、精神病、頭部外傷、成人呼吸困難徵狀(A R D S)、嗎啡所誘發的忍受性和撤退徵狀、腸發炎疾病、骨關節炎、風濕性關節炎、排卵、舒張性心肌病、急性脊髓傷害、Huntington氏疾病、Parkinson氏疾病、青光眼、斑點變性、糖尿病性神經病、糖尿病性腎病或癌症。

式 I 化合物具有對掌中心,因此可存有不同的對映異構型式和非對映異構型式。本發明係關於式 I 化合物之所有光學異構物和所有立體異構物,及其混合物,且係關於分別含有該式 I 化合物或利用該式 I 化合物之上述的所有藥學組成物和治療方法。

上述之式 I 化合物係包括所描述之相同化合物,但事實上其中 1 或多個氫、碳或其他原子可由其同位素加以取代。該等化合物可充作研究和診斷工具以用於代謝藥理動力學研究和鍵結分析。

本發明亦關於式 V I I A 之化合物

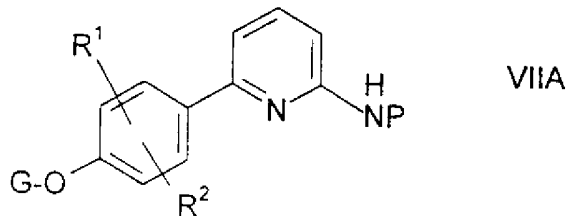
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

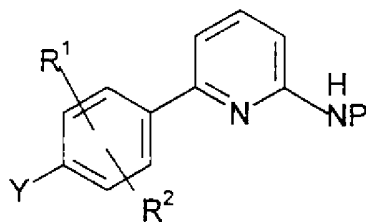
五、發明說明 (11)



其中 R^1 、 R^2 及 G 係為如上述於式 I 化合物中所定義者，且 P 係諸如三苯甲基、乙醯基、苯醯基、三甲基乙醯基、特—丁氧羰基、苄基氧羰基之氮保護基，或其他適當之氮保護基，且其中 P 可與該經保護之氮形成一個環，於此情況下則上述所連結至該氮上之氫係不存在。

該等化合物係用於充作合成式 I 藥學活性化合物之中間物。

本發明亦關於下式之化合物



其中 R^1 、 R^2 及 P 係為如上述所定義者，且 Y 係氟或苄基氧。該等化合物係用於充作合成式 I 藥學活性化合物之中間物。

發明詳述

式 I 化合物可以如下所示之反應示意圖和討論所描述之方法加以製備。除非另有說明，反應示意圖和隨後之討

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (12)

論中所述之 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 和 R^9 ，以及式 I 之結構，係為如上述所義者。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

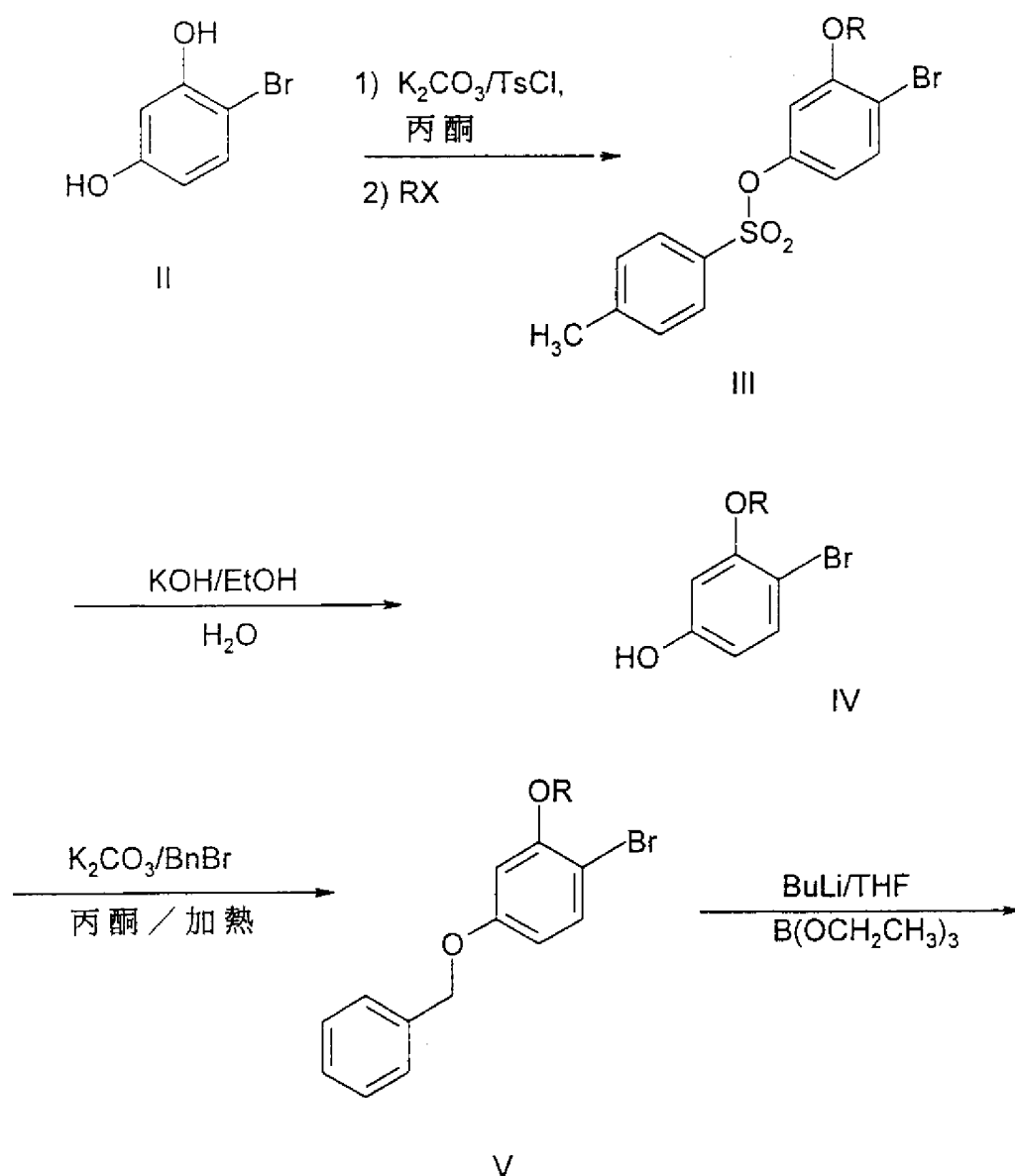
裝

訂

紙

五、發明說明 (13)

反應示意圖 1



(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

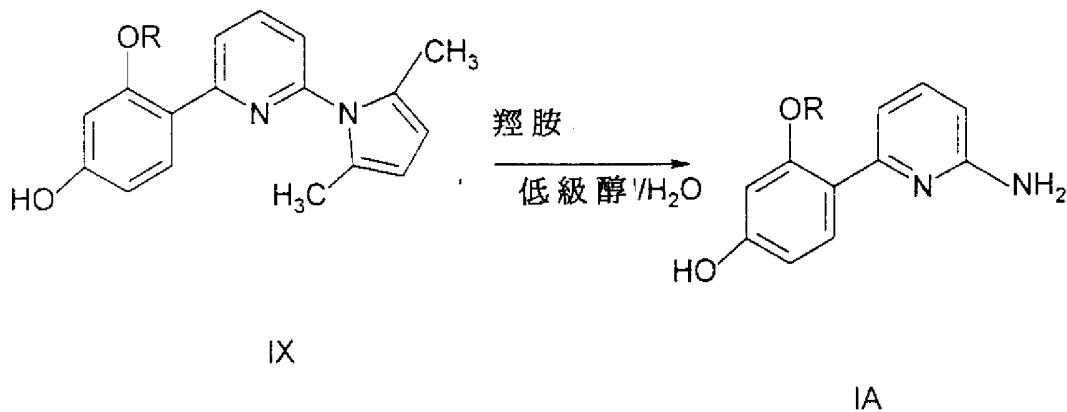
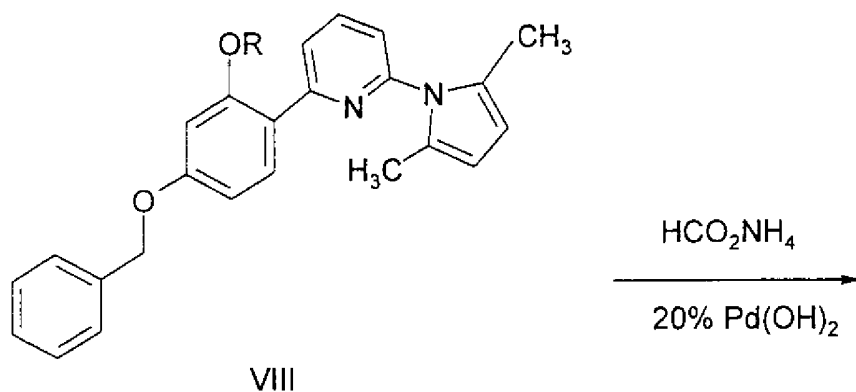
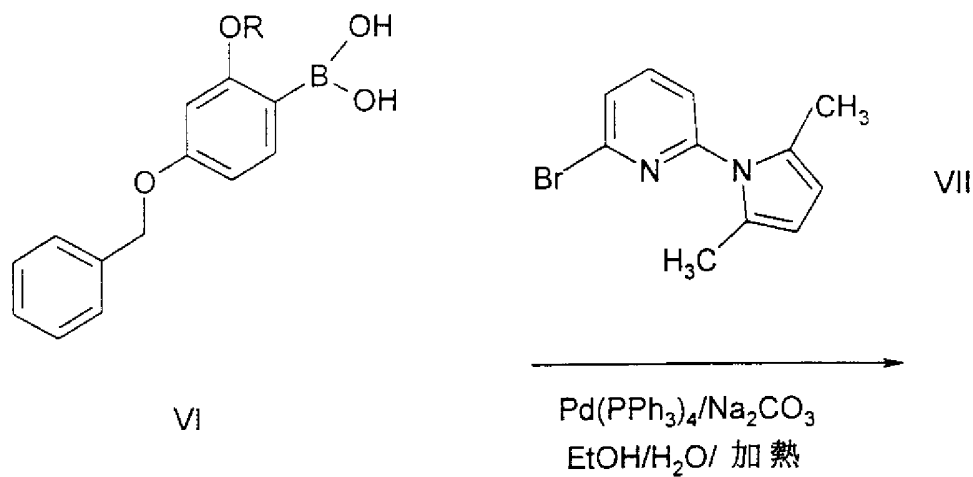
裝

訂

線

五、發明說明 (14)

反應示意圖 1(續)



(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

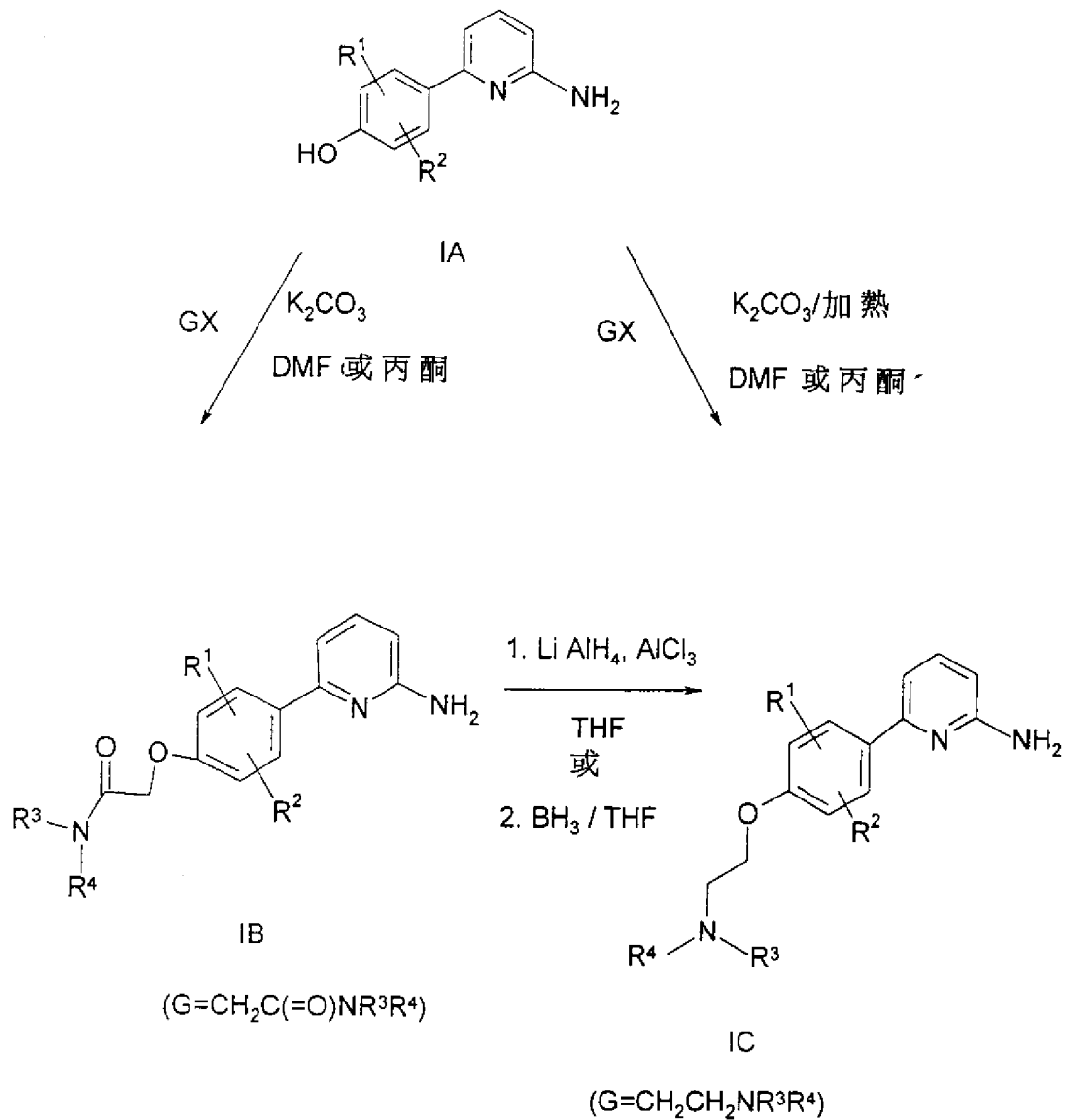
裝

訂

線

五、發明說明(15)

反應示意圖 2



(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

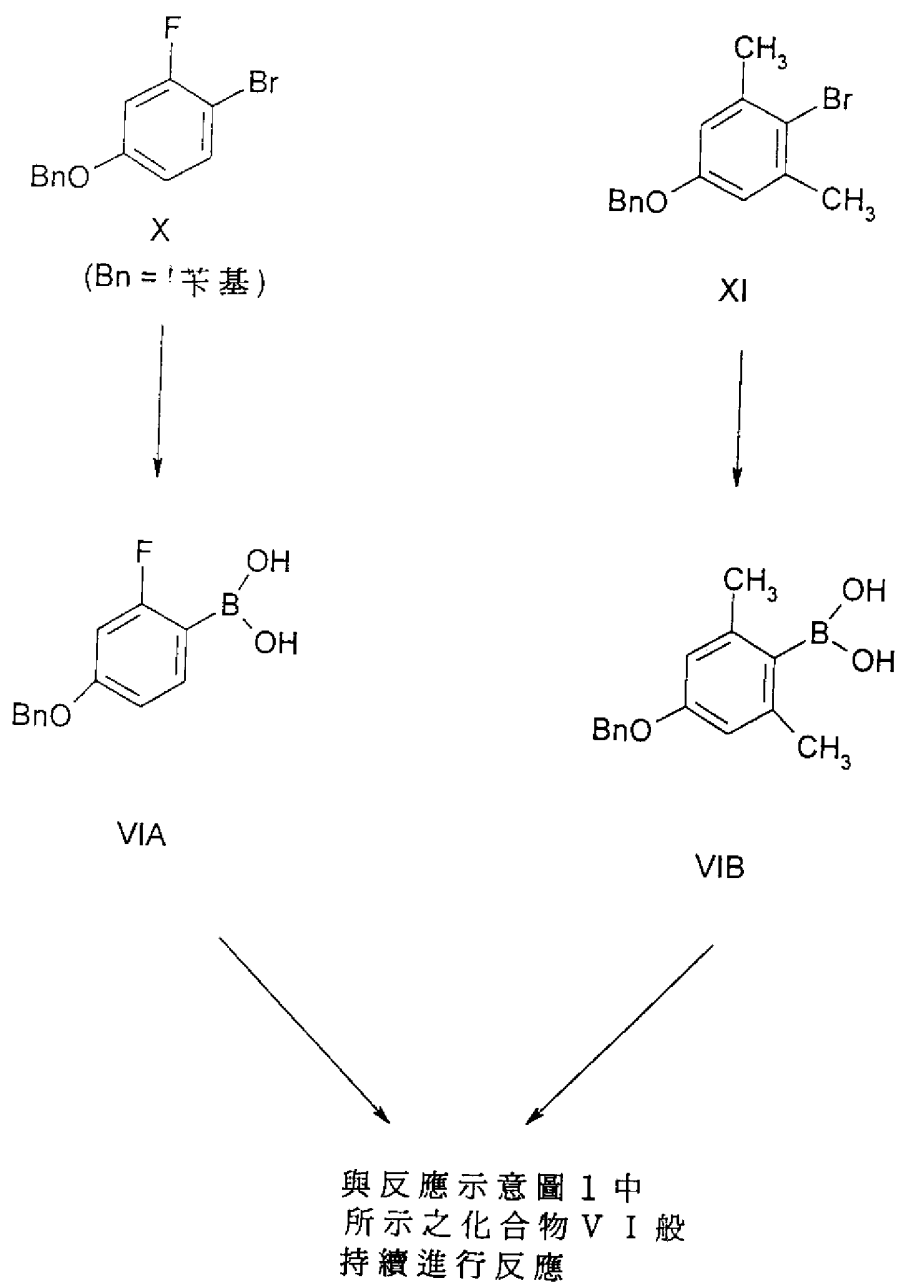
裝

訂

線

五、發明說明 (16)

反應示意圖 3



(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

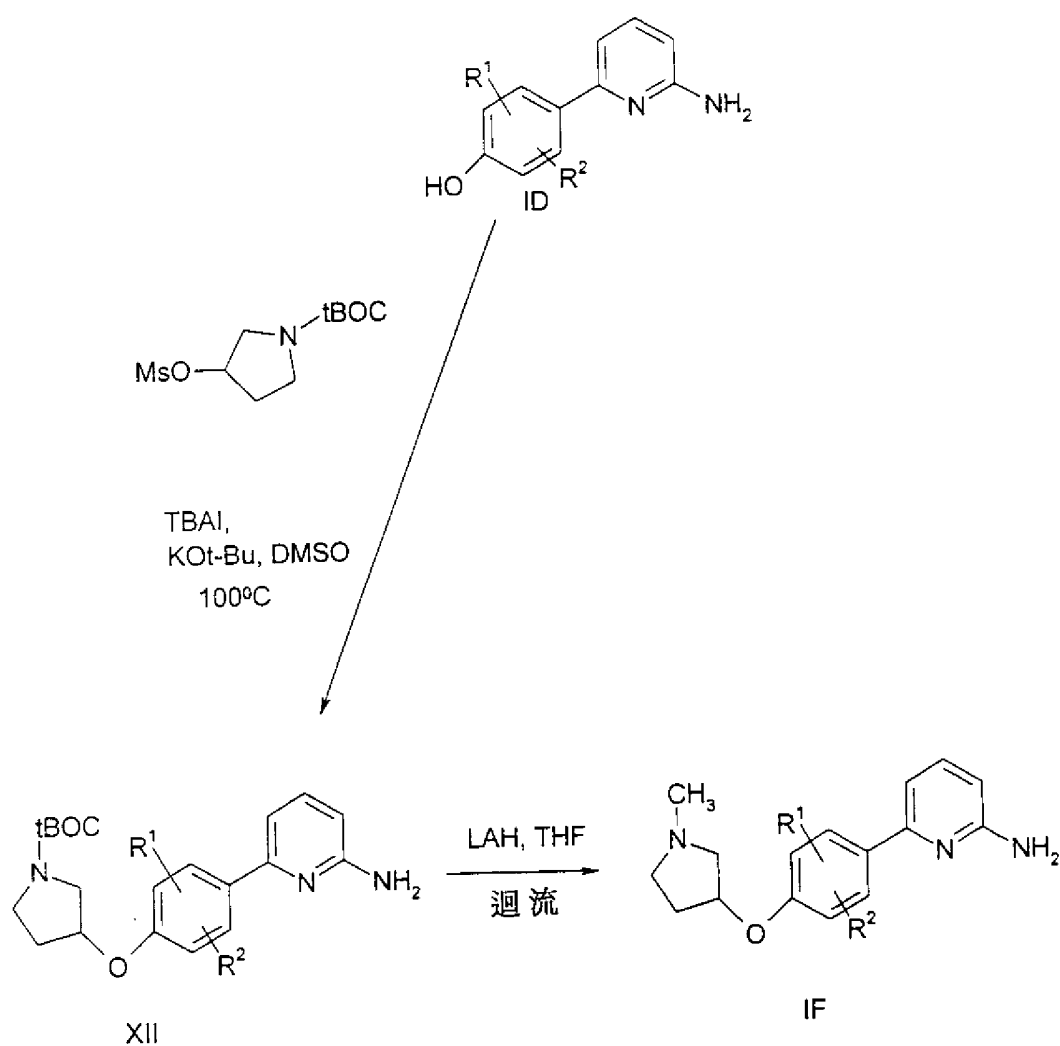
裝

訂

線

五、發明說明(17)

反應示意圖 4



(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

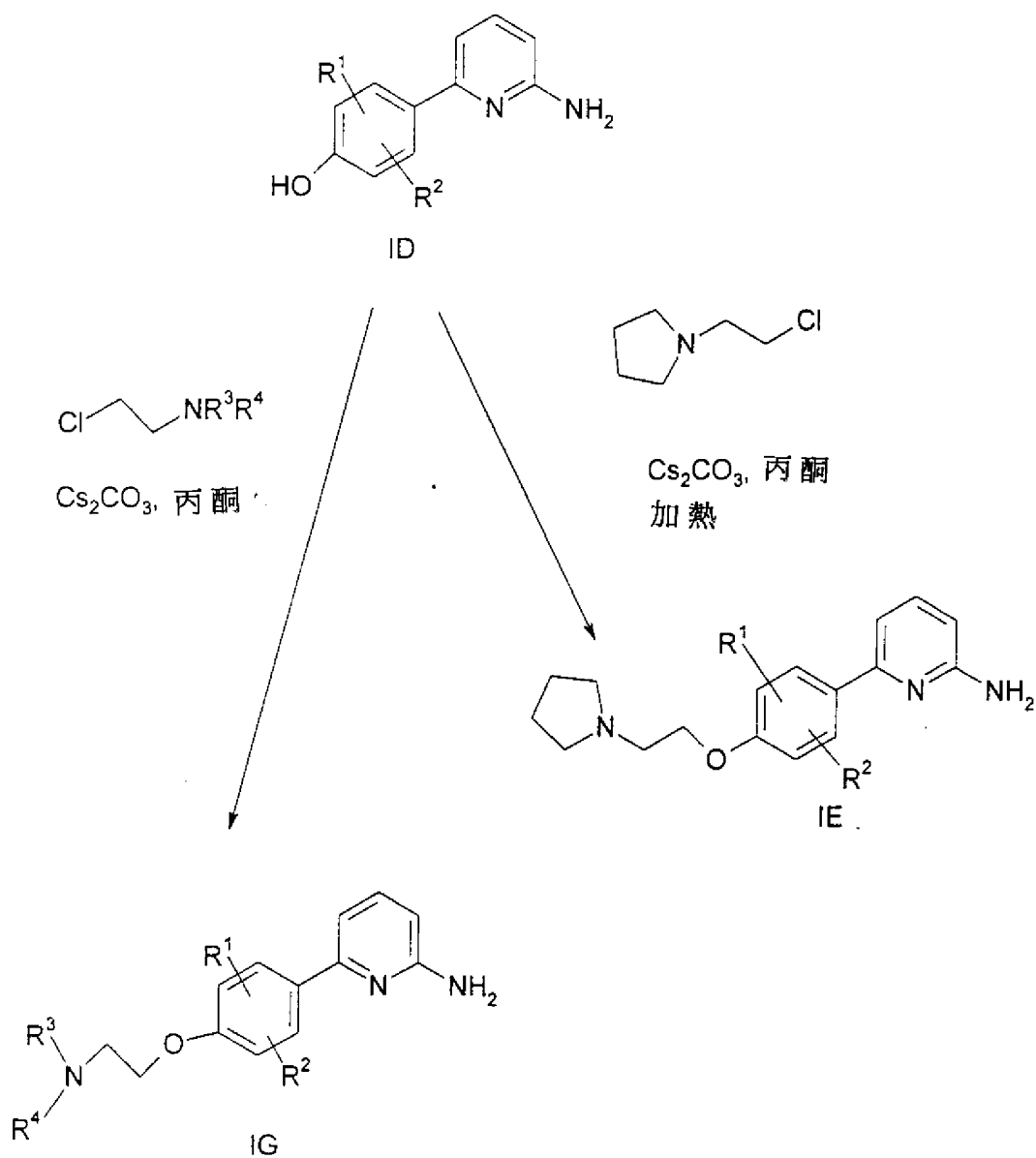
裝

訂

線

五、發明說明 (18)

反應示意圖 5



(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

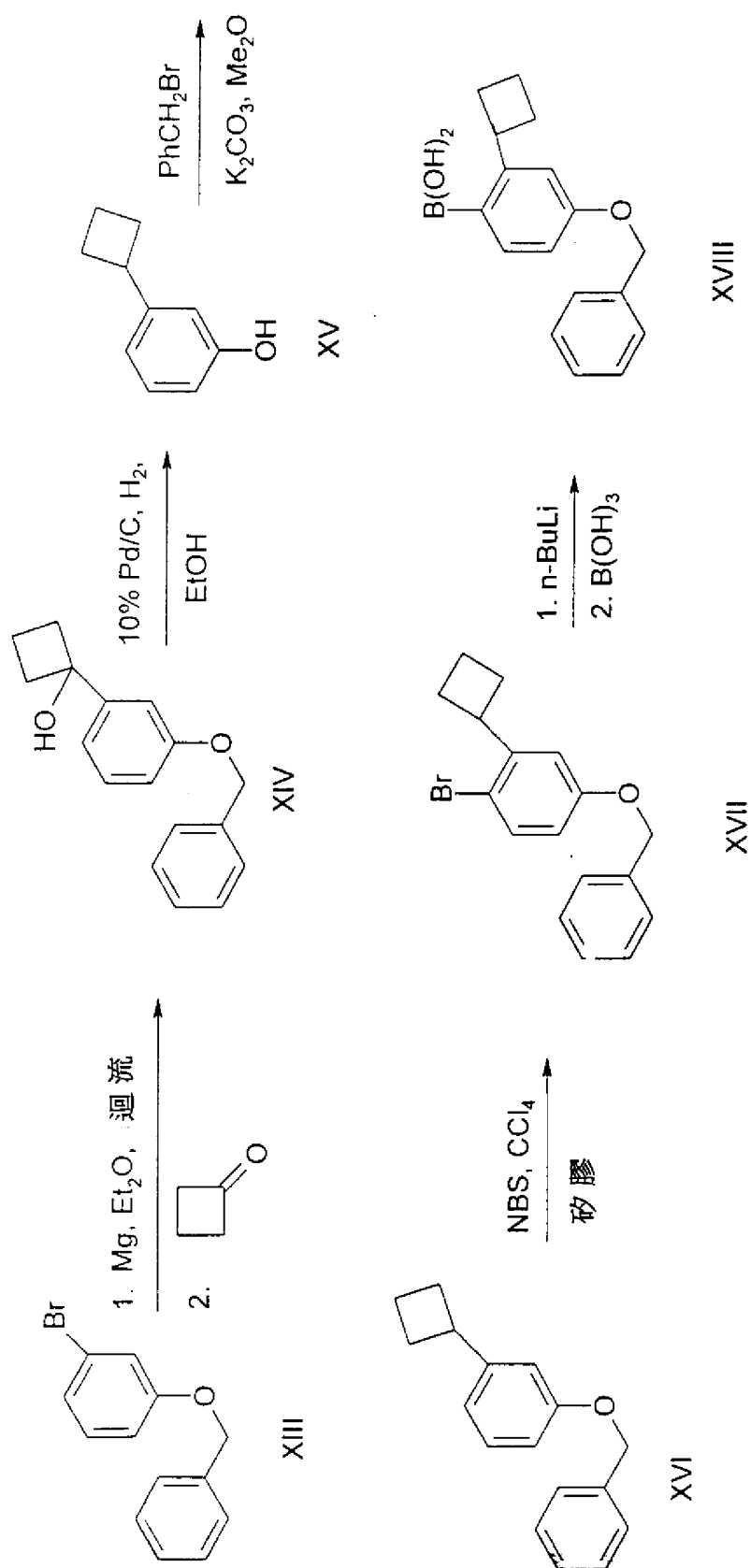
裝

訂

線

五、發明說明 (19)

反應示意圖 6



(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

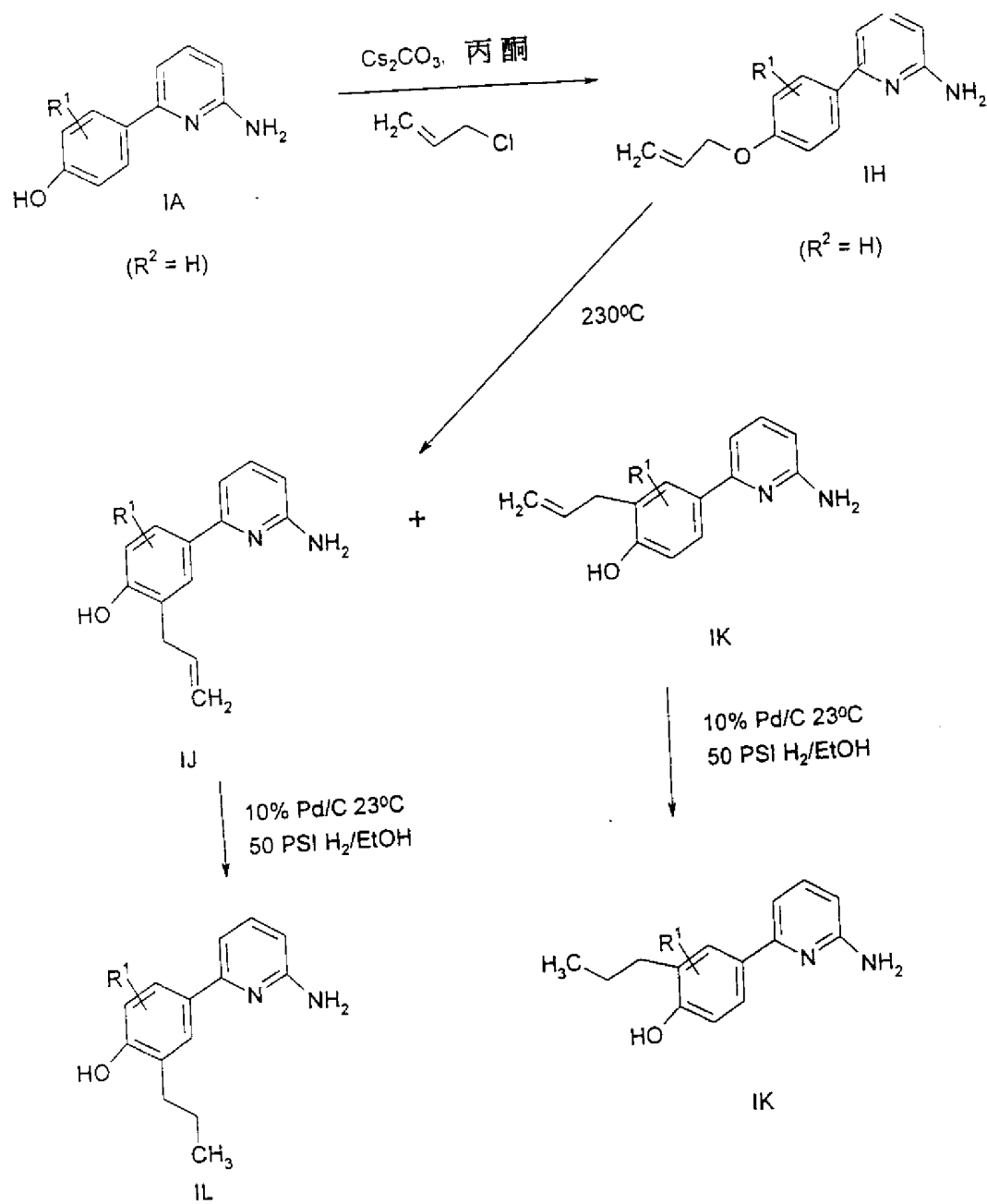
裝

訂

紙

五、發明說明 (20)

