

本 年 月 日
光 88. 3. 23

公 告 本

申請日期	86. 2. 14
案 號	86101717
類 別	C07C 217/32, C07D 207/26, A61K 31/085, 31/40

393452

A4
C4

393452

393452

(以上各欄由本局填註)

發 明 專 利 說 明 書

一、發明 新型名稱	中 文	含脂環基之二芳基烷衍生物，其製備及治療與預防上之用途 (88年3月23日修正)
	英 文	DIARYL ALKANE DERIVATIVES CONTAINING AN ALICYCLIC GROUP, THEIR PREPARATION AND THEIR THERAPEUTIC AND PROPHYLACTIC USES
二、發明人 創作	姓 名	1. 藤本光一 2. 田中直樹 3. 淺井史敏 (浅井史敏) 4. 小川武利 5. 古賀貞一郎 6. 谷本達夫 7. 辻田代史雄 8. 小池博之
	國 籍	1-8 皆屬日本
	住、居所	1. 東京都品川區廣町1-2-58 三共株式會社內 2-8 同上
三、申請人	姓 名 (名稱)	三共股份有限公司 (三共株式會社)
	國 籍	日本
	住、居所 (事務所)	東京都中央區日本橋本町3丁目5番1號
	代 表 人 姓 名	河村喜典

裝

訂

線

本 年 月 日
光 88. 3. 23

公 告 本

申請日期	86. 2. 14
案 號	86101717
類 別	C07C 217/32, C07D 207/26, A61K 31/085, 31/40

393452

A4
C4

393452

393452

(以上各欄由本局填註)

發 明 專 利 說 明 書

一、發明 新型名稱	中 文	含脂環基之二芳基烷衍生物，其製備及治療與預防上之用途 (88年3月23日修正)
	英 文	DIARYL ALKANE DERIVATIVES CONTAINING AN ALICYCLIC GROUP, THEIR PREPARATION AND THEIR THERAPEUTIC AND PROPHYLACTIC USES
二、發明人 創作	姓 名	1. 藤本光一 2. 田中直樹 3. 淺井史敏 (浅井史敏) 4. 小川武利 5. 古賀貞一郎 6. 谷本達夫 7. 辻田代史雄 8. 小池博之
	國 籍	1-8 皆屬日本
	住、居所	1. 東京都品川區廣町1-2-58 三共株式會社內 2-8 同上
三、申請人	姓 名 (名稱)	三共股份有限公司 (三共株式會社)
	國 籍	日本
	住、居所 (事務所)	東京都中央區日本橋本町3丁目5番1號
	代 表 人 姓 名	河村喜典

裝

訂

線

(由本局填寫)

承辦人代碼：
大 類：
I P C 分類：

A6

B6

本案已向：

日本 國(地區) 申請專利，申請日期： 案號： ，☒有 ☐無主張優先權

1996年2月15日特願平8-28041 (主張優先權)

有關微生物已寄存於：

，寄存日期：

，寄存號碼：

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

裝

訂

線

五、發明說明()

發明背景

本發明為有關含脂環基之一系列新穎二芳基烷衍生物。這些化合物為5-羥基色胺2受體拮抗劑而有抑制角鯊烯合成酶之活性。本發明亦提供用這些化合物之方法及組成物，及其製法。

5-羥基色胺(典型之自體有效物質autacoid)亦知為一種神經傳導劑，在體內經種種型受體扮演種種生理角色。已知5-羥基色胺有若干受體亞型。其中5-羥基色胺2受體分布於血管內皮細胞及血小板，而與血管收縮及血小板凝集密切相關[S.J. Peroutka等Fed. Proc., 42, 213 (1983)]。作用於5-羥基色胺2受體之5-羥基色胺拮抗劑可用以防止血管收縮及抑制血小板凝集。已知Ketanserin有5-羥基色胺2受體拮抗作用[J.I.S. Robertson, Curr. Opinion Cardiol., 3, 702 (1988)]，但因原當作腎上腺素 α 1-拮抗劑開發，故由於其強力降壓作用而其有用性受限制。二芳基烷衍生物最近被當作有5-羥基色胺2-受體拮抗作用之血小板凝集抑制劑[J. Med. Chem., 35, 189 (1992); 同誌33, 1818 (1990); EP 600 717]。但從無記載此二種化合物有抑制角鯊烯合成酶之能力。

高脂血症為如動脈硬化等絕血性心臟病之三大危險因子之一。這種心臟病可降低血中膽固醇過高來防止。因角鯊烯合成酶在膽固醇合成系中HMG-CoA還原酶之作用部位下之若干部位作用，故此酶不影響異戊間二烯衍生物之合成途徑。故膽固醇之生物合成可由遮斷角鯊烯合成

五、發明說明()

發明背景

本發明為有關含脂環基之一系列新穎二芳基烷衍生物。這些化合物為5-羥基色胺2受體拮抗劑而有抑制角鯊烯合成酶之活性。本發明亦提供用這些化合物之方法及組成物，及其製法。

5-羥基色胺（典型之自體有效物質autacoid）亦知為一種神經傳導劑，在體內經種種型受體扮演種種生理角色。已知5-羥基色胺有若干受體亞型。其中5-羥基色胺2受體分布於血管內皮細胞及血小板，而與血管收縮及血小板凝集密切相關[S.J. Peroutka等Fed. Proc., 42, 213 (1983)]。作用於5-羥基色胺2受體之5-羥基色胺拮抗劑可用以防止血管收縮及抑制血小板凝集。已知Ketanserin有5-羥基色胺2受體拮抗作用[J.I.S. Robertson, Curr. Opinion Cardiol., 3, 702 (1988)]，但因原當作腎上腺素 α 1-拮抗劑開發，故由於其強力降壓作用而其有用性受限制。二芳基烷衍生物最近被當作有5-羥基色胺2-受體拮抗作用之血小板凝集抑制劑[J. Med. Chem., 35, 189 (1992); 同誌33, 1818 (1990); EP 600 717]。但從無記載此二種化合物有抑制角鯊烯合成酶之能力。

高脂血症為如動脈硬化等絕血性心臟病之三大危險因子之一。這種心臟病可降低血中膽固醇過高來防止。因角鯊烯合成酶在膽固醇合成系中HMG-CoA還原酶之作用部位下之若干部位作用，故此酶不影響異戊間二烯衍生物之合成途徑。故膽固醇之生物合成可由遮斷角鯊烯合成

五、發明說明(>)

酶來抑制而毫不抑制泛醌，多萜醇(dolichol)及其他重要代謝化合物之生合成[Nature, 343, 425 (1990)]。此表示角鯊烯合成酶抑制劑作為高血脂症之防治藥極為有用。目前之角鯊烯合成酶抑制劑為類異戊間二烯(麟甲基)磷酸酯，含二噁雙環辛烷環為基本結構之 zaragozic acids等(USP 4,871,721; USP 5,102,907)。

兼備5-羥色胺2-受體拮抗作用及角鯊烯合成酶抑制作用之化合物不僅由於其抗高脂血作用而防止及抑制動脈硬化之進展(由角鯊烯抑制作用之結果)，亦由於其5-羥色胺2受體拮抗作用而能抑制動脈硬化損傷時之血栓形成，可以抑制血管收縮來改善血液動態。故此型化合物可用以防治這些疾病。

