

129302本

申請日期：99.8.8

案號：90119408

類別：A61K 31/41

(以上各欄由本局填註)

發明專利說明書

一、發明名稱	中文	蛋白酶活化型受體誘發之細胞活化作用的相關疾病的治療用醫藥組成物
	英文	
二、發明人	姓名 (中文)	1. 鄧 哲 明 2. 郭 盛 助 3. 李 芳 裕
	姓名 (英文)	1. 2. 3.
	國 籍	1. 中華民國 2. 中華民國 3. 中華民國
	住、居所	1. 台北市四維路100號 2. 台中市四平路238巷19號5樓之1 3. 台中縣大甲鎮中山路一段1191號
三、申請人	姓名 (名稱) (中文)	1. 永信藥品工業股份有限公司
	姓名 (名稱) (英文)	1.
	國 籍	1. 中華民國
	住、居所 (事務所)	1. 台中縣大甲鎮中山路一段1191號
	代表人 姓名 (中文)	1. 李 天 德
	代表人 姓名 (英文)	1.



本案已向

國(地區)申請專利	申請日期	案號	主張優先權
-----------	------	----	-------

無

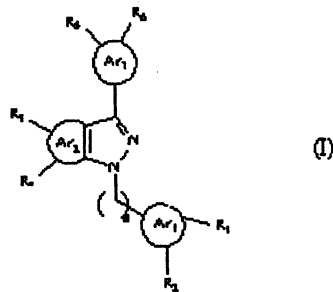
有關微生物已寄存於	寄存日期	寄存號碼
-----------	------	------

無

五、發明說明 (2)

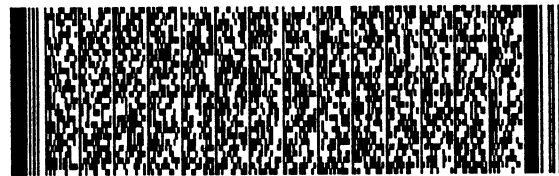
烷氧基羰基[例如： $-(C=O)-O-C_5H_{11}]$ 、硫基羰基[例如： $-(C=O)-S-C_4H_9]$ 、胺基羰基[例如： $-(C=O)-N(C_3H_7)_2]$ 、羥烷基(例如： $-C_6H_{12}OH$)、烷氧基烷基(例如： $-C_3H_6-O-C_4H_9$)、胺基、胺基烷基[例如： $-C_3H_6N(C_3H_7)_2]$ 、硫基烷基(例如： $-C_4H_8SC_4H_9$)或者氧基烷氧基(例如： $-OCH_2CH_2O-$ 為二取代基團)。此化合物由個體服用一有效量以治療疾病。

下面所示者為包含許多前述稠和吡唑化合物的結構式：



結構式(I) 包含了一個吡唑核心以及三個芳基，亦即 Ar_1 、 Ar_2 及 Ar_3 代表前文中所述的三個芳基。每一個 Ar_1 、 Ar_2 及 Ar_3 可以個別獨立地為苯基、噻吩基、呋喃基或者吡咯基；每一個 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 及 R_6 可以個別獨立地為-氫、-鹵素、-R、 $-C(=O)OH$ 、 $-C(=O)OR$ 、 $-C(=O)SH$ 、 $-C(=O)SR$ 、 $-C(=O)NRR'$ 、 $-ROH$ 、 $-ROR'$ 、 $-RSH$ 、 $-OR$ 、 $-OH$ 、 $-SR$ 、 $-SH$ 、 $-NRR'$ 、 $-NHR$ 、 $-RNR'R''$ 、 $-RNHR'$ 或 $-RSR'$ ，或者 R_1 及 R_2 一同、 R_3 及 R_4 一同或 R_5 及 R_6 一同為 $-ORO-$ ；其中的 R 、 R' 以及 R'' 可以個別獨立地為 C_{1-4} 的烷基；以及 n 為 1 或 2 或 3。

結構式(I) 化合物中的一小組化合物所具備的特色為



五、發明說明 (3)

: n 為 1, Ar_3 為 苯基, 以及每一個 R_5 及 R_6 個別獨立地為 氫、鹵素、 $-R$ 、 $-C(=O)OH$ 、 $-C(=O)OR$ 、 $-C(=O)SH$ 、 $-C(=O)SR$ 、 $-C(=O)NRR'$ 、 $-ROH$ 、 $-ROR'$ 、 $-RSH$ 、 $-NRR'$ 、 $-NHR$ 、 $-RNR'R''$ 、 $-RNHR'$ 或 $-RSR'$; 或者 R_5 及 R_6 一同為 $-ORO-$ 。

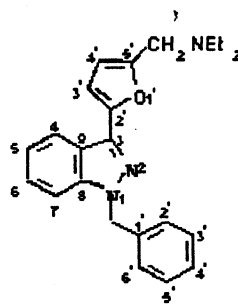
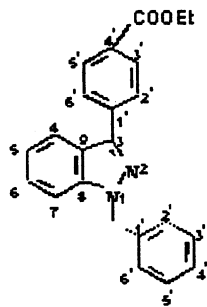
結構式(I) 化合物中的另一小組化合物所具備的特色為: n 為 1, Ar_3 為 呋喃基, 以及每一個 R_5 及 R_6 個別獨立地為 氫、鹵素、 $-R$ 、 $-C(=O)OH$ 、 $-C(=O)OR$ 、 $-C(=O)SH$ 、 $-C(=O)SR$ 、 $-C(=O)NRR'$ 、 $-ROH$ 、 $-ROR'$ 、 $-RSH$ 、 $-NRR'$ 、 $-NHR$ 、 $-RNR'R''$ 、 $-RNHR'$ 或 $-RSR'$; 或者 R_5 及 R_6 一同為 $-ORO-$ 。

下面所述者為此類化合物中可以用於實現本發明的特定例子: 1-苄基-3-(4'-乙氧基羰基)苯基-吡啶、1-苄基-3-(3'-羥甲基)苯基-吡啶、1-苄基-3-(5'-二甲胺基甲基)呋喃基-吡啶、1-苄基-3-(5'-甲氧基甲基)呋喃基-吡啶、1-苄基-3-(5'-羥甲基)呋喃基-6-甲基-吡啶、1-苄基-3-(5'-羥甲基)呋喃基-吡啶、1-苄基-3-(5'-羥甲基)呋喃基-6-氟-吡啶、1-苄基-3-(5'-羥甲基)呋喃基-6-甲氧基-吡啶以及 1-苄基-3-(5'-羥甲基)呋喃基-5,6-亞甲基二氧-吡啶。

1-苄基-3-(4'-乙氧基羰基)苯基-吡啶以及 1-苄基-3-(5'-二甲胺基甲基)呋喃基-吡啶兩化合物的結構如下所示, 其中亦標出芳基上每個原子的編號:



五、發明說明 (4)



為了簡便之故，前文中所述的稠和吡唑化合物是包含其藥劑上可接受的鹽類及前驅藥，這些鹽類可以由稠和吡唑化合物上帶有正電荷的取代基（例如：胺基）與帶有負電荷的相對離子（例如：氯離子、溴離子、碘離子、硫酸根離子、硝酸根離子、磷酸根離子或者醋酸根離子）所形成；同樣地，稠和吡唑化合物上帶有負電荷的取代基（例如：羧基）可以與帶有正電荷的離子（例如：鈉離子、鉀離子、鎂離子、鈣離子或者銨類陽離子〔例如：四甲銨離子〕）形成鹽類。可以用於本發明中的鹽類，例如：1-苄基-3-(5'-胺基甲基)呋喃基-吡唑的鹽酸鹽以及1-苄基-3-(4'-羧基)苯基-吡唑的鈉鹽。前驅藥的例子包括酯類以及其他藥劑上可行的衍生物，這些前驅藥於個體服用後能夠產生前文中所述的稠和吡唑化合物。

於讓有需要的個體服用一種稠和吡唑化合物以治療與PAR誘發之細胞活化有關的疾病（例如：動脈硬化、心肌梗塞、不穩定心絞痛以及生成血栓等）前，必須將此種稠和吡唑化合物配製成一種醫藥組成物。因此本發明的涵蓋範圍即為用於治療前文中所述疾病或症狀的一種含有一有



五、發明說明 (5)

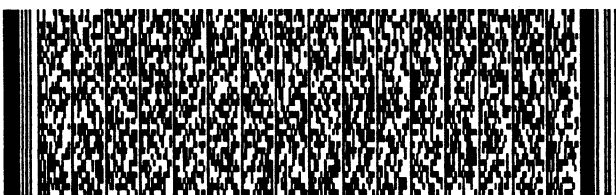
效量稠和吡唑化合物(或其鹽類)以及一藥劑上可接受之載體的醫藥組成物。載體的例子包括：膠體二氧化矽、硬脂酸鎂、纖維素、硫酸月桂酯鈉以及 D&C Yellow # 10。本發明亦有關於使用此種醫藥組成物於製造用於治療前文中所述疾病或症狀的一種藥品。

在本發明中，出人意料地能夠特定性地抑制 PAR (如凝血酶) 所誘發之細胞活化作用，例如血小板凝集，而其對其他血小板活化因子只具有微小或不具抑制效果。本發明的其他優點以及特色可以從下面詳細描述的數個實施例中確切得知，此外亦可從所附的申請專利範圍中看出。