反應示意圖 7



(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

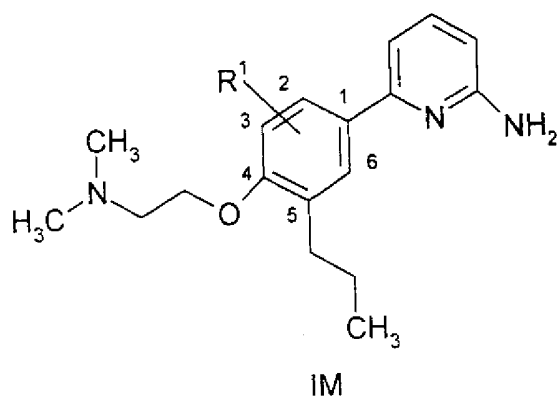
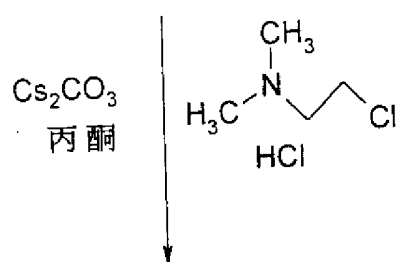
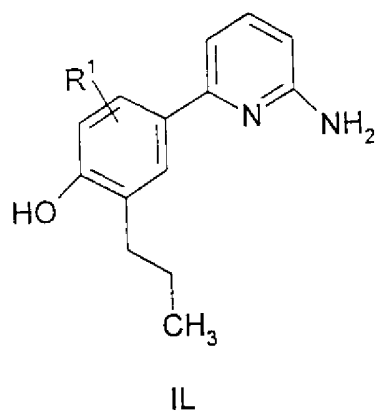
裝

訂

線

五、發明說明(21)

反應示意圖7(續)



(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

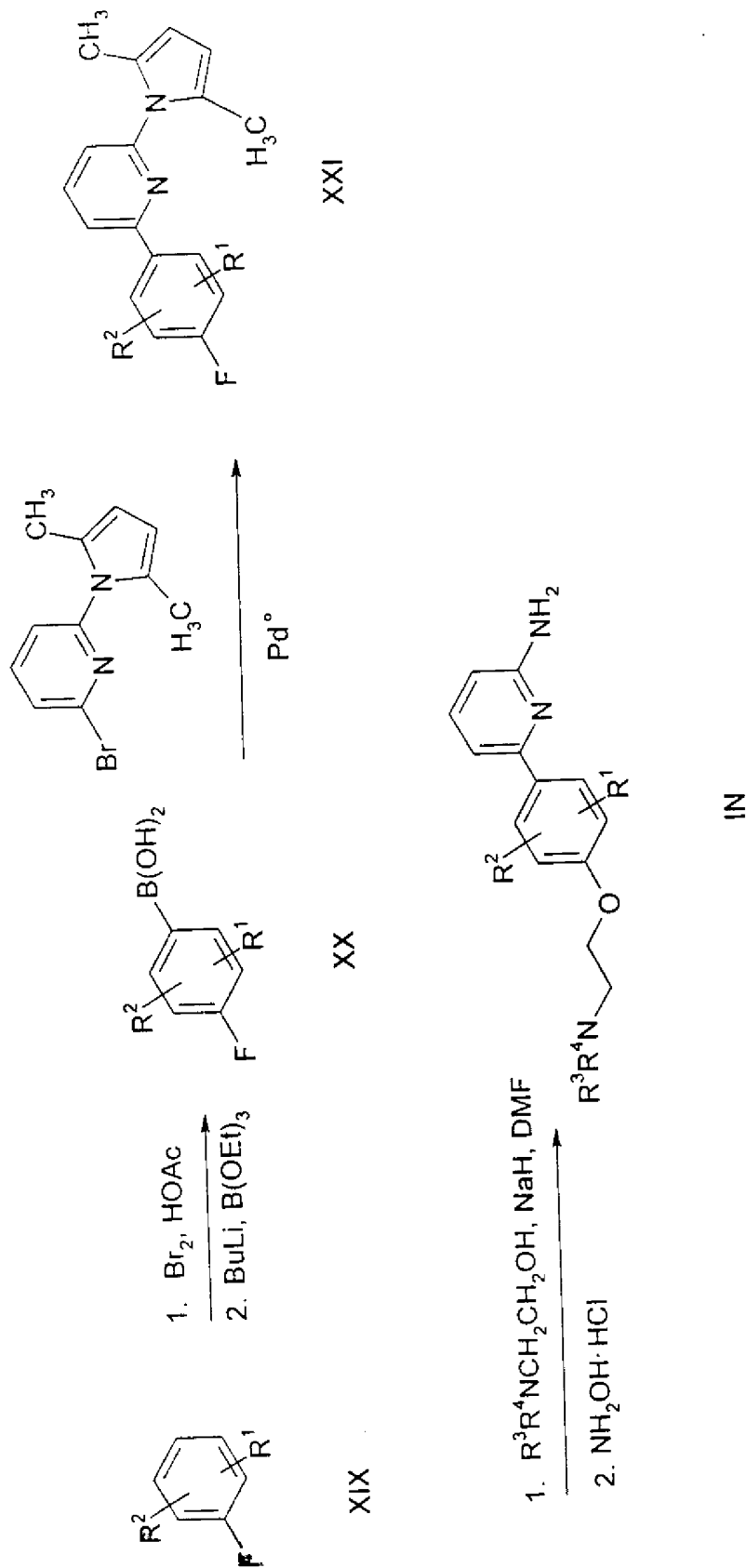
裝

訂

線

五、發明說明(22)

反應示意圖 8



(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

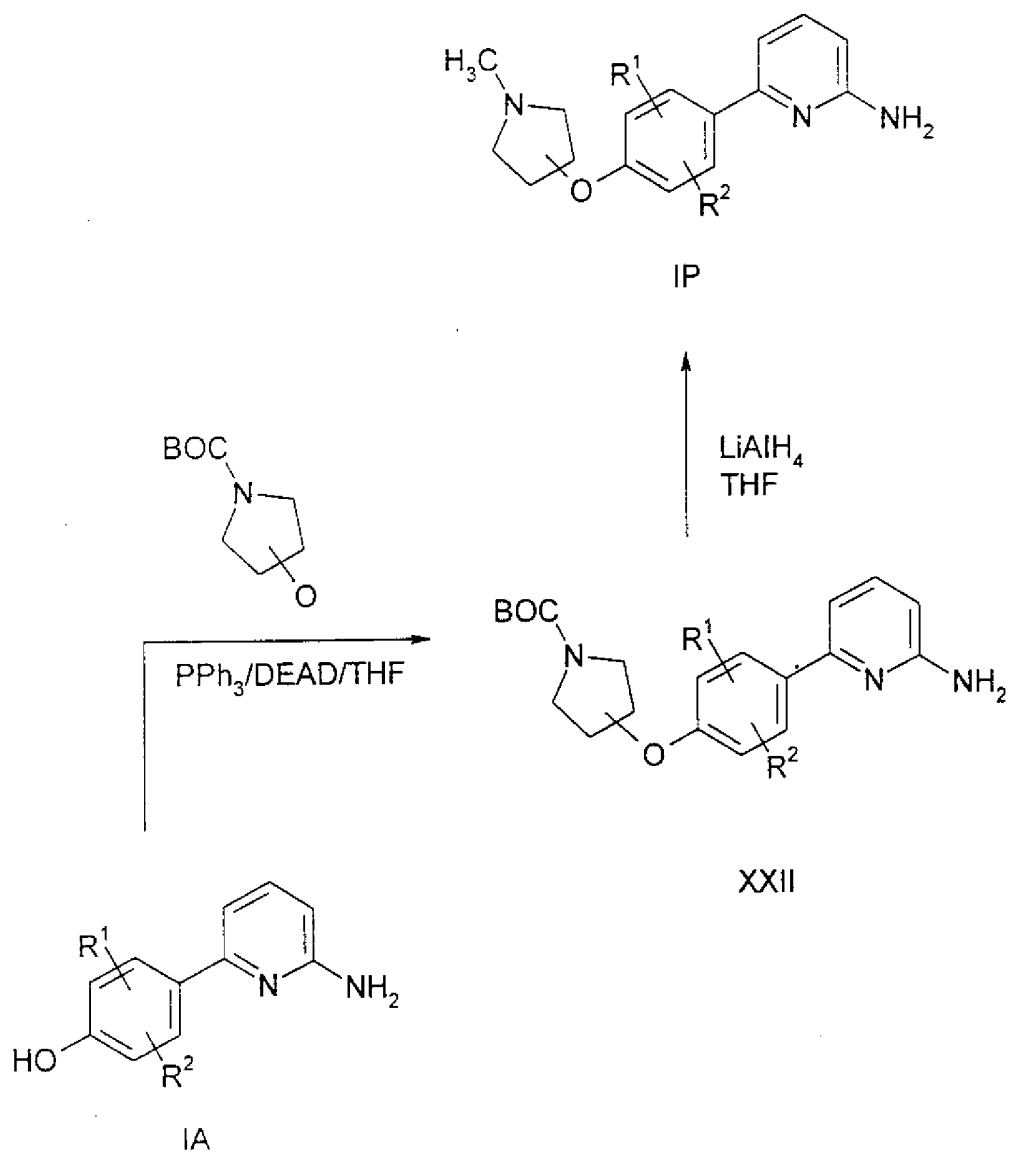
裝

訂

線

五、發明說明(23)

反應示意圖9



(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (24)

反應示意圖 1 說明製備式 I 化合物 (其中 G 係氫 ,
R¹ 係 -OR , 其中 R 係 C₁₋₆ 烷基 , 且 R² 係氫) 之方法
。該化合物於反應示意圖 1 中稱為式 I A 化合物。

參閱反應示意圖 1 , 式 I I 化合物係於丙酮中與 1 當
量之甲苯磺醯氨和過量之碳酸鉀反應 , 其反應溫度係約 0
℃ 至約 80 ℃ , 較適宜地係反應混合物之迴流溫度。隨後
 , 將式 R X 之化合物 (其中 R 係 C₁₋₆ 烷基且 X 係碘 , 氯
或溴) 加入至該反應混合物中 , 且於約 0 ℃ 至約 80 ℃ 之
溫度下 , 較適宜地於該反應混合物之迴流溫度下 , 令該反
應混合物進行反應。該反應生成式 I I I 化合物。進而 ,
以水充作溶劑藉由與乙醇中之氫氧鉀化應 , 令式 I I I 化
合物轉換為其相對應之式 I V 化合物。該反應係於約室溫
至該反應混合物之迴流溫度下進行。較適宜地 , 將該反應
混合物加熱至迴流狀態 , 並於該溫度下進行反應。

於約室溫至約 80 ℃ 之溫度下 , 令式 I V 化合物於丙
酮中與碳酸鉀和苄基溴反應 , 以生成其相對應之式 V 化
合物。較適宜地 , 於約其迴流溫度下進行該反應。於約
- 78 ℃ 下在四氫呋喃 (THF) 中 , 令所生成之 V 化
合物與丁基鋰反應 , 隨後加入硼酸三乙酯 , 且令該反應混
合物回溫至室溫下 , 以生成相對應之式 V I 苯基硼酸衍生物
。

於乙醇 / 水或 THF / 水中 , 令式 V I 之苯基硼酸衍
生物與 2 - 溴 - 6 - (2 , 5 - 二甲基 - 吡咯 - 1 - 基)
- 吡啶 (V I I) 、碳酸鈉及四 (三苯膦) 鈀 (0) 反應

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

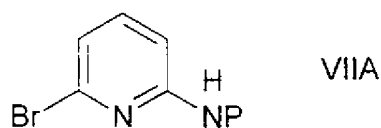
裝

訂

錄

五、發明說明 (25)

，以生成其相對應之式 V I I I 化合物，其中其反應溫度係約室溫至約該反應混合物的迴流溫度，較適宜地係約該迴流溫度。另外，式 V I I 反應物可以式 V I I A 化合物替代



其中 P 係諸如三苯甲基、乙醯基、苄基、三甲基乙醯基、特－丁氧羰基、苄基氧羰基、三氯乙氧羰基之氮保護基、或其他適當之氮保護基，且其中當 P 係與經保護之氮形成一個環之保護基時（如同 P 係 2，5－二甲基吡咯基一般），該鍵結至經保護之氮的氫係不存在。在該保護基係為熟悉此技藝之人士所習知。上述式 V I I A 化合物係為可購得之商品，科技文獻中所記載或可為可利用已習知之方法或反應試劑所能輕易製備者。

可自式 V I I I 化合物除去苄基取代基，其係藉由在水或低級醇溶劑中，或 1 種或多種該等溶劑之混合物中，於約室溫至約反應混合物之迴流溫度下，令該化合物與甲酸胺反應。較適宜地，於約 20 % 碳上氫氧化鉀之存在下且在迴流溫度下，進行該反應。隨後，將所生成之式 I X 化合物轉換為所欲之式 I A 化合物，其係藉由在選自水、低級醇或該等溶劑之混合物的溶劑中，於約室溫至約該等溶劑之迴流溫度下，較適宜地於約該迴流溫度下，令該式 I X 化合物與脛胺反應。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

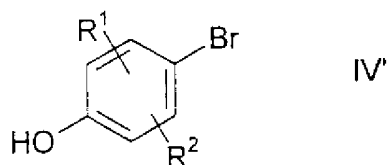
裝

訂

線

五、發明說明(26)

反應示意圖 1 之流程亦可用於製備式 I 化合物，其中 R^1 和 R^2 非為上述所描述者或反應示意圖中所說明者。此可靠由利用式 I V' 化合物。



充作起始物，且隨後進行上述一系列之反應，即反應示意圖 1 所示之反應 $I V \rightarrow V \rightarrow V I \rightarrow V I I \rightarrow V I I I \rightarrow I X \rightarrow I A$ 。

反應示意圖 2 說明由式 I 化合物（其中 G 為氫）製備其相對應之式 I 化合物（其中 G 非為氫）之方法。

參閱反應示意圖 2，於二甲基甲醯胺（DMF）或丙酮中，在約室溫至約反應混合物之迴流溫度下，較適宜地在約該迴流溫度下，令式 I A 化合物與式 G X 化合物（其中 X 係碘、氯或溴，且 G 係 $CH_2CH_2NR^3R^4$ ）和碳酸鉀反應，將式 I A 化合物轉化為其相對應之式 I C 化合物。如反應示意圖 2 所示，藉由首先製備式 I B 化合物，隨後將其轉化為相對應之式 I C 化合物的方式，亦可製備式 I C 化合物。於 DMF 或丙酮中，在約室溫至約反應混合物之迴流溫度下，令式 I A 化合物與式 G X 化合物（其中 X 係如上述所定義者，且 G 係 $CHC_2(=O)NR^3R^4$ ）和碳酸鉀反應，可製備式 I B 化合物。較適宜地，可在約該迴流溫度下，進行該反應。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

線

五、發明說明 (27)

可藉由令式 I B 化合物與 T H F 溶劑中之氫化鋁鋰和氯化鋁、或甲硼烷反應，以將所生成之式 I B 化合物轉化為其相對應之 I C 化合物。亦可使用諸如二異丁基氫化鋁之其他氫化鋁還原劑。亦可使用乙硼烷。通常係於室溫至約反應混合物之迴流溫度下，較適宜地係於該迴流溫度下，進行該反應。其他適當之溶劑係包括有機醚類，諸如乙醇、二噁烷及 1, 2 - 二甲氧基乙烷 (glyme)。T H F 係較適宜之溶劑。

反應示意圖 3 說明如何製備某些式 I 化合物，該等式 I 化合物具有不同於反應示意圖 1 之方法所示之 R^1 和 R^2 取代基。該等化合物可藉由反應示意圖 1 所示之方法的相類似流程加以製備，唯其反應示意圖 1 中涉及合成式 I V 化合物之方法係以反應示意圖 3 所示之方法加以取代。詳言之，以類似於反應示意圖 1 中所示之轉化式 V 化合物至式 V I 化合物之方式，將式 X 化合物（其中 R^2 係氫，且 R^1 係位於鄰位位置之氟）轉化為其相對應之苯基硼酸。於反應示意圖 3 中，該所生成之苯基硼酸衍生物係稱為化合物 V I A。同樣地，如反應示意圖 3 所示，可製備式 I 化合物（其中 R^1 和 R^2 皆為甲基，且皆位於相對於吡啶環之鄰位位置上），其係藉由以類似於反應示意圖 1 中轉化式 V 化合物至式 V I 化合物之方式，轉化如反應示意圖 3 所示之式 X I 化合物至其相對應之苯基硼酸衍生物（稱為化合物 V I B）。隨後利用類似於反應示意圖 1 所示之方法，將式 V I A 和 V I B 之化合物轉化為其所欲之相對應式

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(28)

I 化合物。

反應示意圖 4 說明製備式 I 化合物 (其中 G 係 NR^3R^4 ，且 NR^3R^4 形成 N-甲基吡咯啉-2-基環) 之方法。以類似之方式可製備式 I 化合物 (其中 G 係 NR^3R^4 ，且 NR^3R^4 形成其他含氮之環)。參閱反應示意圖 4，令式 I D 化合物與 3-甲磺醯氧-吡咯烷-1-羧酸特-丁酯反應，以生成式 X I I 化合物。可利用其他之氮保護基，諸如 $-\text{C}(=\text{O})\text{OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ 和 COOR (其中 R 係苄基、苯基、特-丁基或類似之基團)，以保護吡咯烷之氮。同時，該甲磺醯酸酯離去基可以另一適當之離去基加以取代。較適宜地，將催化用量之四丁基碘化銨 (TBAI) 加入至反應混合物中。典型上，於高沸點極性有機溶劑 (諸如二甲亞砜 (DMSO) 或 DMF) 中，較適宜地於 DMSO 中，且於鹼金屬醇鹽之存在下，較適宜地於特-丁醇鉀之存在下，進行該烷化反應。其反應溫度係介於約 50°C 至約 100°C 之間，且較適宜地係約 100°C 。

還原式 X I I 化合物產生式 I F 化合物。較適宜地，係利用氫化鋁鋰充作還原劑及四氫呋喃 (THF) 或其他之有機醚 (例如，乙醚或 1,2-二甲氧基乙烷) 充作溶劑，以完成該還原反應。亦可使用其他之氫化鋁還原劑，諸如二異丁基氫化鋁。亦可使用乙硼烷。通常於約室溫至約反應混合物之迴流溫度下，較適宜地係於約迴流溫度下，進行上述之反應。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

錄

五、發明說明 (29)

如反應示意圖 5 所示，式 I D 化合物以 1 - (2 - 氯乙基) - 吡咯烷之烷化反應，產生式 I E 化合物。通常係於諸如丙酮，D M S O 或乙腈之溶劑中，較適宜地在約於丙酮，在約室溫至約迴流溫度之溫度下，較適宜地在約迴流溫度下，且於諸如碳酸鉍，碳酸鉀或碳酸鈉之鹼的存在下，較適宜地係於碳酸鉍之存在下，進行該反應。

藉由反應示意圖 5 和上述生成式 I E 化合物所示之方法，亦可製備式 I 化合物（其中 NR^3R^4 並不形成環）。反應示意圖 5 所示之結構式 I G 係包括該等化合物。

反應示意圖 6 說明製備苯硼酸中間物之方法，該苯硼酸中間物係用於上述於反應示意圖 1 和 3 中之合成中，其中該苯硼酸之苯環含有 1 個環烷基取代基。該中間物可用於反應示意圖 1 和 3 所示之方法中，以生成式 I 化合物（其中 R^1 和 R^2 之一或二者係環烷基）。參閱反應示意圖 6，於 T H F 或乙醇中，在鎂金屬之存在下，迴流式 X I I I 化合物達約 8 小時，隨後將環丁酮加入至該反應混合物中。該反應生成式 X I V 化合物。利用，例如，氫氣和 10 % 碳上鈀，於諸如乙醇之低級醇溶劑中，在約室溫之溫度下，還原式 X I V 化合物以生成相對應之式 X V 化合物。

於諸如丙酮、二氯乙烷、氯仿或二氯甲烷之溶劑中，在約室溫至約反應混合物之迴流溫度下，較適宜地係在約該迴流溫度下，且於諸如碳酸鉀、碳酸鉍或碳酸鈉之鹼的存在下，以苄基溴還原式 X V 化合物，生成其相對應之式

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

線

五、發明說明 (30)

X V I 化合物。

隨後，藉由於諸如四氯化碳、二氯甲烷或氯仿之氯化烴溶劑中，利用與 N - 溴琥珀醯胺 (N B S) 和矽膠反應，將上述步驟所生成之式 X V I 化合物加以溴化。典型上係於室溫下進行該反應。以如下所述之方式，可將此反應所生成之式 X V I I 化合物轉化為式 X V I I I 之苯硼酸衍生物。首先，將溶於諸如 T H F 之溶劑中之式 X V I I 化合物冷卻至約 -78°C 至約 -70°C 之溫度下，隨後加入正 - 丁基鋰。經攪拌該反應混合物達約 1 小時後，加入硼酸三乙酯，且進而攪拌該混合物達 1 至 3 小時。隨後，藉由熟悉此一技藝之人士所習知之方法（例如，以氯化銨驟冷，添加水而後加入濃鹽酸，隨後以醋酸乙酯進行萃取），可分離該苯硼酸中間物。

反應示意圖 7 說明製備式 I 化合物（其中 G 係烯基，以及其中 G 係氫且 R^2 係烷基或烯基）之方法。參閱反應示意圖 7，利用類似於反應示意圖 5 中用於轉化式 I D 化合物至式 I G 化合物之烷化反應，將式 I A 化合物轉化為其相對應之式 I H 化合物。加熱所生成之式 I H 化合物至約 230°C ，產生相對應之式 I J 和 I K 化合物。利用熟悉此一技藝之人士所習知之方法（例如，在約室溫下，於 10% 碳上鈀之存在下，利用約 50 磅/平方英吋之乙醇中的氫氣），氫化式 I J 和 I K 化合物，以分別生成相對應之式 I L 和 I M 之烷基衍生物。利用描述於反應示意圖 2、4 和 5 中之任一烷化方法，及適當之烷化劑，烷化式

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

線

五、發明說明 (31)

I L 和 I M 化合物 (其中 G 係氫)，以生成相對應之所欲化合物 (其中 G 並非為氫)。

反應示意圖 8 說明製備式 I 化合物 (其中 G 係 $\text{NR}^3\text{R}^4\text{C}_0\text{--}_4$ 烷基) 之另一種方法。參閱反應示意圖 8，於約 0°C 至約 60°C 之溫度下，較適宜地係在約室溫下，令式 X I X 化合物與醋酸中之溴反應。該反應產生其相對應之化合物，具有相對於氟取代基位於其對位位置之溴取代基，隨後該相對應之化合物可轉化為相對應之式 X X 硼酸衍生物，其係如上述用於合成式 V I 化合物 (參閱反應示意圖 1) 和式 X V I I I 化合物 (參閱反應示意圖 6)。

添加如上述用於合成式 V I I I 化合物 (參閱反應示意圖 1) 之 2, 5 - 二甲基吡咯甲醯保護基，生成相對應之式 X X I 化合物。隨後，於諸如 DMF 或 DMSO 之極性有機溶劑中，較適宜地於 DMF 中，在約 50°C 至約 110°C 之溫度下，較適宜地在約 100°C 下，令式 X X I 化合物與式 $\text{R}^3\text{R}^4\text{NOH}$ 化合物和鹼金屬氫化物 (較適宜地氫化鈉) 反應，以生成相對應於所欲之式 I N 化合物的化合物，但其係具有該 2, 5 - 二甲基吡咯甲醯保護基。以如上述用於製備式 I A 化合物 (參閱反應示意圖 1) 之方式，除去該保護基，以生成所欲之式 I N 化合物。

反應示意圖 9 說明合成式 I 化合物 (其中 G 係可選擇經取代之吡咯烷 - 2 - 基或吡咯烷 - 3 - 基) 之方法。參

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

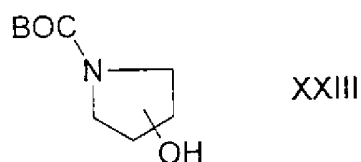
裝

訂

線

五、發明說明 (32)

閱反應示意圖 9，於 T H F 中在標準之 Mitsunobo 反應條件下，令式 I A 化合物與式 X X I I I 化合物



三苯膦及偶氮二羧酸二乙酯或另一水溶性偶氮二羧酸酯反應。典型上，於約 0 °C 下結合該等反應物，隨後令其回溫至室溫。（若於最終之式 I P 產物中，所欲之者係吡咯烷氮上之烷基取代基非為甲基，則可以式 - C (= O) R 之基團（其中 R 係所欲之烷基）取代該式 X X I I I 之 B O C 基團而加以達成。）

可藉由還原上述反應中所生成之式 X X I I 化合物（或其相對應之經 - C (= O) R 保護之化合物），將其轉化為所欲之式 I P 產物（或類似之化合物，其中結構式 I P 所示之甲基取代基係以另一烷基加以取代）。如上述用於生成式 I C 化合物般，可藉由令前一反應所生成之產物與 T H F 中之氫化鋁鋰和氯化鋁，或 T H F 中之甲硼烷反應，以完成該還原反應。

於諸如二噁烷或乙醚之溶劑中，較適宜地於二噁烷中，在約 0 °C 至約至反應混合物之迴流溫度下，較適宜地在約該迴流溫度下，令式 X X I I 化合物（或如上述之式 X X I I 之烷基類似物）與三氟醋酸或氫氨酸反應，可獲致相對應之式 I 化合物（其中式 I P 之吡咯烷氮上之烷基取代基係以氫取代）。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

線

五、發明說明 (33)

反應示意圖 1 至 9 之流程中所使用之起始物（其合成並未述及），係為可購得之商品，此技藝之人士所習知者，或利用熟悉此技藝之人士所習知之方法自己知之化合物所能輕易製得者。

可利用熟悉此技藝之人士所習知之結合上述之反應，以完成製備非特定述於上述實驗部份之其他式 I 化合物。

在上述討論或說明之每一個反應中，除非另有說明，壓力並非是關鍵因素。通常，約 0.5 大氣壓至約 5 大氣壓之壓力係可接受的，且於方便上，周壓（即約 1 大氣壓）係適宜的。

天然為鹼性之式 I 化合物（本發明之活性化合物），能夠與不同之無機酸和有機酸形成各種不同之鹽。雖然該鹽必須為藥學上可接受者以利於投服至動物體內，但是通常實際上所進行的是起初自反應混合物中分離式 I 化合物（藥學上不可接受之鹽的型式），隨後藉由鹼試劑之處理輕易地轉化該式 I 化合物至自由鹼性化合物之型式，進而轉化該自由鹼性之式 I 化合物至藥學上可接受之酸加成鹽。於水性溶性基質或諸如甲醇或乙醇之適當有機溶劑中，藉由利用本質上等當量含量之經選取的無機酸或有機酸與該鹼性式 I 化合物反應，可輕易地製備本發明活性鹼性化合物之酸加成鹽。經由小必地蒸發溶劑，可獲致所欲之固體鹽。

本發明之活性化合物及其藥學上可接受之鹽，係用於充作 NOS 抑制劑，即其具有抑制哺乳動物中 NOS 之能

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

52K

五、發明說明 (34)

力，因此能夠充作治療哺乳動物患有上述症狀和疾病之治療劑。

投服本發明之活性化合物及其藥學上可接受之鹽，可經由口服途徑，非經腸途徑或局部途徑。通常，最適宜投服該化合物之劑量係為約 0.01 至約 250 mg / 天，以單一劑量或分開劑量（即，每天 1 至 4 劑量）之型式；然而，該劑量之改變必然會發生，其係取決於哺乳動物之種類，治療個體之體重和病狀，以及經選取之特定投藥途徑。最適宜使用之劑量係為約 0.07 - 21 mg / kg 體重 / 天。然而，依據治療動物之種類及其對該藥物個別之反應，以及所選取之藥學製劑的型式和投服之時期和間隔，改變是會發生的。於某些情況下，低於上述劑量範圍之下限的劑量可能較為合適，而於其他之情況下，可使用較大之劑量而未造成任何有害之副作用，唯其該較大之劑量係分為數個較小之劑量以利於投服。

本發明之活性化合物可以上述 3 種投藥途徑中之任一種進行單獨投藥，或結合藥學上可接受之載體或稀釋劑進行投藥，且該投藥可以單一劑量或多重劑量加以進行。詳言之，本發明之新穎治療劑可以多種不同之劑型進行投藥，即其可與各種不同之藥學上可接受之惰性載體相結合，以形成藥片、膠囊、口含錠片、錠劑、硬菓糖、粉末、噴霧、乳液、油膏、栓劑、膠凍、凝膠、糊劑、洗劑、軟膏、水性懸浮液，可注射之溶液、香酒、糖漿、及其類似物。該載體係包括固體稀釋劑或填料，無菌水性基質及各種

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

線

五、發明說明 (35)

不同之非毒性有機溶劑等。進一步，口服藥學組成物可適當地甜味化及／或芳香化。通常，本發明治療有效之化合物於該等劑型中之濃度係為約 5 . 0 至 7 0 重量 %。

對於口服投藥，可使用藥片，其係含有各種不同之賦型劑，諸如微結晶纖維素、檸檬酸鈉、碳酸鈣、磷酸二鈣、及甘氨酸，各種不同之崩解劑，諸如澱粉（較適宜者係玉米澱粉、馬鈴薯澱粉或木薯澱粉）、藻朊酸及某些複合矽酸鹽，以及顆粒黏合劑，類似聚乙烯吡咯烷酮、蔗糖、明膠及金合歡。另外，為打錠藥片之目的，通常係使用潤滑劑，諸如硬脂酸鎂、十二烷基硫酸鈉及滑石。亦可使用類似型式之固態組成物以充作明膠膠囊中之填料；較適宜之材料係包括乳糖和高分子量聚乙二醇。當使用水性懸浮液及／或香酒以利於口服投藥時，該活性成份可與各種不同之甜味劑或芳香劑，著色物質或染料，及所欲之乳化劑及／或懸浮劑，以及諸如水、乙醇、丙二醇、甘油及其各種不同之混合物相結合。

對於非經腸投藥，可使用本發明活性化合物於芝麻油或花生油或水溶性丙二醇中之溶液。若有需有，該水性溶液應適當地加以緩衝化（較適宜地其 pH 值大於 8），且液體稀釋劑首先應產生等滲的效果。該水性溶液適於靜脈注射的用途。該油性溶液適於關節內、肌肉及皮下注射之用途。藉由熟悉此技藝之人士所習知之標準藥學技術，可於無菌狀態下輕易地完成該等溶液之製備。

另外，典型上當治療皮膚之發炎症狀時，亦可投服本

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

線

五、發明說明(36)

發明之活性化合物，且依據標準藥學實務，此可藉由乳液、膠凍、凝膠、糊劑、貼藥、軟膏、及其類似物加以達成。

利用文獻所描述之方法，可測定式 I 化合物抑制 N O S 之能力。藉由 Schmidt et al., Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A., 88, pp. 365-369(1991)和 Pollock et al., Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A., 88, pp.10480-10484 (1991)所描述之方法，可測定式 I 化合物抑制內皮 N O S 之能力。利用 Schmidt et al., Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A., 88, pp. 365-369(1991)和 Garvey et al., J. Biol. Chem., 269, pp.26669-26676(1994)所描述之方法，可測定式 I 化合物抑制可誘導產生之 N O S 的能力。利用 Bredt和 Snyder, Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A., 87, 682-685(1990)所描述之方法，可測定式 I 化合物抑制神經性 N O S 之能力。

依據上述之方法，測定下述實施例 1 和 2 之標的化合物，且對抑制可誘導產生之 N O S 或神經性 N O S 而言，其皆具有 $IC_{50} < 10 \mu M$ 之測量結果。

本發明係藉由下述之實施例加以說明。然而，應明瞭的是本發明並不限於該等實施例之特定細節。熔點並未校正。於 $CDCl_3$ 、 CD_3OD 或 CD_3SOCD_3 中，對溶液測定質子核磁共振光譜 (^1H-NMR) 和 C^{13} 核磁共振光譜，且位於四甲基矽烷 (TMS) 下方之波峰位置係以 ppm 表示。波峰形狀係說明如下：s，單峰；d，雙

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (37)

峰； t，三峰； q，四峰； m，多峰； b，寬廣。

實施例 1

4 - (6 - 胺基 - 吡啶 - 2 - 基) - 3 - 甲氧基酚

A . 甲苯 - 4 - 磺酸 4 - 溴 - 3 - 甲氧基 - 苯基酯

於氮氣下和 300 ml 丙酮中，結合 7 g (37 . 04 mmol) 之 4 - 溴間苯二酚和 32 . 76 g (237 . 0 mmol) 之碳酸鉀，隨後加入 6 . 246 g (37 . 04 mmol) 之對 - 甲苯磺醯氯。攪拌該反應混合物至迴流狀態達 16 小時，此時加入 5 . 96 ml (96 . 29 mmol) 之甲基碘。於 45 °C 下，加熱該反應溶液達 48 小時。冷卻該反應混合物，以 300 ml 之二乙醚加以稀釋，利用寅氏鹽®進行過濾，且於真空下進行濃縮產生 13 . 0 g 澄色油狀之粗產物，其係置於 400 g 之矽膠 60 (EM Science) 上，利用 4 : 1 己烷：醋酸乙酯進行層析，以生成 10 . 10 g (76 %) 之標的化合物。