本發明之要旨

我們現在發現一系列宜為脂環胺之新穎脂環衍生物及其藥理容許鹽，此可用於防治心臟血管疾病(包括血栓症，動脈硬化症或高脂血症，尤其血栓症)，具有強力5-羥色胺2受體拮抗作用及角鯊烯合成酶抑制作用，在活體內有延長之5-羥色胺2受體拮抗作用。

本發明化合物為下式(I)化合物及其製藥容許鹽及其酯：

五、發明說明(>)

酶來抑制而毫不抑制泛醌，多萜醇(dolichol)及其他重要代謝化合物之生合成[Nature, 343, 425 (1990)]。此表示角鯊烯合成酶抑制劑作為高血脂症之防治藥極為有用。目前之角鯊烯合成酶抑制劑為類異戊間二烯(麟甲基)磷酸酯，含二噁雙環辛烷環為基本結構之 zaragozic acids等(USP 4,871,721; USP 5,102,907)。

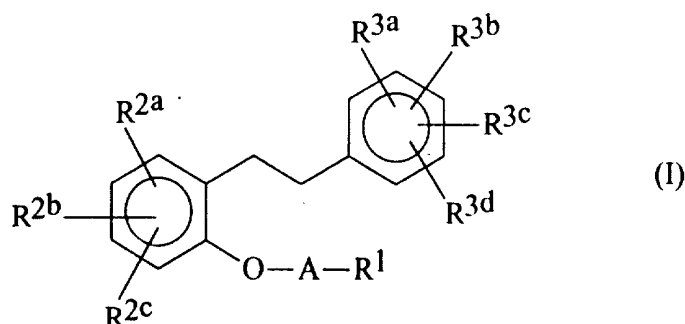
兼備5-羥色胺2-受體拮抗作用及角鯊烯合成酶抑制作用之化合物不僅由於其抗高脂血作用而防止及抑制動脈硬化之進展(由角鯊烯抑制作用之結果)，亦由於其5-羥色胺2受體拮抗作用而能抑制動脈硬化損傷時之血栓形成，可以抑制血管收縮來改善血液動態。故此型化合物可用以防治這些疾病。

本發明之要旨

我們現在發現一系列宜為脂環胺之新穎脂環衍生物及其藥理容許鹽，此可用於防治心臟血管疾病(包括血栓症，動脈硬化症或高脂血症，尤其血栓症)，具有強力5-羥色胺2受體拮抗作用及角鯊烯合成酶抑制作用，在活體內有延長之5-羥色胺2受體拮抗作用。

本發明化合物為下式(I)化合物及其製藥容許鹽及其酯：

五、發明說明()



式中

R^1 為飽和雜環基其環碳原子連結至 A 所示之鍵或基，該飽和雜環基含 3 至 6 個環原子，其中 1 或 2 個係選自 N，O，及 S 之雜原子，且一以上碳原子已取代以一以上選自下述取代基 α ，或於氮原子上為未取代或已取代以一以上選自下述取代基 β ；

R^{2a} ， R^{2b} 及 R^{2c} 為相同或不同且各為氫，甲基，乙基，甲氧基，乙氧基，氟，氯，溴，碘，氰基或硝基， R^{2a} ， R^{2b} 及 R^{2c} 中至少一個為非氫之基或原子；

R^{3a} ， R^{3b} ， R^{3c} 及 R^{3d} 為相同或不同且各為氫， $C_1 - 6$ 烷基， $C_1 - 6$ 鹵烷基， $C_2 - 6$ 烯基， $C_2 - 6$ 炔基，經基， $C_1 - 6$ 烷氧基， $C_1 - 6$ 鹵烷氧基， $C_2 - 6$ 烷氧羰氧基， $C_1 - 6$ 烷醯氧基，胺甲醯氧基，烷胺甲醯氧基（其中烷基為 $C_1 - 6$ ），二烷胺甲醯氧基（其中烷基為 $C_1 - 6$ ），鹵素，氰基，硝基，或下述之芳基；

A 為單鍵或 $C_1 - 6$ 伸烷基；

該取代基 α 係選自經基，烷氧羰氧基（其中烷氧基為 $C_1 - 20$ ）， $C_1 - 20$ 烷醯氧基， $C_2 - 7$ 烷醯氧基且已

五、發明說明(4)

取代以羧基，胺甲酯氧基， $C_1 - 6$ 烷胺甲酯氧基，及二烷胺甲酯氧基（其中烷基為 $C_1 - 10$ ）；

該取代基 β 係選自 $C_1 - 6$ 烷基， $C_1 - 6$ 烷基且取代以一以上如下述之芳基，如下述之芳基，及 $C_2 - 20$ 烷氧羰基；

該芳基為含 6 至 10 個環碳原子之碳環基，且為未取代或取代以一以上選自如下取代基 γ ：

該取代基 γ 係選自 $C_1 - 6$ 烷基， $C_1 - 6$ 烷氧基，及鹵素。

本發明亦提供防治心臟血管疾病之組成物，內含 5-羥色胺 2 受體拮抗劑，此亦有角鯊烯合成酶抑制活性，係選自上述化合物 (I) 及其製藥容許鹽為活性化合物。

本發明又提供防治哺乳類心臟血管疾病之方法，乃對可包括人之該哺乳類投予有效量具有 5-羥色胺 2 受體拮抗及角鯊烯合成酶抑制活性之化合物，係選自前述化合物 (I) 及其製藥容許鹽。

本發明亦提供製法以製備式 (I) 化合物及其鹽，其詳述如下。

發明之詳細說明

本發明化合物中， R^1 為飽和雜環基且其由環碳原子連結至 A 所示之鏈結或基。此飽和雜環基含 3 至 6 個環原子，其中 1 或 2 個係選自 N，O，及 S 之雜原子。由 R^1 所示之基宜含一個 N 雜原子於環中，及 0 或 1 個選自 N，O，及 S 之雜原子，其餘環原子為碳原子。此基中一

五、發明說明(5)

以上碳原子已取代以一以上選自如上述且示例於下之取代基 α 。當其含 N 雜原子，此氮原子可為未取代或取代以一以上選自如上述且示例於下之取代基 β 。此基之雜環基部份可為吡丙烷基，吡丁啶基，吡咯啶基，哌啶基，哌嗪基，嗎啉基，硫嗎啉基，咪唑啶基，吡唑啶基，三嗪基，及四唑啶基，其中宜為吡丁啶基，吡咯啶基，哌啶基，哌嗪基，嗎啉基，硫嗎啉基，以 2-吡咯啶基，3-吡咯啶基，2-哌啶基，3-哌啶基，4-哌啶基，1-哌嗪基，2-嗎啉基，及 3-嗎啉基更宜，又以 2-吡咯啶基，3-吡咯啶基，2-哌啶基，3-哌啶基，及 4-哌啶基更宜，以 2-吡咯啶基及 3-哌啶基特宜。以 2-吡咯啶基最宜。