發明詳細說明

本發明係有關於一種含稠和吡唑化合物之醫藥組成物，用來治療由蛋白酶所活化的受體(PARs)誘發之細胞活化作用所引起的疾病，以及這些稠和吡唑化合物。

合成此稠和吡唑化合物的方法如下所述：首先由芳基甲醯氯與另一個芳基化合物接合在一起而製備出一芳基芳基酮，每一個芳基化合物可以選擇性地具備有單-或多-取代基。該酮類化合物與一芳基烷基，此處所稱的芳基亦可選擇性地具備有單-或多-取代基反應以形成含有三個芳基的脞化合物，該脞化合物再經過轉變以製成稠和吡唑化合物。在稠和吡唑化合物中，有一個芳基利用烯類連結物鍵結至吡唑核心的1-N位置上，另一個芳基係稠和至吡唑核心的4-C及5-C位置以及第三個芳基為直接鍵結至吡唑核心的3-C位置。該稠和吡唑化合物的各種衍生物可以經由修

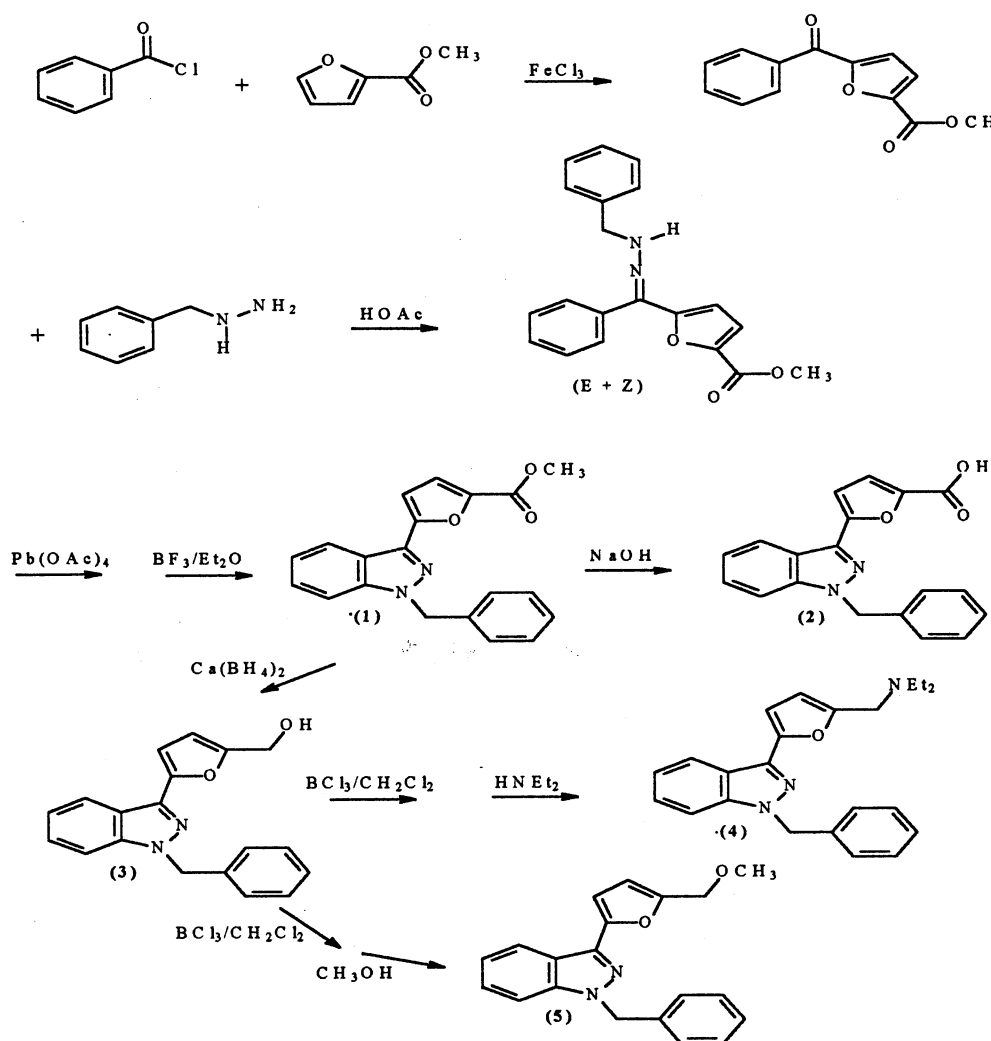


五、發明說明 (6)

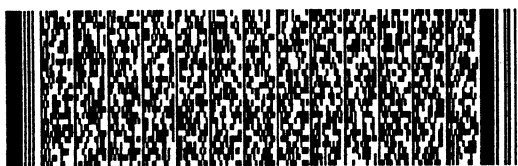
改任一芳基上的取代基而製備出。

合成出三種類型的稠和吡唑化合物，亦即 1-苄基-3-呋喃基-吡唑、1-苄基-3-苯基-吡唑以及噻噁并吡唑。

下列之流程圖 1 所示者為合成五個 1-苄基-3-呋喃基-吡唑(分別標號為(1)-(5)) 化合物的方法，這些化合物皆可用於實踐本發明。



流程圖 1

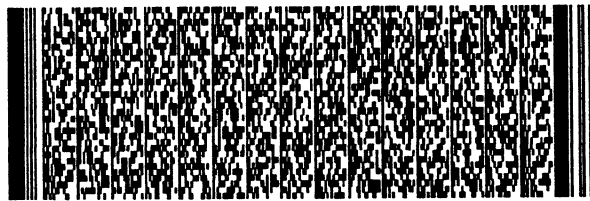


五、發明說明 (7)

如流程圖 1 中所示，(5-甲氧羰基-2-呋喃基) 苯基酮是由 2-呋喃酸甲酯與苯甲醯氯接合後製備出來的，再與苄基肼反應後會形成由 E- 及 Z- 型異構物混合而成的苄基腙化合物。該異構物混合物再於室溫下在二氯甲烷中利用四醋酸鉛及三氟化硼-乙醚錯合物加以處理後，就會經由相當的偶氮中間體轉變成化合物(1)。化合物(1)的甲氧羰基可以用氫氧化鈉水解成羧酸基而形成化合物(2)。另一方面，甲氧羰基使用可以在四氫呋喃中使用硼氫化鈣加以還原成羥甲基而形成化合物(3)。化合物(3)依序使用三氯化硼及二乙胺加以作用後可以得到 N, N- 二乙胺甲基衍生物，亦即化合物(4)。另外也可以選擇將化合物(3)依序使用三氯化硼及甲醇加以作用以獲得甲氧基甲基衍生物，亦即化合物(5)。雖然流程圖 1 中並未示出，但是化合物(1) - (5) 的衍生物可以使用芳基為具備單-或多-取代基團的其他 2-呋喃酸甲酯、苯甲醯氯或苄基腙起始物加以製備。

1-苄基-4-苯基-吡啶化合物可以依據流程圖 1 中所示的反應程序加以製備，但是其中必須使用選擇性地具備有單-或多-取代基團的二苯酮來代替 2-呋喃基苯基酮。利用三氧化鉻將二苯酮氧化成苯甲醯苯甲酸是第一步的反應。苯甲醯苯甲酸接著與乙醇反應形成苯甲醯苯甲酸乙酯，該化合物再接著轉變成 1-苄基-4-苯基-吡啶。如果可行時，可以藉由修改三個芳基上的取代基而讓 1-苄基-4-苯基-吡啶能進一步地轉變成其他衍生物。

含有噻吩基吡啶架構的稠和吡啶化合物也可以依據流



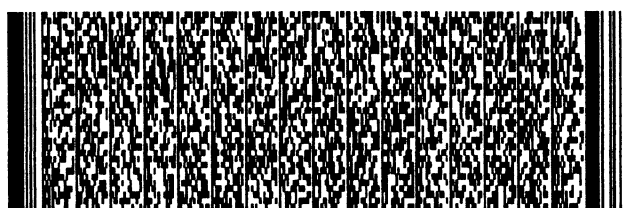
五、發明說明 (8)

程圖 1 中所示的合成方法加以製備，但是其中必須使用 2-噻吩基苯基酮來代替 2-呋喃基苯基酮。使用此方法所製得之任何單-或多-取代基噻吩基吡唑化合物可以進一步地加以修飾以形成額外的噻吩基吡唑化合物。

於讓有需要的個體服用此一稠和吡咯化合物以治療與 PAR 誘發之血小板凝集有關的疾病之前，必須將有效量的稠和吡咯化合物或其鹽類與藥劑上可接受的載體調配成一種醫藥組成物。「有效量」係指該化合物讓治療個體達到治療效果時的使用份量，動物及人體劑量之間的相互關係（以每平方米體表面積的毫克數為基準）可參見 Freireich 等人於 Cancer Chemother. Rep., 1966, 50, 219 中的說明，體表面積可以從患者的身高及體重約略估算出來。請參見如 Scientific Tables, Geigy Pharmaceuticals, Ardley, New York, 1970, 537。如熟悉此等技藝者所認同的，有效劑量的差異可能會來自於用藥途徑、賦型劑以及共同使用其他治療藥物（包含使用其他抗血小板凝集藥物）。

該醫藥組成物可以經由非胃腸道的途徑給藥，例如經由皮膚外用、皮下、腹腔內、肌肉內以及靜脈內給藥。非胃腸道劑型的例子包括活性化合物的水溶液，溶劑可以是等張生理食鹽水、5% 葡萄糖溶液或者任何已知之藥劑上可行載體。藥劑亦可包含溶解劑，如環糊精或者精通此項技藝者所熟知的其他溶解劑。

用於實踐本發明的稠和吡咯化合物可以使用熟知的方



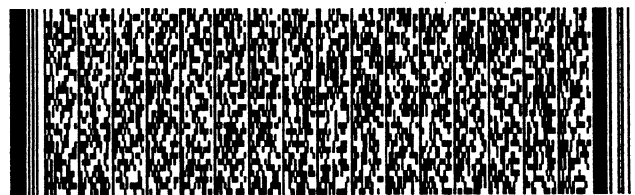
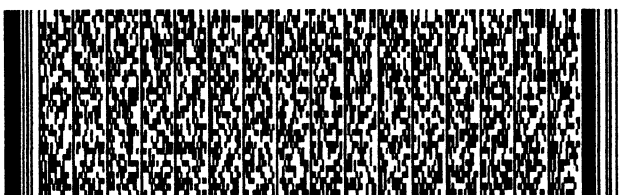
五、發明說明 (9)