¹H NMR (CDCl₃) δ

1 . 93 (s - 6 H) ,

2 . 30 (s - 3 H) ,

3 . 57 (s - 3 H) ,

6 . 88 (s - 2 H) ,

7 . 47 (d - 1 H) ,

7 . 62 (dd - 1 H) ,

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (38)

8 . 1 7 (d - 1 H)

B . 4 - 溴 - 3 - 甲氧基酚

於氮氣下，將 10 . 0 g (27 . 99 mmol) 之步驟 A 標的化合物溶解於含有 300 ml 之乙醇和 300 ml 之水的溶液中。將 21 . 0 g (318 mmol) 之氫氧化鉀加入至該溶液中，且加熱所生成之溶液至迴流狀態達 2 小時。冷卻反應溶液，於真空下將其濃縮至約 150 ml，且利用醋酸進行中和。利用乙醚 (3 × 200 ml) 萃取該溶液。先後以飽和 Na_2CO_3 溶液 (2 × 400 ml) 和 3 % KOH 溶液 (4 × 100 ml) 沖洗結合之萃取液。以濃鹽酸酸化水層，且以乙醚 (3 × 200 ml) 萃取該水層。以鹽水 (1 × 200 ml) 沖洗有機萃取液，將該有機萃取液置於硫酸鎂上乾燥，經過濾及於真空下濃縮後，生成 4 . 60 g (81 %) 之所欲的酚，其係於靜置下結晶。自己烷 / 乙醚之再結晶析出後，產生 3 . 7 g 白色結晶產物之標的化合物。

 $^1\text{H NMR (CDCl}_3\text{)} \delta$

1 . 92 (s - 6 H) ,

2 . 31 (s - 3 H) ,

6 . 89 (s - 2 H) ,

7 . 47 (d - 1 H) ,

7 . 63 (dd - 1 H) ,

8 . 18 (d - 1 H)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (39)

C. 4-苄基氧-1-溴-2-甲氧基苯

於氮氣下和 50 ml 丙酮中，結合 3.689 g (18.17 mmol) 之 4-溴-3-甲氧基酚和 7.533 g (54.51 mmol) 之碳酸鉀，隨後加入 2.38 ml (19.99 mmol) 之苄基溴。攪拌該反應溶液且至迴流狀態達 16 小時，隨後於真空下進行濃縮。固體殘餘物分佈於醋酸乙酯和水中。以醋酸乙酯 (1 × 200 ml) 萃取水層，且以 1 M 氫氧化鈉溶液 (2 × 100 ml) 和鹽水 (1 × 100 ml) 沖洗結合之有機萃取液，將其置於硫酸鈉上乾燥，經過濾及真空下濃縮，生成 5.38 g (100%) 無色油狀之粗產物。

^1H NMR (CDCl_3) δ

1.37 (s - 9H),

1.93 (s - 6H),

2.32 (s - 3H),

6.08 (bs - 1H),

6.96 (s - 2H),

7.31 (m - 2H),

7.89 (m - 1H)

D. 4-苄基氧-2-甲氧基-苯基硼酸

於氮氣下和 75 ml 無水 THF 中，加入 5.38 g (18.35 mmol) 之 4-苄基氧-1-溴-2-甲

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (40)

氧基苯。將該溶液冷卻至 -78°C ，逐滴地加入 8.07 ml (20.19 mmol) 之 2.5 M 丁基鋰溶液，且溫度維持在低於 -70°C 。於 -78°C 下，攪拌該反應混合物達 1.5 小時，此時加入 3.43 ml (20.19 mmol) 之硼酸三乙酯。於 -78°C 下，攪拌該反應混合物達 2.5 小時。以 50 ml 之飽和氯化銨溶液驟冷該反應混合物，且令其回溫至周溫下。對該反應溶液，加入 100 ml 水，利用 1 M HCl 將其 pH 值調整為 5.0 ，並以醋酸乙酯 ($2 \times 200\text{ ml}$) 萃取所生成之溶液。以鹽水 ($1 \times 100\text{ ml}$) 沖洗結合之萃取液，將其置於硫酸鈉上乾燥，經過濾及真空下濃縮後，生成粉紅色固體之粗產物，其係經醋酸乙酯/己烷再結晶析出後，產生 2.68 g (57%) 灰白色固體之 4-苄基氧-2-甲氧基-苯基硼酸。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ

1.38 (s - 9 H),

1.93 (s - 6 H),

2.31 (s - 3 H),

4.10 (bs - 2 H),

5.57 (bs - 1 H),

6.50 (d - 1 H),

6.77 (d - 1 H),

6.92 (s - 2 H),

7.10 (dd - 1 H)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

錄

五、發明說明 (41)

E . 2 - (4 - 苄基氧 - 2 - 甲氧基 - 苄基) - 6 - (2 , 5 - 二甲基 - 吡咯 - 1 - 基) - 吡咯

於氮氣下和 27 ml 乙醇及 3 ml 水中，結合 2.53 g (10.07 mmol) 之 2 - 溴 - 6 - (2 , 5 - 二甲基 - 吡咯 - 1 - 基) - 吡咯，2.60 g (10.07 mmol) 之苄基氧 - 2 - 甲氧基 - 苄基硼酸，4.27 g (40.30 mmol) 之碳酸鈉及 292 mg 之四 (三苯膦) 鈀 (0) (0.25 mmol)。令該反應溶液至迴流狀態達 18 小時，此時於真空下濃縮該反應混合物。將所生成之黃色殘餘物分佈於醋酸乙酯 (200 ml) 和水 (200 ml) 中。再次以醋酸乙酯 (200 ml) 萃取該水層，並以鹽水 (1 × 200 ml) 沖洗結合之有機萃取液，將其置於硫酸鈉上乾燥，經過濾及真空下濃縮後，生成黃色油狀之粗產物，其係於靜置下結晶。該固體自無水乙醇中再結晶析出，產生 3.10 g (80 %) 黃褐色固體之所欲產物。

^1H NMR (CDCl_3) δ

0.98 (t - 6 H) ,

1.33 (s - 9 H) ,

1.57 (m - 4 H) ,

1.98 (s - 6 H) ,

2.32 (s - 3 H) ,

3.30 (m - 1 H) ,

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(42)

4 . 1 8 (b s - 1 H) ,

5 . 3 0 (b s - 1 H) ,

6 . 3 9 (d - 1 H) ,

6 . 6 8 (d - 1 H) ,

6 . 9 2 (s - 2 H) ,

7 . 2 0 (d d - 1 H)

^{13}C NMR (CDCl₃) 10 . 1 3 , 20 . 2 5
 , 21 . 0 5 , 26 . 6 1 , 28 . 0 3 , 55 . 2 9 ,
 80 . 0 3 , 110 . 7 7 , 117 . 1 9 ,
 127 . 6 9 , 128 . 1 1 , 120 . 8 0 ,
 135 . 7 9 , 136 . 0 9 , 136 . 5 7 ,
 144 . 3 0 , 153 . 6 0

F . 4 - { 6 - (2 , 5 - 二 甲 基 - 吡 咯 - 1 - 基) - 吡
 咯 - 2 - 基 } - 3 - 甲 氧 基 酚

於氮氣下和 100 ml 甲醇中，結合 3 . 10 g (8 . 063 mmol) 之 2 - (4 - 苄基氧 - 2 - 甲氧基 - 苄基) - 6 - (2 , 5 - 二 甲 基 - 吡 咯 - 1 - 基) - 吡啶和 15 . 25 g (241 . 9 mmol) 之甲酸鉍。令所生成之漿泥至迴流狀態達 2 小時，此時令該反應混合物冷卻至周溫下，通過 0 . 2 μ M 耐龍 (nylon) 薄膜，且以額外之甲醇沖洗殘餘物。於真空下濃縮該有機溶液，且令所生之黃色殘餘物分佈於醋酸乙酯 (200 ml) 和水 (200 ml) 中。再次以醋酸乙酯 (200 ml) 萃取該

(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)

水層，且以鹽水（ $1 \times 200 \text{ ml}$ ）沖洗結合之有機萃取液，將其置於硫酸鈉上乾燥，經過濾及真空下濃縮後，生成 2.011 g （ 85% ）黃褐色固體之所欲的酚。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ

0.93 (t - 6 H),

1.60 (m - 4 H),

1.98 (s - 6 H),

2.30 (m - 3 H),

3.08 (m - 3 H),

3.22 (m - 1 H),

6.39 (d - 1 H),

6.61 (d - 1 H),

6.82 (dd - 1 H),

6.95 (s - 2 H)

G. 4 - (6 - 胺基 - 吡啶 - 2 - 基) - 3 - 甲氧基酚

於氮氣下和 120 ml 之乙醇及 20 ml 之水中，結合 5.92 g (20.11 mmol) 之酚和 16.77 g (241.3 mmol) 之羥胺氫氯化物。令所生成之混合物至迴流狀態達 16 小時，此時令該反應混合物冷卻至周溫下，且於真空下加以濃縮。令所生成之黃色殘餘物分佈於醋酸乙酯 (200 ml) 和稀碳酸氫鈉溶液 (200 ml) 中。再次以醋酸乙酯 ($2 \times 200 \text{ ml}$) 萃取該水層，且以鹽水 ($1 \times 200 \text{ ml}$) 沖洗結合之有機

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (44)

萃取液，將其置於硫酸鈉上乾燥，經過濾及真空下濃縮後，生成棕色油狀之粗產物，其係置於 300 g 之矽膠 60 (EM Science) 上以 4 : 1 己烷：醋酸乙酯進行層析，生成 4.20 g (97%) 黃色泡沫狀之產物，其係自醋酸乙酯／己烷中結晶析出，生成白色固體之標的化合物。

^1H NMR (CDCl₃) δ

0.83 (t - 6H),

1.33 (t - 3H),

1.98 (s - 6H),

2.00 (m - 4H),

2.20 (m - 2H),

2.30 (s - 3H),

2.88 (q - 2H),

4.08 (m - 1H),

6.93 (m - 3H),

7.18 (dd - 1H),

7.42 (d - 1H)

實施例 2

6 - [4 - (2 - 二甲基胺基 - 乙氧基) - 2 - 甲氧基 - 苯基] - 吡啶 - 2 - 基胺

於氮氣下和 30 ml 丙酮中，結合 200 mg (0.92 mmol) 之酚和 383 mg (2.78 mmol) 之碳酸鉀，隨後加入 146 mg (

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (45)

1 . 0 1 7 m m o l) 之 N - (2 - 氯 乙 基) 二 甲 基 胺 氫 氯化物。令該反應混合物經攪拌至迴流狀態達 1 6 小時，且於真空下加以濃縮。將固體殘餘物分佈至醋酸乙酯和 1 M 氫氧化鈉中。以醋酸乙酯 (1 × 2 0 0 m l) 萃取該水層，且以 1 M N a O H 溶液 (2 × 1 0 0 m l) 和鹽水 (1 × 1 0 0 m l) 沖洗結合之有機萃取液，將其置於硫酸鈉上乾燥，經過濾及真空下濃縮後，生成粗產物，將其置於 7 5 g 矽膠 6 0 (E M S c i e n c e) 上，利用 9 : 1 : 0 . 1 二氯甲烷：甲醇：氫氧化銨進行層析，以生成 1 6 5 m g (6 2 %) 灰白色固體之標的化合物。藉由溶解部份之標的化合物於醋酸乙酯中，且加入以 H C l 加以飽和之醋酸乙酯溶液，製備 5 0 m g 該標的化合物之相對應的鹽酸鹽。

實施例 3

6 - [4 - (2 - 二 甲 基 胺 基 - 乙 氧 基) - 2 , 3 - 二 甲 基 - 苯 基] - 吡 啶 - 2 - 基 胺

A . 3 - 氟 - 6 - 溴 - 鄰 - 二 甲 苯

對 1 0 0 m l 圓底燒瓶 (配置有氮氣入口) 加入 2 . 5 0 m l (2 0 m m o l) 之 3 - 氟 - 鄰 - 二 甲 苯， 1 0 m l 之醋酸及 1 . 0 3 m l (2 0 m m o l) 之溴。於室溫下經 1 2 小時後，該溶液呈現無色狀，且將其倒入至水中，並萃取至石油醚中。以水和 1 N 氫氧化鈉溶液沖洗有機層，將其置於硫酸鈉上乾燥，且蒸發成液體，產生

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (46)

4 g (100%) 異構物之混合物。

$^1\text{H-NMR}$ (δ , CDCl_3)

2.20, 2.25, 2.30, 2.38 (singlets, 6H),

6.78 (t, $J = 9$, 6.8 – 7.4 (m, 1H)

$^{13}\text{C-NMR}$ (δ , CDCl_3): 10.6,

10.7, 19.5, 19.6, 112.2,

112.5, 113.7, 113.9, 125.0,

126.1, 130.2, 138.2, 158.9,

160.0, 161.4, 162.4

B. 3-氟-鄰-二甲苯-6-硼酸

對 125 ml 三頸圓底燒瓶 (配置有隔板和氮氣入口)，加入 4.08 (20 mmol) 之 3-氟-6-溴-鄰-二甲苯和 20 ml 之乾四氫呋喃。將該溶液冷卻至 -70°C ，且以超過 5 分鐘之時間，緩慢地加入 9.6 ml (24 mmol) 溶於己烷之 2.5 M 丁基鋰溶液。於 -70°C 下，攪拌該反應溶液達 5 分鐘，隨後加入 4.08 ml (24 mmol) 之硼酸三乙酯，並於 -70°C 下持續攪拌達 5 分鐘。令該反應溶液回溫至室溫，並攪拌達 16 小時，隨後將其倒入至稀鹽酸中，且以醋酸乙酯加以萃取。以鹽水沖洗有機層，將其置於硫酸鈉上乾燥，並加以蒸發。利用己烷碾製該殘餘物以生成白色固體，2.06 (64%)。

(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)

 $^1\text{H} - \text{NMR} (\delta, \text{CDCl}_3)$

2.22 (s, 3H),

2.30 (s, 3H),

6.7 - 7.3 (m, 2H)

 $^{13}\text{C} - \text{NMR} (\delta, \text{CDCl}_3) : 25.4,$

26.3, 111.5, 111.7, 112.1,

112.3, 126.0, 126.1, 130.8,

130.9, 159.9, 160.6, 162.3,

163.0

C. 2 - (2, 5 - 二甲基吡咯基) - 6 - [4 - 氟 - 2, 3 - 二甲基 - 苯基] - 吡啶

對 100 ml 圓底燒瓶 (配置有冷凝管和氮氣入口) , 加入 3.08 g (12.27 mmol) 之 6 - 溴 - 2 - (2, 5 - 二甲基吡咯基) 吡啶, 2.06 g (12.27 mmol) 之 3 - 氟 - 鄰 - 二甲苯 - 6 - 硼酸, 5.20 g (49.1 mmol) 之碳酸鈉, 140 mg 之四 (三苯膦) 鈰, 36 ml 之乙醇及 4 ml 之水。令該反應溶液迴流達 4 小時, 隨後冷卻並倒入至水中, 且萃取至醋酸乙酯中。以鹽水沖洗有機層, 將其置於硫酸鈉上乾燥, 並加以蒸發。將殘餘物置於矽膠上, 利用己烷 / 醋酸乙酯充作流洗液以進行層析, 生成 3.2 g (89%) 之固體產物。

 $^1\text{H} - \text{NMR} (\delta, \text{CDCl}_3)$

(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)

2 . 1 6 (s , 6 H) ,

2 . 2 3 (s , 3 H) ,

2 . 2 5 (s , 3 H) ,

5 . 8 8 (s , 2 H) ,

6 . 9 4 (m , 1 H) ,

7 . 1 6 (m , 2 H) ,

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

7 . 8 6 (t , J = 8 . 1 H)

 $^{13}\text{C} - \text{NMR} (\delta, \text{CDCl}_3) : 11.30 ,$

13.38, 17.31, 106.80, 107.57

, 112.15, 112.39, 119.92 ,

122.96, 123.70, 126.05 ,

126.42, 128.34, 136.95 ,

138.10, 139.81, 151.48 ,

159.99, 162.32

MS (%) : 295 (parent+1, 100)

D . 2 - (2 , 5 - 二甲基吡咯基) - 6 - [4 - (2 - 二甲基胺基 - 乙氧基) - 2 , 3 - 二甲基 - 苯基] - 吡啶

對 100 ml 圓底燒瓶 (配置有隔板和氮氣入口) , 加入 0.21 ml (1.2 mmol) 之 2 - 二甲基胺基乙醇 , 4 ml 之乾二甲基甲醯胺及 115 mg (2.4 mmol) 之氫氧化鈉 (60 % 於油中) 。加熱該反應混合物達 30 分鐘 , 以確保完全生成烷氧化物 , 將其冷卻 , 並

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

號

五、發明說明 (49)

加入 294 mg (1 . 0 m m o l) 之 2 - (2 , 5 - 二甲基吡咯基) - 6 - [4 - 氟 - 2 , 3 - 二甲基 - 苯基] 吡啶。於 100 °C 下，加熱該反應混合物達 18 小時，經冷卻後倒入至水中，隨後萃取至醋酸乙酯中。以水和鹽水沖洗該有機層，將其置於硫酸鈉上乾燥，並加以蒸發。將殘餘物置於矽膠上，利用甲醇／二氯甲烷充作流洗液以進行層析，生成 260 mg (72 %) 之油狀物。

^1H NMR (δ , C D C l ₃) :

2 . 18 (s , 6 H) ,

2 . 22 (s , 3 H) ,

2 . 27 (s , 3 H) ,

2 . 37 (s , 6 H) ,

2 . 79 (t , J = 6 . 2 H) ,

4 . 11 (t , J = 6 . 2 H) ,

5 . 88 (s , 2 H) ,

6 . 79 (d , J = 8 , 1 H) ,

7 . 13 (d , J = 8 , 1 H) ,

7 . 22 (d , J = 8 , 1 H) ,

7 . 34 (d , J = 8 , 1 H) ,

7 . 82 (t , J = 8 , 1 H)

^{13}C - NMR (δ , C D C l ₃) : 12 . 19 ,

13 . 41 . 17 . 61 , 45 . 81 , 46 . 10 ,

58 . 39 , 66 . 92 , 106 . 65 ,

108 . 81 , 119 . 46 , 123 . 05 ,

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (50)

1 2 5 . 9 8 , 1 2 7 . 9 7 , 1 2 8 . 5 7 ,

1 3 3 . 2 2 , 1 3 5 . 6 8 , 1 3 7 . 9 0 ,

1 5 1 . 3 4 , 1 5 6 . 8 4 , 1 6 0 . 7 1

M S (%) : 3 6 4 (parent+1 , 1 0 0)

E . 6 - [4 - (2 - 二甲基胺基 - 乙氧基) - 2 , 3 -
二甲基 - 苯基] - 吡啶 - 2 - 基胺

對 1 0 0 m l 圓底燒瓶 (配置有冷凝管和氮氣入口)
，加入 2 6 0 m g (0 . 7 1 6 m m o l) 之 2 - (2 ,
5 - 二甲基吡咯基) - 6 - [4 - (2 - 二甲基胺基 - 乙
氧基) - 2 , 3 - 二甲基 - 苯基] - 吡啶 , 5 0 0 m g 脛
胺氫氯化物 , 9 m l 乙醇及 1 m l 水。令該反應混合物迴
流達 4 0 小時 , 經冷卻後倒入至稀鹽酸中 , 以醋酸乙酯進
行沖洗 , 利用 6 N 氫氧化鈉溶液調整其 p H 值至 p H 1 2
，且萃取 2 次至二氯甲烷中。將有機層置於硫酸鈉上乾燥
並加以蒸發 , 隨後利用乙醚中之 H C l 將其轉換為鹽酸鹽
，以生成吸濕性固體 , 1 8 2 m g (7 1 %) 。

¹ H - N M R (δ , C D C l ₃) :

2 . 1 6 (s , 3 H) ,

2 . 1 8 (s , 3 H) ,

2 . 3 2 (s , 6 H) ,

2 . 7 3 (t , J = 7 , 2 H) ,

4 . 0 5 (t , J = 7 , 2 H) ,

4 . 6 5 (b s , 2 H) ,

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (51)

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

6 . 5 9 (d , J = 7 , 1 H) ,

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

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

7 . 3 7 (t , J = 8 , 1 H)

^{13}C NMR (δ , CDCl_3) : 12 . 13 ,

17 . 25 , 46 . 07 , 58 . 39 , 66 . 92 ,

106 . 08 , 108 . 75 , 114 . 40 ,

125 . 79 , 127 . 24 , 134 . 23 ,

135 . 53 , 137 . 68 , 156 . 39 ,

157 . 91 , 159 . 19

MS (%) : 286 (parent+1 , 100)

計算分析 $\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O} \cdot 2\text{HCl} \cdot 5/4\text{H}_2\text{O}$
:

C 53 . 62 , H 7 . 28 , N 11 . 03

結果 : C 53 . 68 , H 7 . 12 , N 10 . 86

實施例 4

6 - [4 - (2 - 吡咯烷基 - 乙氧基) 2 , 3 - 二甲
基 - 苯基 - 吡啶 - 2 - 基胺

以如實施例 3 所述之方式，利用 2 - 吡咯烷基 - 乙醇
製備標題的化合物，產率 57 %，吸濕性固體。

^1H NMR (δ , CDCl_3) :

1 . 7 6 (m , 4 H) ,

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(52)

2 . 1 6 (s , 3 H) ,

2 . 1 7 (s , 3 H) ,

2 . 6 1 (m , 4 H) ,

2 . 8 9 (t , J = 6 , 2 H) ,

4 . 0 9 (t , J = 6 , 2 H) ,

4 . 6 2 (b s , 2 H) ,

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

6 . 5 9 (d , J = 7 , 1 H) ,

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

7 . 0 9 (d , J = 8 , 1 H) ,

7 . 3 8 (t , J = 8 , 1 H)

$^{13}\text{C} - \text{NMR} (\delta, \text{CDCl}_3) : 12.13 ,$

$17.25 , 23.52 , 54.85 , 55.07 ,$

$67.78 , 106.05 , 106.62 ,$

$108.73 , 114.44 , 125.73 ,$

$127.24 , 134.14 , 135.49 ,$

$137.68 , 156.39 , 157.85 ,$

159.22

MS (%) : 312 (parent+1 , 100)

計算分析 $\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O} \cdot 2\text{HCl} \cdot 2\text{H}_2\text{O} :$

$\text{C} 54.29 , \text{H} 7.43 , \text{N} 10.00$

結果 : $\text{C} 54.48 , \text{H} 7.60 , \text{N} 9.64$

(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)

實施例 5

6 - (4 - (4 - (N - 甲基) 哌啶基氧) - 2 , 3
- 二甲基 - 苯基 - 吡啶 - 2 - 基胺

以如實施例 3 所述之方式，利用 4 - 羥基 - N - 甲基哌啶製備標的化合物，產率 56%，鹽酸鹽熔點 110 - 130℃。

$^1\text{H} - \text{NMR} (\delta, \text{CDCl}_3) :$

1.8 - 2.0 (m, 4H),

2.16 (s, 6H),

2.24 (s, 3H),

2.6 (m, 4H),

4.3 (m, 1H),

4.62 (bs, 2H),

6.33 (d, J = 8, 1H),

6.58 (d, J = 8, 1H),

6.71 (d, J = 8, 1H),

7.06 (d, J = 8, 1H),

7.37 (t, J = 8, 1H),

$^{13}\text{C} - \text{NMR} (\delta, \text{CDCl}_3) : 12.2,$

17.2, 20.9, 30.7, 46.2

52.4, 106.0, 110.9, 114.3,

127.0, 135.7, 137.6, 140.1,

154.7, 157.8, 159.1

MS (%) : 312 (parent+1, 100)

(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)

計算分析 $C_{19}H_{25}N_3O \cdot 2HCl \cdot 3/2H_2O$:

$C 55.48, H 7.35, N 10.21$

結果 : $C 55.72, H 7.32, N 10.66$

實施例 6

6 - [4 - (2 - 二甲基胺基 - 乙氧基) - 3 - 甲氧基 - 苯基 - 吡啶 - 2 - 基胺]

以如實施例 2 所述之方式，利用 2 - 甲氧基 - 4 - 溴酚製備標的化合物，產率 68%，鹽酸鹽熔點 225 - 228℃。

$^1H-NMR (\delta, CDCl_3) :$

2.29 (s, 6H),

2.74 (t, J = 6, 2H),

3.87 (s, 3H),

4.10 (t, J = 6, 2H),

4.67 (bs, 2H),

6.32 (d, J = 8, 1H),

6.88 (d, J = 8, 1H),

6.95 (d, J = 8, 1H),

7.38 (m, 2H),

7.51 (s, 1H)

$^{13}C-NMR (\delta, CDCl_3) :$ 45.96,

55.86, 58.02, 67.15, 106.54,

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

外

五、發明說明 (55)

1 1 0 . 1 5 , 1 1 0 . 3 8 , 1 1 3 . 0 4 ,
 1 1 9 . 2 3 , 1 3 2 . 9 9 , 1 3 8 . 2 7 ,
 1 4 8 . 8 3 , 1 4 9 . 4 9 , 1 5 5 . 6 6 ,
 1 5 8 . 3 3

M S (%) : 2 8 8 (parent+1 , 1 0 0)

計算分析 $C_{16}H_{21}N_3O_2 \cdot 2HCl \cdot H_2O \cdot 1/2$
 ($C_4H_{10}O$) :

C 5 2 . 0 5 , H 7 . 2 8 , N 1 0 . 1 2

結果 : C 5 1 . 8 0 , H 6 . 9 3 , N 1 0 . 4 4

實施例 7

6 - [4 - (2 - 吡咯烷基 - 乙氧基) - 3 - 甲氧基
- 苯基] - 吡啶 - 2 - 基胺

以如實施例 2 所述之方式，製備標的化合物，產率
 6 5 . 5 % ，鹽酸鹽熔點 2 0 2 - 2 1 0 °C 。

^1H-NMR (δ , $CDCl_3$) :

1 . 7 5 (m , 4 H) ,
 2 . 5 9 (m , 4 H) ,
 2 . 9 2 (t , $J = 6$, 2 H) ,
 3 . 8 8 (s , 3 H) ,
 4 . 1 5 (t , $J = 6$, 2 H) ,
 4 . 6 2 (bs , 2 H) ,
 6 . 3 3 (d , $J = 8$, 1 H) ,

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

紙

五、發明說明(56)

6 . 8 9 (d , J = 8 , 1 H) ,

6 . 9 7 (d , J = 8 , 1 H) ,

7 . 3 9 (m , 2 H) ,

7 . 5 2 (s , 1 H)

$^{13}\text{C} - \text{NMR} (\delta, \text{CDCl}_3) : 23.49 ,$

54.69, 54.78, 55.91, 67.99 ,

106.50, 110.18, 110.38 ,

112.98, 119.29, 132.92 ,

138.27, 148.86, 149.46 ,

155.69, 158.27

MS (%) : 314 (parent+1, 100)

計算分析 $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_2 \cdot 2\text{HCl} \cdot \frac{1}{2}\text{H}_2\text{O} :$

C 54.69, H 6.63, N 10.63

結果 : C 54.88, H 6.88, N 10.01

實施例 8

6 - { 4 - [2 - (6 , 7 - 二甲氧基 - 3 , 4 - 二
氫 - 1 H - 異喹啉 - 2 - 基) - 乙氧基] - 3 - 甲氧基 -
苯基 } - 吡啶 - 2 - 基胺

以如實施例 2 所述之方式，製備標的化合物，產率
79%，鹽酸鹽熔點 90 - 100℃。

$^1\text{H} - \text{NMR} (\delta, \text{CDCl}_3) :$

2.80 (m , 4 H) ,

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

綠

五、發明說明(57)

2 . 9 8 (t , J = 6 . 2 H) ,

3 . 6 6 (s , 2 H) ,

3 . 7 7 (s , 3 H) ,

3 . 7 8 (s , 3 H) ,

3 . 8 9 (s , 3 H) ,

4 . 2 3 (t , J = 8 , 2 H) ,

4 . 6 6 (b s , 2 H) ,

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

6 . 4 7 (s , 1 H) ,

6 . 5 3 5 (s , 1 H) ,

6 . 9 1 (d , J = 8 , 1 H) ,

6 . 9 6 (d , J = 8 , 1 H) ,

7 . 3 7 (m , 2 H) ,

7 . 5 2 (s , 1 H)

^{13}C NMR (δ , C D C l ₃) : 2 8 . 5 0 ,

5 1 . 5 4 , 5 5 . 8 4 , 5 5 . 9 1 , 5 6 . 0 4 ,

5 6 . 5 7 , 6 7 . 3 0 , 1 0 6 . 5 8 , 1 0 9 . 4 2

, 1 1 0 . 1 4 , 1 1 0 . 4 1 , 1 1 1 . 3 3 ,

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

1 2 6 . 3 9 , 1 3 3 . 0 4 , 1 3 8 . 2 9 ,

1 4 7 . 1 5 , 1 4 7 . 4 8 , 1 4 8 . 8 0 ,

1 4 9 . 4 8 , 1 5 5 . 6 0 , 1 5 8 . 3 4

M S (%) : 4 3 6 (parent+1 , 1 0 0)

(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)

計算分析 $C_{25}H_{29}N_3O_4 \cdot 2HCl \cdot 5/4H_2O$
:

C 56.55, H 6.36, N 7.91

結果: C 56.59, H 6.19, N 7.70

實施例 9

6 - { 3 - 甲氧基 - 4 - [2 - (4 - 苯乙基 - 哌嗪
- 1 - 基) - 乙氧基] - 苯基 } - 吡啶 - 2 - 基胺

以如實施例 2 所述之方式，製備標的化合物，產率
78%，鹽酸鹽熔點 167 - 182 °C。

^1H-NMR (δ , $CDCl_3$):

2.4 - 2.6 (m, 10H),

2.75 (m, 2H),

2.825 (t, $J = 6$, 2H),

3.86 (s, 3H),

4.13 (t, $J = 6$, 2H),

4.70 (bs, 2H),

6.32 (t, $J = 8$, 1H),

6.87 (d, $J = 8$, 1H),

6.95 (d, $J = 8$, 1H),

7.15 (m, 3H),

7.21 (m, 2H),

7.37 (m, 2H),

7.51 (s, 1H)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (59)

$^{13}\text{C} - \text{NMR}$ (δ , CDCl_3) : 32.56 ,
 33.46 , 52.98 , 53.52 , 55.82 ,
 56.91 , 60.37 , 66.78 ,
 106.47 , 110.01 , 110.39 ,
 113.04 , 119.21 , 125.90 ,
 128.25 , 128.51 , 128.58 ,
 132.96 , 138.18 , 140.17 ,
 148.73 , 149.39 , 155.53 ,
 158.29

$\text{MS} (\%)$: 433 (parent+1, 100)

計算分析 $\text{C}_{26}\text{H}_{32}\text{N}_4\text{O}_2 \cdot 3\text{HCl} \cdot \text{H}_2\text{O}$:

$\text{C} 55.77$, $\text{H} 6.66$, $\text{N} 10.01$

結果 : $\text{C} 55.80$, $\text{H} 6.56$, $\text{N} 9.59$

實施例 10

6 - { 3 - 甲氧基 - 4 - [2 - (4 - 甲基 - 哌嗪 - 1 - 基) - 乙氧基] - 苯基 } - 吡啶 - 2 - 基胺

以如實例 2 所述之方式，製備標的化合物，產率 71 %，鹽酸鹽熔點 75 - 95 °C。

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

2.19 (s, 3H) ,

2.4 (m, 4H) ,

2.6 (m, 4H) ,

(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)

2 . 7 8 (t , J = 6 , 2 H) ,

3 . 8 3 (s , 3 H) ,

4 . 1 0 (t , J = 6 , 2 H) ,

4 . 6 6 (b s , 2 H) ,

6 . 2 9 5 (d , J = 8 , 1 H) ,

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

6 . 9 2 (d , J = 8 , 1 H) ,

7 . 3 3 (m , 2 H) ,

7 . 4 8 (s , 1 H)

 ^{13}C NMR (δ , CDCl_3) : 45 . 97 ,

53 . 56 , 54 . 98 , 55 . 88 , 56 . 92 ,

66 . 93 , 106 . 51 , 110 . 07 ,

110 . 43 , 113 . 14 , 119 . 23 ,

133 . 02 , 138 . 23 , 148 . 77 ,

149 . 46 , 155 . 59 , 158 . 31

MS (%) : 343 (parent+1 , 100)

計算分析 $\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_2 \cdot 3\text{HCl} \cdot$ $2\text{H}_2\text{O} \cdot 1/2 (\text{C}_4\text{H}_{10}\text{O}) :$