此基為已取代。對於取代基之數目無特定，但其會受到可取代位之數目及立體效應而限制。一般宜為 2 或 3 個取代基，又以 2 個取代基更宜。

當 R^{3a} ， R^{3b} ， R^{3c} 或 R^{3d} 為烷基，其可為含 1~6 (宜為 1~4) 個碳原子之直鏈或分枝之基，如甲基，乙基，丙基，異丙基，丁基，異丁基，第二丁基，第三丁基，戊基，異戊基，新戊基，2-甲基丁基，1-乙基丙基，4-甲基戊基，3-甲基戊基，2-甲基戊基，1-甲基戊基，3,3-二甲基丁基，2,2-二甲基丁基，1,1-二甲基丁基，1,2-二甲基丁基，1,3-二甲基丁基，2,3-二甲基丁基，2-乙基丁基，己基，及異己基。其中宜為 $C_1 - 4$ 烷基，宜為甲基及乙基，又以甲基最宜。

當 R^{3a} ， R^{3b} ， R^{3c} 或 R^{3d} 為鹵烷基，其可為含 1~6 (宜

五、發明說明(b)

為 1~4) 個碳原子之直鏈或分枝之基，如氟甲基，二氟甲基，三氟甲基，氯甲基，溴甲基，碘甲基，2-氟乙基，2-氯乙基，2-溴乙基，2-碘乙基，3-氟丙基，4-氟丁基，5-氟戊基，及6-氟己基。其中宜為氟甲基，二氟甲基，三氟甲基，氯甲基，2-氟乙基，及2-氯乙基，又以氟甲基，二氟甲基，三氟甲基，2-氟乙基，及2-氯乙基更宜，以三氟甲基最宜。

當 R^{3a} ， R^{3b} ， R^{3c} 或 R^{3d} 為烯基，其可為含 2~6 (宜為 3 或 4) 個碳原子之直鏈或分枝之基，如乙烯基，烯丙基，甲基烯丙基，1-丙烯基，異丙烯基，1-丁烯基，2-丁烯基，3-丁烯基，1-戊烯基，2-戊烯基，3-戊烯基，4-戊烯基，1-己烯基，2-己烯基，3-己烯基，4-己烯基，及5-己烯基，其中宜為乙烯基，烯丙基，甲基烯丙基，2-丁烯基，2-戊烯基，及2-己烯基，以烯丙基及甲基烯丙基更宜，又以烯丙基最宜。

當 R^{3a} ， R^{3b} ， R^{3c} 或 R^{3d} 為炔基，其可為含 2~6 (宜為 3 或 4) 個碳原子之直鏈或分枝之基，如乙炔基，炔丙基 (2-丙炔基)，1-丙炔基，1-丁炔基，2-丁炔基，3-丁炔基，1-戊炔基，2-戊炔基，3-戊炔基，4-戊炔基，及2-己炔基，其中宜為乙炔基，炔丙基，2-丁炔基，2-戊炔基，及2-己炔基，又以炔丙基最宜，

當 R^{3a} ， R^{3b} ， R^{3c} 或 R^{3d} 為烷氧基，其可為含 1~6 (宜為 1~4) 個碳原子之直鏈或分枝之基，如甲氧基，乙氧基，丙氧基，異丙氧基，丁氧基，異丁氧基，第二丁氧

五、發明說明()

基，第三丁氧基，戊氧基，異戊氧基，新戊氧基，2-甲基丁氧基，1-乙基丙氧基，4-甲基戊氧基，3-甲基戊氧基，2-甲基戊氧基，1-甲基戊氧基，3,3-二甲基丁氧基，2,2-二甲基丁氧基，1,1-二甲基丁氧基，1,2-二甲基丁氧基，1,3-二甲基丁氧基，2,3-二甲基丁氧基，2-乙基丁氧基，己氧基，及異己氧基。其中宜為C₁ - 4 烷氧基，宜為甲氧基及乙氧基，以甲氧基最宜。

當R^{3a}，R^{3b}，R^{3c}或R^{3d}為鹵烷氧基，其可為含1~6（宜為1~4）個碳原子之直鏈或分枝之基，如氟甲氧基，二氟甲氧基，三氟甲氧基，氯甲氧基，溴甲氧基，碘甲氧基，2-氟乙氧基，2-氯乙氧基，2-溴乙氧基，2-碘乙氧基，3-氟丙氧基，4-氟丁氧基，5-氟戊氧基，及6-氟己氧基。其中宜為氟甲氧基，二氟甲氧基，三氟甲氧基，氯甲氧基，2-氟乙氧基，及2-氯乙氧基，又以氟甲氧基，二氟甲氧基，三氟甲氧基，2-氟乙氧基，及2-氯乙氧基更宜，以三氟甲氧基及二氟甲氧基最宜。

當R^{3a}，R^{3b}，R^{3c}或R^{3d}為C₂ - 7 烷氧羰氧基，其烷氧基部份可為含1~6（宜為1~4）個碳原子之直鏈或分枝之基，如甲氧羰氧基，乙氧羰氧基，丙氧羰氧基，異丙氧羰氧基，丁氧羰氧基，異丁氧羰氧基，第二丁氧羰氧基，第三丁氧羰氧基，戊氧羰氧基，異戊氧羰氧基，新戊氧羰氧基，2-甲丁氧羰氧基，1-乙基丙氧羰氧基，4-甲基戊氧羰氧基，3-甲基戊氧羰氧基，2-甲基戊氧羰氧基，1-甲基戊氧羰氧基，3,3-二甲基丁氧羰氧基，2,2-

五、發明說明(8)

二甲基丁氧羰氧基，1,1-二甲基丁氧羰氧基，1,2-二甲基丁氧羰氧基，1,3-二甲基丁氧羰氧基，2,3-二甲基丁氧羰氧基，2-乙基丁氧羰氧基，己氧羰氧基，及異己氧羰氧基。其中宜為C₁ - 4 烷氧羰氧基，又宜為甲氧羰氧基及乙氧羰氧基，以甲氧羰氧基最宜。

當R^{3a}，R^{3b}，R^{3c}或R^{3d}為烷醯氧基，其烷醯基部份可為含1~6（宜為2~5）個碳原子之直鏈或分枝之基，如甲醯氧基，乙醯氧基，丙醯氧基，丁醯氧基，異丁醯氧基，戊醯氧基，特醯氧基，及己醯氧基，其中宜為乙醯氧基，丙醯氧基，丁醯氧基，異丁醯氧基，戊醯氧基，及特醯氧基。以乙醯氧基及丙醯氧基更宜，又以乙醯氧基最宜。

當R^{3a}，R^{3b}，R^{3c}或R^{3d}為烷胺甲醯氧基，其烷基部份可為含1~6（宜為1~4）個碳原子之直鏈或分枝之基，如甲胺甲醯氧基，乙胺甲醯氧基，丙胺甲醯氧基，異胺甲醯氧基，丁胺甲醯氧基，異丁胺甲醯氧基，第二丁胺甲醯氧基，第三丁胺甲醯氧基，戊胺甲醯氧基，異戊胺甲醯氧基，新戊胺甲醯氧基，2-甲基丁胺甲醯氧基，1-乙基丙胺甲醯氧基，4-甲基戊胺甲醯氧基，3-甲基戊胺甲醯氧基，2-甲基戊胺甲醯氧基，1-甲基戊胺甲醯氧基，3,3-二甲基丁胺甲醯氧基，2,2-二甲基丁胺甲醯氧基，1,1-二甲基丁胺甲醯氧基，1,2-二甲基丁胺甲醯氧基，1,3-二甲基丁胺甲醯氧基，2,3-二甲基丁氧胺甲醯氧基，2-乙基丁氧胺甲醯氧基，己胺甲醯氧基，及異己胺