法調配成供其他服藥途徑（例如：口服、黏膜給藥或者經皮給藥）使用的劑型。該醫藥組成物可以調配成例如膠囊、軟膠囊或錠劑等口服給藥的劑型。膠囊可能包含任何熟知的藥劑上可行材料，例如：明膠或纖維素衍生物。錠劑可能係依據傳統方法將活性化合物、固體載體及潤滑劑的混合物壓縮後配製而成。固體載體的例子如澱粉、糖及火山黏土。可以用含有如乳糖或甘露醇為黏結劑、傳統填充劑以及製錠劑等成分的硬殼錠劑或膠囊劑型來服用該化合物。

適當的生體外(*in vitro*)抑制活性測定可以用於初步評估稠和吡咯化合物抑制由PARs(由凝血酶預先活化)所誘發的細胞活化作用。例如可以先製備出懸浮在Tyrode溶液中的血小板並與欲測試的化合物一起培養，加入凝血酶以觸發血小板凝集，再使用透光式凝血儀測量混濁度以求出凝血程度。生體內(*in vivo*)試驗可以遵循此項技藝中熟知的步驟加以進行。

於不再進一步詳細闡述之下，相信精於此技藝的任何人都可以依據此處所述的說明讓本發明的應用達到極致。此處所列舉的所有刊物全部皆列為本發明的參考文獻。下列之特定實施例敘述一些可用於實踐本發明方法之化合物的合成及生物測試，因此其僅列舉作為例證，無論如何皆不可作為本發明範疇之限制。

實施例1：



五、發明說明 (10)

1-苄基-3-(5'-甲氧羰基-2'-呋喃基)-吡啶的合成

(a) (5-甲氧羰基-2'-呋喃基)苯基酮的合成

將無水氯化鐵(0.42公克, 2.6毫莫爾)以及氯化苯甲醯(29.6公克, 0.21毫莫爾)溶於四氯化碳(40毫升)中並於10分鐘內逐滴加入呋喃-2-甲酸甲酯(25.2公克, 0.20毫莫爾)。反應混合物接著加熱迴流36小時, 接著於冷卻後加入至水(120毫升)中。該混合物攪拌1小時, 接著靜置使其分成兩層。水層及沈澱物利用氯仿萃取。氯仿萃取層使用無水硫酸鎂加以乾燥後進行過濾。濾液的溶劑於減壓下去除, 殘餘物使用異丙醇再結晶後可得28.4公克的(5-甲氧羰基-2'-呋喃基)苯基酮, 產率65.0%。

mp: 70-73 °C.

MS (%), m/z: 230 (M^+).

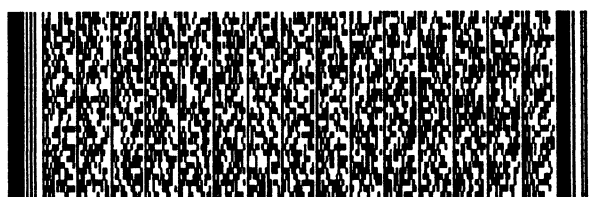
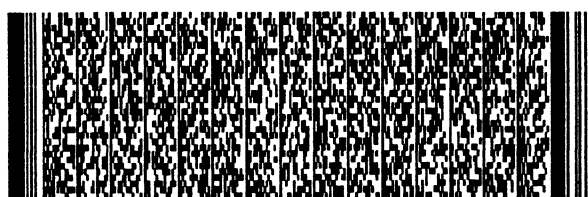
IR (KBr) max: 1720, 1650 cm^{-1} (C=O).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200 MHz): 3.86 (3H, s, $-\text{CH}_3$), 7.26-7.32 (^2H , m, H-3', 5'), 7.40-7.65 (3H, m, H-3, 4, 4'), 及 8.05-8.10 (2H, m, H-2', 6').

(b) 1-苄基-3-(5'-甲氧羰基-2'-呋喃基)吡啶的合成

將(5-甲氧羰基-2'-呋喃基)苯基酮(5.5公克, 0.024毫莫爾)溶於甲醇(60毫升)中, 加入苄基胼(9公克, 0.07毫莫爾)以及乙酸(0.5毫升)後進行加熱迴流直到反應完成為止。

。經過冷卻後, 將溶劑蒸乾。所得殘餘物使用氯仿萃取並且用稀鹽酸洗滌, 接著用水洗滌, 最後使用無水硫酸鎂加



五、發明說明 (11)

以乾燥並過濾。移除濾液的溶劑後可以得到 (5-甲氧羰基-2-呋喃基) 苯基酮苄腙。

製備出之苄腙溶於二氯甲烷(100毫升)的溶液逐滴地加入至四醋酸鉛(28.2公克, 0.06毫莫爾)溶於二氯甲烷(400毫升)的溶液中。逐滴加完後, 讓混合物在 $30 \pm 2^{\circ}\text{C}$ 下反應30分鐘, 接著加入三氟化硼-乙醚錯合物 (含有47%的三氟化硼, 122毫升)。反應混合物接著加熱迴流30小時, 然後倒入冰水(1000毫升)中以終止反應。有機層分出之後依序使用水及10% 碳酸鈉溶液加以洗滌, 接著再用水洗至中性。有機層使用無水硫酸鎂乾燥後, 於真空下濃縮可得到油狀粗產物。將乙醇加入粗產物中, 將此混合物冰凍過夜以進行沈澱。固體沈澱物收集後使用乙醇進行再結晶, 可以得到3.7公克的1-苄基-3-(5'-甲氧羰基-2'-呋喃基)-吡啶, 產率為47.0%。

mp: 117-118°C.

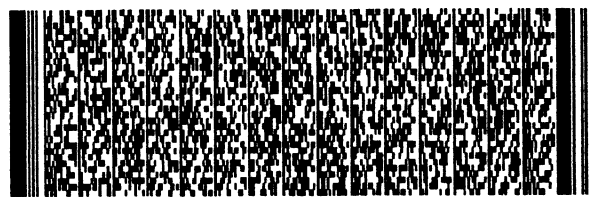
MS (%), m/z: 332 (M^+).

IR (KBr)_{max}: 1720 cm^{-1} (C=O).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 3.95 (3H, s, CH_3), 5.66 (2H, s, $=\text{NCH}_2-$), 7.02 (1H, d, $J=3.5$ Hz, H-3'), 7.20-7.40 (9H, m, H-5, 6, 7, 4', 苯基), 及 8.26 (1H, dd, $J=8.1, 1.5$ Hz, H-4).

實施例2:

1-苄基-3-(5'-甲氧羰基-2'-呋喃基)-6-氟吡啶的合成



五、發明說明 (12)

依據實施例1(a)的方法製備出4'-氟, 基(5-甲氧羰基-2-呋喃基)酮(5.96公克, 24毫莫爾), 使用其為起使物並依據實施例1(b)中所述的步驟可得4.1公克, 產率48.8%的1-苄基-3-(5'-甲氧羰基-2'-呋喃基)-6-氟吡啶。

mp: 108-109 ° C.

MS (%), m/z: 350 (M_+).

IR (KBr)_{max}: 1710 cm^{-1} (C=O).

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 200 MHz): 3.87 (3H, s, $-\text{CH}_3$), 5.73 (2H, s, $=\text{NCH}_2-$), 7.18-7.37 (7H, m, H-5, 3', 苯基), 7.45 (1H, d, $J=3.5$ Hz, H-4), 7.77 (1H, dd, $J=10.0, 1.5$ Hz, C7-H), 及 8.17 (1H, dd, $J=8.0, 6.3$ Hz, C4-H).

實施例3：

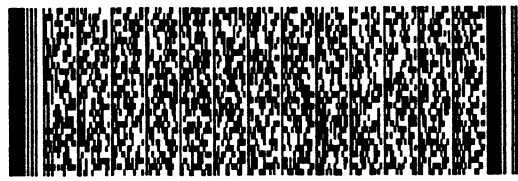
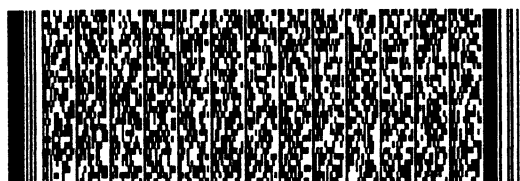
1-苄基-3-(5'-甲氧羰基-2'-呋喃基)-6-甲基吡啶的合成 (5-甲氧羰基-2-呋喃基)4'-甲苯基酮(5.85公克, 0.024毫莫爾) 是利用相似方法製備出的, 使用其為起使物可以製出3.7公克, 產率45.1%的1-苄基-3-(5'-甲氧羰基-2'-呋喃基)-6-甲基吡啶。

mp: 102-104 ° C.

MS (%), m/z: 346 (M^+)

IR (KBr)_{max}: 1720 cm^{-1} (C=O).

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): 2.46 (3H, s, $-\text{CH}_3$), 3.87 (3H, s,



五、發明說明 (13)

-OCH₂-), 5.71 (2H, s, =NCH₂-),
 7.14-7.36 (7H, m, H-5, 3'', 苯基), 7.45 (1H, d,
 J=3.4 Hz, H-4); 7.59 (1H, s, H-7); 及 8.10 (1H, d,
 J=8.0 Hz, H-4).