C 48 . 05 , H 7 . 30 , N 10 . 67

結果 : C 47 . 85 , H 6 . 98 , N 11 . 01

實施例 11

6 - { 4 - [2 - (4 - 二甲基胺基 - 哌啶 - 1 - 基

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(61)

) - 乙氧基] - 3 - 甲氧基 - 苯基} - 吡啶 - 2 - 基胺

以如實施例 2 所述之方式，製備標的化合物，產率 61%，鹽酸鹽熔點 215 - 221℃。

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

1.5 (m, 2H),

1.75 (m, 2H),

2.07 (m, 2H),

2.215 (s, 3H),

2.79 (t, $J = 6$, 2H),

3.0 (m, 3H),

3.87 (s, 3H),

4.13 (t, $J = 6$, 2H),

4.62 (bs, 2H),

6.33 (t, $J = 8$, 1H),

6.88 (d, $J = 8$, 1H),

6.96 (d, $J = 8$, 1H),

7.38 (m, 2H), 7.50 (s, 1H)

$^{13}\text{C} - \text{NMR}$ (δ , CDCl_3): 28.17,

30.28, 41.57, 53.69, 55.94,

56.90, 62.04, 67.07, 106.52,

110.18, 110.40, 113.05,

119.26, 132.96, 138.29,

148.80, 149.45, 155.56,

158.27

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(62)

MS (%) : 371 (parent+1, 100)

計算分析 $C_{21}H_{30}N_4O_2 \cdot 3HCl \cdot 5/2H_2O$

:

C 48.05, H 7.30, N 10.67

結果: C 48.34, H 7.28, N 10.66

實施例 12

6 - [4 - (2 - 二甲基胺基 - 乙氧基) - 3 - 乙氧基 - 苯基] 吡啶 - 2 - 基胺

以如實施例 2 所述之方式，利用 2 - 乙氧基 - 4 - 溴酚製備標的化合物，產率 72%，鹽酸鹽熔點 210 - 216 °C

^1H-NMR (δ , $CDCl_3$) :

1.40 (t, $J = 7$, 3H),

2.31 (s, 6H),

2.74 (t, $J = 6$, 2H),

4.10 (M, 4H),

4.64 (bs, 2H),

6.34 (d, $J = 8$, 1H),

6.89 (d, $J = 8$, 1H),

6.96 (d, $J = 8$, 1H),

7.38 (m, 2H),

7.51 (s, 1H)

$^{13}C-NMR$ (δ , $CDCl_3$) : 14.88,

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(63)

46 . 04 , 58 . 06 , 63 . 99 , 64 . 43 ,
 67 . 65 , 106 . 50 , 110 . 21 ,
 112 . 10 , 113 . 81 , 119 . 38 ,
 133 . 12 , 138 . 27 , 149 . 02 ,
 149 . 22 , 155 . 74 , 158 . 28

MS (%) : 302 (parent+1 , 100)

計算分析 $C_{17}H_{23}N_3O_2 \cdot 2HCl \cdot 1/2 H_2O$

:

C 53 . 27 , H 7 . 84 , N 10 . 96

結果 : C 53 . 57 , H 7 . 16 , N 10 . 71

實施例 13

6 - [4 - (2 - 吡咯烷基 - 乙氧基) - 3 - 乙氧基
- 苯基] - 吡啶 - 2 - 基胺

以如實施例 2 所述之方式，利用 2 - 乙氧基 - 4 - 溴
 酚製備標的化合物，產率 69 %，鹽酸鹽熔點 190 -
 198 °C。

^1H-NMR (δ , $CDCl_3$) :

1 . 415 (t , $J = 7$, 3 H) ,

1 . 77 (m , 4 H) ,

2 . 63 (m , 4 H) ,

2 . 92 (t , $J = 6$, 2 H) ,

4 . 15 (m , 4 H) ,

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(64)

4 . 5 9 (b s , 2 H) ,

6 . 3 5 (d , J = 8 , 1 H) ,

6 . 9 1 (d , J = 8 , 1 H) ,

6 . 9 7 (d , J = 8 , 1 H) ,

7 . 4 1 (m , 2 H) ,

7 . 5 1 (s , 1 H)

 $^{13}\text{C} - \text{NMR} (\delta, \text{CDCl}_3) : 14.91,$

23.49, 54.75, 54.79, 64.48,

68.36, 106.47, 110.27,

112.15, 113.65, 119.42,

132.99, 138.29, 148.94,

149.29, 155.80, 158.21

MS (%) : 328 (parent+1, 100)

計算分析 $\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_2 \cdot 2\text{HCl} \cdot$ $1\frac{1}{2}\text{H}_2\text{O} \cdot 1\frac{1}{2}(\text{C}_4\text{H}_{10}\text{O}) :$

C 54.31, H 7.60, N 9.05

結果 : C 54.41, H 7.37, N 9.41

實施例 146 - [4 - (2 - 二甲基胺基 - 乙氧基) - 2 - 異丙基 - 苄基] - 吡啶 - 2 - 基胺A . 1 - 異丙基 - 3 - 苄基氧 - 苄

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(65)

於氮氣下和 300 ml 丙酮中，結合 20.0 ml (146.0 mmol) 之 3-異丙基酚和 40.35 g (291.9 mmol) 之碳酸鉀，隨後加入 17.36 ml (146.0 mmol) 之苄基溴。令該反應混合物於攪拌下至迴流狀態達 16 小時。加入些許之苄基溴 (5 ml)，且持續加熱達 24 小時。冷卻該反應混合物至室溫，且經過濾除去固體，並以丙酮沖洗該固體。於真空下，濃縮濾液。將固體殘餘物分佈於醋酸乙酯和水中。以醋酸乙酯 (1 × 300 ml) 萃取水層，且以 1 M NaOH 溶液 (1 × 200 ml) 和鹽水 (1 × 150 ml) 沖洗結合之有機萃取液，將其置於硫酸鈉上乾燥，經過濾及真空 (100 °C, 1 mm Hg) 下濃縮後，生成 33.80 g (100%) 黃色油狀之粗產物 (標的化合物)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) δ

1.23 (d - 6 H; $J = 7.06 \text{ Hz}$),

2.87 (m - 1 H),

5.05 (s - 2 H),

6.78 - 6.88 (m - 2 H),

7.21 (t - 1 H; $J = 7.88 \text{ Hz}$),

7.30 - 7.45 (m - 6 H)

B. 1-溴-2-異丙基-4-苄基氧-苯

於氮氣下和 400 ml 四氯化碳中，結合 33.50

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(66)

g (148.0 mmol) 之 1-異丙基-3-苄基氧-苯和 27.66 g (155.4 mmol) 之 NBS (自水中再結晶析出)，隨後加入 60.0 g 之矽膠 60 (EM Science)。於不見光之情況下，攪拌該反應混合物達 48 小時。經由過濾除去矽膠，且以二氯甲烷沖洗該矽膠。以 1 M NaOH 溶液 (2 × 200 ml) 和鹽水 (1 × 200 ml) 沖洗結合之濾液，將其置於硫酸鈉上乾燥，經過濾及真空下濃縮後，生成 44.46 g (98%) 黃色液體之粗產物 (標的化合物)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) δ

1.23 (d - 6 H; $J = 6.84 \text{ Hz}$),

3.28 - 3.35 (m - 1 H),

5.02 (s - 2 H),

6.64 (dd - 1 H; $J = 3.12 \text{ Hz}$;
 $J = 8.72 \text{ Hz}$),

6.89 (d - 1 H; $J = 2.91 \text{ Hz}$),

7.30 - 7.42 (m - 6 H)

C. 4-苄基氧-2-異丙基-苯硼酸

於氮氣下和 300 ml 無水 THF 中，加入 44.46 g (145.7 mmol) 之 1-溴-2-異丙基-4-苄基氧-苯。冷卻該溶液至 -78°C ，且於溫度保持低於 -70°C 之情況下，逐滴地加入 64.1 ml (160.2 mmol) 之 2.5 M 丁基鋰溶液。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(67)

-78℃下，攪拌該反應混合物達1.0小時，此時加入27.26 ml (160.2 mmol) 之硼酸三乙酯。於低於-60℃之溫度下，攪拌該反應混合物達2.0小時。令該反應混合物回溫至周溫，且以200 ml 飽和NH₄Cl 溶液加以驟冷。加入100 ml 之水至該反應溶液中，以濃鹽酸調整該溶液之pH值至3.0，且以醋酸乙酯(1×200 ml) 萃取所生成之溶液。以鹽水(1×100 ml) 沖洗該醋酸乙酯萃取液，將其置於硫酸鈉上乾燥，經過濾及真空下濃縮後，生成粉紅色固體之粗產物，其係以醋酸乙酯/己烷加以碾製，生成16.80 g (43%) 黃褐色固體之標的化合物。

¹H NMR (CDCl₃) δ

1.31 (d - 6H; J = 6.85 Hz),

4.12 - 4.18 (m - 1H),

5.13 (s - 2H),

6.89 (dd - 1H; J = 2.28 Hz;
J = 8.50 Hz),

7.05 (d - 1H; J = 2.28 Hz),

7.32 - 7.48 (m - 5H),

8.15 (d - 1H; J = 8.30 Hz)

D. 2 - (4 - 苄基氧 - 2 - 異丙基 - 苯基) - 6 - (2
, 5 - 二甲基 - 吡咯 - 1 - 基) - 吡啶

於氮氣下，在243 ml 乙醇和27 ml 水中，結合

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(68)

15.58 g (62.04 mmol) 之 2-溴-6-(2,5-二甲基-吡咯-1-基)-吡啶, 16.76 g (62.04 mmol) 之 4-苄基氧-2-異丙基-苯硼酸, 26.31 g (248.2 mmol) 之碳酸鈉及 1.80 g (1.55 mmol) 之四(三苯膦)鈀(0)。令該溶液至迴流狀態達 72 小時, 此時於真空下濃縮該反應混合物。令所生成之殘餘物分佈於醋酸乙酯(300 ml) 和 3 水(300 ml) 中。再次以醋酸乙酯(200 ml) 萃取該水層, 且以鹽水(1×200 ml) 沖洗結合之有機萃取液, 將其置於硫酸鈉上乾燥, 經過濾及真空下濃縮後, 產生琥珀色固體之粗產物, 其係於靜置下結晶。該固體自無水乙醇: 己烷中再結晶析出, 生成 21.35 g (87%) 黃褐色固體之標的化合物。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ

1.16 (d - 6H; $J = 6.85 \text{ Hz}$),

2.16 (s - 6H),

3.28 - 3.31 (m - 1H),

5.10 (s - 2H), 5.88 (s - 2H)

6.85 (dd - 1H; $J = 2.70 \text{ Hz}$;

$J = 8.51 \text{ Hz}$),

7.00 (d - 1H; $J = 2.49 \text{ Hz}$),

7.15 (d - 1H; $J = 7.89 \text{ Hz}$),

7.27 (d - 1H; $J = 8.51 \text{ Hz}$),

7.33 (dd - 1H; $J = 1.66 \text{ Hz}$;

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(69)

$J = 7.06 \text{ Hz}$) ,

$7.39 \text{ (dd - 2H ; } J = 6.23 \text{ Hz ;}$

$J = 7.68 \text{ Hz)}$,

$7.45 \text{ (d - 2H ; } J = 7.27 \text{ Hz)}$,

$7.84 \text{ (dd - 1H ; } J = 7.68 \text{ Hz ;}$

$J = 7.89 \text{ Hz)}$

E . 4 - [6 - (2 , 5 - 二甲基 - 吡咯 - 1 - 基) - 吡
啶 - 2 - 基] - 3 - 異丙基 - 酚

於氮氣下，在 300 ml 甲醇中，結合 21.20 g (53.46 mmol) 之 2 - (4 - 苄基氧 - 2 - 異丙基 - 苯基) - 6 - (2 , 5 - 二甲基 - 吡咯 - 1 - 基) - 吡啶，67.42 g (106.9 mmol) 之甲酸鉍及 2.00 g 之氫氧化鉍。令所生成之漿泥迴流。經過 8 小時之後，加入 10.0 g 之觸媒。冷卻該反應混合物至周溫，令其通過寅氏鹽以除去該觸媒。以甲醇沖洗該寅氏鹽。於真空下濃縮濾液，且將所生成之黃色殘餘物分佈於醋酸乙酯 (200 ml) 和 3 水 (200 ml) 中。再次以醋酸乙酯 (200 ml) 萃取該水層，且以鹽以 (1 × 200 ml) 沖洗結合之有機萃取液，將其置於硫酸鈉上乾燥，經過濾及真空下濃縮後，生成 15.58 g (95 %) 黃褐色固體之所欲的酚。

$^1\text{H NMR (CDCl}_3\text{)} \delta$

$1.14 \text{ (d - 6H ; } J = 6.85 \text{ Hz)}$,

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(70)

2 . 1 5 (s - 6 H) ,

3 . 2 1 - 3 . 2 4 (m - 1 H) ,

5 . 5 0 (b s - 1 H) ,

5 . 8 8 (s - 2 H) ,

6 . 6 1 (d d - 1 H ; J = 2 . 4 9 ;

J = 8 . 3 0 H z) ,

6 . 8 0 (d - 1 H ; J = 2 . 4 9 H z) ,

7 . 1 4 - 7 . 1 7 (m - 2 H) ,

7 . 2 4 (d - 1 H ; J = 0 . 8 3 H z) ,

7 . 3 2 (d - 1 H ; J = 7 . 6 8 H z) ,

7 . 8 4 (d d - 1 H ; J = 0 . 8 3 H z ;

J = 8 . 5 1 H z)

F . 4 - (6 - 胺基 - 吡啶 - 2 - 基) - 3 - 異丙基酚

於氮氣下，在 1 8 0 m l 乙醇和 3 0 m l 水中，結合 1 5 . 5 5 g (5 0 . 7 5 m m o l) 之酚和 4 2 . 3 2 g (6 0 9 . 0 m m o l) 之羥胺氫氯化物。迴流所生成之混合物達 1 6 小時，此時冷卻該反應混合物至周溫，並於真空下進行濃縮。令所生成之棕色殘餘物分佈於醋酸乙酯 (3 0 0 m l) 和稀碳酸氫鈉溶液 (3 0 0 m l) 中。再次以醋酸乙酯 (4 × 1 0 0 m l) 萃取該水層，且以鹽水 (1 × 1 0 0 m l) 沖洗結合之有機萃取液，將其置於硫酸鈉上乾燥，經過濾及真空下濃縮後，生成棕色膠質之粗產物。將其置於 3 0 0 g 之矽膠 6 0 (EM Science) 上

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(71)

，以起始之 3 : 2 己烷 : 醋酸乙酯及隨後之增加醋酸乙酯濃度進行層析，產生 10.0 g (86%) 粉紅色固體之胺基吡啶，其係自醋酸乙酯 / 己烷中再結晶析出，生成黃褐色固體之標的化合物。

$^1\text{H NMR (CDCl}_3\text{)} \delta$

1.11 (d - 6H; $J = 6.85 \text{ Hz}$),

3.03 - 3.10 (m - 1H),

4.87 (bs - 2H),

6.48 - 6.53 (m - 2H),

6.60 - 6.63 (m - 1H),

6.78 (d - 1H; $J = 2.28 \text{ Hz}$),

7.01 (d - 1H; $J = 8.30 \text{ Hz}$),

7.43 - 7.45 (m - 1H)

G. 6 - [4 - (2 - 二甲基胺基 - 乙氧基) - 2 - 異丙基 - 苯基] - 吡啶 - 2 - 基胺

於氮氣下，在 175 ml 之丙酮中，結合 3.0 g (13.14 mmol) 之酚和 17.13 g (52.56 mmol) 之碳酸鉍，隨後加入 2.83 g (19.71 mmol) 之 N - (2 - 氯乙基) 二甲基胺氫氧化物。於攪拌下，迴流該反應混合物達 16 小時，且於真空下進行濃縮。令固體殘餘物分佈於醋酸乙酯和水中。以醋酸乙酯 (1 × 200 ml) 萃取該水層，且以 1M NaOH 溶液 (2 × 200 ml) 和鹽水 (1 × 100 ml) 沖洗結

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(72)

合之有機萃取液，將其置於硫酸鈉上乾燥，經過濾及真空下濃縮後，生成相產物，其係置於80 g之矽膠60 (EM Science) 上，利用95 : 5 : 0.05 二氯甲烷：甲醇：氫氧化鉍進行層析，生成3 g (76%) 無色油狀物之胺基吡啶。將標的化合物溶解於二氯甲烷(20 ml)中，且加入以HC1飽和之二乙醚(3 ml)，可製備該標的化合物之相對應的鹽酸鹽(2.95 g)。隔夜攪拌該混合物，且過濾乾燥白色沈澱物。

$^1\text{H NMR} (\text{CD}_3\text{OD}) \delta$

1.19 (d - 6H ; $J = 6.85 \text{ Hz}$) ,

2.99 (s - 6H) ,

2.98 - 3.02 (m - 1H) ,

3.61 (t - 2H ; $J = 4.98 \text{ Hz}$) ,

4.41 (t - 2H ; $J = 4.77 \text{ Hz}$) ,

6.68 (d - 1H ; $J = 8.26 \text{ Hz}$) ,

6.81 (d - 1H ; $J = 8.72 \text{ Hz}$) ,

6.97 (dd - 1H ; $J = 8.51 \text{ Hz}$;

$J = 2.49 \text{ Hz}$) ,

7.09 (d - 1H ; $J = 2.49 \text{ Hz}$) ,

7.26 (d - 1H ; $J = 8.51 \text{ Hz}$) ,

7.74 - 7.78 (m - 1H)

實施例 15

4 - (6 - 胺基 - 吡啶 - 基) - 3 - 環丙基 - 酚

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(73)

A. 1-環丙基-3-苄基氧-苯

經由注射器，將環丙基溴化鎂（J. O. C. , 57, 3499-3503, 1992）原位生成，50 mmol 於 35 ml THF 中）加入 1-溴-3-苄基氧-苯（7.9 g, 30 mmol），〔1,3-二（二苯膦）丙烷〕鎳（II）二氯化物（70 mg）及 THF（35 ml）之攪拌混合物中。經加入完成後，於室溫下攪拌該混合物達 2 小時，隨後加熱至迴流狀態達 72 小時。冷卻反應混合物至室溫，並以 100 ml 之乙醚加以稀釋。以 5% 鹽酸和鹽水沖洗所生成之混合物，隨後將其置於硫酸鎂上乾燥，且於真空下進行濃縮。將該粗產物置於矽膠上，利用己烷：二氯甲烷（5：1）進行層析，生成 4.0 g（36%）之標的化合物。

^1H NMR (CDCl_3) δ :

0.67-0.70 (m, 2H),

0.93-0.96 (m, 2H),

1.87-1.90 (m, 1H),

5.04 (s, 2H),

6.69-6.71 (m, 2H),

6.77 (d, $J = 6 \text{ Hz}$, 1H),

7.17 (t, $J = 8 \text{ Hz}$, 1H),

7.32-7.45 (m, 5H)

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

線

五、發明說明(74)

B. 1-溴-2-環丙基-4-苄基氧-苯

以如實施例 1 4 B 所述之方式，利用 1-環丙基-3-苄基氧-苯製備標的化合物，產率 84%。

^1H NMR (CDCl₃) δ :

0.62 - 0.66 (m, 2H),

0.97 - 1.00 (m, 2H),

2.10 - 2.14 (m, 1H),

4.99 (s, 2H),

6.54 (d, J = 3 Hz, 1H),

6.65 (d, J = 4 Hz, 1H),

7.32 - 7.46 (m, 6H)

C. 2-環丙基-4-苄基氧-苯硼酸

以如實施例 1 D 所述之方式，利用 1-溴-2-環丙基-4-苄基氧-苯製備標的化合物，產率 98%，粉紅色油狀物。該粗產物未經純化，而直接轉換為 2-(2-環丙基-4-苄基氧-苯基)-6-(2,5-二甲基-吡咯-1-基)-吡啶

^1H NMR (CDCl₃) δ :

0.68 - 0.75 (m, 2H),

0.92 - 0.98 (m, 2H),

2.09 - 2.13 (m, 1H),

5.08 (s, 2H),

6.69 - 6.84 (m, 2H),

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (75)

7 . 3 9 - 7 . 4 5 (m , 5 H) ,

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

D . 2 - (2 - 環丙基 - 4 - 苄基氧 - 苯基) - 6 - (2 , 5 - 二甲基 - 吡咯 - 1 - 基) - 吡啶

以如實施例 1 E 所述之方式，利用 2 - 環丙基 - 4 - 苄基氧 - 苯硼酸和 2 - 溴 - 6 - (2 , 5 - 二甲基 - 吡咯 - 1 - 基) - 吡啶製備標的化合物，產率 5 0 % 。

¹ H N M R (C D C l ₃) δ :

0 . 6 5 - 0 . 6 7 (m , 2 H) ,

0 . 8 2 - 0 . 8 6 (m , 2 H) ,

2 . 0 4 - 2 . 1 1 (m , 1 H) ,

2 . 1 7 (s , 6 H) ,

5 . 0 7 (s , 2 H) ,

5 . 8 8 (s , 2 H) ,

6 . 6 2 (s , 1 H) ,

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

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

7 . 3 2 - 7 . 4 4 (m , 6 H) ,

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

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

M S (%) : 3 9 5 (parent+1 , 1 0 0)

E . 3 - 環丙基 - 4 - [6 - (2 , 5 - 二甲基 - 吡咯 -

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (76)

1 - 基) - 吡啶 - 2 - 基] - 酚

以如實施例 1 F 所述之方式，利用 2 - (2 - 環丙基 - 4 - 苄基氧 - 苯基) - 6 - (2 , 5 - 二甲基 - 吡咯 - 1 - 基) - 吡啶與甲酸銨和 20 % Pd (OH)₂ 標的化合物，產率 97 %

¹H NMR (CDCl₃) δ :

0 . 60 - 0 . 62 (m , 2 H) ,

0 . 79 - 0 . 81 (m , 2 H) ,

1 . 98 - 2 . 00 (m , 1 H) ,

2 . 11 (s , 6 H) ,

5 . 83 (s , 2 H) ,

6 . 42 (s , 1 H) ,

6 . 65 (d , J = 6 H z , 1 H) ,

7 . 09 (d , J = 8 H z , 1 H) ,

7 . 24 (d , J = 8 H z , 1 H) ,

7 . 51 (d , J = 8 H z , 1 H) ,

7 . 80 (t , J = 8 H z , 1 H)

F . 4 - (6 - 胺基 - 吡啶 - 基) - 3 - 環丙基 - 酚

以如實施例 1 G 所述之方式，利用於乙醇水溶液中加熱 3 - 環丙基 - 4 - [6 - (2 , 5 - 二甲基 - 吡咯 - 1 - 基) - 吡咯 - 2 - 基] - 酚和 NH₂OH · HCl 製備標的化合物，產率 67 %。

¹H NMR (CDCl₃) δ :

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(77)

0 . 4 7 - 0 . 5 1 (m , 2 H) ,
 0 . 7 3 - 0 . 7 7 (m , 2 H) ,
 1 . 9 0 - 1 . 9 4 (m , 1 H) ,
 6 . 1 6 (s , 1 H) ,
 6 . 3 1 (d d , J₁ = 8 H z , J₂ = 2 . 5 H z ,
 1 H) ,
 6 . 4 1 (d , J = 8 H z , 1 H) ,
 6 . 8 0 (d , J = 8 H z , 1 H) ,
 7 . 0 7 (d , J = 8 H z , 1 H) ,
 7 . 4 6 (t , J = 8 H z , 1 H) ,
¹³C NMR (CDCl₃) δ : 9 . 5 7 ,
 1 3 . 1 8 , 1 0 6 . 5 7 , 1 1 1 . 2 1 ,
 1 1 2 . 8 9 , 1 1 5 . 1 4 , 1 3 0 . 4 6 ,
 1 3 8 . 1 9 , 1 5 7 . 8 0
 MS (%) : 2 2 7 (parent+1 , 1 0 0)

實施例 1 6

6 - [2 - 環丙基 - 4 - (2 - 二甲基胺基 - 乙氧基) - 苯基] - 吡啶 - 2 - 基胺

以如實施例 1 4 G 所示之方式，於沸騰丙酮中且於 Cs₂CO₃之存在下，利用 4 - (6 - 胺基 - 吡啶 - 基) - 3 - 環丙基 - 酚和 2 - 二甲基胺基乙基氯化物製備標的化合物，產率 8 1 % 。

¹H NMR (CDCl₃ , δ) :

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (78)

0 . 6 4 - 0 . 6 7 (m , 2 H) ,
 0 . 8 1 - 0 . 8 3 (m , 2 H) ,
 2 . 0 6 - 2 . 0 9 (m , 1 H) ,
 2 . 3 3 (s , 6 H) ,
 2 . 7 1 (t , J = 6 H z , 2 H) ,
 4 . 0 5 (t , J = 6 H z , 2 H) ,
 6 . 4 2 (d , J = 8 H z , 1 H) ,
 6 . 4 7 (s , 1 H) ,
 6 . 7 4 (d , J = 8 H z , 1 H) ,
 6 . 8 2 (d , J = 8 H z , 1 H) ,
 7 . 2 8 (d , J = 8 H z , 1 H) ,
 7 . 4 4 (d , J = 8 H z , 1 H) ,
 M S (%) : 2 9 8 (parent+1 , 1 0 0)

實施例 1 7

6 - [2 - 環丙基 - 4 - (2 - 吡咯烷 - 1 - 基 - 乙
氧基) 苯基] - 吡啶 - 2 - 基胺

以如實施例 1 4 G 所述之方式，於沸騰丙酮中且於 Cs_2CO_3 之存在下，利用 4 - (6 - 胺基 - 吡啶 - 基) - 3 - 環丙基 - 酚和 1 - (2 - 氯乙基) - 吡咯烷製備標的化合物，產率 8 4 %。

1H NMR ($CDCl_3$) δ :

0 . 6 3 - 0 . 6 6 (m , 2 H) ,
 0 . 8 0 - 0 . 8 4 (m , 2 H) ,

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

458969

88.7.03 修正
年 月 日
A7 補充
B7

五、發明說明(79)

1 . 7 7 - 1 . 8 1 (m , 1 H) ,
2 . 0 7 - 2 . 1 0 (m , 1 H) ,
2 . 5 9 - 2 . 6 2 (m , 4 H) ,
4 . 1 0 (b s , 2 H) ,
6 . 4 4 (d , J = 8 H z , 1 H) ,
6 . 4 8 (s , 1 H) ,
6 . 7 4 (d , J = 8 H z , 1 H) ,
6 . 8 2 (d , J = 8 H z , 1 H) ,
7 . 2 9 (d , J = 8 H z , 1 H) ,
7 . 4 5 (t , J = 8 H z , 1 H)
M S (%) : 3 2 4 (parent+1 , 1 0 0)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明(80)

實施例 19

6 - [2 - 環丙基 - 4 - (1 - 甲基 - 吡咯烷 - 3 - 基氧) - 苯基] - 吡啶 - 2 - 基胺

以如實施例 28 所述之方式，藉由 3 - [3 - (6 - 胺基 - 吡啶 - 2 - 基) - 4 - 環丙基 - 苯氧基] - 吡咯烷 - 1 - 羧酸特丁酯之 LiAlH_4 還原反應製備標的化合物，產率 50%。

^1H NMR (CDCl_3) δ :

0.62 - 0.64 (m , 2 H) ,

0.81 - 0.85 (m , 2 H) ,

1.95 - 2.09 (m , 3 H) ,

2.37 (s , 3 H) ,

2.77 - 3.18 (m , 4 H) ,

4.48 (bs , 2 H) ,

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明(81)

4 . 8 1 (b s , 1 H) ,
 6 . 4 0 - 6 . 4 4 (m , 2 H) ,
 6 . 6 8 (d , J = 8 H z , 1 H) ,
 6 . 8 3 (d , J = 8 H z , 1 H) ,
 7 . 2 8 (d , J = 8 H z , 1 H) ,
 7 . 4 5 (t , J = 8 H z , 1 H)

實施例 204 - (6 - 胺基 - 吡啶 - 2 - 基) - 3 - 環丁基 - 酚A . 1 - (3 - 苄基氧 - 苯基) - 環丁醇

於氮氣下，將溶於 30 ml 無水乙醚中之 1 - 溴 - 3 - 苄基氧 - 苯 (10 . 53 g , 40 mmol) 所形成之溶液，加入至含有鎂且經火焰乾燥過之燒瓶中。加熱所生成之混合物至迴流狀態達 8 小時。冷卻該反應混合物至 0℃，隨後逐滴地加入溶於 10 ml 無水乙醚中之環丁酮 (J . A . C . S . , 90 , 3404 , 3415 , 1968) (2 . 96 ml , 40 mmol) 。於室溫下，攪拌該反應混合物達 30 分鐘，隨後將其冷卻至 0℃，且以 NH₄Cl 水溶液 (20 ml) 進行水解。乾燥該有機萃取液 (利用 MgSO₄) ，且於真空下進行濃縮。將該粗產物置於 300 g 之矽膠上，利用 3 : 1 己烷 : 醋酸乙酯進行層析，以生成 8 . 5 g (84%) 黃色油狀物之標的化合物。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(82)

 ^1H NMR (CDCl₃) δ :

1.60 - 1.66 (m, 1H),

2.03 - 2.11 (m, 1H),

2.33 - 2.36 (m, 2H),

2.50 - 2.54 (m, 2H),

5.07 (s, 2H),

6.88 (d, J = 8 Hz, 1H),

7.09 (d, J = 8 Hz, 1H),

7.13 (bs, 1H),

7.28 - 7.45 (m, 3H)

B. 3-環丁基-酚

於氮氣下，在50 ml之乙醚(EtOH)中，結合1-(3-苄基氧-苯基)-環丁醇(6 g, 23.6 mmol)和10%碳上鈀(Pd/C)(1.5 g)。於40 psi下，氬化所生成之混合物達24小時(J. A. C. S., 90, 3404, 3415, 1968)。經由寅氏鹽過濾該反應混合物，且於真空下進行濃縮。將粗產物置於120 g之矽膠上，利用己烷-醋酸乙酯進行層析，以生成2.9 g (83%)無色油狀物之標的化合物。

 ^1H NMR (CDCl₃) δ :

1.81 - 1.86 (m, 1H),

1.95 - 2.02 (m, 1H),

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明(83)

2 . 0 8 - 2 . 1 4 (m , 2 H) ,
 2 . 2 9 - 2 . 3 4 (m , 2 H) ,
 3 . 4 9 (d , J = 8 H z , 1 H) ,
 6 . 6 3 (d , J = 8 H z , 1 H) ,
 6 . 6 9 (b s , 1 H) ,
 6 . 7 7 (d , J = 6 H z , 1 H) ,
 7 . 1 5 (t , J = 8 H z , 1 H)

C . 1 - 環丁基 - 3 - 苄基氧 - 苯

以如實施例 1 C 所述之方式，利用 3 - 環丁基 - 酚製備標的化合物，產率 9 8 %。

¹ H N M R (C D C l ₃) δ :

1 . 8 1 - 1 . 8 6 (m , 1 H) ,
 1 . 9 8 - 2 . 0 2 (m , 1 H) ,
 2 . 1 1 - 2 . 1 5 (m , 2 H) ,
 2 . 3 0 - 2 . 3 4 (m , 2 H) ,
 3 . 5 2 (q , J = 8 H z , 2 H) ,
 5 . 0 5 (s , 2 H) ,
 6 . 7 8 - 6 . 8 6 (m , 3 H) ,
 7 . 2 1 (t , J = 8 H z , 1 H) ,
 7 . 3 2 - 7 . 4 5 (m , 5 H)

D . 1 - 溴 - 2 - 環丁基 - 4 - 苄基氧 - 苯

以如實施例 1 4 B 所述之方式，利用 1 - 環丁基 - 3

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明(84)

— 苄基氧—苯製備標的化合物，產率 97%。

^1H NMR (CDCl₃) δ :

1.81 – 1.85 (m, 1H),

2.04 – 2.11 (m, 3H),

2.41 – 2.44 (m, 2H),

3.73 (q, J = 8 Hz, 1H),

5.05 (s, 2H),

6.68 (d, J = 8 Hz, 1H),

6.98 (bs, 1H),

7.35 – 7.46 (m, 6H)

^{13}C NMR (CDCl₃) δ : 17.84,

28.60, 40.64, 70.19, 113.09,

114.45, 114.85, 127.45,

127.99, 128.55, 133.02,

136.68, 145.51, 158.17

E. 2-環丁基-4-苄基氧-苯硼酸

以如實施例 1 D 所述之方式，利用 1-溴-2-環丁基-4-苄基氧-苯製備標的化合物，灰褐色固體，產率 58%。

^1H NMR (CDCl₃) δ :

1.81 – 1.85 (m, 1H),

1.98 – 2.03 (m, 1H),

2.10 – 2.15 (m, 2H),

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明(85)