五、發明說明(9)

甲醯氧基。其中宜為含 $C_1 - 4$ 烷基之烷胺甲醯氧基，宜為甲胺甲醯氧基及乙胺甲醯氧基，以甲胺甲醯氧基最宜。

當 R^{3a} ， R^{3b} ， R^{3c} 或 R^{3d} 為二烷胺甲醯氧基，其烷基部份（可為相同或不同）可為含 1~6（宜為 1~4）個碳原子之直鏈或分枝之基，如 N,N-二甲基胺甲醯氧基，N-乙基-N-甲胺甲醯氧基，N-異丙基-N-甲胺甲醯氧基，N,N-二乙胺甲醯氧基，N,N-二丙胺甲醯氧基，N,N-二異丙胺甲醯氧基，N,N-二丁胺甲醯氧基，N,N-二異丁胺甲醯氧基，N,N-二第二丁胺甲醯氧基，N,N-二第三丁胺甲醯氧基，N,N-二戊胺甲醯氧基，N,N-二異戊胺甲醯氧基，N,N-二新戊胺甲醯氧基，N,N-二己胺甲醯氧基，及 N,N-二異己胺甲醯氧基。其中宜為各烷基含 1~4 個碳原子之二烷胺甲醯氧基，宜為 N,N-二甲胺甲醯氧基，N-乙基-N-甲胺甲醯氧基，及 N,N-二乙胺甲醯氧基，以 N,N-二甲胺甲醯氧基最宜。

當 R^{3a} ， R^{3b} ， R^{3c} 或 R^{3d} 為鹵素時，可為 F，Cl，Br，或 I，宜為 F 或 Cl。

當 R^{3a} ， R^{3b} ， R^{3c} 或 R^{3d} 為芳基時，此碳環基含 6 至 10 個環碳原子，且其為未取代或取代以一以上選自如上述且示例於下之取代基 γ 。當此基為已取代，對於取代基之數目無特定，但其會受到可取代位之數目及立體效應而限制。此基之例如苯基，2-甲苯基，3-甲苯基，4-甲苯基，2-甲氧苯基，3-甲氧苯基，4-甲氧苯基，2-乙氧

五、發明說明(10)

苯基，3-乙氧苯基，4-乙氧苯基，2-丙氧苯基，3-丙氧
 苯基，4-丙氧苯基，2-氟苯基，3-氟苯基，4-氟苯基，
 2-氯苯基，3-氯苯基，4-氯苯基，2-溴苯基，3-溴苯基，
 4-溴苯基，2-碘苯基，3-碘苯基，4-碘苯基，2,4-二
 甲苯基，2,4-二氯苯基，2,4-二氟苯基，1-萘基，2-萘
 基，2-甲基-1-萘基，3-甲基-1-萘基，4-甲基-1-萘基，
 5-甲基-1-萘基，6-甲基-1-萘基，7-甲基-1-萘基，
 8-甲基-1-萘基，2-甲氧基-1-萘基，3-甲氧基-1-萘基，
 4-甲氧基-1-萘基，2-乙氧基-1-萘基，3-乙氧基-1-萘
 基，4-乙氧基-1-萘基，2-丙氧基-1-萘基，3-丙氧基
 -1-萘基，4-丙氧基-1-萘基，2-氟-1-萘基，3-氟-1-萘
 基，4-氟-1-萘基，2-氯-1-萘基，3-氯-1-萘基，4-氯-
 1-萘基，2-溴-1-萘基，3-溴-1-萘基，4-溴-1-萘基，
 2-碘-1-萘基，3-碘-1-萘基，4-碘-1-萘基，2-甲基-2-
 萘基，3-甲基-2-萘基，4-甲基-2-萘基，5-甲基-2-萘
 基，6-甲基-2-萘基，7-甲基-2-萘基，8-甲基-2-萘基，
 2-甲氧基-2-萘基，3-甲氧基-2-萘基，4-甲氧基-2-
 萘基，2-乙氧基-2-萘基，3-乙氧基-2-萘基，4-乙氧基
 -2-萘基，2-丙氧基-2-萘基，3-丙氧基-2-萘基，4-丙
 氧基-2-萘基，2-氟-2-萘基，3-氟-2-萘基，4-氟-2-萘
 基，2-氯-2-萘基，3-氯-2-萘基，4-氯-2-萘基，2-溴-
 2-萘基，3-溴-2-萘基，4-溴-2-萘基，2-碘-2-萘基，
 3-碘-2-萘基，及4-碘-2-萘基，其中宜為苯基，甲苯基，
 甲氧苯基，氟苯基，氯苯基，及萘基，以苯基最宜。

五、發明說明 (11)

當 A 為伸烷基時，可為含 1~6 (宜為 1~4) 個碳原子之直鏈或分枝之基。如亞甲基，伸乙基，伸丙基，三亞甲基，四亞甲基，五亞甲基，及六亞甲基，宜為亞甲基及伸乙基，以伸乙基最宜。

當取代基 β 為烷基，其可為含 1~6 (宜為 1~4) 個碳原子之直鏈或分枝之基，如甲基，乙基，丙基，異丙基，丁基，異丁基，第二丁基，第三丁基，戊基，異戊基，新戊基，2-甲基丁基，1-乙基丙基，4-甲基戊基，3-甲基戊基，2-甲基戊基，1-甲基戊基，3,3-二甲基丁基，2,2-二甲基丁基，1,1-二甲基丁基，1,2-二甲基丁基，1,3-二甲基丁基，2,3-二甲基丁基，2-乙基丁基，己基，及異己基。其中宜為 $C_1 - 4$ 烷基，宜為甲基及乙基，又以甲基最宜。

當取代基 α 為烷氧羰氧基，其烷氧基部份可為含 1~20 (即烷氧羰氧基總共有 2~21 個碳原子) 個碳原子之直鏈或分枝之基，如甲氧羰氧基，乙氧羰氧基，丙氧羰氧基，異丙氧羰氧基，丁氧羰氧基，異丁氧羰氧基，第二丁氧羰氧基，第三丁氧羰氧基，戊氧羰氧基，己氧羰氧基，庚氧羰氧基，辛氧羰氧基，壬氧羰氧基，癸氧羰氧基，十一氧羰氧基，十二氧羰氧基，十三氧羰氧基，十四氧羰氧基，十五氧羰氧基，十六氧羰氧基，十七氧羰氧基，十八氧羰氧基，十九氧羰氧基，及二十氧羰氧基。其中宜為烷氧基部份有 1~6 或 8~18 個 (更宜為 1~4 或 8~18) 碳原子之烷氧羰氧基。較佳例含乙氧羰氧基

五、發明說明 (12)