實施例4：

1-苄基-3-(5'-甲氧羰基-2'-呋喃基)-6-甲氧基吡啶的合成

(5-甲氧羰基-2-呋喃基)4'-甲氧基苯基酮 (6.24 公克, 0.024 莫爾) 是利用相似方法製備出的, 使用其為起始物可以製出 4.4 公克, 產率 50.2% 的 1-苄基-3-(5'-甲氧羰基-2'-呋喃基)-6-甲氧基吡啶。

mp: 108-109 ° C

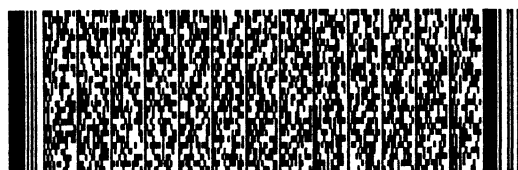
MS (%), m/z: 362 (M⁺).

IR (KBr)_{max}: 1710 cm⁻¹ (C=O).

¹H-NMR (DMSO-d₆, 200 MHz): 3.85 (3H, s, -OCH₃),
 3.88 (3H, s, -COOCH₃), 5.71 (2H, s, =NCH₂-), 6.95
 (1H, d, J=8.5 Hz, H-5), 7.16 (1H, d, J=3.5 Hz,
 H-3'), 7.24-7.36 (6H, m, H-7, 苯基), 7.40 (1H, d,
 J=3.5 Hz, H-4), 及 7.98 (1H, d, J=8.5 Hz, H-4).

實施例5：

1-苄基-3-(5'-甲氧羰基-2'-呋喃基)-5,6-亞甲二氧基吡啶的合成



五、發明說明 (14)

(5-甲氧羰基-2-呋喃基)(3',4'-亞甲二氧基苯基)酮 (6.24 公克, 0.024 莫爾) 是利用相似方法製備出的, 使用其為起始物可以製出 5.7 公克, 產率 63.8% 的 1-苄基-3-(5'-甲氧羰基-2'-呋喃基)-5,6-亞甲二氧基吡啶。

mp: 190-192 ° C

MS (%), m/z: 376 (M^+).

IR (KBr)_{max}: 1724 cm^{-1} (C=O).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200 MHz): 3.93 (3H, s, $-\text{OCH}_3$), 5.51 (2H, s, $=\text{NCH}_2-$), 5.98 (2H, s, $-\text{OCH}_2\text{O}-$), 6.62 (1H, s, H-7), 6.91 (1H, d, $J=3.8$ Hz, H-3'), 7.18-7.32 (6H, m, H-4', 苯基), 及 7.52 (1H, s, H-4).

實施例 6 :

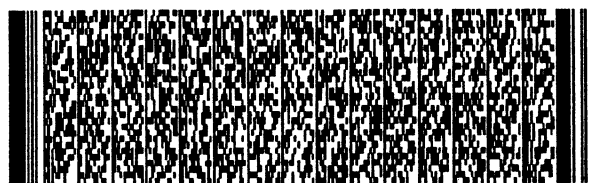
1-苄基-3-(5'-羧基-2'-呋喃基)吡啶的合成

將 1-苄基-3-(5'-甲氧羰基-2'-呋喃基)吡啶溶於甲醇 (8 毫升) 中以及氫氧化鈉溶液 (75 毫克溶於 3 毫升水中) 的混合物中並進行加熱迴流。待冷卻後, 於減壓下將溶劑移除。所得殘餘物溶於水 (1.5 毫升) 中, 接著用稀鹽酸溶液酸化前述水溶液以生成結晶。結晶收集後使用丙酮進行再結晶, 可以得到 73 毫克的 1-苄基-3-(5'-羧基-2'-呋喃基)吡啶, 產率為 71.7%。

mp: 202-203 ° C.

MS (%), m/z: 318 (M^+).

IR (KBr)_{max}: 3450 cm^{-1} ($-\text{OH}$) and 1700 cm^{-1} (C=O).



五、發明說明 (15)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 200 MHz): 5.76 (2H, s, $=\text{NCH}_2-$), 7.20 (1H, d, $J=3.5$ Hz, H-3'), 7.26-7.35 (6H, m, H-5, 苯基), 7.38 (1H, d, $J=3.5$ Hz, H-4'), 7.49 (1H, t, $J=8.2$ Hz, H-6), 7.80 (1H, dd, $J=8.2$, 1.5 Hz, H-7), 及 8.15 (1H, d, $J=8.1$, 1.5 Hz, H-4).

實施例7：

1-苄基-3-(5'-羧基-2'-呋喃基)-6-氟吡啶的合成

使用1-苄基-3-(5'-甲氧羰基-2'-呋喃基)-6-氟吡啶 (112 毫克, 0.32 毫莫爾) 為起始物, 依據實施例6中所述的步驟加以處理可以獲得70 毫克的1-苄基-3-(5'-羧基-2'-呋喃基)-6-氟吡啶, 產率65%。

mp: 252-253 ° C.

MS (%), m/z : 336 (M^+).

IR (KBr)_{max}: 3450 cm^{-1} ($-\text{OH}$) and 1690 cm^{-1} (C=O).

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 200 MHz): 5.72 (2H, s, $=\text{NCH}_2-$), 7.21 (1H, d, $J=3.5$ Hz, H-3), 7.23-7.33 (6H, m, H-5, 苯基), 7.39 (1H, d, $J=3.5$ Hz, H-4), 7.79 (1H, dd, $J=9.8$, 1.8 Hz, H-7), 及 8.17 (1H, dd, $J=8.5$, 5.3 Hz, H-4).

實施例8：

1-苄基-3-(5'-羧基-2'-呋喃基)-6-甲基吡啶的合成

使用1-苄基-3-(5'-甲氧羰基-2'-呋喃基)-6-甲基吡啶



五、發明說明 (16)

唑(112毫克, 0.32毫莫爾)為起使物, 依據實施例6中所述的步驟加以處理可以獲得95毫克的1-苳基-3-(5'-羧基-2'-呋喃基)-6-甲基吡唑, 產率89%。

mp: 201-202 °C

MS (%), m/z: 332 (M^+).

IR (KBr)_{max}: 3450 cm^{-1} (-OH), 1700 cm^{-1} (C=O).

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 200 MHz): 2.46 (3H, s, -CH₃), 5.70 (2H, s, =NCH₂-), 7.16 (1H, d, J=3.5 Hz, H-3'), 7.23-7.33 (6H, m, H-5, 苯基), 7.38 (1H, d, J=3.5 Hz, H-4), 7.61 (1H, d, J=1.4 Hz, H-7), 及 8.00 (1H, d, J=8.2 Hz, H-4).

實施例9:

1-苳基-3-(5'-羧基-2'-呋喃基)-6-甲氧基吡唑的合成

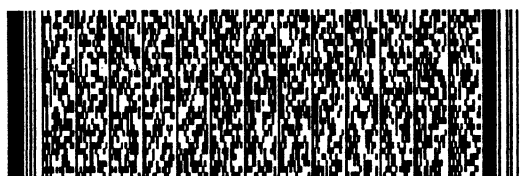
使用 1-苳基-3-(5'-甲氧羧基-2'-呋喃基)-6-甲氧基吡唑(116毫克, 0.32毫莫爾)為起使物, 依據實施例6中所述的步驟加以處理可以獲得88.1毫克的 1-苳基-3-(5'-羧基-2'-呋喃基)-6-甲氧基吡唑, 產率77.3%。

mp: 222-223 °C.

MS (%), m/z: 348 (M^+)

IR (KBr)_{max}: 3450 cm^{-1} (-OH) and 1710 cm^{-1} (C=O)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 200 MHz): 3.84 (3H, s, -OCH₃), 5.70 (2H, s, =NCH₂-), 6.95 (1H, dd, J=8.3, 1.8 Hz, H-3'), 7.12 (1H, d, J=3.4 Hz, H-3), 7.25-7.38 (7H,



五、發明說明 (17)

m, H-7, 4', 苯基), 及 7.98 (1H, d, $J=8.3$ Hz, H-4).

實施例10:

1-苄基-3-(5'-羧基-2'-呋喃基)-5,6-亞甲二氧基吡啶的合成

使用1-苄基-3-(5'-甲氧羰基-2'-呋喃基)-5,6-亞甲二氧基吡啶(120毫克, 0.32毫莫爾)為起使物, 依據實施例6中所述的步驟加以處理可以獲得88.1毫克的1-苄基-3-(5'-羧基-2'-呋喃基)-5,6-亞甲二氧基吡啶, 產率75.5%。

mp: 291-292 ° C.

MS (%), m/z: 362 (M^+)

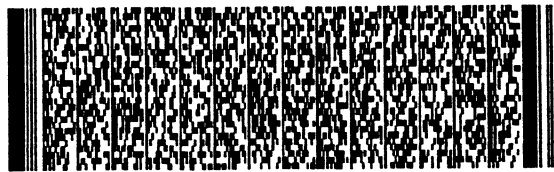
IR (KBr)_{max}: 3479 cm^{-1} (-OH) and 1720 cm^{-1} (C=O)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 200 MHz): 5.62 (2H, s, =NCH₂-), 6.11 (2H, s, -OCH₂O-), 7.09 (1H, d, $J=3.6$, H-3'), 7.20-7.36 (7H, m, H-7, 4', 苯基), 及 7.43 (1H, s, H-4).

實施例11:

1-苄基-3-(5'-羥甲基-2'-呋喃基)吡啶的合成

首先將無水氯化鈣(88.8毫克, 0.8毫莫爾)以及硼氫化鈉(60毫克, 1.6毫莫爾)溶於無水四氫呋喃(20毫升)中攪拌4小時以製備出硼氫化鈣。接著將88.0毫克1-苄基-3-(5'-甲氧羰基-2'-呋喃基)吡啶(0.27毫莫爾)溶於30毫升



五、發明說明 (18)

四氫呋喃所形成的溶液於 $30 \pm 2^\circ \text{C}$ 之下加入至硼氫化鈣溶液中，混合物經過加熱迴流6小時候加以冷卻，到入碎冰中淬息反應，於減壓下抽去四氫呋喃，經過濾後可得固體產物。使用二氯甲烷萃取該固體。萃取液濃縮至50毫升，接著加入石油醚即有固體沈澱物出現。沈澱物收集後使用管柱層析法(矽膠-苯)純化可以得到70毫克的1-苄基-3-(5'-羥甲基-2'-呋喃基)吡啶，產率為87%。

mp: $108-109^\circ \text{C}$.