2 . 3 3 - 2 . 3 6 (m , 2 H) ,
 3 . 8 6 (q , J = 8 H z , 1 H) ,
 6 . 7 8 (d , J = 8 H z , 1 H) ,
 7 . 0 0 (b s , 1 H) ,
 7 . 3 8 - 7 . 7 4 (m , 6 H)

F . 2 - (2 - 環丁基 - 4 - 苄基氧 - 苯基) - 6 - (2 , 5 - 二甲基 - 吡咯 - 1 - 基) - 吡啶

以如實施例 1 E 所述之方式，利用 2 - 環丁基 - 4 - 苄基氧 - 苯硼酸和 2 - 溴 - 6 - (2 , 5 - 二甲基 - 吡咯 - 1 - 基) - 吡啶製備標的化合物，產率 7 8 % 。

¹ H N M R (C D C l ₃) δ :

1 . 6 9 - 1 . 7 4 (m , 1 H) ,
 1 . 7 7 - 1 . 8 2 (m , 1 H) ,
 1 . 9 6 - 2 . 0 1 (m , 4 H) ,
 2 . 1 6 (s , 6 H) ,
 3 . 9 1 (q , J = 8 H z , 1 H) ,
 5 . 1 1 (s , 2 H) ,
 5 . 8 7 (s , 2 H) ,
 6 . 8 4 (d , J = 8 H z , 1 H) ,
 7 . 0 2 (b s , 1 H) ,
 7 . 1 3 (d , J = 8 H z , 1 H) ,
 7 . 2 4 - 7 . 4 6 (m , 7 H) ,
 7 . 8 1 (t , J = 8 H z , 1 H)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

表

訂

五、發明說明(86)

M S (%) : 4 0 9 (parent+1, 1 0 0)

G . 3 - 環丁基 - 4 [6 - (2 , 5 - 二甲基 - 吡咯 - 1 - 基) - 吡啶 - 2 - 基] 酚

以如實施例 1 F 所述之方式，利用 2 - (2 - 環丁基 - 4 - 苄基氧 - 苯基) - 6 - (2 , 5 - 二甲基 - 吡咯 - 1 - 基) - 吡啶標的化合物，產率 9 7 % 。

^1H N M R (C D C l ₃) δ :

1 . 7 1 - 1 . 7 9 (m , 1 H) ,

1 . 7 9 - 1 . 8 4 (m , 1 H) ,

1 . 9 5 - 1 . 9 9 (m , 4 H) ,

2 . 1 6 (s , 6 H) ,

5 . 8 8 (s , 2 H) ,

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

6 . 8 4 (b s , 1 H) ,

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

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

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

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

M S (%) : 3 1 9 (parent+1, 1 0 0)

H . 4 - (6 - 胺基 - 吡啶 - 2 - 基) - 3 - 環丁基 - 酚

以如實施例 1 F 所述之方式，藉由乙醇水溶液中加熱 2 - (2 - 環丁基 - 4 - 苄基氧 - 苯基) - 6 - (2 , 5

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明(87)

—二甲基—吡咯—1—基)—吡咯和 $\text{NH}_2\text{OH} \cdot \text{HCl}$ 製備標的化合物，產率 61%。

^1H NMR (CDCl_3) δ :

1.62 – 1.66 (m, 1H),

1.72 – 1.78 (m, 1H),

1.92 – 1.97 (m, 4H),

3.65 (q, $J = 8\text{ Hz}$, 1H),

6.37 (d, $J = 8\text{ Hz}$, 1H),

6.54 (d, $J = 8\text{ Hz}$, 1H),

6.58 (d, $J = 8\text{ Hz}$, 1H),

6.79 (bs, 1H),

7.03 (d, $J = 8\text{ Hz}$, 1H),

7.39 (t, $J = 8\text{ Hz}$, 1H)

MS (%) : 241 (parent+1, 100)

實施例 2.1

6 – [2 – 環丁基 – 4 – (2 – 二甲基胺基 – 乙氧基) – 苯基] – 吡啶 – 2 – 基胺

以如實施例 1.4 G 所述之方式，利用 4 – (6 – 胺基 – 吡啶 – 2 – 基) – 3 – 環丁基 – 酚和 – 2 – 二甲基胺基乙基氯化物製備標的化合物，淡黃色油狀物，產率 77%。

^1H NMR (CDCl_3) δ :

1.69 – 1.86 (m, 2H),

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

長

五、發明說明(88)

2 . 0 0 - 2 . 0 6 (m , 4 H) ,

2 . 3 3 (b s , 6 H) ,

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

3 . 8 0 (q , J = 8 H z , 1 H) ,

4 . 1 0 (t , J = 6 H z , 2 H) ,

4 . 4 3 (b s , 2 H) ,

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

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

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

6 . 9 8 (b s , 1 H) ,

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

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

^{13}C NMR (CDCl_3) δ : 17 . 91 ,

29 . 83 , 38 . 26 , 45 . 83 , 58 . 27 ,

66 . 11 , 105 . 95 , 111 . 06 ,

113 . 43 , 114 . 36 , 130 . 23 ,

137 . 45

MS (%) : 312 (parent+1 , 100)

實施例 22

6 - [2 - 環丁基 - 4 - (2 - 吡咯烷 - 1 - 基 - 乙
氧基) - 苯基] - 吡啶 - 2 - 基胺

以如實施例 14 G 所述之方式，利用 4 - (6 - 胺基
- 吡啶 - 2 - 基) - 3 - 環丁基 - 酚和 1 - (2 - 氯乙基

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

頁

五、發明說明(89)

) - 吡咯烷製備標的化合物，產率 69%。

^1H NMR (CDCl_3) δ :

1.69 - 1.86 (m, 5H),

1.99 - 2.06 (m, 4H),

2.61 - 2.64 (m, 4H),

2.91 (t, $J = 6\text{ Hz}$, 2H),

3.80 (q, $J = 8\text{ Hz}$, 1H),

4.14 (t, $J = 6\text{ Hz}$, 2H),

4.43 (bs, 2H),

6.41 (d, $J = 8\text{ Hz}$, 1H),

6.63 (d, $J = 8\text{ Hz}$, 1H),

6.75 (d, $J = 8\text{ Hz}$, 1H),

6.97 (bs, 1H),

7.20 (d, $J = 8\text{ Hz}$, 1H),

7.43 (t, $J = 8\text{ Hz}$, 1H)

^{13}C NMR (CDCl_3) δ : 17.91,

23.43, 38.27, 54.63, 55.04,

66.81, 106.26, 115.12,

113.34, 114.36, 130.24,

137.79

MS (%) : 338 (parent+1, 100)

實施例 23

6 - { 2 - 環丁基 - 4 - (1 - 甲基 - 吡咯烷 - 3 -

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

表

訂

五、發明說明(90)

基氧) - 苯基] - 吡咯 - 2 - 基胺

A . 3 - [3 - (6 - 胺基 - 吡啶 - 2 - 基) - 4 - 環丁基 - 苯氧基] - 吡咯烷 - 1 - 羧酸特丁酯

以如實施例 29 所述之方式，利用 4 - (6 - 胺基 - 吡啶 - 2 - 基) - 3 - 環丁基 - 酚和 3 - 甲烷磺醯氧 - 吡咯烷 - 1 - 羧酸特丁酯製備標的化合物，產率 88%。

¹H NMR (CDCl₃) δ :

1 . 45 (s , 9 H) ,

1 . 70 - 1 . 79 (m , 1 H) ,

1 . 82 - 1 . 87 (m , 1 H) ,

2 . 00 - 2 . 09 (m , 5 H) ,

2 . 17 - 2 . 22 (m , 1 H) ,

3 . 45 - 3 . 60 (m , 4 H) ,

3 . 79 (q , J = 9 Hz , 1 H) ,

4 . 52 (bs , 2 H) ,

4 . 92 (bs , 1 H) ,

6 . 43 (d , J = 8 Hz , 1 H) ,

6 . 66 (d , J = 8 Hz , 1 H) ,

6 . 71 (d , J = 8 Hz , 1 H) ,

6 . 90 (bs , 1 H) ,

7 . 20 - 7 . 24 (m , 1 H) ,

7 . 44 (t , J = 8 Hz , 1 H)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

表

訂

五、發明說明(91)

B. 6 - [2 - 環丁基 - 4 - (1 - 甲基 - 吡咯烷 - 3 - 基氧) - 苯基] - 吡啶 - 2 - 基胺

以如實施例 28 所述之方式，藉由 3 - [3 - (6 - 胺基 - 吡啶 - 2 - 基) - 4 - 環丁基 - 苯氧基] - 吡咯烷 - 1 - 羧酸特丁酯之 LiAlH_4 還原反應製備標的化合物，產率 73%。

^1H NMR (CDCl_3) δ :

1.67 - 1.71 (m , 1 H) ,

1.78 - 1.87 (m , 1 H) ,

1.97 - 2.04 (m , 4 H) ,

2.29 - 2.38 (m , 1 H) ,

2.39 (s , 9 H) ,

2.43 - 2.49 (m , 1 H) ,

2.79 - 2.84 (m , 4 H) ,

3.78 (q , $J = 9 \text{ Hz}$, 1 H) ,

4.43 (bs , 2 H) ,

4.48 - 4.88 (m , 1 H) ,

6.42 (d , $J = 8 \text{ Hz}$, 1 H) ,

6.64 - 6.68 (m , 2 H) ,

6.90 (sb , 1 H) ,

7.19 (d , $J = 8 \text{ Hz}$, 1 H) ,

7.42 (t , $J = 8 \text{ Hz}$, 1 H)

^{13}C NMR (CDCl_3) δ : 19.09 ,

29.93 , 32.88 , 38.12 , 42.15 ,

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

人

五、發明說明(92)

55 . 16 , 62 . 14 , 76 . 81 ,
 106 . 09 , 111 . 68 , 114 . 44 ,
 130 . 29 , 137 . 68 , 145 . 41
 MS (%) : 324 (parent+1 , 100)

實施例 24

4 - (6 - 胺基 - 吡啶 - 2 - 基) - 3 - 環戊基 - 酚

A . 1 - (3 - 苄基氧 - 苄基) - 環戊醇

將溶於 40 ml 之無水乙醚中之 1 - 溴 - 3 - 苄基氧 - 苄 (10 . 53 g , 40 mmol) 的溶液，加入至含有 Mg 之經火焰乾燥的燒瓶中。於氮氣下，加熱反應混合物至迴流狀態達 8 小時。冷卻該反應混合物至 0℃，隨後逐滴地加入溶於 10 ml 之無水乙醚中的環戊酮 (J . A . C . S . , 90 , 3404 - 3415 , 1968) (3 . 54 ml , 40 mmol) 。於室溫下，攪拌該反應混合物達 30 分鐘，隨後冷卻該反應混合物至 0℃，且利用 NH₄Cl 水溶液 (20 ml) 進行水解。乾燥有機萃取液 (置於 MgSO₄ 上) ，且於真空下進行濃縮。以 300 g 矽膠，利用 3 : 1 己烷 : 醋酸乙酯進行粗產物之層析，以生成 4 g (37 %) 淡黃色油狀物之標的化合物。

¹H NMR (CDCl₃) δ :

1 . 79 - 1 . 84 (m , 2 H) ,

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

表

訂

五、發明說明(93)

1 . 9 4 - 2 . 0 2 (m , 6 H) ,
 5 . 0 6 (s , 2 H) ,
 6 . 8 5 (d , J = 8 H z , 1 H) ,
 7 . 0 7 (d , J = 8 H z , 1 H) ,
 7 . 1 5 (b s , 1 H) ,
 7 . 2 3 - 7 . 4 4 (m , 6 H)

B . 3 - 環戊基 - 酚

於氮氣下，在 30 ml 之醋酸乙酯中，結合 1 - (3 - 苄基氧 - 苯基) - 環戊醇 (2 . 8 g , 10 . 4 mmol) , 3 滴濃鹽及 10 % Pd / C (1 g) 。於 40 psi 下，氫化所生成之混合物達 2 小時 (Tetrahedran Assymetry, 1360, 1993) 。藉由寅氏鹽過濾該反應混合物，且於真空下進行濃縮，以生成 1 . 3 g (77 %) 油狀之標的化合物。

¹ H NMR (CDCl₃) δ :

1 . 5 6 - 1 . 7 9 (m , 6 H) ,
 1 . 9 9 - 2 . 0 4 (m , 1 H) ,
 2 . 9 3 (q , J = 8 H z , 1 H) ,
 6 . 6 2 (d , J = 8 H z , 1 H) ,
 6 . 7 1 (b s , 1 H) ,
 6 . 8 0 (d , J = 8 H z , 1 H) ,
 7 . 1 3 (d , J = 8 H z , 1 H)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

人

五、發明說明(94)

C. 1-環戊基-3-苄基氧-苯

以如實施例 1 C 所述之方式，藉由於丙酮中加熱 3-環戊基-酚，苄基溴，及 K_2CO_3 ，製備標的化合物，產率 99%。

1H NMR ($CDCl_3$) δ :

1.54 - 1.79 (m, 6 H),
2.03 - 2.06 (m, 2 H),
2.96 (d, $J = 8$ Hz, 1 H),
5.04 (s, 2 H),
6.78 (d, $J = 8$ Hz, 1 H),
6.84 - 6.89 (m, 2 H),
7.19 (t, , $J = 8$ Hz, 1 H),
7.30 - 7.45 (m, 5 H)

D. 1-溴-2-環戊基-4-苄基氧-苯

以如實施例 1 4 B 所述之方式，藉由 1-環戊基-3-苄基氧之 NBS 溴化反應，製備標的化合物，產率 76%。

1H NMR ($CDCl_3$) δ :

1.49 - 1.53 (m, 2 H),
1.66 - 1.80 (m, 4 H),
2.03 - 2.09 (m, 2 H),
3.34 (q, $J = 8$ Hz, 1 H),
5.01 (s, 2 H),

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (95)

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

6 . 9 0 (s , 1 H) ,

7 . 3 1 - 7 . 4 1 (m , 6 H)

E . 2 - 環戊基 - 4 - 苄基氧 - 苯硼酸

以如實施例 1 D 所述之方式，藉由 1 - 溴 - 2 - 環戊基 - 4 - 苄基氧 - 苯以正 - 丁基鋰之鋰化反應，及隨後之加入 B (O E t) 3，製備標的化合物，產率 8 0 %。

¹ H N M R (C D C l 3) δ :

1 . 5 6 - 1 . 8 0 (m , 6 H) ,

2 . 0 2 - 2 . 0 8 (m , 2 H) ,

2 . 9 1 - 2 . 9 9 (m , 1 H) ,

5 . 0 4 (s , 2 H) ,

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

6 . 7 9 - 6 . 8 7 (m , 2 H) ,

7 . 1 6 - 7 . 4 6 (m , 5 H)

F . 2 - (2 - 環戊基 - 4 - 苄基氧 - 苯基) - 6 - (2 , 5 - 二甲基 - 吡咯 - 1 - 基) - 吡啶

以如實施例 1 E 所述之方式，藉由 P d 交聯偶合 2 - 環戊基 - 4 - 苄基氧 - 苯硼酸和 2 - 溴 - 6 - (2 , 5 - 二甲基 - 吡咯 - 1 - 基) - 吡啶，製備標的化合物，產率 5 8 %。

¹ H N M R (C D C l 3) δ :

1 . 5 5 - 1 . 6 0 (m , 4 H) ,

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

表

訂

五、發明說明(96)

1 . 7 4 - 1 . 7 8 (m , 2 H) ,

1 . 9 1 - 1 . 9 5 (m , 2 H) ,

2 . 1 7 (s , 6 H) ,

3 . 3 0 (q , J = 8 H z , 1 H) ,

5 . 1 0 (s , 2 H) ,

5 . 8 9 (s , 2 H) ,

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

7 . 0 3 (s , 1 H) ,

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

7 . 2 5 - 7 . 4 7 (m , 7 H) ,

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

M S (%) : 4 2 3 (parent+1 , 1 0 0)

G . 3 - 環戊基 - 4 - [6 - (2 , 5 - 二甲基 - 吡咯 - 1 - 基) - 吡啶 - 2 - 基 - 酚

以如實施例 1 F 所述之方式，藉由 2 - (2 - 環戊基 - 4 - 苄基氧 - 苯基) - 6 - (2 , 5 - 二甲基 - 吡咯 - 1 - 基) - 吡啶以甲酸鉍和 2 0 % 之碳上 P d (O H) ₂ 的還原作用，製備標的化合物，產率 4 8 % 。

¹ H N M R (C D C l ₃) δ :

1 . 5 1 - 1 . 5 5 (m , 4 H) ,

1 . 7 4 - 1 . 7 9 (m , 2 H) ,

1 . 8 8 - 1 . 9 1 (m , 2 H) ,

2 . 1 4 (s , 6 H) ,

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

表

訂

五、發明說明(97)

3 . 2 7 (q , J = 8 H z , 1 H) ,

5 . 8 7 (s , 2 H) ,

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

6 . 8 5 (b s , 1 H) ,

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

7 . 2 3 (d , J = 8 H z , 1 H) ,

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

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

M S (%) : 3 3 3 , (parent+1 , 1 0 0)

H . 4 - (6 - 胺基 - 吡啶 - 2 - 基) - 3 - 環戊基 - 酚

以如實施例 1 G 所述之方式，藉由於乙醇水溶液中加熱 3 - 環戊基 - 4 - [6 - (2 , 5 - 二甲基 - 吡咯 - 1 - 基) - 吡啶 - 2 - 基] 酚和 $\text{NH}_2\text{OH} \cdot \text{HCl}$ ，製備標的化合物，產率 61 %。

^1H NMR (CDCl_3) δ :

1 . 4 5 - 1 . 5 3 (m , 4 H) ,

1 . 6 1 - 1 . 7 0 (m , 2 H) ,

1 . 8 6 - 1 . 9 3 (m , 2 H) ,

3 . 0 8 (q , J = 8 H z , 1 H) ,

4 . 6 4 (b s , 2 H) ,

6 . 3 5 (d , J = 8 H z , 1 H) ,

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

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

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

人

五、發明說明(98)

6 . 7 4 (b s , 1 H) ,

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

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

M S (%) : 2 5 5 (parent+1 , 1 0 0)

實施例 2 5

6 - [2 - 環戊基 - 4 - (2 - 二甲基胺基 - 乙氧基) - 苯基] - 吡啶 - 2 - 基胺

以如實施例 1 4 G 所述之方式，於沸騰丙酮中且於 C s C O 3 之存在下，藉由 4 - (6 - 胺基 - 吡啶 - 2 - 基) - 3 - 環戊基 - 酚以 2 - 二甲基胺乙基氯化物之烷化反應，製備標的化合物，產率 6 7 % 。

¹ H N M R (δ , C D C l 3) :

1 . 5 3 - 1 . 7 4 (m , 6 H) ,

1 . 9 1 - 1 . 9 5 (m , 2 H) ,

2 . 3 2 (s , 6 H) ,

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

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

4 . 0 6 (t , J = 6 H z , 2 H) ,

4 . 4 3 (b s , 2 H) ,

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

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

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

6 . 9 2 (b s , 1 H) ,

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明(99)

7.20 (d, 8 Hz, 1 H),

7.43 (t, J = 8 Hz, 1 H)

^{13}C NMR (CDCl₃) δ 25.98,

35.42, 41.66, 45.92, 58.33,

65.82, 106.10, 110.86,

113.13, 114.61, 130.36,

137.61, 146.31, 157.92,

158.82

MS (%) : 326 (parent+1, 100)

實施例 26

6 - [2 - 環戊基 - 4 - (2 - 吡咯烷 - 1 - 基 - 乙
氧基) - 苯基] - 吡啶 - 2 - 基胺

以如實施例 14 G 所述之方式，利用 4 - (6 - 胺基
- 吡啶 - 2 - 基) - 3 - 環戊基 - 酚和 1 - (2 - 氯乙基
)- 吡咯烷，製備標的化合物，產率 43%。

^1H NMR (δ, CDCl₃) :

1.53 - 1.95 (m, 12 H),

2.63 (bs, 4 H),

2.90 (t, J = 6 Hz, 2 H),

3.18 (q, J = 8 Hz, 1 H),

4.12 (t, J = 6 Hz, 2 H),

4.45 (bs, 2 H),

6.41 (d, J = 8 Hz, 1 H),

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

人

五、發明說明(100)

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

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

6 . 9 1 (b s , 1 H) ,

7 . 1 9 (d = 8 H z , 1 H) ,

7 . 4 2 (t , J = 8 H z , 1 H)

^{13}C NMR (CDCl_3) δ : 23 . 47 ,

25 . 97 , 35 . 43 , 41 . 67 , 54 . 70 ,

55 . 09 , 66 . 84 , 106 . 10 ,

111 . 05 , 112 . 99 , 114 . 62 ,

130 . 39 , 137 . 61 , 146 . 28 ,

157 . 87 , 158 . 77

MS (%) : 352 (parent+1 , 100)

實施例 27

3 - [4 - (6 - 胺基 - 吡啶 - 2 - 基) - 3 - 甲氧基 - 苯氧基] - 吡咯烷 - 1 - 羧酸特丁酯

於氮氣下，在 20 ml 無水 THF 中，結合 173 mg (0 . 92 mmol) 之 (R) - N - BOC - 3 - 羥基 - 吡咯烷，200 mg (0 . 92 mmol) 之 4 - (6 - 胺基 - 吡啶 - 2 - 基) - 3 - 甲氧基 - 酚及 267 mg (1 . 02 mmol) 之三苯膦。冷卻該反應溶液至 0℃，且於攪拌下加入 160 ml 之偶氮二羧酸二乙酯 (1 . 02 mmol)。令該反應混合物回溫至周溫，且攪拌該反應混合物達 18 小時，此時於真空下濃縮該反應混

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

表

訂

五、發明說明 (101)

合物，且將其再溶解於醋酸乙酯 (150 ml) 中。以 1 M NaOH 溶液 (2 × 100 ml) 和鹽水 (1 × 100 ml) 沖洗該有機層，將置於硫酸鈉上乾燥，經過濾及於真空下濃縮後，產生粗產物，其係置於 40 g 之矽膠 60 (EM Science) 上，利用 2 : 1 醋酸乙酯 : 己烷進行層析，生成 397 mg 之粗產物 (標的化合物)，其係直接用於下一步驟中。

實施例 28

6 - [4 - (1 - 甲基 - 吡咯烷 - 3 - 基氧) - 2 - 甲氧基 - 苯基] - 吡啶 - 2 - 基胺

於氮氣下，對 15 ml 之無水 THF，加入 357 mg (0.92 mmol) 之粗胺基吡啶 (3 - [4 - (6 - 胺基 - 吡啶 - 2 - 基) - 3 - 甲氧基 - 苯氧基] - 吡咯烷 - 1 - 羧酸特丁酯) 和 2.31 ml (2.31 mmol) 之 1.0 M 氯化鋁鋰溶液。加熱該反應混合物至迴流狀態達 2 小時，隨後將其冷卻至周溫。以 88 μl，88 μl 之 1 N NaOH 溶液及 264 μl 水小心地驟冷該反應混合物。過濾該鋁鹽，且以醋酸乙酯沖洗該鋁鹽，並於真空下濃縮濾液，以生成 290 mg 綠黃色油狀物之粗產物，其係置於 25 g 之矽膠 60 (EM Science) 上，利用 95 : 5 : 0.05 二氯甲烷 : 甲醇 : 氫氧化銨進行層析，以生成 85 mg (31%) 無色油狀物之標的化合物，藉由將其溶解於二氯甲烷中並加入 1 ml 以

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明(102)

H C l 加以飽和之乙醚溶液，且經濃縮及以醋酸乙酯碾製後，可轉化為 7 9 m g 之鹽酸鹽。

^1H N M R (C D C l ₃) δ :

1 . 9 8 - 2 . 0 3 (m - 1 H) ,

2 . 2 8 - 2 . 4 4 (m - 2 H) ,

2 . 3 8 (s - 3 H) ,

2 . 7 4 - 2 . 8 6 (m - 3 H) ,

3 . 7 8 (s - 3 H) ,

4 . 4 2 (b s - 2 H) ,

4 . 8 4 - 4 . 8 7 (m - 1 H) ,

6 . 3 7 (d d - 1 H ; J = 0 . 8 3 ;

J = 8 . 0 9) ,

6 . 4 5 - 6 . 5 1 (m - 2 H) ,

7 . 1 2 (d d - 1 H ; J = 0 . 8 3 ;

J = 7 . 6 8 H z) ,

7 . 4 0 - 7 . 4 4 (m - 1 H) ,

7 . 6 3 (d - 1 H ; J = 8 . 5 1 H z)

實施例 2 9

4 - [4 - (6 - 胺基 - 吡啶 - 2 - 基) - 3 - 甲氧基 - 苯氧基] - 吡啶 - 1 - 羧酸特丁酯

於氮氣下，在 1 5 m l 之無水 D M S O 中，結合 5 7 m g (0 . 5 1 m m o l) 之特 - 丁氧鉀和 1 0 0 m g (0 . 4 6 m m o l) 之 4 - (6 - 胺基 - 吡啶 - 2 - 基)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

表

訂

人

五、發明說明(103)

- 3 - 甲氧基 - 酚。隨後加入 N - B O C - 4 - 羥基 - 哌啶甲磺醯酸酯 (1 4 2 m g , 0 . 5 1 m m o l) , 且加熱所生成之混合物至 1 0 5 ° C 達 4 . 5 小時。隨後加入另一份 1 4 2 m g (0 . 5 1 m m o l) 之甲磺醯酸酯, 且加熱該反應混合物達 7 5 分鐘。冷卻該反應混合物至周溫且加入水 (1 0 0 m l) 。以醋酸乙酯 (2 × 1 5 0 m l) 萃取該水溶液。以水 (2 × 1 0 0 m l) , 1 M N a O H 溶液 (2 × 1 0 0 m l) 及鹽水 (1 × 1 0 0 m l) 沖洗有機層, 將其置於硫酸鈉上乾燥, 經過濾及真空下濃縮後, 生成粗產物, 其係置於 3 0 g 之矽膠 6 0 (E M S c i e n c e) 上, 利用 2 : 1 醋酸乙酯 : 己烷進行層析, 以生成 2 1 0 m g 之粗產物 (標的化合物) , 其係直接於下一步驟中。

實施例 3 0

6 - [2 - 甲氧基 - 4 - (1 - 甲基哌啶 - 4 - 基氧) - 苯基] 吡啶 - 2 - 基胺

利用如上述之 3 [4 - (6 - 胺基 - 吡啶 - 2 - 基) - 3 - 甲氧基 - 苯氧基] - 吡咯烷 - 1 - 羧酸特丁酯之還原反應, 以氫化鋁鋰還原 4 - [4 - (6 - 胺基 - 吡啶 - 2 - 基) - 3 - 甲氧基 - 苯氧基] - 哌啶 - 1 - 羧酸特丁酯, 經矽膠層析 (9 5 : 5 : 0 . 0 5 C H ₂ C l ₂ : M e O H : N H ₄ O H) 後, 獲致 6 5 m g (4 5 % , 經 2 步驟) 之標的化合物。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明(104)

 $^1\text{H NMR (CDCl}_3\text{)} \delta :$

1.81 - 2.03 (m - 4H),

2.29 (s - 3H),

2.26 - 2.30 (m - 2H),

2.68 (m - 2H),

3.79 (s - 3H),

4.33 - 4.43 (m - 3H),

6.37 (dd - 1H; $J = 0.62 \text{ Hz}$; $J = 8.10 \text{ Hz}$),

6.51 - 6.57 (m - 2H),

7.11 (dd - 1H; $J = 0.62 \text{ Hz}$; $J = 7.68 \text{ Hz}$),7.41 (t - 1H; $J = 7.68 \text{ Hz}$),7.61 (d - 1H; $J = 8.52 \text{ Hz}$)實施例 31

6 - [4 - (烯丙氧基) - 2 - 甲氧基 - 苯基] - 吡
啶 - 2 - 基胺

於氮氣下，在 75 ml 之丙酮中，結合 3.00 g (13.87 mmol) 之 4 - (6 - 胺基 - 吡啶 - 2 - 基) - 3 - 甲氧基 - 酚和 9.04 g (27.75 mmol) 之碳酸鉀，隨後加入 3.39 ml (41.62 mmol) 之烯丙基氯。於 45 °C 及攪拌下，加熱該反應混合物達 16 小時，且於真空下進行濃縮。將固體殘餘物

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明(105)

分佈於醋酸乙酯(200 ml)和水(200 ml)中。
以鹽水(1×100 ml)沖洗有機層，將其置於硫酸鈉
上乾燥，經過濾及真空下濃縮後，產生黃色固體之產物，
其係經己烷碾製及過濾後，生成3.24 g(91%)淡
黃色固體之粗產物(標的化合物)。

^1H NMR (CDCl_3) δ :

3.80 (s - 3H) ,

4.45 (bs - 2H) ,

4.55 (d - 2H ; $J = 5.19 \text{ Hz}$) ,

5.28 (d - 1H ; $J = 10.58 \text{ Hz}$) ,

5.41 (d - 1H ; $J = 17.22 \text{ Hz}$) ,

6.05 (m - 1H) ,

6.38 (d - 1H ; $J = 8.09 \text{ Hz}$)

6.55 (m - 2H) ,

7.11 (d - 1H , $J = 7.68 \text{ Hz}$) ,

7.42 (t - 1H ; $J = 7.67 \text{ Hz}$) ,

7.64 (d - 1H ; $J = 8.30 \text{ Hz}$)

實施例 32 - 33

4 - (6 - 胺基 - 吡啶 - 2 - 基) - 3 - 甲氧基 - 6

- 烯丙基 - 酚及

4 - (6 - 胺基 - 吡啶 - 2 - 基) - 3 - 甲氧基 - 2

- 烯丙基 - 酚

於氮氣下，將 4 - (6 - 胺基 - 吡啶 - 2 - 基) - 3

五、發明說明 (106)

— 甲氧基酚和烯丙醚加入至圓底燒瓶 (配置有攪拌棒中)。
 。於減壓下，對該反應槽抽真空，隨後注入氮氣加以清淨。
 。將該反應槽沒入油浴 (加熱至 230°C) 中，且於
 230°C 之溫度下加以攪拌達 20 分鐘。經冷卻後，藉由
 T L C (2 : 1 醋酸乙酯 : 己烷) 分析，發現某些醚起
 始物。將該反應槽再沒入油浴 (加熱至 230°C) 中達
 20 分鐘將所生成之棕色油狀物置入甲醇 / 醋酸乙酯溶液
 中，並結合 15 g 之矽膠 60 (EM Science)。於真空下
 濃縮該混合物，且將所生成之棕色粉末置於矽膠 (150
 g) 管柱之頂端，利用 3 : 2 醋酸乙酯 : 己烷進行層析，
 以生成 1.4 g 粗 6-烯丙基酚產物，其受某些 2-烯
 丙基酚之污染。利用 1 : 1 醋酸乙酯 : 己烷再層析該粗
 6-烯丙基酚產物，生成 1.05 g (33%) 淡黃色固
 體之 6-烯丙基酚。

^1H N M R (C D C 1_3) δ :

3.32 (d - 2 H ; J = 6.22 Hz) ,

3.38 (s - 3 H) ,

4.68 (bs - 2 H) ,

5.03 (m - 1 H) ,

5.10 (m - 1 H) ,

5.95 (m - 1 H) ,

6.17 (s - 1 H) ,

6.37 (m - 1 H) ,

6.95 (m - 1 H) ,

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明(107)

7 . 2 8 (s - 1 H) ,

7 . 4 4 (m - 1 H) ,

^1H NMR (CDCl_3)

3 . 4 4 (s - 1 H) ,

3 . 4 6 (d - 2 H ; $J = 5 . 8 2 \text{ Hz}$) ,

4 . 5 9 (b s - 2 H) ,

5 . 0 3 (m - 2 H) ,

6 . 0 2 (m - 1 H) ,

6 . 3 8 (m - 2 H) ,

7 . 0 7 (d - 1 H ; $J = 7 . 6 8 \text{ Hz}$) ,

7 . 2 4 (m - 1 H) ,

7 . 4 2 (m - 1 H)

實施例 3.4

4 - (6 - 胺基 - 吡啶 - 2 - 基) - 3 - 甲氧基 - 6 - 丙基 - 酚

於氮氣下，在 Parr 瓶中，將 1 . 2 0 g (4 . 6 8 2 mmol) 之 4 - (6 - 胺基 - 吡啶 - 2 - 基) - 3 - 甲氧基 - 6 - 烯丙基 - 酚溶解於 2 5 ml 之無水乙醇中。於周溫下，氫化 (5 0 p s i) 該乙醇溶液達 4 5 分鐘。利用寅氏鹽過濾該反應化合物，並以額外之甲醇沖洗該寅氏鹽。於真空下，濃縮結合之濾液，以生成 1 . 2 0 g (9 9 %) 之所欲的產物。

^1H NMR (CD_3OD) δ :

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明(108)