，異丙氧羰氧基，第三丁氧羰氧基，辛氧羰氧基，十六氧羰氧基，及十八氧羰氧基，更宜為乙氧羰氧基，異丙氧羰氧基，第三丁氧羰氧基，辛氧羰氧基，及十六氧羰氧基，以辛氧羰氧基最宜。

當取代基 α 為烷醯氧基，其可為含 1~20 個碳原子之直鏈或分枝之基，如甲醯氧基，乙醯氧基，丙醯氧基，丁醯氧基，異丁醯氧基，戊醯氧基，特戊醯氧基，己醯氧基，庚醯氧基，辛醯氧基，壬醯氧基，癸醯氧基，十二醯氧基，十四醯氧基，十六醯氧基，十八醯氧基，及二十醯氧基。其中宜為有 2~5 或 10~18 (更宜為 10~16) 個碳原子者。較佳例含癸醯氧基，十二醯氧基，十四醯氧基，十六醯氧基，以癸醯氧基及十二醯氧基最宜。

當取代基 α 為取代以羧基之烷醯氧基，其為二羧酸之基。其烷醯基可為含 2~7 (即於羧基取代之烷醯氧基中有 3~8 個) 個碳原子之直鏈或分枝之基。此取代以羧基之烷醯氧基可含丙二醯氧基，丁二醯氧基，戊二醯氧基，己二醯氧基，庚二醯氧基，及癸二醯氧基。其中宜為 $C_3 - 6$ 烷醯氧基者，以丁二醯氧基及戊二醯氧基最宜。若須要，此羧基取代基可如下述酯化。

當取代基 α 為烷胺甲醯氧基，其烷基部份可為含 1~6 (宜為 1~4) 個碳原子之直鏈或分枝之基，如甲胺甲醯氧基，乙胺甲醯氧基，丙胺甲醯氧基，異胺甲醯氧基，丁胺甲醯氧基，異丁胺甲醯氧基，第二丁胺甲醯氧基，第三丁胺甲醯氧基，戊胺甲醯氧基，異戊胺甲醯氧基，

五、發明說明(13)

新戊胺甲醯氧基，2-甲基丁胺甲醯氧基，1-乙基丙胺甲醯氧基，4-甲基戊胺甲醯氧基，3-甲基戊胺甲醯氧基，2-甲基戊胺甲醯氧基，1-甲基戊胺甲醯氧基，3,3-二甲基丁胺甲醯氧基，2,2-二甲基丁胺甲醯氧基，1,1-二甲基丁胺甲醯氧基，1,2-二甲基丁胺甲醯氧基，1,3-二甲基丁胺甲醯氧基，2,3-二甲基丁氧胺甲醯氧基，2-乙基丁氧胺甲醯氧基，己胺甲醯氧基，及異己胺甲醯氧基。其中宜為含 $C_1 - 4$ 烷基之烷胺甲醯氧基，宜為甲胺甲醯氧基及乙胺甲醯氧基，以甲胺甲醯氧基最宜。

當取代基 α 為二烷胺甲醯氧基，其烷基部份（可為相同或不同）可為含 1~6（宜為 1~4）個碳原子之直鏈或分枝之基，如 N,N-二甲胺甲醯氧基，N-乙基-N-甲胺甲醯氧基，N-異丙基-N-甲胺甲醯氧基，N,N-二乙胺甲醯氧基，N,N-二丙胺甲醯氧基，N,N-二異丙胺甲醯氧基，N,N-二丁胺甲醯氧基，N,N-二異丁胺甲醯氧基，N,N-二第二丁胺甲醯氧基，N,N-二第三丁胺甲醯氧基，N,N-二戊胺甲醯氧基，N,N-二異戊胺甲醯氧基，N,N-二新戊胺甲醯氧基，N,N-二己胺甲醯氧基，及 N,N-二異己烷甲醯氧基。其中宜為各烷基含 1~4 個碳原子之二烷胺甲醯氧基，宜為 N,N-二甲胺甲醯氧基，N-乙基-N-甲胺甲醯氧基，及 N,N-二乙胺甲醯氧基，以 N,N-二甲胺甲醯氧基，最宜。

當取代基 β 為取代以一以上芳基之烷基，此烷基含 1~6 個碳原子且可為上述任一個取代基 β 示例之基。芳

五、發明說明 (14)

基可為已取代或未取代且可為上述任一個於 R^{3a} , R^{3b} , R^{3c} 或 R^{3d} 示例之基。芳基宜為已取代或未取代苯基。取代於烷基之芳基數目無特定，但其會受到可取代位之數目及立體效應而限制。一般宜為 1~3 個芳基，以 1 個芳基更宜。此取代以芳基之烷基可為苄基，鄰-，間-，及對-甲苄基，鄰-，間-，及對-甲氧苄基，鄰-，間-，及對-氟苄基，鄰-，間-，及對-氯苄基，鄰-，間-，及對-溴苄基，苯乙基，3-苯丙基，4-苯丁基，5-苯戊基，6-苯己基，二苯甲基，鄰-，間-，及對-甲基二苯甲基，鄰-，間-，及對-甲氧二苯甲基，鄰-，間-，及對-氟二苯甲基，鄰-，間-，及對-氯二苯甲基，鄰，鄰'-，間，間'-，及對，對'-二氯二苯甲基，及三苯甲基。其中宜為苄基，鄰-，間-，及對-甲苄基，鄰-，間-，及對-甲氧苄基，鄰-，間-，及對-氟苄基，鄰-，間-，及對-氯苄基，鄰-，間-，及對-溴苄基，苯乙基，及二苯甲基，以苄基最宜。

當取代基 β 為芳基，其可為上述任一個於 R^{3a} , R^{3b} , R^{3c} 或 R^{3d} 示例之基，以苯基最宜。

當取代基 β 為 C_{2-10} 烷氧羰氧基，其烷氧基部份可為含 1~9 (宜為 1~4, 7 或 8) 個碳原子之直鏈或分枝之基，如甲氧羰氧基，乙氧羰氧基，丙氧羰氧基，異丙氧羰氧基，丁氧羰氧基，異丁氧羰氧基，第二丁氧羰氧基，第三丁氧羰氧基，戊氧羰氧基，異戊氧羰氧基，新戊氧羰氧基，2-甲基丁氧羰氧基，1-乙基丙氧羰氧基，4-

五、發明說明 (15)

甲基戊氧羧氧基，3-甲基戊氧羧氧基，2-甲基戊氧羧氧基，1-甲基戊氧羧氧基，3,3-二甲基丁氧羧氧基，2,2-二甲基丁氧羧氧基，1,1-二甲基丁氧羧氧基，1,2-二甲基丁氧羧氧基，1,3-二甲基丁氧羧氧基，2,3-二甲基丁氧羧氧基，2-乙基丁氧羧氧基，己氧羧氧基，異己氧羧氧基，庚氧羧氧基，辛氧羧氧基，及壬氧羧氧基。其中宜為含2~5，8，或9個碳原子之烷氧羧氧基，宜為甲氧羧氧基，乙氧羧氧基及辛氧羧氧基，以甲氧羧氧基最宜。