MS (%), m/z : 304 (M^+).

IR (KBr)_{max}: 3350 cm^{-1} (-OH).

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 200 MHz): 4.51 (2H, d, $J=5.5 \text{ Hz}$, -CH₂O-), 5.31 (1H, t, $J=5.5 \text{ Hz}$, -OH), 5.70 (2H, s, =NCH₂-), 6.48 (1H, d, $J=3.4 \text{ Hz}$, H-4'), 6.97 (1H, d, $J=3.4 \text{ Hz}$, H-3'), 7.21-7.31 (6H, m, H-5, 苯基), 7.45 (1H, t, $J=8.2 \text{ Hz}$, H-6), 7.75 (1H, dd, $J=8.2, 1.8 \text{ Hz}$, H-7), 及 8.12 (1H, dd, $J=8.2, 1.0 \text{ Hz}$, C4-H).

實施例12：

1-苄基-3-(5'-羥甲基-2'-呋喃基)-6-氟吡啶的合成

使用1-苄基-3-(5'-甲氧羰基-2'-呋喃基)-6-氟吡啶 (93毫克, 0.27毫莫爾) 為起始物，依據實施例11中所述的步驟加以處理可以獲得75.0毫克的1-苄基-3-(5'-羥甲基-2'-呋喃基)-6-氟吡啶，產率88.0%。



五、發明說明 (19)

mp: 110-112 ° C.

MS (%), m/z; 322 (M^+).

IR (KBr)_{max}: 3450 cm^{-1} (-OH).

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 200 MHz): 4.49 (2H, br, $-\text{CH}_2\text{O}-$), 5.45 (1H, br, -OH), 5.88 (1H, s, $=\text{NCH}_2-$), 6.48 (1H, d, $J=3.2$ Hz, H-4'), 6.98 (1H, d, $J=3.2$ Hz, H-3'), 7.10-7.18 (1H, m, H-7), 7.24-7.36 (5H, m, 苯基-H), 7.70 (1H, dd, $J=10.0, 2.0$ Hz, C5-H), 及 8.15 (1H, dd, $J=8.5, 5.1$ Hz, H-4).

實施例13：

1-苄基-3-(5'-羥甲基-2'-呋喃基)-6-甲基吡啶的合成

使用1-苄基-3-(5'-甲氧羰基-2'-呋喃基)-6-甲基吡啶(92毫克, 0.27毫莫爾)為起使物, 依據實施例11中所述的步驟加以處理可以獲得74.0毫克的1-苄基-3-(5'-羥甲基-2'-呋喃基)-6-甲基吡啶, 產率88%。

mp: 112-114 ° C.

MS (%), m/z: 318 (M^+).

IR (KBr)_{max}: 3400 cm^{-1} (-OH).

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 200 MHz): 2.44 (3H, s, $-\text{CH}_3$), 4.50 (2H, d, $J=5.2$ Hz, $-\text{CH}_2\text{O}-$), 5.30 (1H, br, -OH), 5.64 (2H, s, $=\text{NCH}_2-$), 6.45 (1H, d, $J=3.3$ Hz, -4'), 6.07 (1H, d, $J=3.3$ Hz, H-3'), 7.08 (1H, dd, $J=8.3, 1.0$ Hz, H-5), 7.19-7.36 (5H, m, 苯基-H), 7.57 (1H,



五、發明說明 (20)

d, $J=1.0$ Hz, H-7), 及 7.98 (1H, dd, $J=8.3, 1.0$ Hz, H-4).

實施例14：

1-苄基-3-(5'-羥甲基-2'-呋喃基)-6-甲氧基吡啶的合成
使用1-苄基-3-(5'-甲氧羰基-2'-呋喃基)-6-甲氧基吡啶(96毫克, 0.27毫莫爾)為起始物, 依據實施例11中所述的步驟加以處理可以獲得80毫克的1-苄基-3-(5'-羥甲基-2'-呋喃基)-6-甲氧基吡啶, 產率90.0%。

mp: 109-110 °C

MS (%), m/z : 334 (M^+).

IR (KBr)_{max}: 3300-3400 cm^{-1} (-OH).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200 MHz): 1.90 (1H, br, -OH), 3.80 (3H, s, $-\text{CH}_3$), 4.74 (2H, d, $J=4.9$ Hz, $-\text{CH}_2\text{O}-$), 5.59 (2H, s, $=\text{NCH}_2-$), 6.47 (1H, d, $J=3.2$ Hz, H-4'), 6.59 (1H, d, $J=2.0$ Hz, H-7), 6.84 (1H, d, $J=3.2, 1.0$ Hz, H-3'), 6.88 (1H, dd, $J=8.5, 1.5$ Hz, H-5), 7.17-7.31 (5H, m, 苯基-H), 及 7.91 (1H, d, $J=8.5$ Hz, H-4).

實施例15：

1-苄基-3-(5'-羥甲基-2'-呋喃基)-5,6-亞甲二氧基吡啶的合成

使用1-苄基-3-(5'-甲氧羰基-2'-呋喃基)-5,6-亞甲



五、發明說明 (21)

二氧基吡啶(101毫克, 0.27毫莫爾)為起使物, 依據實施例11中所述的步驟加以處理可以獲得84.5毫克的1-苄基-3-(5'-羥甲基-2'-呋喃基)-5,6-亞甲二氧基吡啶, 產率90%。

mp: 122-123 ° C.

MS (%), m/z: 348 (M^+).

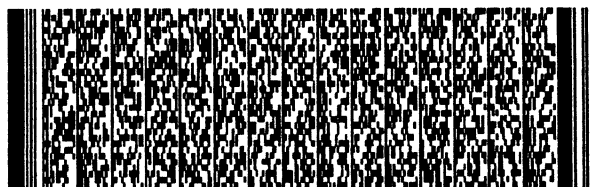
IR (KBr)_{max}: 3387 cm^{-1} (-OH).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 2.05 (1H, br, -OH), 4.71 (2H, s, -CH₂O-), 5.53 (2H, s, =NCH₂-), 5.99 (2H, s, -OCH₂O-), 6.43 (1H, d, J=3.3 Hz, H-4'), 6.61 (1H, s, H-7), 6.76 (1H, d, J=3.3 Hz, H-3'), 及 7.20-7.31 (6H, m, H-4, 苯基).

實施例16:

1-苄基-3-(5'-甲氧基甲基-2'-呋喃基)吡啶的合成

於 $-10 \pm 2^\circ \text{C}$ 之下, 在1-苄基-3-(5'-羥甲基-2'-呋喃基)吡啶(0.2公克, 0.66毫莫爾)溶於二氯甲烷(5毫升)的溶液中加入1.0 M的三氯化硼/二氯甲烷溶液(1.5毫升), 讓溶液於此溫度之下繼續攪拌4小時。接著加入甲醇(5毫升)並繼續攪拌1小時, 而後將反應液倒入冰水中淬息反應。混合液先利用二氯甲烷萃取, 接著利用水洗將有機層中和, 經過無水硫酸鎂乾燥後, 將溶劑蒸發移除, 經由管柱層析法(矽膠-苯)純化可以得到0.1公克的1-苄基-3-(5'-甲氧基甲基-2'-呋喃基)吡啶液體, 產率為50.0%。



五、發明說明 (22)

MS (%), m/z : 318 (M^+).

IR (KBr)_{max}: 1610 cm^{-1} (C-O).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200 MHz): 3.45 (3H, s, $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$), 4.56 (3H, s, $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$), 5.29 (2H, s, $=\text{NCH}_2-$), 6.52 (1H, d, $J=3.3$ Hz, H-4'), 6.91 (1H, d, $J=3.3$ Hz, H-3'), 7.18-7.36 (8H, m, H-5, 6, 7, 苯基), 及 8.12 (1H, dd, $J=8.1, 1.1$ Hz, H-4).

實施例17:

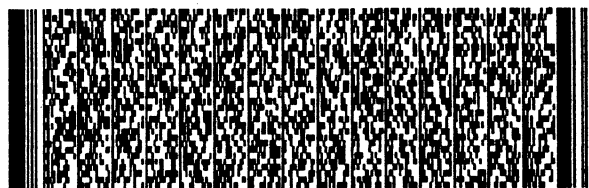
1-苄基-3-(5'-二甲胺基甲基-2'-呋喃基)-吡啶的合成

於 $-10 \pm 2^\circ \text{C}$ 之下，在1-苄基-3-(5'-羥甲基-2'-呋喃基)吡啶(1.0公克，3.3毫莫爾)溶於二氯甲烷(50毫升)的溶液中加入1.0 M的三氯化硼/二氯甲烷溶液(20毫升)，讓混合溶液於此溫度之下繼續反應40分鐘。接著加入二甲胺(30毫升)，將混和溶液加熱迴流4小時，接著再將反應液倒入冰水中淬息反應。使用二氯甲烷萃取該混合溶液。利用水洗將有機萃取層中和，經過無水硫酸鎂乾燥後，將溶劑蒸除可得殘餘物，經由管柱層析法(矽膠-苯)純化後可以得到0.16公克的1-苄基-3-(5'-二甲胺基甲基-2'-呋喃基)吡啶，產率為39.0%。

MS (%), m/z : 359 (M^+).