0 . 9 4 (t - 3 H ; J = 7 . 4 7 H z) ,
 1 . 5 8 (m - 2 H) ,
 2 . 5 2 (m - 2 H) ,
 3 . 7 3 (s - 3 H) ,
 6 . 4 2 (d d - 1 H ; J = 0 . 8 3 H z ;
 J = 8 . 3 0 H z) ,
 6 . 4 7 (s - 1 H) ,
 6 . 8 8 (d d - 1 H ; J = 0 . 8 3 H z ;
 J = 7 . 4 7 H z) ,
 7 . 1 9 (s - 1 H) ,
 7 . 4 0 (d d - 1 H ; J = 7 . 4 7 H z ;
 J = 8 . 0 9 H z)

實施例 3 5

6 - [4 - (2 - 二甲基胺基 - 乙氧基) 2 - 甲氧基 - 5 - 丙基 - 苯基] - 吡啶 - 基胺

於氮氣下，在 20 ml 之丙酮中，結合 150 mg (0 . 58 mmol) 之 4 - (6 - 胺基 - 吡啶 - 2 - 基) - 3 - 甲氧基 - 6 - 丙基 - 酚和 819 mg (2 . 32 mmol) 之碳酸鉍，隨後加入 125 mg (0 . 87 mmol) 之 N - (2 - 氯乙基) 二甲基胺氫氯化物。於攪拌下，令該反應溶液至迴流狀態達 16 小時，且於真空下進行濃縮。將固體殘餘物分佈於醋酸乙酯 (150 ml) 和水中。以鹽水 (1 × 100 ml) 沖洗有機萃取液，

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明(109)

將其置於硫酸鈉上乾燥，經過濾及真空下濃縮後，生成粗產物，其係置於25 g之矽膠60 (EM Science) 上，利用9:1 二氯甲烷: 甲烷進行層析，以生成131 mg (69%) 淡黃色固體之胺基吡啶。藉由溶解標的化合物於二氯甲烷中且加入HCl加以飽和之二乙醚，可製備145 mg 該標的化合物之相對應的鹽酸鹽。於真空下濃縮該雲霧狀溶液加入異丙醇，且於真空下再次濃縮該溶液，以生成固體產物，其係以醋酸乙酯加以碾製。

^1H NMR (CDCl_3) δ :

0.93 (t - 3H; $J = 7.47 \text{ Hz}$) ,

1.60 (m - 2H) ,

2.40 (s - 6H) ,

2.55 (m - 2H) ,

2.74 (t - 2H; $J = 6.02 \text{ Hz}$) ,

3.82 (s - 3H) ,

4.14 (t - 2H; $J = 6.02 \text{ Hz}$) ,

4.48 (bs - 2H) ,

6.39 (d - 1H; $J = 8.09 \text{ Hz}$) ,

6.50 (s - 1H) ,

7.14 (d - 1H; $J = 7.67 \text{ Hz}$) ,

7.43 (t - 1H; $J = 7.68 \text{ Hz}$) ,

7.51 (s - 1H)

利用實施例27-30所描述之方法，製備實施例36-42之標的化合物。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

人

五、發明說明 (110)

實施例 3 6

6 - [2 - 異丙基 - 4 - (吡咯烷 - 3 - 基氧) - 苯基] - 吡啶 - 2 - 基胺

$^1\text{H NMR (CDCl}_3\text{)} \delta$:

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

1 . 9 2 - 2 . 1 1 (m - 2 H) ,

2 . 4 3 (b s - 2 H) ,

2 . 8 4 - 3 . 2 2 (m - 5 H) ,

4 . 5 3 (b s - 2 H) ,

4 . 8 1 - 4 . 8 4 (m - 1 H) ,

6 . 3 8 (d d - 1 H ; J = 0 . 6 2 H z ;

J = 8 . 1 0 H z) ,

6 . 6 0 - 6 . 6 9 (m - 2 H) ,

6 . 8 3 (d - 1 H ; J = 2 . 4 9 H z) ,

7 . 1 7 (d - 1 H ; J = 8 . 5 2 H z) ,

7 . 1 4 (t - 1 H ; J = 7 . 4 7 H z)

實施例 3 7

6 - [2 - 異丙基 - 4 - (哌啶 - 3 - 基氧) - 苯基] - 吡啶 - 2 - 基胺

$^1\text{H NMR (CDCl}_3\text{)} \delta$:

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

1 . 2 2 - 1 . 2 7 (m - 1 H) ,

1 . 4 0 - 1 . 5 5 (m - 1 H) ,

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (111)

1 . 7 1 - 1 . 8 4 (m - 2 H) ,
 1 . 9 1 - 2 . 0 2 (m - 1 H) ,
 2 . 2 0 (b s - 1 H) ,
 2 . 7 2 - 2 . 7 8 (m - 3 H) ,
 3 . 1 5 - 3 . 2 2 (m - 2 H) ,
 4 . 1 4 - 4 . 3 2 (m - 2 H) ,
 4 . 4 7 (b s - 2 H) ,
 4 . 6 2 (d d - 1 H ; J = 0 . 8 3 H z ;
 J = 8 . 3 3 H z) ,
 6 . 6 5 (d d - 1 H ; J = 0 . 8 3 H z ;
 J = 7 . 4 8 H z) ,
 6 . 7 5 (d d - 1 H ; J = 2 . 7 1 H z ;
 J = 8 . 5 1 H z) ,
 6 . 8 9 (d - 1 H ; J = 2 . 5 0 H z) ,
 7 . 1 8 (d - 1 H , J = 8 . 3 1 H z) ,
 7 . 4 4 (d - 1 H ; J = 7 . 4 8 H z ;
 J = 8 . 1 0 H z) ,

實施例 3 8

6 - [2 - 異丙基 - 4 - (1 - 甲基 - 吡啶 - 3 -
基氧) - 苯基] - 吡啶 - 2 - 基胺

^1H NMR (CDCl_3) δ :

1 . 1 2 (d - 6 H ; J = 6 . 8 5 H z) ,
 2 . 4 0 (s - 3 H) ,

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

人

五、發明說明(112)

3 . 1 0 (m - 2 H) ,
 3 . 1 6 - 3 . 2 2 (m - 1 H) ,
 3 . 8 3 (m - 2 H) ,
 4 . 4 7 (b s - 2 H) ,
 4 . 7 3 - 4 . 7 9 (m - 1 H) ,
 6 . 4 0 (d - 1 H ; J = 8 . 0 9 H z) ,
 6 . 5 5 (d d - 1 H ; J = 2 . 5 0 H z ;
 J = 8 . 3 0 H z) ,
 6 . 6 3 (d - 1 H ; J = 7 . 4 7 H z) ,
 6 . 7 9 (d - 1 H ; J = 2 . 7 0 H z) ,
 7 . 1 7 (d - 1 H ; J = 8 . 3 0 H z) ,
 7 . 4 2 (t - 1 H ; J = 7 . 6 8 H z)

實施例 3 9

6 - [2 - 異丙基 - 4 - (1 - 甲基 - 哌啶 - 4 - 基
 氧) 苯基] - 吡啶 - 2 - 基胺

^1H NMR (CDCl_3) δ :

1 . 1 5 (d - 6 H ; J = 6 . 8 5 H z) ,
 1 . 8 2 - 1 . 9 0 (m - 1 H) ,
 2 . 0 0 - 2 . 0 5 (m - 1 H) ,
 2 . 3 1 (s - 3 H) ,
 2 . 2 9 - 2 . 3 3 (m - 2 H) ,
 2 . 7 0 (m - 2 H) ,
 3 . 1 6 - 3 . 2 3 (m - 1 H) ,

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明(113)

4 . 3 4 - 4 . 4 5 (m - 3 H) ,
 6 . 4 2 (d d - 1 H ; J = 0 . 6 2 H z ;
 J = 8 . 1 0 H z) ,
 6 . 6 5 (d d - 1 H ; J = 0 . 6 2 H z ;
 J = 7 . 4 7 H z) ,
 6 . 7 4 (d d - 1 H ; J = 2 . 7 0 H z ;
 J = 8 . 5 1 H z) ,
 6 . 8 8 (d - 1 H ; J = 2 . 7 0 H z) ,
 7 . 1 8 (d - 1 H ; J = 8 . 5 2 H z) ,
 7 . 4 4 (d d 1 H ; J = 7 . 2 7 H z ;
 J = 8 . 1 0 H z)

實施例 4 0

6 - [2 - 異丙基 - 4 - (1 - 甲基 - 吡咯烷 - 3 - 基氧) - 苯基] - 吡啶 - 2 - 基胺

^1H NMR (CDCl_3) δ :

1 . 1 2 (d - 6 H ; J = 6 . 8 5 H z) ,
 1 . 9 8 - 2 . 0 2 (m - 1 H) ,
 2 . 2 8 - 2 . 4 7 (m - 2 H) ,
 2 . 3 8 (s - 3 H) ,
 2 . 8 0 - 2 . 8 4 (m - 3 H) ,
 3 . 1 5 - 3 . 2 0 (m - 1 H) ,
 4 . 4 9 (b s - 2 H) ,
 4 . 8 3 - 4 . 8 5 (m - 1 H) ,

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

表

訂

五、發明說明(114)

6 . 3 8 - 6 . 4 1 (m - 1 H) ,

6 . 6 2 - 6 . 6 6 (m - 2 H) ,

6 . 8 5 (d - 1 H ; J = 2 . 5 0 H z) ,

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

7 . 3 9 - 7 . 4 3 (m - 1 H)

實施例 4 1

6 - [2 - 異丙基 - 4 - (1 - 甲基 - 吡咯烷 - 3 - 基氧) - 苯基] - 吡啶 - 2 - 基胺

^1H NMR (CDCl_3) δ :

1 . 1 1 (d - 6 H ; J = 6 . 8 5 H z) ,

1 . 9 4 - 2 . 0 2 (m - 1 H) ,

2 . 2 4 - 2 . 4 6 (m - 2 H) ,

2 . 3 7 (s - 3 H) ,

2 . 7 7 - 2 . 8 3 (m - 3 H) ,

3 . 1 4 - 3 . 2 1 (m - 1 H) ,

4 . 4 5 (b s - 2 H) ,

4 . 8 0 - 4 . 8 5 (m - 1 H) ,

6 . 3 8 - 6 . 4 0 (m - 1 H) ,

6 . 6 2 - 6 . 6 5 (m - 2 H) ,

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

7 . 1 4 - 7 . 1 7 (m - 1 H) ,

7 . 4 1 (d d - 1 H ; J = 7 . 4 7 H z ;

J = 8 . 0 2 H z)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

人

五、發明說明 (115)

實施例 4 2

6 - [2 - 異丙基 - 4 - (2 - 甲基 - 2 - 吡 - 雙環
[2 . 2 . 1] 庚 - 5 - 基氧) - 苯基] - 吡啶 - 2 - 基
胺

^1H NMR (CDCl_3) δ :

1 . 1 4 (d - 6 H) ,
 1 . 4 8 - 1 . 9 6 (m - 4 H) ,
 2 . 4 0 (s - 3 H) ,
 2 . 4 4 - 2 . 8 8 (m - 2 H) ,
 3 . 0 3 - 3 . 0 6 (m - 1 H) ,
 3 . 1 6 - 3 . 2 3 (m - 2 H) ,
 4 . 4 3 (b s - 2 H) ,
 4 . 6 4 (m - 1 H) ,
 6 . 4 3 (d d - 1 H ; $J = 0 . 8 3 \text{ Hz}$) ,
 6 . 6 4 - 6 . 7 0 (m - 2 H) ,
 6 . 8 6 (d - 1 H ; $J = 2 . 4 9 \text{ Hz}$) ,
 7 . 1 7 - 7 . 2 0 (m - 1 H) ,
 7 . 4 1 - 7 . 4 5 (d d - 1 H z ;
 $J = 7 . 4 7 \text{ Hz} ; J = 8 . 0 9 \text{ Hz}$)

利用類似於實施例 2 所描述之方法，製備實施例 4 3
 - 7 5 之標的化合物。

實施例 4 3

6 - [4 - (2 - 二甲基胺基 - 乙氧基) - 2 - 甲氧

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

水

五、發明說明(116)

基 - 苯基 } - 吡啶 - 2 - 基胺 $^1\text{H NMR (CDCl}_3\text{)} \delta$:

2.34 (s - 6H) ,

2.47 (t - 2H) ,

3.79 (s - 3H) ,

4.10 (t - 2H) ,

4.49 (bs - 2H) ,

6.38 (dd - 1H ; $J = 8.09 \text{ Hz}$; $J = 0.62 \text{ Hz}$) ,

6.54 - 6.58 (m - 2H) ,

7.12 (dd - 1H ; $J = 7.47 \text{ Hz}$; $J = 0.83 \text{ Hz}$) ,7.42 (t - 1H ; $J = 7.68 \text{ Hz}$) ,

7.65 (m - 1H)

實施例 4.46 - { 4 - [2 - (苄基 - 甲基 - 胺基) - 乙氧基 -
2 - 甲氧基 - 苯基] - 吡啶 - 2 - 基胺 $^1\text{H NMR (CDCl}_3\text{)} \delta$:

2.34 (s - 3H) ,

2.84 (t - 2H ; $J = 6.01 \text{ Hz}$) ,

3.62 (s - 2H) ,

3.79 (s - 3H) ,

4.10 (t - 2H ; $J = 6.01 \text{ Hz}$) ,

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

人

五、發明說明(117)

4 . 5 1 (b s - 1 H) ,
 6 . 3 6 (d - 2 H ; J = 8 . 0 9 H z) ,
 6 . 5 2 - 6 . 5 7 (m - 2 H) ,
 7 . 1 2 (d - 2 H ; J = 7 . 4 7 H z) ,
 7 . 2 2 - 7 . 3 6 (m - 5 H) ,
 7 . 4 2 (t - 1 H ; J = 7 . 8 9 H z) ,
 7 . 6 5 (d - 1 H ; J = 8 . 3 0 H z)

實施例 4 5

6 - [2 - 甲氧基 - 4 - (2 - 吡咯烷 - 1 - 基乙氧基) - 苯基 - 吡啶 - 2 - 基胺

¹ H N M R (C D C l ₃) δ :

1 . 7 8 - 1 . 8 2 (m - 4 H) ,
 2 . 6 0 - 2 . 6 5 (m - 4 H) ,
 2 . 9 0 (t - 2 H ; J = 5 . 8 2 H z) ,
 3 . 7 9 (s - 3 H) ,
 4 . 1 3 (t - 2 H ; J = 6 . 0 2 H z) ,
 4 . 4 4 (b s - 2 H) ,
 6 . 3 7 (d - 1 H ; J = 8 . 1 0) ,
 6 . 5 5 (s - 1 H) ,
 6 . 5 5 - 6 . 5 7 (m - 1 H) ,
 7 . 1 1 (d - 1 H ; J = 7 . 4 8 H z) ,
 7 . 3 9 - 7 . 4 3 (m - 1 H) ,
 7 . 6 4 (d - 1 H ; J = 7 . 8 9 H z) ,

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明(118)

實施例 4 6

2 - (6 - 胺基 - 吡啶 - 2 - 基) - 5 - (2 - 二甲
基胺基 - 乙氧基) - 酚

^1H NMR (CDCl_3) δ :

2 . 3 4 (s - 6 H) ,

2 . 7 7 (t - 2 H) ,

4 . 0 9 (t - 2 H) ,

6 . 4 7 (m - 2 H) ,

7 . 0 6 (dd - 1 H ; $J = 2 . 4 9 \text{ Hz}$;

$J = 7 . 6 8 \text{ Hz}$) ,

7 . 4 6 - 7 . 5 1 (m - 1 H) ,

7 . 6 7 - 7 . 7 1 (m - 1 H)

實施例 4 7

2 - [4 - (6 - 胺基 - 吡啶 - 2 - 基) - 3 - 甲氧
基 - 苯氧基] - 乙醯胺

^1H NMR (CD_3OD) δ

3 . 8 0 (s - 3 H) ,

4 . 5 3 (s - 2 H) ,

4 . 8 7 (bs , 4 H) ,

6 . 4 5 (d - 1 H ; $J = 8 . 0 9 \text{ Hz}$) ,

6 . 6 1 (dd - 1 H ; $J = 2 . 0 8 \text{ Hz}$;

$J = 8 . 5 1 \text{ Hz}$) ,

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明(119)

6 . 7 2 (d - 1 H ; J = 1 . 8 7 H z) ,

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

7 . 4 0 - 7 . 4 3 (m - 2 H)

實施例 4 8

6 - { 4 - (2 - 胺基 - 乙氧基) - 2 - 甲氧基 - 苯基 } - 吡啶 - 2 - 基胺

^1H NMR (CD_3OD) δ

3 . 0 8 (t - 2 H ; J = 5 . 1 9 H z) ,

3 . 7 8 (s - 3 H) ,

4 . 8 7 (b s - 4 H) ,

6 . 4 5 (d d - 1 H ; J = 0 . 6 2 H z ;
J = 8 . 3 0 H z) ,

6 . 6 0 (d d - 1 H ; J = 2 . 2 8 H z ;
J = 8 . 3 0 H z) ,

6 . 6 5 (d - 1 H ; J = 2 . 2 8 H z) ,

6 . 8 7 (d d - 1 H ; J = 0 . 8 3 H z ;
J = 7 . 4 7 H z) ,

7 . 4 0 - 7 . 4 4 (m - 2 H)

實施例 4 9

6 - { 4 - { 2 - (3 , 4 - 二氫 - 1 - 異喹啉 - 2 - 基) - 乙氧基 } - 2 - 甲氧基 - 苯基 } - 吡啶 - 2 - 基胺

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

表

訂

五、發明說明(120)

 $^1\text{H NMR (CDCl}_3\text{)} \delta :$

2.86 - 2.93 (m - 4H),

2.98 (t - 2H; J = 6.01),

3.77 (s - 2H), 3.80 (s - 3H),

4.22 (t - 2H; J = 6.01 Hz),

6.36 (d - 1H; J = 8.09 Hz),

6.57 - 6.61 (m - 2H),

7.01 - 7.14 (m - 5H),

7.42 (t - 1H; J = 7.89 Hz),

7.68 (d - 1H; J = 8.50)

實施例 50

2 - [4 - (6 - 胺基 - 吡啶 - 2 - 基) - 3 - 甲氧基 - 苯氧基] - 乙醇

 $^1\text{H NMR (CDCl}_3\text{)} \delta :$

2.02 (bs - 1H),

3.81 (s - 3H),

3.81 - 3.84 (m - 2H),

4.05 - 4.07 (m - 2H),

4.55 (bs - 1H),

6.40 (d - 1H; J = 0.62 Hz;

J = 8.09 Hz),

6.53 - 6.58 (m - 2H),

7.11 - 7.12 (m - 1H),

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

2

五、發明說明 (121)

7 . 4 4 (t - 1 H ; J = 7 . 8 9 H z) ,
 7 . 6 4 (d d - 1 H ; J = 2 . 4 9 H z ;
 J = 6 . 6 4 H z)

實施例 5 1

6 - { 2 - 甲氧基 - 4 - [2 - (2 . 2 . 6 . 6 -
四甲基 - 哌啶 - 1 - 基) 乙氧基] - 苯基 } - 吡啶 - 2 -
基胺

¹ H N M R (C D C l ₃) δ :

0 . 8 6 - 1 . 1 5 (m - 1 8 H) ,
 2 . 7 3 (t - 2 H ; J = 8 . 3 0) ,
 3 . 3 3 (t - 2 H ; J = 8 . 7 1 H z) ,
 3 . 8 2 (s - 3 H) ,
 6 . 3 9 (d - 2 H ; J = 8 . 3 0 H z) ,
 6 . 5 2 - 6 . 5 8 (m - 2 H) ,
 7 . 1 3 (d - 1 H ; J = 7 . 4 7 H z) ,
 7 . 4 3 (t - 1 H ; J = 7 . 4 7 H z) ,
 7 . 6 5 (d - 1 H ; J = 8 . 5 1 H z)

實施例 5 2

6 - { 4 - [2 , 5 - 二甲基 - 吡咯烷 - 1 - 基] -
乙氧基] - 2 - 甲氧基 - 苯基 } - 吡啶 - 2 - 基胺

¹ H N M R (C D C l ₃) δ :

1 . 1 2 (d - 6 H ; J = 6 . 2 3 H z) ,

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

人

五、發明說明(122)

- 1 . 4 4 - 1 . 5 1 (m - 2 H) ,
 2 . 0 7 - 2 . 1 5 (m - 2 H) ,
 2 . 9 4 - 3 . 1 1 (m - 2 H) ,
 3 . 2 7 (b s - 2 H) ,
 3 . 8 0 (s , 3 H) ,
 4 . 1 5 - 4 . 2 3 (m , 2 H) ,
 4 . 5 2 (b s - 2 H) ,
 6 . 3 8 (d - 1 H ; J = 8 . 1 0 H z) ,
 6 . 5 3 - 6 . 5 8 (m - 2 H) ,
 7 . 1 1 (d - 1 H ; J = 7 . 4 7 H z) ,
 7 . 4 3 (t - 1 H ; J = 7 . 2 6 H z) ,
 7 . 6 4 (d - 1 H ; J = 8 . 5 1 H z)

實施例 5 3

6 - { 4 - [2 - (2 , 5 - 二甲基 - 吡咯烷 - 1 - 基) - 乙氧基] - 2 - 甲氧基 - 苯基 } - 吡啶 - 2 - 基胺

¹ H N M R (C D C l ₃) δ :

- 1 . 1 9 (d - 6 H ; J = 6 . 2 2 H z) ,
 1 . 4 1 - 1 . 4 4 (m - 2 H) ,
 1 . 8 2 - 1 . 8 9 (m - 2 H) ,
 2 . 7 6 - 2 . 7 8 (b s - 2 H) ,
 3 . 0 2 (t - 2 H ; J = 6 . 6 4 H z) ,
 3 . 8 0 (s - 3 H) ,
 4 . 0 9 (t - 2 H ; J = 6 . 6 4 H z) ,

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

表

訂

五、發明說明(123)

4 . 5 3 (b s - 2 H) ,
 6 . 3 8 (d - 1 H ; J = 8 . 0 9 H z) ,
 6 . 5 0 - 6 . 5 7 (m - 2 H) ,
 7 . 1 1 (d - 1 H ; J = 7 . 4 7 H z) ,
 7 . 4 3 (t - 1 H ; J = 7 . 2 6 H z) ,
 7 . 6 4 (d - 1 H ; J = 8 . 5 1 H z)

實施例 5 4

2 - [4 - (6 - 胺基 - 吡啶 - 2 - 基) - 3 - 甲氧基 - 苯氧基] - 1 - (2 . 2 . 6 . 6 - 四甲基 - 1 哌啶 - 1 - 基) - 乙酮

L R / M S : M + H = 3 9 8 (理論值 = 3 9 8)

實施例 5 5

6 - [2 - 甲氧基 - 4 - (1 - 甲基 - 吡咯烷 - 2 - 基甲氧基) - 苯基] - 吡啶 - 2 - 基胺

¹ H N M R (C D C l ₃) δ :

1 . 2 3 - 2 . 3 5 (m - 4 H) ,
 2 . 3 5 (s - 3 H) ,
 2 . 6 5 (m - 1 H) ,
 2 . 9 0 - 2 . 9 9 (m - 1 H) ,
 3 . 8 0 (s - 3 H) ,
 4 . 4 6 - 4 . 5 0 (m - 2 H) ,
 4 . 7 6 (b s - 2 H) ,

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

人

五、發明說明 (124)

6 . 4 0 (d d - 1 H ; J = 0 . 6 2 H z ;
 J = 8 . 1 0 H z) ,
 6 . 5 8 - 6 . 6 1 (m - 2 H) ,
 7 . 0 8 (d d - 1 H ; J = 0 . 8 1 H z ;
 J = 7 . 6 8 H z) ,
 7 . 4 1 - 7 . 4 6 (m - 1 H) ,
 7 . 6 1 (d d - 1 H ; J = 1 . 2 4 H z ;
 J = 8 . 1 0 H z) ,

實施例 5 6

6 - [4 - (2 - 二甲基胺基 - 乙氧基) - 2 - 丙氧
 基 - 苯基] - 吡啶 - 2 - 基胺

^1H NMR (CDCl_3) δ :
 0 . 9 7 (t - 3 H ; J = 7 . 4 7) ,
 1 . 7 1 - 1 . 8 0 (m - 2 H) ,
 2 . 3 3 (s - 6 H) ,
 2 . 7 2 (t - 2 H ; J = 5 . 6 0 H z) ,
 3 . 9 0 (t - 2 H ; J = 6 . 4 3 H z) ,
 4 . 0 7 (t - 2 H ; J = 5 . 6 0 H z) ,
 4 . 4 5 (b s - 2 H) ,
 6 . 3 6 (d d - 1 H ; J = 0 . 4 1 H z ;
 J = 7 . 8 9 H z) ,
 6 . 5 4 - 6 . 5 7 (m - 2 H) ,
 7 . 1 9 (d - 1 H ; J = 7 . 6 8 H z) ,

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明(125)

7 . 3 9 (t - 1 H ; J = 7 . 4 7 H z) ,

7 . 7 0 (d - 1 H ; J = 8 . 1 0 H z)

實施例 5 7

6 - { 4 - [2 - (苄基 - 甲基 - 胺基) - 乙氧基]
- 2 - 丙氧基 - 苯基 } - 吡啶 - 2 - 基胺

¹ H N M R (C D C l ₃) δ :

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

1 . 7 1 - 1 . 8 2 (m - 2 H) ,

2 . 3 4 (s - 3 H) ,

2 . 8 4 (t - 2 H ; J = 6 . 0 2 H z) ,

3 . 6 2 (s - 3 H) ,

3 . 9 1 (t - 2 H ; J = 6 . 5 2 H z) ,

4 . 1 1 (t - 2 H ; J = 5 . 8 1 H z) ,

4 . 4 7 (b s - 2 H) ,

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

6 . 5 1 - 6 . 5 6 (m - 2 H) ,

7 . 2 1 - 7 . 4 4 (m - 2 H) ,

7 . 7 0 (d - 1 H ; J = 8 . 1 0 H z)

實施例 5 8

6 - [4 - (2 - 乙氧基 - 乙氧基) - 2 - 甲氧基 -
苯基] - 吡啶 - 2 - 基胺

¹ H N M R (C D C l ₃) δ :

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明(126)

1 . 2 3 (t - 3 H ; J = 7 . 0 6 H z) ,
 3 . 5 5 - 3 . 6 1 (m - 2 H) ,
 3 . 7 9 (s - 3 H) ,
 3 . 7 6 - 3 . 7 9 (m - 2 H) ,
 4 . 1 2 - 4 . 1 5 (m - 2 H) ,
 4 . 4 9 (b s - 1 H) ,
 6 . 3 7 (d - 1 H ; J = 8 . 0 9 H z) ,
 6 . 5 4 - 6 . 5 6 (m - 2 H) ,
 7 . 1 1 (d - 1 H ; J = 7 . 4 7 H z) ,
 7 . 4 1 (d d - 1 H ; J = 8 . 1 0 H z ;
 J = 1 . 4 6 H z) ,
 7 . 6 3 (d d - 1 H ; J = 0 . 6 3 H z ;
 J = 7 . 8 7 H z)

實施例 5 9

6 - [4 - (2 - 二甲基胺基 - 乙氧基) - 2 - 異丙
 氧基 - 苯基] - 吡啶 - 2 - 基胺

^1H NMR (CDCl₃) δ :

1 . 2 6 (d - 6 H ; J = 6 . 0 2 H z) ,
 2 . 3 3 (s - 6 H) ,
 2 . 7 2 (t - 2 H ; J = 5 . 8 1 H z) ,
 4 . 0 7 (t - 2 H ; J = 5 . 8 1 H z) ,
 4 . 4 1 - 4 . 4 7 (m - 3 H) ,
 6 . 3 5 (d - 1 H ; J = 8 . 0 9 H z) ,

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明(127)

6 . 5 3 - 6 . 5 7 (m - 2 H) ,
 7 . 2 0 - 7 . 2 3 (m - 1 H) ,
 7 . 3 9 (t - 1 H ; J = 7 . 8 6 H z) ,
 7 . 6 8 (d - 1 H ; J = 8 . 5 0 H z)

實施例 6 0

6 - [4 - (2 - 乙氧基) - 2 - 異丙氧基 - 苯基]
- 吡啶 - 2 - 基胺

^1H NMR (CDCl_3) δ :
 1 . 2 1 - 1 . 2 7 (m - 9 H) ,
 3 . 5 8 (q - 2 H ; J = 6 . 8 5 H z) ,
 3 . 7 5 - 3 . 7 8 (m - 2 H) ,
 4 . 0 8 - 4 . 1 3 (m - 1 H) ,
 4 . 3 9 - 4 . 4 7 (m - 3 H) ,
 6 . 3 5 (d - 1 H ; J = 8 . 0 9 H z) ,
 6 . 5 5 - 6 . 5 8 (m - 2 H) ,
 7 . 2 2 (d - 1 H ; J = 6 . 8 8 H z) ,
 7 . 3 7 - 7 . 4 1 (m - 1 H) ,
 7 . 6 9 (d - 1 H ; J = 7 . 8 8 H z)

實施例 6 1

6 - [2 - 甲氧基 - 4 - (3 - 甲基 - 丁氧基) - 苯
基] - 吡啶 - 2 - 基胺

^1H NMR (CDCl_3) δ :

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

本

五、發明說明(128)

0 . 9 6 (d - 6 H ; J = 6 . 6 5 H z) ,
 1 . 6 8 (q - 2 H ; J = 6 . 8 6 H z) ,
 1 . 8 0 - 1 . 8 7 (m - 1 H) ,
 3 . 8 1 (s - 1 H) ,
 4 . 0 1 (t - 2 H ; J = 6 . 6 5 H z) ,
 4 . 4 2 (b s - 2 H) ,
 6 . 3 7 (d d - 1 H ; J = 0 . 8 3 H z ;
 J = 8 . 1 0 H z) ,
 6 . 5 1 (d - 1 H ; J = 2 . 3 1 H z) ,
 6 . 5 5 (d d - 1 H ; J = 2 . 2 8 H z ;
 J = 8 . 5 2 H z) ,
 7 . 1 3 (d d - 1 H ; J = 0 . 6 4 H z ;
 J = 7 . 4 8 H z) ,
 7 . 4 2 (t - 1 H ; J = 7 . 7 9 H z) ,
 7 . 6 5 (d - 1 H ; J = 8 . 5 1 H z)

實施例 6 2

6 - [4 - (2 - 二甲基胺基 - 乙氧基) - 2 - 乙氧基 - 苯基] - 吡啶 - 2 - 基胺

^1H NMR (CDCl_3) δ :

1 . 3 7 (t - 3 H ; J = 7 . 0 5 H z) ,
 2 . 3 4 (s - 6 H) ,
 2 . 7 3 (t - 2 H ; J = 5 . 6 0 H z) ,
 4 . 0 2 (q - 2 H ; J = 7 . 0 5 H z) ,

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

長

訂

及

五、發明說明 (129)

4 . 0 8 (t - 2 H ; J = 5 . 6 0 H z) ,

4 . 5 3 (b s - 2 H) ,

6 . 3 6 - 6 . 3 8 (m - 1 H) ,

6 . 5 5 - 6 . 5 8 (m - 2 H) ,

7 . 2 1 (d - 1 H ; J = 7 . 6 8 H z) ,

7 . 3 9 - 7 . 4 3 (m - 1 H) ,

7 . 7 1 (d - 1 H ; J = 8 . 3 0 H z)

實施例 63

6 - { 4 [2 - (苄基 - 甲基 - 胺基) - 乙氧基] -
2 - 乙氧基 - 苄基 } - 吡啶 - 2 - 基胺

^1H NMR (CDCl_3) δ :

1 . 3 9 (t - 3 H ; J = 7 . 0 6 H z) ,

2 . 3 5 (s - 3 H) ,

2 . 8 4 (t - 2 H ; J = 6 . 0 2 H z) ,

3 . 6 2 (s - 3 H) ,

4 . 0 3 (q - 2 H ; J = 6 . 8 4 H z) ,

4 . 1 2 (t - 2 H ; J = 6 . 0 2 H z) ,

4 . 4 3 (b s - 2 H) ,

6 . 3 8 (d - 1 H ; J = 8 . 0 9 H z) ,

6 . 5 1 (d - 1 H ; J = 2 . 0 8 H z) ,

6 . 5 5 - 6 . 5 7 (m - 1 H) ,

7 . 2 3 - 7 . 3 5 (m - 5 H) ,

7 . 4 2 (t - 1 H ; J = 7 . 6 8 H z) ,

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

水

五、發明說明(130)

7 . 7 3 (d - 1 H ; J = 8 . 5 0 H z)

實施例 6 4

6 - [2 - 乙氧基 - 4 - (3 - 甲基 - 丁氧基) - 苯基] - 吡啶 - 2 - 基胺

^1H NMR (CDCl_3) δ :