取代基 γ 為 $C_1 - 6$ 烷基， $C_1 - 6$ 烷氧基，或鹵素；其可如於 R^{3a} ， R^{3b} ， R^{3c} 或 R^{3d} 定義示例者。

取代基 α (R^1 所示雜環基上碳原子之取代基) 宜為羥基，烷氧羧氧基其烷氧基有1~6或8~18個碳原子， $C_1 - 20$ 酯氧基，取代以羧基之酯氧基且其酯基有3~7個碳原子，胺甲酯氧基，或單或二烷胺甲酯氧基其中各烷基有1~2個碳原子，宜為羥基，烷氧羧氧基其烷氧基有1~4或8~18個碳原子，酯氧基其有2~5或10~18個碳原子，取代以羧基之酯氧基且其酯基有3~6個碳原子，胺甲酯氧基，或單或二烷胺甲酯氧基其中各烷基有1~2個碳原子。取代基 α 更宜為羥基，甲氧羧氧基，乙氧羧氧基，異丙氧羧氧基，第三丁氧羧氧基，辛氧羧氧基，癸氧羧氧基，十六氧羧氧基，十八氧羧氧基，乙酯氧基，丙酯氧基，丁酯氧基，戊酯氧基，特戊酯氧基，癸酯氧基，十一酯氧基，十二酯氧基，十四酯氧基，十六酯氧基，十八酯氧基，丁二酯氧基，戊二酯氧基，胺

五、發明說明 (16)

甲醯氧基，N-甲胺甲醯氧基，N-乙胺甲醯氧基，N,N-二甲胺甲醯氧基，及N,N-二乙胺甲醯氧基。較佳者為羥基，乙氧羰氧基，異丙氧羰氧基，第三丁氧羰氧基，辛氧羰氧基，十六氧羰氧基，乙醯氧基，癸醯氧基，十二醯氧基，十六醯氧基，十八醯氧基，丁二醯氧基，胺甲醯氧基，及N,N-二甲胺甲醯氧基，以羥基，辛氧羰氧基，癸醯氧基，十二醯氧基，及十六醯氧基最宜。

取代基 β ，係於由 R^1 所示雜環基上氮原子之取代基，宜為 $C_1 - 4$ 烷基，或未取代或取代以一以上甲基，甲氧基，氟或氯之苯基。其中，取代基 β 宜為甲基，乙基，及苯基，又以甲基最宜。

本發明較佳化合物為式(I)化合物其中 R^1 為含氮於環中之雜環基。

由 R^1 所示5或6員飽和雜環基之較佳例如下。其中，"?"代表取代基可於任何位置。含羥吡咯啉基，甲氧羰氧吡咯啉基，乙氧羰氧吡咯啉基，丙氧羰氧吡咯啉基，異丙氧羰氧吡咯啉基，丁氧羰氧吡咯啉基，第三丁氧羰氧吡咯啉基，戊氧羰氧吡咯啉基，己氧羰氧吡咯啉基，辛氧羰氧吡咯啉基，壬氧羰氧吡咯啉基，癸氧羰氧吡咯啉基，十一氧羰氧吡咯啉基，十二氧羰氧吡咯啉基，十四氧羰氧吡咯啉基，十五氧羰氧吡咯啉基，十六氧羰氧吡咯啉基，十七氧羰氧吡咯啉基，十八氧羰氧吡咯啉基，甲醯氧吡咯啉基，乙醯氧吡咯啉基，丙醯氧吡咯啉基，丁醯氧吡咯啉基，戊醯氧吡咯啉基，特戊醯氧吡咯

五、發明說明(17)

啉基，己醯氧吡咯啉基，3,3-二甲基丁醯氧吡咯啉基，
 庚醯氧吡咯啉基，辛醯氧吡咯啉基，壬醯氧吡咯啉基，
 癸醯氧吡咯啉基，十一醯氧吡咯啉基，十二醯氧吡咯啉
 基，十四醯氧吡咯啉基，十六醯氧吡咯啉基，十八醯氧
 吡咯啉基，一十醯氧吡咯啉基，二十二醯氧吡咯啉基，
 丁二醯氧吡咯啉基，戊二醯氧吡咯啉基，己二醯氧吡咯
 啉基，庚二醯氧吡咯啉基，胺甲醯氧吡咯啉基，N-甲胺
 甲醯氧吡咯啉基，N-乙胺甲醯氧吡咯啉基，N,N-二甲胺
 甲醯氧吡咯啉基，N,N-二乙胺甲醯氧吡咯啉基，N-甲基
 -N-乙胺甲醯氧吡咯啉基，1-甲基-?-羥吡咯啉基，1-甲
 基-?-甲氧羰氧吡咯啉基，1-甲基-?-乙氧羰氧吡咯啉基
 ，1-甲基-?-丙氧羰氧吡咯啉基，1-甲基-?-異丙氧羰氧
 吡咯啉基，1-甲基-?-丁氧羰氧吡咯啉基，1-甲基-?-第
 三丁氧羰氧吡咯啉基，1-甲基-?-戊氧羰氧吡咯啉基，
 1-甲基-?-己氧羰氧吡咯啉基，1-甲基-?-庚氧羰氧吡咯
 啉基，1-甲基-?-辛氧羰氧吡咯啉基，1-甲基-?-壬氧羰
 氧吡咯啉基，1-甲基-?-癸氧羰氧吡咯啉基，1-甲基-?-
 十一氧羰氧吡咯啉基，1-甲基-?-十二氧羰氧吡咯啉基
 ，1-甲基-?-十四氧羰氧吡咯啉基，1-甲基-?-十五氧羰
 氧吡咯啉基，1-甲基-?-十六氧羰氧吡咯啉基，1-甲基-
 ?-十七氧羰氧吡咯啉基，1-甲基-?-十八氧羰氧吡咯啉
 基，1-甲基-?-甲醯氧吡咯啉基，1-甲基-?-乙醯氧吡咯
 啉基，1-甲基-?-丙醯氧吡咯啉基，1-甲基-?-丁醯氧吡
 咯啉基，1-甲基-?-戊醯氧吡咯啉基，1-甲基-?-特戊醯

五、發明說明(18)