IR (KBr)_{max}: 1350 cm^{-1} (C-N).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200 MHz): 1.16 (6H, t, $J=7.1$ Hz, $-\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$), 2.63 (4H, q, $J=7.1$ Hz, $-\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$),



五、發明說明 (23)

3.86 (2H, s, $-\text{CH}_2\text{N}-$), 5.64 (2H, s, $=\text{NCH}_2-$), 6.37 (1H, d, $J=3.3$ Hz, H-4'), 6.87 (1H, d, $J=3.3$ Hz, H-3'), 7.10-7.40 (8H, m, H-5, 6, 7, 苯基), 及 8.10 (1H, d, $J=8.2$ Hz, H-4).

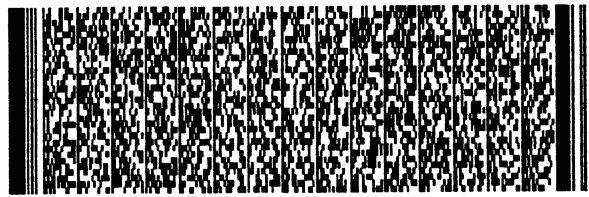
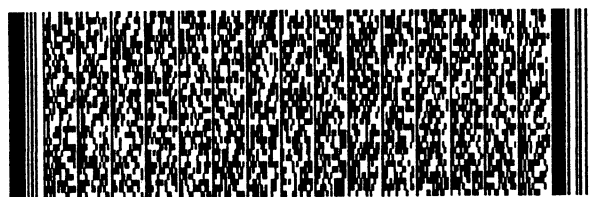
實施例18：

1-苄基-3-(4'-乙氧羰基苯基)吡啶的合成

(a) 在無水氯化鋁(85公克, 0.64莫爾)的乾燥甲苯(90毫升)溶液中, 於 $10 \pm 2^\circ\text{C}$ 之下逐滴加入氯化苯甲醯(50毫升, 0.43莫爾)。將該混合溶液溫熱至 $30 \pm 2^\circ\text{C}$ 後繼續攪拌反應12小時, 而後再加熱至 $100 \pm 5^\circ\text{C}$ 並攪拌2小時, 反應物經過冷卻後加入冰水(200毫升)中以結束反應。分出有機層後依序用水以及5%碳酸鈉溶液洗滌, 接著再用水洗滌至呈中性為止。有機層使用無水硫酸鎂並將溶液蒸發移除。殘餘物使用正-己烷進行再結晶可以得到62.1克的4-甲基二苯酮, 產率為73.5%。

mp: $55-57^\circ\text{C}$

(b) 於4-甲基二苯酮(25公克, 0.127莫爾)以及醋酸(130毫升)的混合物中依次加入三氧化鉻(35公克)、水(80毫升)以及濃硫酸(25毫升)。將反應混合物加熱至 $100 \pm 5^\circ\text{C}$ 並維持3小時, 倒入冰水(500毫升)以淬息反應後產生粗製的4-苯甲醯基苯甲酸固體, 將之溶於10%氫氧化鉀溶液後再過濾。濾液用稀鹽酸酸化至pH 2.0, 接著放置於冰



五、發明說明 (24)

浴中使產物沈澱。沈澱物收集後可得21.3克的4-苯甲醯基苯甲酸，產率為74.1%。

(c) 由4-苯甲醯基苯甲酸(20公克，88.4毫莫爾)、甲苯(5毫升)、對-甲苯磺酸(1公克)以及乙醇(20毫升)形成的混合物加熱迴流12小時，放冷後使用5%碳酸鈉溶液洗滌，接著再用水洗滌至呈中性為止。有機層使用無水硫酸鎂乾燥後再加以濃縮即可獲得22公克4-苯甲醯基苯甲酸乙酯，產率為90.5%。

(d) 由4-苯甲醯基苯甲酸乙酯(13.7公克，54毫莫爾)、苄肼(8公克，65毫莫爾)、乙醇(50毫升)以及乙酸(1毫升)形成的混合物加熱迴流12小時，接著再利用實施例1中所述的步驟加以處理即可產生粗產物，使用管柱層析法(矽膠-苯)純化可以得到4.8公克的1-苄基-3-(4'-乙氧羰基苯基)吡啶，產率為25.5%。

mp: 95-96 ° C.

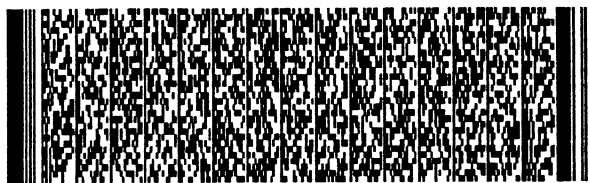
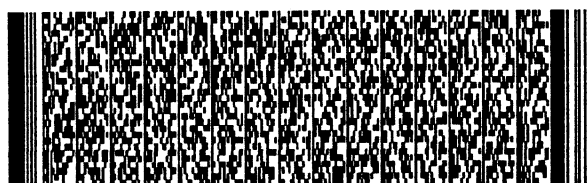
IR (KBr)_{max}: 1710, 1620 cm⁻¹ (C=O).

MS (%), m/z: 356 (M⁺).

¹H-NMR (CDCl₃, 200 MHz): 1.35 (3H, t, J=8.0 Hz, -CH₂CH₃), 4.35 (2H, q, J= 8.0 Hz, -CH₂CH₃), 5.78 (2H, s, =NCH₂-), 及 7.40-8.40 (13H, m, 芳香族質子)

實施例19：

1-苄基-3-(3'-乙氧羰基苯基)吡啶的合成



五、發明說明 (25)

3-甲基二苯酮依序使用實施例18中的(a)、(b)、(c)及(d)步驟加以處理可以依序獲得3-苯甲醯基苯甲酸(產率: 72%)、3-苯甲醯基苯甲酸乙酯(產率: 86.3%)以及產率25.5%的1-苄基-3-(3'-乙氧羰基苯基)吡啶。

mp: 85-86 ° C.

MS (%), m/z: 356 (M^+).

IR (KBr)_{max}: 1720, 1610 cm^{-1} (C=O).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200 MHz): 1.43 (3H, t, $J=7.0$ Hz, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$), 4.44 (2H, q, $J=7.0$ Hz, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$), 5.68 (2H, s, $=\text{NCH}_2-$), 及 7.20-8.20 (13H, m, 芳香族質子)

實施例20:

1-苄基-3-(4'-羧基苯基)吡啶的合成

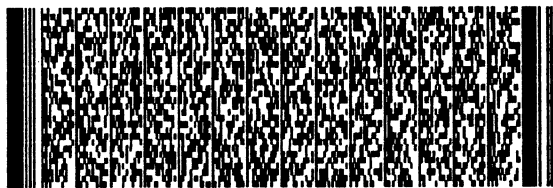
於1-苄基-3-(4'-乙氧羰基苯基)吡啶溶於10毫升甲醇所成的溶液中加入氫氧化鈉溶液(0.56公克溶於20毫升水中)。經過加熱迴流6小時後,將甲醇蒸發移除。所得殘餘物使用稀鹽酸酸化。於冰浴中冷卻後,即有固體沈澱出來,經收集後可以得到0.87公克的1-苄基-3-(4'-羧基苯基)吡啶,產率為94.5%。

mp: 205-207 ° C.

MS (%), m/z: 328 (M^+).

IR (KBr)_{max}: 3500-3300 cm^{-1} (OH) 及 1700 cm^{-1} (C=O).

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, 200 MHz): 5.77 (2H, s, $=\text{NCH}_2-$), 7.



五、發明說明 (26)

20-8.20 (13H, m, 芳香族質子), 及 13.0 (1H, br, -OH).

實施例21:

1-苄基-3-(3'-羥羰基苯基)吡啶的合成

1-苄基-3-(3'-乙氧羰基苯基)吡啶 (0.49 公克, 0.11 毫莫爾) 依據實施例20中所述的步驟加以處理可以獲得 0.83 公克的1-苄基-3-(3'-羥羰基苯基)吡啶, 產率90.2%。

mp: 190-192 ° C.

MS (%), m/z: 328 (M^+).

IR (KBr)_{max}: 3500-3300 cm^{-1} (-OH) 及 1700 cm^{-1} (C=O).

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 200 MHz): 5.76 (2H, s, =NCH₂-), 及 7.20-8.20 (13H, m, 芳香族質子).

實施例22:

1-苄基-3-(4'-羥甲基苯基)吡啶的合成

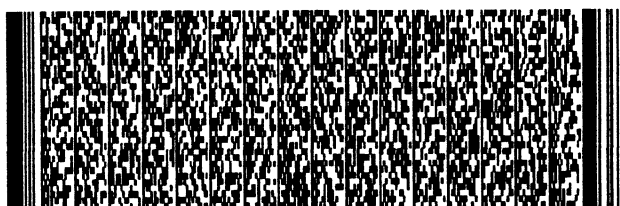
1-苄基-3-(4'-乙氧羰基苯基)吡啶 (0.4 公克, 1.2 毫莫爾) 依據實施例12中所述的步驟加以處理可以獲得 0.24 公克的1-苄基-3-(4'-羥甲基苯基)吡啶, 產率67.2%。

mp: 110-112 ° C.

MS (%), m/z: 314 (M^+).

IR (KBr)_{max}: 3300-2500 cm^{-1} (OH).

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 200 MHz): 4.58 (2H, d, J=5.8 Hz,



五、發明說明 (27)

-CH₂O-), 5.31 (1H, t, J=5.2 Hz, -OH), 5.73 (2H, s, =NCH₂-), 及 7.20-8.20 (13H, m, 芳香族質子).

實施例23：

1-苄基-3-(3'-羥甲基苯基)吡啶的合成

1-苄基-3-(3'-乙氧羰基苯基)吡啶(0.4公克, 1.2毫莫爾)依據實施例12中所述的步驟加以處理可以獲得0.22公克的1-苄基-3-(3'-羥甲基苯基)吡啶, 產率64.1%。

mp: 98-99 ° C.

MS (%), m/z: 314 (M⁺).