0 . 9 7 (d - 6 H ; J = 6 . 6 4 H z) ,

1 . 3 9 (t - 3 H ; J = 7 . 0 5 H z) ,

1 . 6 0 - 7 . 7 5 (m - 2 H) ,

1 . 8 1 - 1 . 8 7 (m - 1 H) ,

3 . 9 9 - 4 . 0 6 (m - 6 H) ,

4 . 4 9 (b s , - 2 H) ,

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

6 . 5 1 (d - 1 H ; J = 2 . 0 8 H z) ,

6 . 5 7 (d d - 1 H ; J = 2 . 2 8 H z ;

J = 8 . 5 0 H z) ,

7 . 2 3 (d - 1 H ; J = 7 . 4 7 H z) ,

7 . 4 1 (t - 1 H ; J = 7 . 6 8 H z) ,

7 . 7 3 (d - 1 H ; J = 8 . 5 0 H z)

實施例 6 5

1 - (6 - 胺基 - 3 - 吡 - 雙環 [3 . 1 . 0] 己 - 3 - 基) - 2 - [4 - (6 - 胺基 - 吡啶 - 2 - 基) - 3 - 乙氧基 - 苯氧基] - 乙酮

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

衣

訂

五、發明說明 (131)

 ^1H NMR (CD) δ :

1 . 3 8 (t - 3 H ; J = 6 . 8 5 H z) ,

2 . 0 0 - 2 . 2 0 (m - 2 H) ,

2 . 6 0 - 3 . 9 0 (m - 6 H) ,

4 . 1 3 - 4 . 1 4 (m - 2 H) ,

4 . 7 7 - 4 . 8 7 (m - 4 H) ,

6 . 6 2 - 6 . 9 7 (m - 4 H) ,

7 . 4 4 (d - 1 H ; J = 8 . 7 2 H z) ,

7 . 9 0 - 7 . 9 5 (m - 1 H)

實施例 6 6

6 - [2 - 乙氧基 - 4 - (2 - 吡咯烷 - 1 - 基 - 乙
氧基) - 苯基] - 吡啶 - 2 - 基胺

 ^1H NMR (CDCl₃) δ :

1 . 3 7 (t - 3 H ; J = 7 . 0 5 H z) ,

1 . 7 6 - 1 . 8 4 (m - 4 H) ,

2 . 5 7 - 2 . 6 3 (m - 4 H) ,

2 . 8 9 (t - 2 H ; J = 5 . 8 1 H z) ,

4 . 0 2 (q - 2 H ; J = 5 . 8 5 H z) ,

4 . 1 2 (t - 2 H ; J = 5 . 8 1 H z) ,

4 . 4 4 (b s - 2 H) ,

6 . 3 6 (d - 1 H ; J = 8 . 0 9 H z) ,

6 . 5 3 - 6 . 5 8 (m - 2 H) ,

7 . 2 2 (d - 1 H ; J = 7 . 4 7 H z) ,

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明(132)

7 . 4 0 (t - 1 H ; J = 7 . 6 8 H z) ,

7 . 7 1 (d - 1 H ; J = 8 . 5 1 H z)

實施例 6 7

3 - { 2 - [4 - (6 - 胺基 - 吡啶 - 2 - 基) - 3
- 乙氧基 - 苯氧基] - 乙基 } - 3 - 吡 - 雙環 [3 . 1 .
0] 己 - 6 - 基胺

¹H NMR (CDCl₃) δ :

1 . 3 7 - 1 . 4 1 (m - 5 H) ,

1 . 7 8 (b s - 2 H) ,

2 . 4 7 (d - 2 H ; J = 8 . 7 1 H z) ,

2 . 5 5 (s - 1 H) ,

2 . 7 6 - 2 . 8 1 (m - 2 H) ,

3 . 0 5 - 3 . 0 8 (m - 2 H) ,

4 . 0 0 - 4 . 0 5 (m - 5 H) ,

4 . 4 7 (b s - 2 H) ,

6 . 3 5 - 6 . 3 8 (m - 1 H) ,

6 . 5 2 - 6 . 5 5 (m - 2 H) ,

7 . 2 0 - 7 . 2 5 (m - 1 H) ,

7 . 3 9 - 7 . 4 3 (m - 1 H) ,

7 . 6 9 - 7 . 7 2 (m - 1 H)

實施例 6 8

1 - (6 - 胺基 - 3 - 吡 - 雙環 [3 . 1 . 0] 己 -

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

衣

訂

五、發明說明(133)

3-基)-2-[4-(6-胺基-吡啶-2-基)-3-甲氧基-苯氧基]-乙酮

^1H NMR (CD_3OD)-HCl 鹽 δ :

2.07-2.20 (m-2H),

2.47 (s-1H),

3.52-3.56 (m-1H),

3.64 (s-3H),

3.73-3.77 (m-1H),

3.88-3.93 (m-2H),

4.77-4.92 (m-2H),

6.71 (d-1H; $J = 8.51 \text{ Hz}$),

6.81 (s-1H),

6.89 (d-1H; $J = 8.92 \text{ Hz}$),

6.99 (d-1H; $J = 7.47 \text{ Hz}$),

7.50 (d-1H; $J = 8.71 \text{ Hz}$),

7.93 (d-1H; $J = 7.47 \text{ Hz}$)

實施例 69

3-{2-[4-(6-胺基-吡啶-2-基)-3-甲氧基-苯氧基]-乙基}-3-吡-雙環[3.1.0]己-6-基胺

^1H NMR (CDCl_3) δ :

1.39 (s-2H),

2.50 (d-2H; $J = 8.50 \text{ Hz}$),

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

人

五、發明說明(134)

- 2 . 5 7 (s - 1 H) ,
 2 . 8 2 (t - 2 H ; J = 6 . 0 1 H z) ,
 3 . 1 0 (d - 2 H ; J = 8 . 9 0 H z) ,
 3 . 8 1 (s - 3 H) ,
 4 . 0 4 (t - 2 H ; J = 5 . 6 1 H z) ,
 4 . 4 5 (b s - 1 H) ,
 6 . 3 9 (d - 1 H ; J = 8 . 0 9 H z) ,
 6 . 5 1 - 6 . 5 6 (d - 2 H) ,
 7 . 1 1 (d - 1 H ; J = 7 . 4 7 H z) ,
 7 . 4 3 (t - 1 H ; J = 7 . 6 8 H z) ,
 7 . 6 3 (d - 1 H ; J = 8 . 3 0 H z)

實施例 70

6 - [2 - 異丙氧基 - 4 - (2 - 吡咯烷 - 1 - 基 - 乙氧基) - 苯基] - 吡啶 - 2 - 基胺

^1H NMR (CDCl_3) δ :

- 1 . 2 6 (d - 6 H ; J = 6 . 0 2 H z) ,
 1 . 7 7 - 1 . 8 4 (m - 4 H) ,
 2 . 6 1 - 2 . 6 5 (m - 4 H) ,
 2 . 9 0 (t - 2 H ; J = 5 . 8 1 H z) ,
 4 . 4 1 - 4 . 4 8 (m - 3 H) ,
 6 . 3 5 (d - 1 H ; J = 8 . 0 9 H z) ,
 6 . 5 3 - 6 . 5 8 (m - 2 H) ,
 7 . 2 1 (d - 1 H ; J = 7 . 6 8 H z) ,

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

衣

訂

五、發明說明 (135)

7 . 3 9 (t - 1 H ; J = 7 . 8 8 H z) ,

7 . 6 9 (d - 1 H ; J = 8 . 5 0 H z)

實施例 7 1

6 - { 4 - [2 - (苄基 - 甲基 - 胺基) - 乙氧基]
- 2 - 異丙氧基 - 苯基 } - 吡啶 - 2 - 基胺

^1H NMR (CDCl_3) δ :

1 . 2 7 (d - 6 H ; J = 6 . 0 2 H z) ,

2 . 3 4 (s - 3 H) ,

2 . 8 3 (t - 2 H ; J = 6 . 0 1 H z) ,

3 . 6 1 (s - 2 H) ,

4 . 1 0 (t - 2 H ; J = 6 . 0 2 H z) ,

4 . 4 1 - 4 . 4 8 (m - 3 H) ,

6 . 3 6 (d - 1 H ; J = 8 . 0 9 H z) ,

6 . 5 1 - 6 . 5 7 (m - 2 H) ,

7 . 2 3 - 7 . 3 4 (m - 5 H) ,

7 . 4 1 (t - 1 H ; J = 8 . 0 9 H z) ,

7 . 7 0 (d - 1 H ; J = 8 . 5 0 H z)

實施例 7 2

6 - [4 - (2 - 二甲基胺基 - 乙氧基) - 2 - 甲氧
基 - 5 - 丙基 - 苯基 - 吡啶 - 2 - 基胺

^1H NMR (CDCl_3) δ :

2 . 3 4 (s - 6 H) ,

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

表

訂

頁

五、發明說明(136)

- 2 . 7 4 (t - 2 H) ,
 3 . 7 9 (s - 3 H) ,
 4 . 1 0 (t - 2 H) ,
 4 . 4 9 (b s - 2 H) ,
 6 . 3 8 (d d - 1 H ; J = 8 . 0 9 H z ;
 0 . 6 2 H z) ,
 6 . 5 4 - 6 . 5 8 (m - 2 H) ,
 7 . 1 2 (d d - 1 H ; J = 7 . 4 7 H z ;
 J = 0 . 8 3 H z) ,
 7 . 4 2 (t - 1 H ; J = 7 . 6 8 H z) ,
 7 . 6 5 (m - 1 H)

實施例 7 3

6 - [5 - 烯丙基 - 4 - (2 - 二甲基胺基 - 乙氧基) - 2 - 甲氧基 - 苯基] - 吡啶 - 2 - 基胺

¹ H N M R (C D C l ₃) δ :

- 2 . 3 8 (s - 6 H) ,
 2 . 8 0 (t - 2 H ; J = 5 . 8 1 H z) ,
 3 . 3 3 (d - 2 H ; J = 6 . 6 5 H z) ,
 3 . 8 0 (s - 3 H) ,
 4 . 1 3 (t - 2 H ; J = 5 . 8 2 H z) ,
 4 . 5 4 (b s - 2 H) ,
 4 . 9 6 - 5 . 0 6 (m - 2 H) ,
 5 . 9 1 - 6 . 0 0 (m - 1 H) ,

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

人

五、發明說明(137)

6 . 3 7 (d d - 1 H ; J = 0 . 6 2 H z ;
 J = 8 . 1 0 H z) ,
 6 . 5 0 (s - 1 H) ,
 7 . 1 0 (d d - 1 H ; J = 0 . 6 2 H z ;
 J = 8 . 3 1 H z) ,
 7 . 4 1 (t - 1 H ; J = 8 . 1 0 H z) ,
 7 . 4 9 (s - 1 H)

實施例 7 4

6 - [5 - 烯丙基 - 2 - 甲氧基 - 4 - (2 - 吡咯烷
- 1 - 基 - 乙氧基) - 苯基] - 吡啶 - 2 - 基胺

^1H NMR (CDCl_3) δ :

1 . 7 9 - 1 . 8 2 (m - 4 H) ,
 2 . 5 8 - 2 . 6 8 (m - 4 H) ,
 2 . 9 2 - 2 . 9 6 (m - 2 H) ,
 3 . 3 2 - 3 . 3 4 (m - 2 H) ,
 3 . 7 8 (s - 3 H) ,
 4 . 1 4 - 4 . 1 7 (m - 2 H) ,
 4 . 4 1 (b s - 2 H) ,
 4 . 9 4 - 5 . 0 4 (m - 2 H) ,
 5 . 9 0 - 6 . 0 0 (m - 1 H) ,
 6 . 3 5 (d d - 1 H ; J = 0 . 8 3 H z ;
 J = 7 . 8 8 H z) ,
 6 . 4 9 (s - 1 H) ,

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

表

訂

五、發明說明 (138)

7 . 1 0 (d d - 1 H ; J = 0 . 8 3 H z ;
 J = 7 . 6 8 H z) ,
 7 . 4 0 (m - 1 H) ,
 7 . 4 8 (s - 1 H)

實施例 7 5

6 - [3 - 烯丙基 - 4 - (2 - 二甲基胺基 - 乙氧基) - 2 - 甲氧基 - 苯基] - 吡啶 - 2 - 基胺

^1H NMR (CDCl_3) δ :

2 . 3 8 (s - 6 H) ,
 2 . 8 0 (t - 2 H ; J = 5 . 8 1 H z) ,
 3 . 4 5 (s - 3 H) ,
 3 . 4 5 - 3 . 4 7 (m - 2 H) ,
 4 . 1 2 (t - 2 H ; J = 5 . 8 1 H z) ,
 4 . 4 7 (b s - 2 H) ,
 4 . 9 2 - 4 . 9 9 (m - 2 H) ,
 5 . 9 4 - 6 . 0 1 (m - 1 H) ,
 6 . 4 0 (d - 1 H ; J = 8 . 0 9 H z) ,
 6 . 7 1 (d - 1 H ; J = 8 . 5 0 H z) ,
 7 . 1 5 (d - 1 H ; J = 7 . 4 7 H z) ,
 7 . 4 4 (t - 1 H ; J = 7 . 4 7 H z) ,
 7 . 5 0 (d - 1 H ; J = 8 . 7 2 H z)

利用類似於實施例 1 和 2 7 - 3 0 所描述之方法，製備實施例 7 6 - 9 4 之標的化合物。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

水

五、發明說明(139)

實施例 7 6

6 - [2 - 甲氧基 - 4 - (吡咯烷 - 3 - 基氧) - 苯基] - 吡啶 - 2 - 基胺

^1H NMR (CDCl_3) δ :

1 . 92 - 2 . 14 (m - 3 H) ,

2 . 85 - 3 . 20 (m - 3 H) ,

3 . 79 (s - 3 H) ,

4 . 44 (bs - 2 H) ,

4 . 83 - 4 . 86 (m - 1 H) ,

6 . 37 (dd - 1 H ; $J = 8 . 09 \text{ Hz}$) ,

6 . 47 - 6 . 52 (m - 2 H) ,

7 . 12 (d - 1 H ; $J = 7 . 68 \text{ Hz}$) ,

7 . 39 - 7 . 46 (m - 1 H) ,

7 . 65 (d - 1 H ; $J = 8 . 30 \text{ Hz}$)

實施例 7 7

6 - [2 - 甲氧基 - 4 - (1 - 甲基 - 吡咯烷 - 3 - 基氧) - 苯基] - 吡啶 - 2 - 基胺

^1H NMR (CDCl_3) δ :

1 . 96 - 2 . 43 (m - 3 H) ,

2 . 38 (s - 3 H) ,

2 . 73 - 2 . 86 (m - 3 H) ,

3 . 78 (s - 3 H) ,

4 . 40 (bs - 2 H) ,

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

衣

訂

五、發明說明(140)

4 . 8 3 - 4 . 8 9 (m - 1 H) ,
 6 . 3 8 (d - 1 H ; J = 8 . 0 9 H z) ,
 6 . 4 6 - 6 . 5 1 (m - 2 H) ,
 7 . 1 2 (d - 1 H ; J = 7 . 4 7 H z) ,
 7 . 3 9 - 7 . 4 4 (m - 1 H) ,
 7 . 6 3 (d - 1 H ; J = 8 . 5 0 H z)

實施例 7 8

6 - [2 - 乙氧基 - 4 - (吡咯烷 - 3 - 基氧) - 苯基] - 吡啶 - 2 - 基胺

B i s H C l 鹽 : ^1H N M R (CD_3OD) δ :

1 . 3 9 - 1 . 4 3 (m - 3 H) ,
 2 . 3 3 - 2 . 3 9 (m - 2 H) ,
 3 . 4 6 - 3 . 5 1 (m - 1 H) ,
 3 . 5 7 - 3 . 6 5 (- 3 H) ,
 4 . 1 6 (q - 2 H) ,
 5 . 3 3 (b s - 1 H) ,
 6 . 7 3 - 6 . 7 7 (m - 1 H) ,
 6 . 9 0 - 6 . 9 3 (m - 1 H) ,
 6 . 9 7 - 7 . 0 0 (m - 1 H) ,
 7 . 5 0 - 7 . 5 3 (m - 1 H) ,
 7 . 9 1 - 7 . 9 6 (m - 1 H)

實施例 7 9

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

人

五、發明說明(141)

6 - [2 - 異丙氧基 - 4 - (吡咯烷 - 3 - 基氧) - 苯基] - 吡啶 - 2 - 基胺

^1H NMR (CDCl_3) δ :

1 . 2 8 (d - 6 H ; $J = 6 . 0 2 \text{ Hz}$) ,

1 . 9 7 - 2 . 1 3 (m - 2 H) ,

2 . 8 2 - 3 . 2 3 (m - 4 H) ,

4 . 4 1 - 4 . 4 8 (m - 3 H) ,

4 . 8 5 (m - 1 H) ,

6 . 3 8 (d - 1 H ; $J = 7 . 8 8 \text{ Hz}$) ,

6 . 4 7 - 6 . 5 2 (m - 2 H) ,

7 . 2 1 - 7 . 2 5 (m - 2 H) ,

7 . 4 1 (t - 1 H ; $J = 7 . 8 9 \text{ Hz}$) ,

7 . 6 8 (d - 1 H ; $J = 8 . 5 0 \text{ Hz}$)

實施例 80

6 - [2 - 甲氧基 - 4 - (哌啶 - 4 - 基氧) 苯基] - 吡啶 - 2 - 基胺

^1H NMR (CD_3OD) δ :

2 . 0 4 - 2 . 2 0 (m - 4 H) ,

3 . 2 7 - 3 . 3 9 (m - 2 H) ,

3 . 5 8 - 3 . 6 1 (m - 2 H) ,

3 . 9 1 (s - 3 H) ,

4 . 8 4 (m - 1 H) ,

6 . 8 0 - 6 . 9 8 (m - 4 H) ,

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

頁

五、發明說明 (142)

7 . 4 8 - 7 . 5 2 (m - 1 H) ,

7 . 8 3 - 7 . 9 3 (m - 1 H)

實施例 8 1

6 - [2 - 甲氧基 - 4 - (2 . 2 . 6 . 6 - 四甲基
- 哌啶 - 4 - 基氧) - 苯基] - 吡啶 - 2 - 基胺

^1H NMR (CDCl_3) δ :

1 . 2 3 - 1 . 3 8 (m - 1 4 H) ,

2 . 1 1 - 2 . 1 5 (m - 2 H) ,

3 . 8 1 (s - 3 H) ,

4 . 4 3 (m - 1 H) ,

4 . 7 0 - 4 . 7 5 (m - 1 H) ,

6 . 4 0 (d - 1 H ; $J = 8 . 0 8 \text{ Hz}$) ,

6 . 5 1 (d - 1 H ; $J = 2 . 2 8 \text{ Hz}$) ,

6 . 5 7 (dd - 1 H ; $J = 2 . 2 9 \text{ Hz}$;

$J = 8 . 5 1 \text{ Hz}$) ,

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

7 . 4 4 (t - 1 H ; $J = 7 . 6 7 \text{ Hz}$) ,

7 . 6 6 (d - 1 H ; $J = 8 . 5 0 \text{ Hz}$)

實施例 8 2

6 - [2 - 異丙氧基 - 4 - (吡咯烷 - 3 - 基氧) -
苯基] - 吡啶 - 2 - 基胺

^1H NMR (CDCl_3) δ :

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

人

五、發明說明(143)

1 . 2 7 (d - 6 H ; J = 6 . 0 1 H z) ,
 1 . 9 3 - 2 . 1 6 (m - 2 H) ,
 2 . 8 5 - 3 . 2 0 (m - 4 H) ,
 4 . 4 1 - 4 . 4 7 (m - 3 H) ,
 4 . 8 1 - 4 . 8 4 (m - 1 H) ,
 6 . 3 6 (d d - 1 H ; J = 0 . 8 3 H z ;
 J = 8 . 1 0 H z) ,
 6 . 4 6 (d - 1 H ; J = 2 . 0 8 H z) ,
 6 . 5 1 (d d - 1 H ; J = 1 . 6 6 H z ;
 J = 7 . 9 0 H z) ,
 7 . 2 1 - 7 . 2 5 (m - 1 H) ,
 7 . 3 7 - 7 . 4 2 (m - 1 H) ,
 7 . 6 9 (d - 1 H ; J = 8 . 5 1 H z)

實施例 8 3

3 - [4 - (6 - 胺基 - 吡啶 - 2 - 基) - 3 - 甲氧基 - 苯氧基] - 吡丁啶 - 1 - 羧酸特丁酯

^1H NMR (CDCl_3) δ :

1 . 4 3 (s - 9 H) ,
 3 . 7 9 (s - 3 H) ,
 3 . 9 7 - 4 . 0 0 (m - 2 H) ,
 4 . 2 6 - 4 . 3 0 (m - 2 H) ,
 4 . 4 5 (b s - 2 H) ,
 4 . 8 9 (m - 1 H) ,

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

表

訂

五、發明說明(144)

6 . 2 8 (d d - 1 H ; J = 2 . 2 9 H z ;
J = 8 . 5 4 H z) ,

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

6 . 4 4 (d - 1 H ; J = 2 . 2 8 H z) ,

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

7 . 4 2 (t - 1 H ; J = 7 . 9 0 H z) ,

7 . 6 2 (d - 1 H ; J = 8 . 5 1 H z)

實施例 8 4

6 - (4 - (吡 啶 - 3 - 基 氧) - 2 - 甲 氧 基 - 苯
基) - 吡 啶 - 2 - 基 胺

^1H NMR (CD_3OD) HCl 鹽 δ :

3 . 9 3 (s - 3 H) ,

4 . 1 5 - 4 . 1 9 (m - 2 H) ,

4 . 5 7 - 4 . 6 2 (m - 2 H) ,

5 . 2 6 - 5 . 2 9 (m - 1 H) ,

6 . 5 7 (d d - 1 H ; J = 2 . 7 8 H z ;
J = 8 . 5 0 H z) ,

6 . 7 2 (d - 1 H ; J = 2 . 0 7 H z) ,

6 . 8 9 - 6 . 9 9 (m - 2 H) ,

7 . 5 2 (d d - 1 H ; J = 2 . 2 8 H z ;
J = 8 . 5 1 H z) ,

7 . 9 0 - 7 . 9 5 (m - 1 H)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明(145)

實施例 8 5

6 - [2 - 甲氧基 - 4 - (1 - 甲基 - 吡啶 - 3 - 基氧) - 苯基] - 吡啶 - 2 - 基胺

^1H NMR (CDCl_3) δ :

2 . 4 1 (s - 3 H) ,

3 . 0 9 - 3 . 1 4 (m - 2 H) ,

3 . 7 9 (s - 3 H) ,

3 . 7 9 - 3 . 8 7 (m - 2 H) ,

4 . 4 4 (b s - 2 H) ,

4 . 7 6 - 4 . 8 1 (m - 1 H) ,

6 . 3 4 - 6 . 4 4 (m - 2 H) ,

6 . 5 2 (d - 1 H ; $J = 2 . 0 7 \text{ Hz}$) ,

7 . 0 9 - 7 . 1 2 (m - 1 H) ,

7 . 4 0 - 7 . 4 4 (m - 1 H) ,

7 . 6 1 - 7 . 6 5 (m - 1 H)

實施例 8 6

6 - [2 - 異丙氧基 - 4 - (吡咯烷 - 3 - 基氧) - 苯基] - 吡啶 - 2 - 基胺

^1H NMR (CDCl_3) δ :

1 . 2 7 (d - 6 H ; $J = 6 . 0 2 \text{ Hz}$) ,

2 . 0 0 - 2 . 1 5 (m - 2 H) ,

3 . 0 3 - 3 . 2 6 (m - 4 H) ,

3 . 9 0 (b s - 1 H) ,

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明(146)

4 . 4 0 - 4 . 4 7 (m - 3 H) ,
 4 . 8 7 (m - 1 H) ,
 6 . 3 8 (d d - 1 H ; J = 0 . 8 3 H z ;
 J = 8 . 1 0 H z) ,
 6 . 4 7 - 6 . 5 2 (m - 2 H) ,
 7 . 2 0 (d d - 1 H ; J = 0 . 8 3 H z ;
 J = 7 . 6 8 H z) ,
 7 . 2 4 (d - 1 H ; J = 1 . 0 4 H z) ,
 7 . 4 1 (t - 1 H ; J = 8 . 1 0 H z) ,
 7 . 6 7 (d - 1 H ; J = 8 . 3 1 H z)

實施例 8 7

6 - [2 - 異丙氧基 - 4 - (吡咯烷 - 3 - 基氧) -
苯基] - 吡啶 - 2 - 基胺

^1H NMR (CDCl_3) δ :

1 . 2 5 (d - 6 H ; J = 6 . 0 2 H z) ,
 1 . 9 1 - 2 . 1 3 (m - 2 H) ,
 2 . 3 5 (b s - 1 H) ,
 2 . 8 6 - 3 . 1 9 (m - 4 H) ,
 4 . 3 9 - 4 . 4 5 (m - 3 H) ,
 4 . 8 0 - 4 . 8 3 (m - 1 H) ,
 6 . 3 4 - 6 . 3 6 (m - 1 H) ,
 6 . 4 4 (d - 1 H ; J = 2 . 2 8 H z) ,
 6 . 4 9 (d d - 1 H ; J = 2 . 2 8 H z ;

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (147)

$$J = 8.51 \text{ Hz}) ,$$

$$7.19 - 7.24 \text{ (m - 1 H) ,}$$

$$7.36 - 7.24 \text{ (m - 1 H) ,}$$

$$7.47 \text{ (dd - 1 H ; } J = 3.53 \text{ Hz ;}$$

$$J = 8.51 \text{ Hz})$$
實施例 8 8

6 - [2 - 甲氧基 - 4 - (吡啶烷 - 3 - 基氧) - 苯基] - 吡啶 - 2 - 基胺

$$^1\text{H NMR (CD}_3\text{OD) HCl 鹽 } \delta :$$

$$2.00 - 2.10 \text{ (m - 1 H) ,}$$

$$2.15 - 2.25 \text{ (m - 1 H) ,}$$

$$3.21 - 3.64 \text{ (m - 5 H) ,}$$

$$3.94 \text{ (s - 3 H) ,}$$

$$5.34 \text{ (m - 1 H) ,}$$

$$6.78 - 7.00 \text{ (m - 4 H) ,}$$

$$7.54 \text{ (d - 1 H ; } J = 8.51 \text{ Hz) ,}$$

$$7.93 \text{ (dd - 1 H ; } J = 7.68 ;$$

$$J = 8.39 \text{ Hz})$$
實施例 8 9

6 - [2 - 甲氧基 - 4 - (1 - 甲基 - 吡咯烷 - 3 - 基氧) - 苯基] - 吡啶 - 2 - 基胺

$$^1\text{H NMR (CDCl}_3\text{) } \delta :$$

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明(148)

1 . 9 8 - 2 . 0 3 (m - 1 H) ,
 2 . 2 7 - 2 . 4 4 (m - 2 H) ,
 2 . 3 8 (s - 3 H) ,
 2 . 7 4 - 2 . 8 6 (m - 3 H) ,
 3 . 7 8 (s - 3 H) ,
 4 . 4 5 (b s - 2 H) ,
 4 . 8 2 - 4 . 8 7 (m - 1 H) ,
 6 . 3 6 (d d - 2 H ; J = 0 . 8 3 H z ;
 J = 8 . 0 9 H z) ,
 6 . 4 5 - 6 . 5 1 (m - 2 H) ,
 7 . 1 1 (d d - 1 H ; J = 0 . 6 2 H z ;
 J = 7 . 4 7 H z) ,
 7 . 4 1 (t - 1 H ; J = 7 . 8 3 H z) ,
 7 . 6 3 (d - 1 H ; J = 8 . 3 0 H z)

實施例 9 0

6 - [2 - 甲氧基 - 4 - (1 - 甲基 - 吡咯烷 - 3 - 基氧) - 苯基] - 吡啶 - 2 - 基胺

¹ H N M R (C D C l ₃) δ :

1 . 9 8 - 2 . 0 3 (m - 1 H) ,
 2 . 2 8 - 2 . 4 4 (m - 2 H) ,
 2 . 3 8 (s - 3 H) ,
 2 . 7 4 - 2 . 8 6 (m - 3 H) ,
 3 . 7 8 (s - 3 H) ,

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

表

訂

五、發明說明(149)

4 . 4 3 (b s - 2 H) ,
 4 . 8 4 - 4 . 8 7 (m - 1 H) ,
 6 . 3 7 (d d - 1 H ; J = 0 . 8 3 H z ;
 J = 8 . 0 9 H z) ,
 6 . 4 6 - 6 . 5 1 (m - 2 H) ,
 7 . 1 2 (d d - 1 H ; J = 0 . 8 3 H z ;
 J = 7 . 6 8 H z) ,
 7 . 4 1 (t - 1 H ; J = 7 . 6 8 H z) ,
 7 . 6 3 (d - 1 H ; J = 8 . 5 1 H z)

實施例 9 1

6 - [2 - 甲氧基 - 4 - (2 - 甲基 - 2 - 吡 - 雙環
[2 . 2 . 1] 庚 - 5 - 基氧) - 苯基] - 吡啶 - 2 - 基
胺

^1H NMR (CDCl_3) δ :

1 . 4 8 - 1 . 9 8 (m - 4 H) ,
 2 . 4 0 (s - 3 H) ,
 2 . 6 1 - 2 . 7 5 (m - 2 H) ,
 3 . 0 5 - 3 . 1 8 (m - 2 H) ,
 3 . 8 0 (s - 3 H) ,
 4 . 4 0 (b s - 2 H) ,
 4 . 6 6 - 4 . 7 0 (m - 1 H) ,
 6 . 3 8 (d d - 1 H ; J = 0 . 8 3 H z ;
 J = 8 . 0 9 H z) ,

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (150)

6 . 5 0 - 6 . 5 3 (m - 2 H) ,
 7 . 1 3 (d d - 1 H ; J = 0 . 6 2 H z ;
 J = 7 . 4 7 H z) ,
 7 . 4 2 (t - 1 H ; J = 7 . 8 8 H z) ,
 7 . 6 2 - 7 . 6 4 (m - 1 H)

實施例 9 2

6 - [2 - 甲 氧 基 - 4 - (1 - 甲 基 - 哌 啶 - 4 - 基
氧) - 苯 基] - 吡 啶 - 2 - 基 胺

^1H NMR (CDCl_3) δ :

1 . 8 1 - 2 . 0 3 (m - 4 H) ,
 2 . 2 9 (s - 3 H) ,
 2 . 2 6 - 2 . 3 0 (m - 2 H) ,
 2 . 6 8 (m - 2 H) ,
 3 . 7 9 (s - 3 H) ,
 4 . 3 3 - 4 . 4 3 (m - 3 H) ,
 6 . 3 7 (d d - 1 H ; J = 0 . 6 2 H z ;
 J = 8 . 1 0 H z) ,
 6 . 5 1 - 6 . 5 7 (m - 2 H) ,
 7 . 1 1 (d d - 1 H ; J = 0 . 6 2 H z ;
 J = 7 . 6 8 H z) ,
 7 . 4 1 (t - 1 H ; J = 7 . 6 8 H z) ,
 7 . 6 1 (d - 1 H ; J = 8 . 5 2 H z)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (151)

實施例 9 3

6 - [4 - (1 - 乙基 - 哌啶 - 4 - 基氧) - 2 - 甲
氧基 - 苯基] - 吡啶 - 2 - 基胺

^1H NMR (CDCl_3) δ :

1 . 0 9 (t - 3 H ; J = 7 . 2 6 H z) ,

1 . 8 0 - 2 . 3 1 (m - 6 H) ,

2 . 4 1 (q - 2 H) ,

2 . 7 4 (m - 2 H) ,

3 . 7 9 (s - 3 H) ,

4 . 3 3 - 4 . 4 2 (m - 3 H) ,

6 . 3 6 (d - 1 H ; J = 8 . 0 9 H z) ,

6 . 5 1 - 6 . 5 7 (m - 2 H) ,

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

7 . 3 9 - 7 . 4 3 (m - 1 H) ,

7 . 6 2 - 7 . 6 4 (m - 1 H)

實施例 9 4

6 - [5 - 烯丙基 - 2 - 甲氧基 - 4 - (1 - 甲基 -
吡咯烷 - 3 - 基氧) - 苯基] - 吡啶 - 2 - 基胺

^1H NMR (CDCl_3) δ :

2 . 0 2 - 2 . 0 5 (m - 1 H) ,

2 . 2 9 - 2 . 3 4 (m - 1 H) ,

2 . 4 2 (s - 3 H) ,

2 . 6 4 - 2 . 7 1 (m - 3 H) ,

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明(152)

3 . 0 7 - 3 . 1 1 (m - 1 H) ,
 3 . 3 2 - 3 . 3 4 (m - 2 H) ,
 3 . 7 9 (s - 3 H) ,
 4 . 4 5 (b s - 2 H) ,
 4 . 8 6 - 4 . 8 9 (m - 1 H) ,
 4 . 9 5 - 5 . 0 6 (m - 2 H) ,
 5 . 9 1 - 5 . 9 8 (m - 1 H) ,
 6 . 3 6 - 6 . 3 8 (m - 2 H) ,
 7 . 0 9 (d d - 1 H ; J = 0 . 8 3 H z ;
 J = 7 . 6 7 H z) ,
 7 . 4 1 (d d - 1 H ; J = 7 . 6 8 H z ;
 J = 8 . 0 9 H z) ,
 7 . 4 8 (s - 1 H)