氧吡咯啉基，1-甲基-?-己醯氧吡咯啉基，1-甲基-?- (3,3-二甲基丁醯氧基) 吡咯啉基，1-甲基-?-庚醯氧吡咯啉基，1-甲基-?-辛醯氧吡咯啉基，1-甲基-?-壬醯氧吡咯啉基，1-甲基-?-癸醯氧吡咯啉基，1-甲基-?-十一醯氧吡咯啉基，1-甲基-?-十二醯氧吡咯啉基，1-甲基-?-十三醯氧吡咯啉基，1-甲基-?-十六醯氧吡咯啉基，1-甲基-?-十八醯氧吡咯啉基，1-甲基-?-二十醯氧吡咯啉基，1-甲基-?-二十二醯氧吡咯啉基，1-甲基-?-丁二醯氧吡咯啉基，1-甲基-?-戊二醯氧吡咯啉基，1-甲基-?-己二醯氧吡咯啉基，1-甲基-?-庚二醯氧吡咯啉基，1-甲基-?-胺甲醯氧吡咯啉基，1-甲基-?- (N-胺甲醯氧基) 吡咯啉基，1-甲基-?- (N-乙胺甲醯氧基) 吡咯啉基，1-甲基-?- (N,N-二甲胺甲醯氧基) 吡咯啉基，1-甲基-?- (N,N-二乙胺甲醯氧基) 吡咯啉基，1-甲基-?- (N-甲基-N-乙胺甲醯氧基) 吡咯啉基，1-乙基-?-羥吡咯啉基，1-乙基-?-甲氧羰氧吡咯啉基，1-乙基-?-乙氧羰氧吡咯啉基，1-乙基-?-丙氧羰氧吡咯啉基，1-乙基-?-異丙氧羰氧吡咯啉基，1-乙基-?-丁氧羰氧吡咯啉基，1-乙基-?-第三丁氧羰氧吡咯啉基，1-乙基-?-戊氧羰氧吡咯啉基，1-乙基-?-己氧羰氧吡咯啉基，1-乙基-?-庚氧羰氧吡咯啉基，1-乙基-?-辛氧羰氧吡咯啉基，1-乙基-?-壬氧羰氧吡咯啉基，1-乙基-?-癸氧羰氧吡咯啉基，1-乙基-?-十六氧羰氧吡咯啉基，1-乙基-?-十八氧羰氧吡咯啉基，1-乙基-?-乙醯氧吡咯啉基，

五、發明說明(19)

1-乙基-?-丙醯氧吡咯啉基，1-乙基-?-丁醯氧吡咯啉基，1-乙基-?-戊醯氧吡咯啉基，1-乙基-?-特戊醯氧吡咯啉基，1-乙基-?-辛醯氧吡咯啉基，1-乙基-?-壬醯氧吡咯啉基，1-乙基-?-癸醯氧吡咯啉基，1-乙基-?-十一醯氧吡咯啉基，1-乙基-?-十二醯氧吡咯啉基，1-乙基-?-十四醯氧吡咯啉基，1-乙基-?-十六醯氧吡咯啉基，1-乙基-?-十八醯氧吡咯啉基，1-乙基-?-丁二醯氧吡咯啉基，1-乙基-?-戊二醯氧吡咯啉基，1-乙基-?-己二醯氧吡咯啉基，1-乙基-?-庚二醯氧吡咯啉基，1-乙基-?-胺甲醯氧吡咯啉基，1-乙基-?-(N-甲胺甲醯氧基)吡咯啉基，1-乙基-?-(N,N-二甲胺甲醯氧基)吡咯啉基，羥哌啉基，甲氧羰氧哌啉基，乙氧羰氧哌啉基，異丙氧羰氧哌啉基，第三丁氧羰氧哌啉基，辛氧羰氧哌啉基，壬氧羰氧哌啉基，癸氧羰氧哌啉基，十六氧羰氧哌啉基，十八氧羰氧哌啉基，乙醯氧哌啉基，丙醯氧哌啉基，丁醯氧哌啉基，戊醯氧哌啉基，特戊醯氧哌啉基，癸醯氧哌啉基，十二醯氧哌啉基，十四醯氧哌啉基，十六醯氧哌啉基，十八醯氧哌啉基，丁二醯氧哌啉基，戊二醯氧哌啉基，胺甲醯氧哌啉基，N-甲胺甲醯氧哌啉基，N-乙胺甲醯氧哌啉基，N,N-二甲胺甲醯氧哌啉基，1-甲基-?-羥哌啉基，1-甲基-?-甲氧羰氧哌啉基，1-甲基-?-乙氧羰氧哌啉基，1-甲基-?-異丙氧羰氧哌啉基，1-甲基-?-第三丁氧羰氧哌啉基，1-甲基-?-辛氧羰氧哌啉基，1-甲基-?-壬氧羰氧哌啉基，1-甲基-?-癸氧羰氧哌啉

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

表

訂

水

五、發明說明()

基，1-甲基-?-十六氧羰氧哌啶基，1-甲基-?-十八氧羰氧哌啶基，1-甲基-?-乙醯氧哌啶基，1-甲基-?-丙醯氧哌啶基，1-甲基-?-丁醯氧哌啶基，1-甲基-?-戊醯氧哌啶基，1-甲基-?-特戊醯氧哌啶基，1-甲基-?-癸醯氧哌啶基，1-甲基-?-十二醯氧哌啶基，1-甲基-?-十四醯氧哌啶基，1-甲基-?-十六醯氧哌啶基，1-甲基-?-十八醯氧哌啶基，1-甲基-?-丁二醯氧哌啶基，1-甲基-?-戊二醯氧哌啶基，1-甲基-?-胺甲醯氧哌啶基，1-甲基-?-(N-甲胺甲醯氧基)哌啶基，1-甲基-?-(N-乙胺甲醯氧基)哌啶基，1-甲基-?-(N,N-二甲胺甲醯氧基)哌啶基，1-乙基-?-羥哌啶基，1-乙基-?-乙氧羰氧哌啶基，1-乙基-?-異丙氧羰氧哌啶基，1-乙基-?-第三丁氧羰氧哌啶基，1-乙基-?-辛氧羰氧哌啶基，1-乙基-?-壬氧羰氧哌啶基，1-乙基-?-癸氧羰氧哌啶基，1-乙基-?-十六氧羰氧哌啶基，1-乙基-?-十八氧羰氧哌啶基，1-乙基-?-乙醯氧哌啶基，1-乙基-?-丙醯氧哌啶基，1-乙基-?-丁醯氧哌啶基，1-乙基-?-戊醯氧哌啶基，1-乙基-?-特戊醯氧哌啶基，1-乙基-?-癸醯氧哌啶基，1-乙基-?-十二醯氧哌啶基，1-乙基-?-十四醯氧哌啶基，1-乙基-?-十六醯氧哌啶基，1-乙基-?-十八醯氧哌啶基，1-乙基-?-丙烯醯氧哌啶基，1-乙基-?-丁二醯氧哌啶基，及1-乙基-?-戊二醯氧哌啶基。

其中宜為羥吡咯啶基，甲氧羰氧吡咯啶基，乙氧羰氧吡咯啶基，異丙氧羰氧吡咯啶基，第三丁氧羰氧吡咯啶

五、發明說明(一)