IR (KBr)_{max}: 3300-2500 cm⁻¹ (OH).

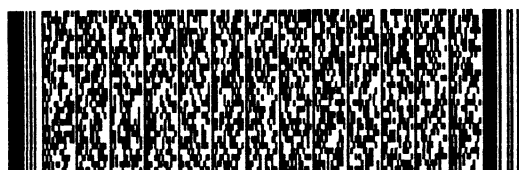
¹H-NMR (DMSO-d₆, 200 MHz): 4.78 (2H, s, -CH₂O-), 5.65 (2H, s, =NCH₂-), 及 7.20-8.20 (13H, m, 芳香族質子).

實施例24：

1-苄基-3-(5'-甲氧羰基-2'-呋喃基)噻吩基[3,2-c]吡啶的合成

(a) (5-甲氧羰基-2-呋喃基)2'-噻吩基酮的合成

使用2-噻吩羧基氯(30.5公克, 0.21莫爾)、2-呋喃酸甲酯(24公克, 0.19莫爾)以及無水三氯化鐵(0.42公克, 2.6毫莫爾)依據實施例1中所述的步驟加以反應可以獲得28.7公克的(5-甲氧羰基-2-呋喃基)2'-噻吩基酮, 產率63.8%。



五、發明說明 (28)

mp: 103-106 ° C.

MS (%), m/z: 236 (M^+).

IR (KBr)_{max}: 1720, 1620 cm^{-1} (C=O).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200 MHz): 3.98 (3H, s, $-\text{CH}_3$), 7.22-7.31 (2H, m, H-3, 4), 7.41 (1H, d, $J=3.5$ Hz, H-4'), 7.76 (1H, d, $J=3.5$ Hz, H-3'), 及 8.36 (1H, d, $J=4.5$ Hz, H-5).

(b) 1-苄基-3-(5'-甲氧羰基-2'-呋喃基)噻吩基
[3,2-c]吡啶的合成

使用(5-甲氧羰基-2-呋喃基)2'-噻吩基酮(5.7公克, 0.024莫爾)為起始物, 依據實施例1中所述的相同步驟加以處理可以獲得1.2公克的1-苄基-3-(5'-甲氧羰基-2'-呋喃基)噻吩基[3,2-c]吡啶, 產率14.8%。

mp: 142-143 ° C.

MS (%), m/z: 338 (M^+).

IR (KBr)_{max}: 1720 cm^{-1} (C=O).

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, 200 MHz): 3.85 (3H, s, $-\text{CH}_3$), 5.62 (2H, s, $=\text{NCH}_2-$), 6.92 (1H, d, $J=3.5$ Hz, H-3'), 7.24 (1H, d, $J=4.8$ Hz, H-6), 7.26-7.35 (5H, m, 苯基-H), 7.43 (1H, d, $J=3.5$ Hz, H-4'), 及 7.77 (1H, dd, $J=4.8, 1.5$ Hz, H-5).

實施例25:



五、發明說明 (29)

1-苄基-3-(5'-羥羰基-2'-呋喃基)噻吩基[3,2-c]吡啶的合成

1-苄基-3-(5'-甲氧羰基-2'-呋喃基)噻吩基[3,2-c]吡啶(108毫克, 0.32毫莫爾)依據實施例6中所述的步驟加以處理可以獲得83.3公克的1-苄基-3-(5'-羥羰基-2'-呋喃基)噻吩基[3,2-c]吡啶, 產率80.3%。

mp: 221-224 ° C.

MS (%), m/z: 324 (M^+).

IR (KBr)_{max}: 3500 cm^{-1} (-OH), 1720 cm^{-1} (C=O).

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 200 MHz): 5.62 (2H, s, =NCH₂-), 6.90 (1H, d, J=3.5 Hz, H-3'), 7.26 (1H, d, J=4.8 Hz, H-6), 7.25-7.35 (6H, m, H-4', 苯基), 及 7.78 (1H, d, J=4.8 Hz, C5-H).

實施例26:

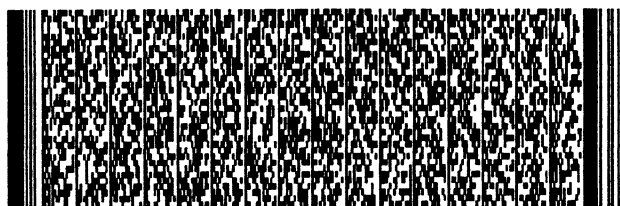
1-苄基-3-(5'-羥甲基-2'-呋喃基)噻吩基[3,2-c]吡啶的合成

1-苄基-3-(5'-甲氧羰基-2'-呋喃基)噻吩基[3,2-c]吡啶(90毫克, 0.27毫莫爾)依據實施例11中所述的步驟加以處理可以獲得63.4公克的1-苄基-3-(5'-羥甲基-2'-呋喃基)噻吩基[3,2-c]吡啶, 產率69.3%。

mp: 103-104 ° C.

MS (%), m/z: 310 (M^+).

IR (KBr)_{max}: 3360 cm^{-1} (-OH).



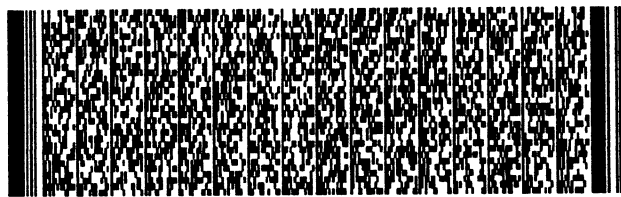
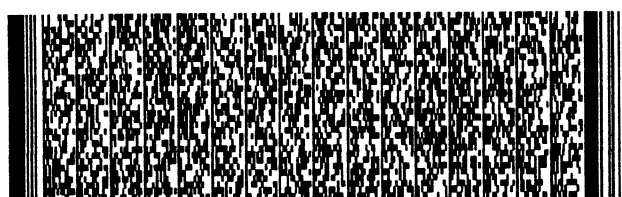
五、發明說明 (30)

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, 200 MHz): 4.46 (2H, d, $J=5.3$ Hz, $-\text{CH}_2\text{O}-$), 5.27 (1H, t, $J=5.3$ Hz, $-\text{OH}$), 5.55 (2H, s, $=\text{NCH}_2-$), 6.43 (1H, d, $J=3.2$ Hz, H-4'), 6.64 (1H, d, $J=3.2$ Hz, H-3'), 7.20 (1H, d, $J=4.8$ Hz, H-6), 7.27-7.35 (5H, m, 苯基-H), 及 7.72 (1H, d, $J=4.8$ Hz, H-5).

實施例27：

具備抑制PARs誘發血小板凝集能力之化合物的篩選

稠和吡唑化合物的生體外抑制活性係利用下面的方法進行初步評估：懸浮於Tyrode溶液的血小板是依據吳等人於 Br. J. Pharm., 1995, 116: 1973-1978 中所述的方法加以製備。該Tyrode溶液的組成如下(mM)：氯化鈉(136.8)、氯化鉀KCl (2.8)、碳酸氫鈉(11.9)、氯化鎂(1.1)、磷酸二氫鈉(0.33)、氯化鈣 (1.0) 以及葡萄糖(11.2)。血小板懸浮液中的血小板數目在Coulter Counter(Model ZM)的協助之下調整至每毫升 4.5×10^8 個血小板。每一個欲測試的化合物先加入至一定量的血小板懸浮液中，接著在37°C下於攪拌(每分鐘1200轉)的環境中培養3分鐘，然後再加入凝血酶以活化PARs。血小板的凝集係利用透光式血液凝集儀測量試液混濁度而求出。於加入凝血酶後5分鐘時測定血小板的凝集程度。利用Teng等人於Biochem. Biophys. Acta., 1987, 924: 375-382中所描述的方法計算凝集程度百分比。



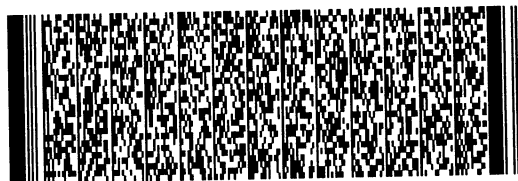
五、發明說明 (31)

實施例1-26中製備出的化合物經測試後皆顯示出在不同濃度之下具備抑制血小板凝集活性。舉例而言，1-苄基-3-(5'-二乙胺基甲基)呋喃基-吡啶出人意料地顯示出比其他一些化合物(例如：1-苄基-3-(5'-羥甲基-2'-呋喃基)-吡啶)還要好的活性。更進一步地，1-苄基-3-(3'-乙氧羰基苯基)吡啶出人意料地顯示出比一些其他化合物(例如：

1-苄基-3-(4'-羥甲基苯基)吡啶)還高出十倍的活性。另一個出人意料的结果是這些化合物對於其他非經由PARs的血小板活化因子並無影響。

其他具體實施例

熟悉此等技藝的人可以從以上的說明輕易地斷定出本發明的必要特色，並且在不至於偏離本發明的精神及範疇之下對本發明做出適當的變更及修飾以使其符合特定的用途及狀況。因此，其他具體實施例亦包含於本專利的申請範圍中。



圖式簡單說明

四、中文發明摘要 (發明之名稱：蛋白酶活化型受體誘發之細胞活化作用的相關疾病的治療用醫藥組成物)

本發明係有關於一種含稠和吡唑化合物之醫藥組成物，用來治療由蛋白酶所活化的受體(PARs)誘發之細胞活化作用所引起的疾病，以及這些稠和吡唑化合物，該化合物具備一個吡唑核心、一個利用烯類鍵結至吡唑核心 1-N 位置上的芳基、一個稠和至吡唑核心 4-C 及 5-C 位置的第二個芳基以及直接鍵結至吡唑核心 3-C 位置的第三個芳基。

英文發明摘要 (發明之名稱：)