利用類似於實施例 1 4 所描述之方法，製備實施例 9 5 - 1 0 8 之標的化合物。

實施例 9 5

6 - [4 - (2 - 二甲基胺基 - 乙氧基) 2 , , 6 -
二甲基 - 苯基] - 吡啶 - 2 - 基胺

^1H NMR (CDCl_3) δ :

2 . 0 3 (s - 6 H) ,
 2 . 3 3 (s - 6 H) ,
 2 . 7 3 (t - 2 H ; J = 5 . 8 1 H z) ,
 4 . 0 6 (t - 2 H ; J = 5 . 8 1 H z) ,

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明(153)

4 . 5 4 (b s - 2 H) ,

6 . 3 9 (d d - 1 H ; J = 0 . 8 3 H z ;

J = 8 . 3 0 H z) ,

6 . 5 1 (d d - 1 H ; J = 0 . 6 2 H z ;

J = 7 . 2 6 H z) ,

6 . 6 1 (s - 2 H) ,

7 . 4 1 - 7 . 4 6 (m - 1 H)

實施例 9 6

6 - [2 , 6 - 二甲基 - 4 - (3 - 哌啶 - 1 - 基 - 丙氧基) - 苯基] - 吡啶 - 2 - 基胺

^1H NMR (CDCl_3) δ :

1 . 4 5 - 1 . 6 0 (m - 2 H) ,

1 . 6 8 - 1 . 8 1 (m - 4 H) ,

2 . 0 8 (s - 6 H) ,

2 . 5 2 - 2 . 8 5 (m - 6 H) ,

4 . 0 1 (t - 2 H) ,

4 . 5 3 (b s - 1 H) ,

6 . 4 2 (d - 1 H) ,

6 . 5 3 (d - 1 H) ,

6 . 6 0 (s - 2 H) ,

7 . 4 9 (t - 1 H)

實施例 9 7

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

水

五、發明說明 (154)

6 - [2 , 6 - 二甲基 - 4 - (2 - 吡咯烷 - 1 - 基 - 乙氧基) - 苯基] - 吡啶 - 2 - 基胺

^1H NMR (CDCl_3) δ :

1 . 81 - 1 . 90 (m - 4 H) ,

2 . 10 (s - 6 H) ,

2 . 66 - 2 . 74 (m - 4 H) ,

2 . 96 (t - 2 H) ,

4 . 14 (t - 2 H) ,

4 . 52 (bs - 1 H) ,

6 . 42 (d - 1 H) ,

6 . 56 (d - 1 H) ,

6 . 65 (s - 2 H) ,

7 . 47 (t - 1 H)

實施例 9 8

6 - { 2 , 6 - 二甲基 - 4 - [3 - (4 - 甲基 - 哌嗪 - 1 - 基) - 丙氧基] - 苯基 } - 吡啶 - 2 - 基胺

^1H NMR (CDCl_3) δ :

1 . 92 - 1 . 99 (m - 2 H) ,

2 . 05 (s - 6 H) ,

2 . 32 (s - 3 H) ,

2 . 52 - 2 . 56 (m - 6 H) ,

3 . 99 (t - 2 H ; $J = 6 . 22 \text{ Hz}$) ,

4 . 48 (bs - 2 H) ,

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

表

訂

五、發明說明(155)

6 . 4 2 (d d - 2 H ; J = 0 . 8 3 H z ;
J = 8 . 3 0 H z) ,

6 . 5 3 (d d - 2 H ; J = 0 . 5 2 H z ;
J = 7 . 2 6 H z) ,

6 . 6 1 (s - 2 H) ,

7 . 4 4 - 7 . 4 8 (m - 1 H)

實施例 9 9

6 - { 2 , 6 - 二 甲 基 - 4 - (2 - 嗎 啉 - 4 - 基 -
乙 氧 基) - 苯 基 } - 吡 啶 - 2 - 基 胺

^1H NMR (CDCl_3) δ :

2 . 0 5 (s - 6 H) ,

2 . 5 6 - 2 . 5 8 (m - 4 H) ,

2 . 7 8 (t - 2 H ; J = 5 . 6 5 H z) ,

3 . 7 1 - 3 . 7 4 (m - 4 H) ,

4 . 1 0 (t - 2 H ; J = 5 . 6 0 H z) ,

4 . 5 4 (b s - 2 H) ,

6 . 4 1 - 6 . 4 4 (d - 1 H) ,

6 . 5 3 (d - 1 H ; J = 7 . 2 6 H z) ,

7 . 6 1 (s - 2 H) ,

7 . 4 4 - 7 . 4 8 (m - 1 H)

實施例 1 0 0

6 - { 4 - { 2 - (苄 基 - 甲 基 - 胺 基) 乙 氧 基 } -

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

表

訂

五、發明說明(156)

2, 6 - 二甲基 - 苯基 } - 吡啶 - 2 - 基胺 $^1\text{H NMR (CDCl}_3\text{)} \delta$:

2.05 (s - 6H) ,

2.33 (s - 3H) ,

2.83 (t - 2H ; J = 6.01 Hz) ,

3.63 (s - 2H) ,

4.09 (t - 2H ; J = 6.01 Hz) ,

4.49 (bs - 2H) ,

6.42 (d - 1H) ,

6.54 (dd - 1H ; J = 0.62 ;

J = 7.22 Hz) ,

6.61 (s - 2H) ,

7.22 - 7.35 (m - 5H) ,

7.44 - 7.48 (m - 1H)

實施例 1012 - [4 - (6 - 胺基 - 吡啶 - 2 - 基) - 3 , 5 - 二甲基 - 苯氧基] - 乙醯胺 $^1\text{H NMR (CDCl}_3\text{)} \delta$:

2.08 (s - 6H) ,

4.49 (s - 2H) ,

4.61 (bs - 2H) ,

5.98 (bs - 2H) ,

6.40 - 6.60 (m - 2H) ,

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

以

五、發明說明 (157)

6 . 6 7 (s - 2 H) ,

7 . 4 5 - 7 . 5 5 (m - 1 H)

實施例 1 0 2

6 - [4 - (2 - 胺基 - 乙氧基) - 2 , 6 - 二甲基
- 苯基] - 吡啶 - 2 - 基胺

^1H NMR (CD_3OD) δ :

2 . 0 2 (s - 6 H) ,

3 . 0 1 (t - 2 H ; $J = 5 . 1 8 \text{ Hz}$) ,

4 . 0 0 (t - 2 H ; $J = 5 . 1 8 \text{ Hz}$) ,

6 . 4 3 (d d - 1 H ; $J = 0 . 8 3 \text{ Hz}$;

$J = 7 . 2 6 \text{ Hz}$) ,

6 . 5 1 (d d - 1 H ; $J = 0 . 8 3 \text{ Hz}$;

$J = 8 . 5 2 \text{ Hz}$) ,

6 . 6 7 (s - 2 H) ,

7 . 5 0 (d d - 1 H ; $J = 7 . 2 6 \text{ Hz}$;

$J = 8 . 5 2 \text{ Hz}$)

實施例 1 0 3

6 - [2 - 異丙基 - 4 - (2 - 吡咯烷 - 1 - 基 - 乙
氧基) - 苯基] - 吡啶 - 2 - 基胺

^1H NMR 2 3 (CD_3OD) δ :

1 . 1 9 (d - 6 H ; $J = 6 . 8 5 \text{ Hz}$) ,

2 . 9 9 (s - 6 H) ,

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

小

五、發明說明(158)

2 . 9 8 - 3 . 0 2 (m - 1 H) ,
 3 . 6 1 (t - 2 H ; J = 4 . 9 8 H z) ,
 4 . 4 1 (t - 2 H ; J = 4 . 7 7 H z) ,
 6 . 6 8 (d - 1 H ; J = 8 . 2 6 H z) ,
 6 . 8 1 (d - 1 H ; J = 8 . 7 2 H z) ,
 6 . 9 7 (d d - 1 H ; J = 8 . 5 1 H z ;
 J = 2 . 4 9 H z) ,
 7 . 0 9 (d - 1 H ; J = 2 . 4 9 H z) ,
 7 . 2 6 (d - 1 H ; J = 8 . 5 1 H z) ,
 7 . 7 4 - 7 . 7 8 (m - 1 H)

實施例 1 0 4

2 - (2 - 二甲基 - 吡咯烷 - 1 - 基) - 6 - [2 -
異丙基 - 4 - (2 - 吡咯烷 - 1 - 基 - 乙氧基) - 苯基]
- 吡啶

^1H NMR (CDCl_3) δ :

1 . 1 7 (d - 6 H) ,
 1 . 2 9 (d - 6 H) ,
 1 . 6 7 - 1 . 8 2 (m - 6 H) ,
 2 . 0 0 - 2 . 0 5 (m - 2 H) ,
 2 . 6 3 - 2 . 6 6 (m - 4 H) ,
 2 . 9 2 (t - 2 H) ,
 3 . 5 1 - 3 . 5 2 (m - 1 H) ,
 4 . 0 5 - 4 . 1 6 (m - 4 H) ,

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明(159)

6 . 3 0 (d - 1 H ; J = 8 . 3 0 H z) ,
 6 . 5 4 (d d - 1 H ; J = 0 . 6 2 H z ;
 J = 7 . 2 5 H z) ,
 6 . 4 7 - 6 . 7 7 (m - 1 H) ,
 6 . 9 5 (d d - 1 H ; J = 1 . 0 4 H z ;
 J = 2 . 4 9 H z) ,
 7 . 2 4 - 7 . 2 7 (m - 1 H) ,
 7 . 4 0 - 7 . 4 4 (m - 1 H)

實施例 1 0 5

6 - { 4 - [2 - (3 , 5 - 二甲基 - 嘧啶 - 1 - 基) - 乙氧基] - 2 - 異丙基 - 苯基 } - 吡啶 - 2 - 基胺

^1H NMR (CDCl_3) δ :

0 . 9 5 (d - 6 H ; J = 6 . 6 4 H z) ,
 1 . 1 5 (d - 6 H ; J = 6 . 8 4 H z) ,
 1 . 1 6 - 1 . 4 0 (m - 4 H) ,
 1 . 5 0 - 2 . 8 0 (m - 6 H) ,
 3 . 1 7 - 3 . 2 4 (m - 1 H) ,
 4 . 0 9 - 4 . 1 1 (m - 2 H) ,
 4 . 4 3 (b s - 2 H) ,
 6 . 4 3 (d d - 1 H ; J = 2 . 7 0 H z ;
 J = 8 . 0 9 H z) ,
 6 . 6 5 (d - 1 H ; J = 7 . 2 6 H z) ,
 6 . 7 6 (d d - 1 H ; J = 2 . 4 9 H z ;

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

以

五、發明說明 (160)

$J = 8.30 \text{ Hz}$) ,

6.89 (d - 1 H ; $J = 2.49 \text{ Hz}$) ,

7.19 - 7.22 (m - 1 H) ,

7.44 (t - 1 H ; $J = 7.89 \text{ Hz}$)

實施例 106

6 - (4 - (2 - 二甲基胺基 - 乙氧基) - 2 - 異丙基 - 苯基) - 吡啶 - 2 - 基胺

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ :

1.12 (d - 6 H ; $J = 6.85 \text{ Hz}$) ,

2.32 (s - 6 H) ,

2.72 (t - 2 H ; $J = 5.82 \text{ Hz}$) ,

3.17 - 3.21 (m - 1 H) ,

4.07 (t - 2 H ; $J = 5.61 \text{ Hz}$) ,

4.56 (bs - 2 H) ,

6.37 (d - 1 H ; $J = 8.10 \text{ Hz}$) ,

6.61 (d - 1 H ; $J = 7.27 \text{ Hz}$) ,

6.73 (dd - 1 H ; $J = 2.70 \text{ Hz}$;

$J = 8.52 \text{ Hz}$) ,

6.91 (d - 1 H ; $J = 2.70 \text{ Hz}$) ,

7.18 (d - 1 H ; $J = 8.51 \text{ Hz}$) ,

7.40 (dd - 1 H ; $J = 7.27 \text{ Hz}$;

$J = 7.68 \text{ Hz}$)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明(161)

實施例 107

6 - [2 - 特 - 丁基 - 4 - (2 - 二甲基胺基 - 乙氧基) - 苯基] - 吡啶 - 2 - 基胺

^1H NMR (CDCl_3) δ :

1 . 19 (s - 9 H) ,

2 . 34 (s - 6 H) ,

2 . 73 (t - 2 H ; $J = 5 . 60 \text{ Hz}$) ,

4 . 70 (t - 2 H ; $J = 5 . 81 \text{ Hz}$) ,

4 . 44 (b s - 2 H) ,

6 . 39 (d - 1 H ; $J = 8 . 09 \text{ Hz}$) ,

6 . 61 (d - 1 H ; $J = 7 . 26 \text{ Hz}$) ,

6 . 70 (d d - 1 H ; $J = 2 . 70 \text{ Hz}$;
 $J = 8 . 51 \text{ Hz}$) ,

6 . 98 (d - 1 H ; $J = 8 . 51 \text{ Hz}$) ,

7 . 07 (d - 1 H ; $J = 2 . 49 \text{ Hz}$) ,

7 . 36 - 7 . 40 (m - 1 H)

實施例 108

6 - [2 - 特 - 丁基 - 4 - (2 - 吡咯烷 - 1 - 基 - 乙氧基) - 苯基] - 吡啶 - 2 - 基胺

^1H NMR (CDCl_3) δ :

1 . 18 (s - 9 H) ,

1 . 80 - 1 . 83 (m - 4 H) ,

2 . 65 - 2 . 67 (m - 4 H) ,

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明(162)

2 . 9 3 (t - 2 H ; J = 5 . 8 1 H z) ,

4 . 1 3 (t - 2 H ; J = 5 . 8 1 H z) ,

4 . 4 7 (b s - 2 H) ,

6 . 3 8 (d - 1 H ; J = 8 . 0 9 H z) ,

6 . 6 0 (d - 1 H ; J = 7 . 4 7 H z) ,

6 . 7 0 (d d - 1 H ; J = 2 . 4 9 H z ;
J = 8 . 3 0 H z) ,

6 . 9 8 (d - 1 H ; J = 8 . 3 0 H z) ,

7 . 0 5 (d - 1 H ; J = 2 . 4 9 H z) ,

7 . 3 7 (t - 1 H ; J = 7 . 6 8 H z)

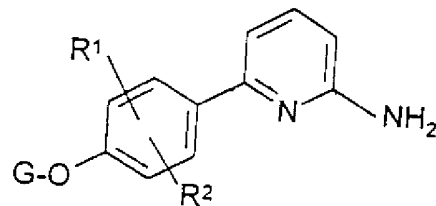
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

四、中文發明摘要（發明之名稱：具有氧化氮合成酶（NOS）抑制作用之2-胺基-6-（2-經取代-4-苯氧基）-經取代-吡啶類化合物，製備該等化合物之方法及含彼之藥學組成物）

本發明係關於下式之化合物



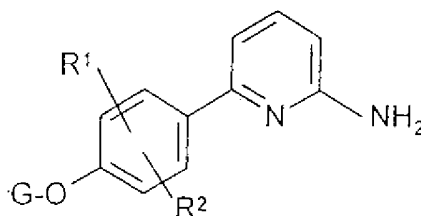
其中 G、R¹ 及 R² 係為如說明書中所定義者，含有該化合物之藥學組成物，以及彼於治療和預防中樞神經系統和其他方面之疾病的用途。

英文發明摘要（發明之名稱：

2-AMINO-6-(2-SUBSTITUTED-4-PHENOXY)-SUBSTITUTED-PYRIDINE COMPOUNDS HAVING NITRIC OXIDE SYNTHASE (NOS) INHIBITION, PROCESS FOR PREPARING THE COMPOUNDS AND PHARMACEUTICAL COMPOSITION CONTAINING THE SAME

Abstract

This present invention relates to compounds of the formula



wherein G, R¹ and R² are defined as in the specification, to pharmaceutical compositions containing them and to their use in the treatment and prevention of central nervous system and other disorders.

六、申請專利範圍

附件-(A)

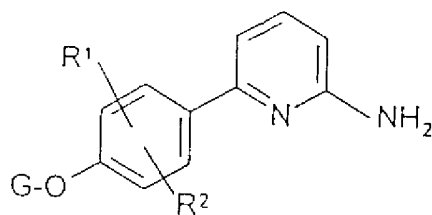
公告本

第 87101311 號專利申請案

中文申請專利範圍修正本

民國 90 年 6 月修正

1. 一種下式之化合物



其中 R¹ 和 R² 係各別選自氫、C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、
 羥基或 C₁₋₆ 烷氧基；且

G 係選自氫，胺基羰基 - C₁₋₃ 烷基 -、C₁₋₄ 烷基
 O - C₁₋₄ 烷基、C₁₋₆ 烷基、羥基 - C₁₋₄ 烷基 -、胺
 基 - C₁₋₄ 烷基 -，C₂₋₆ 烯基或 N R³ R⁴ C₀₋₄ 烷基 -
 ，其中 R³ 和 R⁴ 係各別選自氫、C₁₋₆ 烷基或苯基
 - C₁₋₄ 烷基；或，R³ 和 R⁴ 與其連接之氮原子一起形成
 哌嗪、哌啶、吡丁啶、異喹啉、嗎啉或吡咯烷環，或形成
 含有 6 至 8 個環節之飽和吡雙環系統，其中 1 個環節為氮
 ，而其餘則為碳；

且，其中該哌嗪、哌啶、吡丁啶、異喹啉、嗎啉及吡
 咯烷環，以及該吡雙環系統係可選擇地以 1 至 4 個取代基
 ，較適宜地 0 至 2 個取代基加以取代，該取代基係各別選
 自 C₁₋₆ 烷基、胺基、C₁₋₆ 烷氧基、（二 - C₁₋₆ 烷基
 ）胺基或苯乙基；

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

六、申請專利範圍

且，其中該哌嗪、哌啶、吡丁啶、異喹啉、嗎啉及吡咯烷環，以及該吡雙環系統可經由該等環或該吡雙環系統之具有可鍵結位置之氮原子或碳原子連接

— (C₀₋₄ 烷基) — O — 基 (其中，該 — (C₀₋₄ 烷基)

— O — 基之氧係為結構式 I 所示之氧原子)；

或該化合物藥學上可接受之鹽。

2. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中 G 係 N R³ R⁴ C₀₋₄ 烷基，且 N R³ R⁴ 係哌啶環、哌嗪環或吡咯烷環。

3. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中 R¹ 和 R² 係選自氫或 C₁₋₂ 烷基。

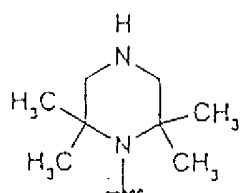
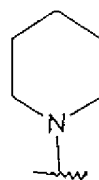
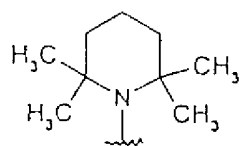
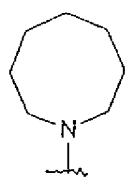
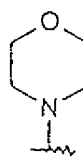
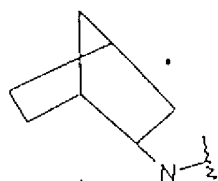
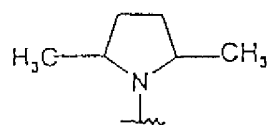
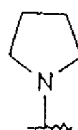
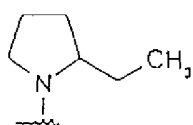
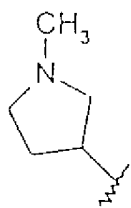
4. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中 G 係 N R³ R⁴ C₀₋₄ 烷基，且 N R³ R⁴ 係下式之基團

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

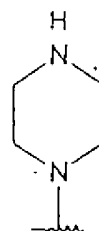
裝

訂

六、申請專利範圍



或



(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

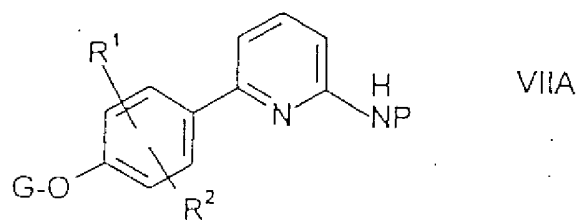
線

六、申請專利範圍

5 . 一種用於治療或預防哺乳動物與抑制氧化氮合成酶 (N O S) 有關之病症的藥學組成物，其係包含有效含量之如申請專利範圍第 1 項之化合物以及藥學上可接受之載體。

6 . 如申請專利範圍第 5 項之藥學組成物，其中該病症係選自偏頭痛、發炎疾病、中風、急性和慢性疼痛、血容積減少引起的休克、外傷性休克，再灌注損傷、Crohn氏疾病、潰瘍性結腸炎、敗血性休克、多重性硬化、A I D S 有關之癱瘓、神經退化疾病、神經單位毒性、Alzheimer氏疾病、化學藥物依賴和成癮、嘔吐、癲癇、焦慮、精神病、頭部外傷、成人呼吸困難徵狀 (A R D S)、嗎啡所誘發的忍受性和撤退徵狀、腸發炎疾病、骨關節炎、風濕性關節炎、排卵、舒張性心肌病、急性脊髓傷害、Huntington氏疾病、Parkinson氏疾病、青光眼、斑點變性、糖尿病性神經病、糖尿病性腎病或癌症。

7 . 一種式 V I I A 之化合物



其中 R^1 和 R^2 係各別選自氫、羥基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基或 C_{2-6} 烯基；且

G 係選自氫、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-4} 烷基 - O - C_{1-4} 烷基、羥基 - C_{1-4} 烷基 - 、胺基 - C_{1-4} 烷基、

六、申請專利範圍

— C₂₋₆ 烯基、胺基羰基 — C₁₋₃ 烷基 — 或
N R³ R⁴ C₀₋₄ 烷基 —，其中 R³ 和 R⁴ 係各別選自氫、
C₁₋₆ 烷基或苯基 — C₁₋₄ 烷基；或，R³ 和 R⁴ 與其連接
之氮原子一起形成哌嗪、哌啶、吡丁啶、異喹啉、嗎啉或
吡咯烷環，或形成含有 6 至 8 個環節之飽和吡雙環系統，
其中 1 個環節為氮，而其餘則為碳；

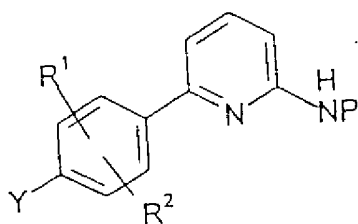
且，其中該哌嗪、哌啶、吡丁啶、異喹啉、嗎啉及吡
咯烷環，以及該吡雙環系統係可選擇地以 1 至 4 個取代基
，較適宜地 0 至 2 個取代基加以取代，該取代基係各別選
自 C₁₋₆ 烷基、胺基、C₁₋₆ 烷氧基、（二 — C₁₋₆ 烷基
）胺基或苯乙基；

且，其中該哌嗪、哌啶、吡丁啶、異喹啉、嗎啉及吡
咯烷環，以及該吡雙環系統可經由該等環或該吡雙環系統
之具有可鍵結位置之氮原子或碳原子連接

—（C₀₋₄ 烷基）— O — 基（其中，該 —（C₀₋₄ 烷基）
— O — 基之氧係為結構式 I 所示之氧原子）；

且，P 係諸如三苯甲基、乙醯基、苯醯基、三甲基乙醯基
、特 — 丁氧羰基或苄基氧羰基之氮保護基，且其中 P 可與
該經保護之氮形成 2，5 — 二甲基吡咯基，於此情況下則
上述式 I 所連結至該氮上之氫係不存在。

8. 一種下式之化合物



六、申請專利範圍

其中 Y 係苄基氧；

R^1 和 R^2 係各別選自氫、羥基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基或 C_{2-6} 烯基；且

P 係諸如三苯甲基、乙醯基、苯醯基、三甲基乙醯基、特-丁氧羰基或苄基氧羰基之氮保護基，且其中 P 可與該經保護之氮形成 2,5-二甲基吡咯基，於此情況下則上述所連結至該氮上之氫係不存在。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝
訂

公告本

附件一(A)：第 87101311 號專利申請案中文說明書修正頁

民國 88 年 7 月呈

申請日期	87 年 2 月 3 日
案 號	87101311
類 別	C07D 213/60, A61K 31/395

88. 7. 03	修正
A 年 月 日	
C4	補充

(以上各欄由本局填註)

發明專利說明書 458969

一、發明 名稱	中 文	具有氧化氮合成酶 (NOS) 抑制作用之 2-胺基-6-(2-經取代-4-苯氧基)-吡啶類化合物，製備該等化合物之方法及含彼之藥學組成物
	英 文	2-amino-6-(2-substituted-4-phenoxy)-substitued-pyridine compounds having nitric oxide synthase (NOS) inhibition, process for preparing the compounds and pharmaceutical composition containing the same
二、發明 人	姓 名	(1) 約翰·亞當·羅三世 Lowe, III, John Adams (2) 羅伯特·艾美德·凡克曼 Volkmann, Robert A. (3) 強蘭塔·諾瓦高斯基 Nowakowski, Jolanta T.
	國 籍	(1) 美國 (2) 美國 (3) 美國
	住、居所	(1) 美國·康乃狄格州·史東寧頓·海灣道二十八號 28 Coveside Lane, Stonington, Connecticut U. S. A. (2) 美國康乃狄克州米斯提克市杜格道一三五號 135 Dogwood Lane, Mystic, CT, USA (3) 美國康乃狄克州歐聖布魯克市奧特布魯克路 10 號 10 Otter Brook Drive, Old Saybrook, CT 06475, U. S. A.
	住、居所	
三、申請人	姓 名 (名稱)	(1) 輝瑞製品股份有限公司 Pfizer Products Inc.
	國 籍	(1) 美國
	住、居所 (事務所)	(1) 美國康乃狄克州格洛頓艾斯頓波因特路 Eastern Point Road, Groton, CT 06340, U.S.A.
	代 表 人 姓 名	(1) 艾倫·史匹戈爾 Spiegel, Allen J.

裝

訂

線

9064
五、發明說明(1)

本發明係關於某些具有氧化氮合成酶 (N O S) 抑制劑活性之 2 - 胺基 - 6 - (2 - 經取代 - 4 - 苯氧基) - 經取代 - 吡啶類，含彼之藥學組成物，以及彼於治療和預防中樞神經系統疾病，發炎性疾病，敗血性休克及其他疾病之用途。

目前有 3 種已知之 N O S 異構體 - 一種可誘導產生之 N O S (I - N O S) 和兩種結構性 N O S，其係分別稱為神經性 N O S (N - N O S) 和內皮 N O S (E - N O S)。該等酶為反應各種不同之刺激，皆進行精氨酸轉換為瓜氨酸之反應，同時產生 1 分子之氧化氮 (N O)。咸信於哺乳動物內，藉由 N O S 之作用所產製之過多氧化氮 (N O)，於許多疾病和病症之病理上扮演某種角色。例如，於涉及諸如中毒性休克之系統性低血壓的疾病和利用某些胞素之治療上，經由 I - N O S 之作用所產製之 N O 被認為係扮演某種角色。已有證據顯示經由利用諸如間白素 1 (I L - 1)，間白素 2 (I L - 2) 或腫瘤壞死因子 (T N F) 之細胞素治療之癌症病患，遭受由巨噬細胞 (即，可誘導產生之 N O S (I - N O S)) 所產生之 N O 所造成之由細胞素所誘發之休克和低血壓，參閱 Chemical & Engineering News, Dec. 20, p.33(1993)。I - N O S 抑制劑能扭轉此一情況。亦咸信於諸如絕血之中樞神經系統疾病的病理上，I - N O S 扮演某種角色。例如，已有證據顯示抑制 I - N O S 改善鼠之大腦絕血傷害，參閱 Am. J. Physiol., 268, p. R286(1995)。藉由選擇性地抑

458969

88.7.03 修正
年 月 日
A7 補充
B7

五、發明說明(79)

1 . 7 7 - 1 . 8 1 (m , 1 H) ,
2 . 0 7 - 2 . 1 0 (m , 1 H) ,
2 . 5 9 - 2 . 6 2 (m , 4 H) ,
4 . 1 0 (b s , 2 H) ,
6 . 4 4 (d , J = 8 H z , 1 H) ,
6 . 4 8 (s , 1 H) ,
6 . 7 4 (d , J = 8 H z , 1 H) ,
6 . 8 2 (d , J = 8 H z , 1 H) ,
7 . 2 9 (d , J = 8 H z , 1 H) ,
7 . 4 5 (t , J = 8 H z , 1 H)
M S (%) : 3 2 4 (parent+1 , 1 0 0)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明(80)

實施例 19

6 - [2 - 環丙基 - 4 - (1 - 甲基 - 吡咯烷 - 3 - 基氧) - 苯基] - 吡啶 - 2 - 基胺

以如實施例 28 所述之方式，藉由 3 - [3 - (6 - 胺基 - 吡啶 - 2 - 基) - 4 - 環丙基 - 苯氧基] - 吡咯烷 - 1 - 羧酸特丁酯之 LiAlH_4 還原反應製備標的化合物，產率 50%。

^1H NMR (CDCl_3) δ :

0.62 - 0.64 (m , 2 H) ,

0.81 - 0.85 (m , 2 H) ,

1.95 - 2.09 (m , 3 H) ,

2.37 (s , 3 H) ,

2.77 - 3.18 (m , 4 H) ,

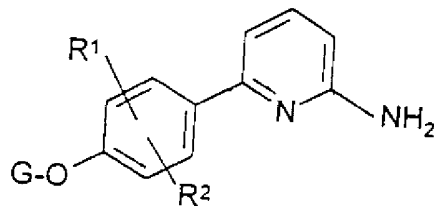
4.48 (bs , 2 H) ,

(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：具有氧化氮合成酶（NOS）抑制作用之2-胺基-6-（2-經取代-4-苯氧基）-經取代-吡啶類化合物，製備該等化合物之方法及含彼之藥學組成物）

本發明係關於下式之化合物



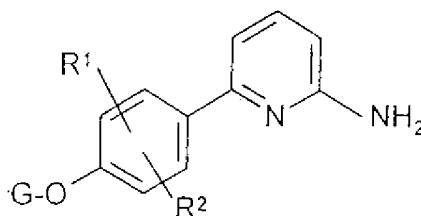
其中 G、R¹ 及 R² 係為如說明書中所定義者，含有該化合物之藥學組成物，以及彼於治療和預防中樞神經系統和其他方面之疾病的用途。

英文發明摘要（發明之名稱：

2-AMINO-6-(2-SUBSTITUTED-4-PHENOXY)-SUBSTITUTED-PYRIDINE COMPOUNDS HAVING NITRIC OXIDE SYNTHASE (NOS) INHIBITION, PROCESS FOR PREPARING THE COMPOUNDS AND PHARMACEUTICAL COMPOSITION CONTAINING THE SAME

Abstract

This present invention relates to compounds of the formula



wherein G, R¹ and R² are defined as in the specification, to pharmaceutical compositions containing them and to their use in the treatment and prevention of central nervous system and other disorders.

六、申請專利範圍

附件-(A)

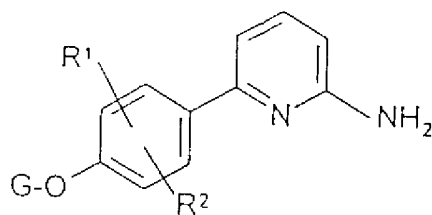
公告本

第 87101311 號專利申請案

中文申請專利範圍修正本

民國 90 年 6 月修正

1. 一種下式之化合物



其中 R¹ 和 R² 係各別選自氫、C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、
 羥基或 C₁₋₆ 烷氧基；且

G 係選自氫，胺基羰基 - C₁₋₃ 烷基 -、C₁₋₄ 烷基
 O - C₁₋₄ 烷基、C₁₋₆ 烷基、羥基 - C₁₋₄ 烷基 -、胺
 基 - C₁₋₄ 烷基 -，C₂₋₆ 烯基或 N R³ R⁴ C₀₋₄ 烷基 -
 ，其中 R³ 和 R⁴ 係各別選自氫、C₁₋₆ 烷基或苯基
 - C₁₋₄ 烷基；或，R³ 和 R⁴ 與其連接之氮原子一起形成
 哌嗪、哌啶、吡丁啶、異喹啉、嗎啉或吡咯烷環，或形成
 含有 6 至 8 個環節之飽和吡雙環系統，其中 1 個環節為氮
 ，而其餘則為碳；

且，其中該哌嗪、哌啶、吡丁啶、異喹啉、嗎啉及吡
 咯烷環，以及該吡雙環系統係可選擇地以 1 至 4 個取代基
 ，較適宜地 0 至 2 個取代基加以取代，該取代基係各別選
 自 C₁₋₆ 烷基、胺基、C₁₋₆ 烷氧基、（二 - C₁₋₆ 烷基
 ）胺基或苯乙基；

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