五、發明說明(1)

發明領域

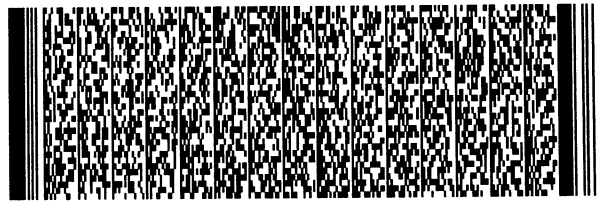
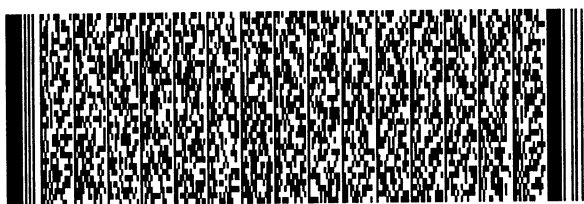
本發明係有關於一種含稠和吡唑化合物之醫藥組成物，用來治療由蛋白酶所活化的受體(protase-activating receptors PARs)誘發之細胞活化作用所引起的疾病，以及這些稠和吡唑化合物。

發明背景

凝血酶是一種具有凝血作用的蛋白酶，能活化由G蛋白結合性蛋白酶所活化的受體(PARs)，此活化受體會轉而誘發細胞活化作用，例如血小板凝集以及血管平滑肌細胞增生，參見Coughlin, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1999, 96:11023-11027。活化之血小板的凝集是許多疾病的病原，例如動脈硬化、心肌梗塞、不穩定心絞痛以及血栓生成等，因此有必要發明一種能夠特定性地抑制PARs活化的藥物，例如能夠抑制凝血酶的藥物以治療這些疾病。

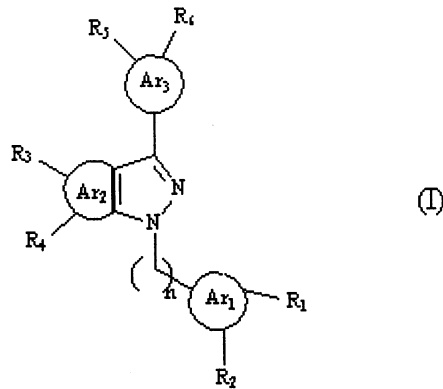
發明概要

本發明係有關於PAR誘發性血小板凝集之相關疾病的治療用醫藥組成物。其包含了一種化合物，該化合物具備一個吡唑核心以及三個芳基：(1)第一個芳基係利用烯類連結物鍵結至吡唑核心的1-N位置上，(2)第二個芳基係稠和至吡唑核心的4-C及5-C位置上以及(3)第三個芳基係直接鍵結至吡唑核心的3-C位置。這三個芳基中的每一個可以個別獨立地為苯基、噻吩基、呋喃基或者吡咯基；在這些芳基上可以選擇性地具備單取代基團或多取代基團，這些基團為鹵基(例如： $-Cl$)、烷基(例如： $-C_5H_{11}$)、羧基、



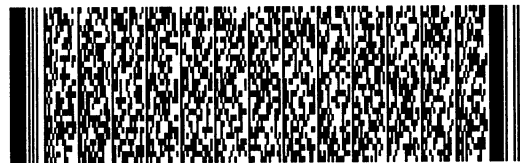
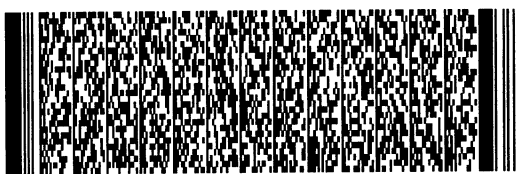
六、申請專利範圍

1. 一種用於治療與蛋白酶活化型受體所誘發之細胞活化有關的疾病之醫藥組成物，包含一種化合物，其具備下列結構式：



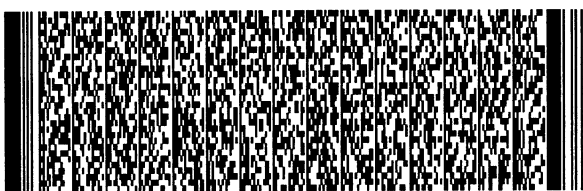
其中的 Ar_1 為苯基， Ar_2 為苯基， Ar_3 為呋喃基或苯基；
 每一個 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 及 R_6 可以個別獨立地為氫、-鹵素、-OR、-OH、-SR、-SH、-R、-C(=O)OH、-C(=O)OR、-C(=O)SH、-C(=O)SR、-C(=O)NRR'、-ROH、-ROR'、-RSR'、-RSH、-NRR'、-NHR、-NH₂、-RNR'R''、-RNH₂、-RNHR'或-RSR'，或者 R_1 及 R_2 一同、 R_3 及 R_4 一同或 R_5 及 R_6 一同為-ORO-；其中的R、R'以及R''可以個別獨立地為C₁₋₄的烷基；以及n為0或1；以及藥理上可接受的載體。

2. 申請專利範圍第1項中之組成物，其中的 Ar_3 為呋喃基，
 每一個 R_5 及 R_6 個別獨立地為氫、-鹵素、-R、-C(=O)OH、-C(=O)OR、-C(=O)SH、-C(=O)SR、-C(=O)NRR'、-ROH、-ROR'、-RSH、-NRR'、-NHR、-NH₂、-RNR'R''、-RNH₂、-RNHR'、-RNH₂或-RSR'；或者 R_5 及 R_6 一同為-ORO-。



六、申請專利範圍

3. 如申請專利範圍第1項之組成物，其中的 Ar_3 為苯基，每一個 R_5 及 R_6 個別獨立地為氫、-鹵素、-R、-C(=O)OH、-C(=O)OR、-C(=O)SH、-C(=O)SR、-C(=O)NRR'、-ROH、-ROR'、-RSH、-NRR'、-NHR、-NH₂、-RNR' R''、-RNHR'、-RNH₂或-RSR'；或者 R_5 及 R_6 一同為-ORO-。
4. 如申請專利範圍第3項之組成物，其中的 Ar_3 為苯基， R_5 為H， R_6 位在4'-C位置。
5. 如申請專利範圍第3項之組成物，其中的 Ar_3 為苯基， R_5 位在3'-C位置， R_6 位在5'-C位置。
6. 如申請專利範圍第4項之組成物，其中的 R_6 為H、-C(=O)OH、-C(=O)OR、-C(=O)SH、-C(=O)SR或-C(=O)NRR'以及 R_5 為H。
7. 如申請專利範圍第6項之組成物，其中的 R_6 為-C(=O)OR。
8. 如申請專利範圍第7項之組成物，其中的 R_6 為-C(=O)OEt。
9. 如申請專利範圍第8項之組成物，其中的 Ar_2 為苯基，每一個 R_3 及 R_4 個別獨立地為氫、-鹵素、-R、-C(=O)OH、-C(=O)OR、-C(=O)SH、-C(=O)SR、-C(=O)NRR'、-ROH、-ROR'、-RSH、-NRR'、-NHR、-NH₂、-RNR' R''、-RNHR'、-RNH₂或-RSR'；或者 R_3 及 R_4 一同為-ORO-。
10. 如申請專利範圍第9項之組成物，其中的 Ar_1 為苯基，每一個 R_1 及 R_2 個別獨立地為氫、-鹵素、-R、-C(=O)OH、-C(=O)OR、-C(=O)SH、-C(=O)SR、-C(=O)NRR'、-ROH、-R



六、申請專利範圍

OR'、-RSH、-NRR'、-NHR、-RNR' R"、-RNHR'、或-RSR'
；或者R₁及R₂一同為-ORO-。

11.如申請專利範圍第10項之組成物，其中的R₁及R₂皆為H。

12.如申請專利範圍第11項之組成物，其中的R₃位在5-C位置以及R₄位在6-C位置。

13.如申請專利範圍第12項之組成物，其中的R₃及R₄皆為H。

14.如申請專利範圍第2項之組成物，其中的R₅為H以及R₆位在5'-C位置。

15.如申請專利範圍第14項之組成物，其中的R₆為-R、-ROH、-ROR'、-RSH、-NH₂、-NRR'、-NHR、-RNR' R"、-RNHR'、-RNH₂或-RSR'。

16.如申請專利範圍第15項之組成物，其中的Ar₁為苯基，每一個R₁及R₂個別獨立地為氫、-鹵素、-R、-ROH、-ROR'、-NH₂、-NRR'、-RSR'、-OR、-OH、-SR或-SH。

17.如申請專利範圍第15項之組成物，其中的Ar₂為苯基，R₃位在5-C位置以及R₄位在6-C位置。

18.如申請專利範圍第17項之組成物，其中的Ar₁為苯基，每一個R₁及R₂個別獨立地為氫、-鹵素、-R、-ROH、-ROR'、-NH₂、-NRR'、-RSR'、-OR、-OH、-SR或-SH。

19.如申請專利範圍第18項之組成物，其中的R₁及R₂皆為H。

20.如申請專利範圍第19項之組成物，其中的R₆為-CH₂OH



六、申請專利範圍

。

21.如申請專利範圍第20項之組成物，其中的 R_3 為H。

22.如申請專利範圍第21項之組成物，其中的 R_4 為 $-\text{CH}_3$ 。

23.如申請專利範圍第21項之組成物，其中的 R_4 為 $-\text{OCH}_3$ 。

24.如申請專利範圍第19項之組成物，其中的 R_6 為 $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 。

25.如申請專利範圍第24項之組成物，其中的 R_3 及 R_4 皆為H。

26.如申請專利範圍第19項之組成物，其中的 R_6 為 $-\text{CH}_2\text{NEt}_2$ 。

27.如申請專利範圍第26項之組成物，其中的 R_3 及 R_4 皆為H。