基，辛氧羰氧吡咯啉基，壬氧羰氧吡咯啉基，癸氧羰氧吡咯啉基，十六氧羰氧吡咯啉基，十八氧羰氧吡咯啉基，乙醯氧吡咯啉基，丙醯氧吡咯啉基，戊醯氧吡咯啉基，特戊醯氧吡咯啉基，癸醯氧吡咯啉基，十一醯氧吡咯啉基，十二醯氧吡咯啉基，十四醯氧吡咯啉基，十六醯氧吡咯啉基，十八醯氧吡咯啉基，丁二醯氧吡咯啉基，戊二醯氧吡咯啉基，胺甲醯氧吡咯啉基，N-甲胺甲醯氧吡咯啉基，N,N-二甲胺甲醯氧吡咯啉基，1-甲基-?-羥吡咯啉基，1-甲基-?-甲氧羰氧吡咯啉基，1-甲基-?-乙氧羰氧吡咯啉基，1-甲基-?-異丙氧羰氧吡咯啉基，1-甲基-?-第三丁氧羰氧吡咯啉基，1-甲基-?-辛氧羰氧吡咯啉基，1-甲基-?-壬氧羰氧吡咯啉基，1-甲基-?-癸氧羰氧吡咯啉基，1-甲基-?-十六氧羰氧吡咯啉基，1-甲基-?-十八氧羰氧吡咯啉基，1-甲基-?-乙醯氧吡咯啉基，1-甲基-?-丙醯氧吡咯啉基，1-甲基-?-戊醯氧吡咯啉基，1-甲基-?-特戊醯氧吡咯啉基，1-甲基-?-癸醯氧吡咯啉基，1-甲基-?-十一醯氧吡咯啉基，1-甲基-?-十二醯氧吡咯啉基，1-甲基-?-十四醯氧吡咯啉基，1-甲基-?-十六醯氧吡咯啉基，1-甲基-?-十八醯氧吡咯啉基，1-甲基-?-丁二醯氧吡咯啉基，1-甲基-?-戊二醯氧吡咯啉基，1-甲基-?-胺甲醯氧吡咯啉基，1-甲基-?-(N-甲胺甲醯氧基)吡咯啉基，1-甲基-?-(N,N-二甲胺甲醯氧基)吡咯啉基，1-乙基-?-羥吡咯啉基，1-乙基-?-甲氧羰氧吡咯啉基，1-乙基-?-乙氧羰氧吡咯啉基，1-乙

五、發明說明 (22)

基-?-異丙氧羰氧吡咯啉基，1-乙基-?-第三丁氧羰氧吡咯啉基，1-乙甲基-?-辛氧羰氧吡咯啉基，1-乙基-?-壬氧羰氧吡咯啉基，1-乙基-?-癸氧羰氧吡咯啉基，1-乙基-?-十六氧羰氧吡咯啉基，1-乙基-?-十八氧羰氧吡咯啉基，1-乙基-?-乙醯氧吡咯啉基，1-乙基-?-丙醯氧吡咯啉基，1-乙基-?-戊醯氧吡咯啉基，1-乙基-?-特戊醯氧吡咯啉基，1-乙基-?-十二醯氧吡咯啉基，1-乙基-?-十四醯氧吡咯啉基，1-乙基-?-十六醯氧吡咯啉基，1-乙基-?-十八醯氧吡咯啉基，1-乙基-?-丁二醯氧吡咯啉基，1-乙基-?-戊二醯氧吡咯啉基，1-乙基-?-胺甲醯氧吡咯啉基，脛哌啉基，甲氧羰氧哌啉基，乙氧羰氧哌啉基，異丙氧羰氧哌啉基，第三丁氧羰氧哌啉基，辛氧羰氧哌啉基，癸氧羰氧哌啉基，十六氧羰氧哌啉基，十八氧羰氧哌啉基，乙醯氧哌啉基，丙醯氧哌啉基，戊醯氧哌啉基，特戊醯氧哌啉基，癸醯氧哌啉基，十一醯氧哌啉基，十二醯氧哌啉基，十四醯氧哌啉基，十六醯氧哌啉基，十八醯氧哌啉基，丁二醯氧哌啉基，戊二醯氧哌啉基，胺甲醯氧哌啉基，N-甲胺甲醯氧哌啉基，N,N-二甲胺甲醯氧哌啉基，1-甲基-?-脛哌啉基，1-甲基-?-甲氧羰氧哌啉基，1-甲基-?-乙氧羰氧哌啉基，1-甲基-?-異丙氧羰氧哌啉基，1-甲基-?-第三丁氧羰氧哌啉基，1-甲基-?-辛氧羰氧哌啉基，1-甲基-?-癸氧羰氧哌啉基，1-甲基-?-十六氧羰氧哌啉基，1-甲基-?-十八氧羰氧哌啉基，1-甲基-?-乙

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

錄

五、發明說明(ㄨ)

醯氧哌啶基，1-甲基-?-丙醯氧哌啶基，1-甲基-?-戊醯氧哌啶基，1-甲基-?-特戊醯氧哌啶基，1-甲基-?-癸醯氧哌啶基，1-甲基-?-十一醯氧哌啶基，1-甲基-?-十二醯氧哌啶基，1-甲基-?-十四醯氧哌啶基，1-甲基-?-十六醯氧哌啶基，1-甲基-?-十八醯氧哌啶基，1-甲基-?-丁二醯氧哌啶基，1-甲基-?-戊二醯氧哌啶基，1-甲基-?-胺甲醯氧哌啶基，1-甲基-?-(N,N-二甲胺甲醯氧基)哌啶基，1-乙基-?-羥哌啶基，1-乙基-?-甲氧羧氧哌啶基，1-乙基-?-乙氧羧氧哌啶基，1-乙基-?-異丙氧羧氧哌啶基，1-乙基-?-第三丁氧羧氧哌啶基，1-乙基-?-辛氧羧氧哌啶基，1-乙基-?-癸氧羧氧哌啶基，1-乙基-?-十六氧羧氧哌啶基，1-乙基-?-十八氧羧氧哌啶基，1-乙基-?-乙醯氧哌啶基，1-乙基-?-丙醯氧哌啶基，1-乙基-?-戊醯氧哌啶基，1-乙基-?-特戊醯氧哌啶基，1-乙基-?-癸醯氧哌啶基，1-乙基-?-十二醯氧哌啶基，1-乙基-?-十四醯氧哌啶基，1-乙基-?-十六醯氧哌啶基，1-乙基-?-十八醯氧哌啶基，1-乙基-?-丁二醯氧哌啶基，1-乙基-?-戊二醯氧哌啶基，及1-乙基-?-胺甲醯氧哌啶基。

較佳者為4-羥基-2-吡咯啶基，4-乙氧羧基-2-吡咯啶基，4-異丙氧羧基-2-吡咯啶基，4-第三丁氧羧基-2-吡咯啶基，4-辛氧羧基-2-吡咯啶基，4-癸氧羧基-2-吡咯啶基，4-十六氧羧基-2-吡咯啶基，4-十八氧羧基-2-吡咯啶基，4-乙醯基-2-吡咯啶基，4-

五、發明說明(24)

丙醯氧基-2-吡咯啉基，4-戊醯氧基-2-吡咯啉基，4-特戊醯氧基-2-吡咯啉基，4-癸醯氧基-2-吡咯啉基，4-十二醯氧基-2-吡咯啉基，4-十四醯氧基-2-吡咯啉基，4-十六醯氧基-2-吡咯啉基，4-十八醯氧基-2-吡咯啉基，4-丁二醯氧基-2-吡咯啉基，4-戊二醯氧基-2-吡咯啉基，4-胺甲醯氧基-2-吡咯啉基，4-(N-胺甲醯氧基)-2-吡咯啉基，4-(N,N-二甲胺甲醯氧基)-2-吡咯啉基，1-甲基-4-羥基-2-吡咯啉基，1-甲基-4-乙氧羰氧基-2-吡咯啉基，1-甲基-4-異丙氧羰氧基-2-吡咯啉基，1-甲基-4-第三丁氧羰氧基-2-吡咯啉基，1-甲基-4-辛氧羰氧基-2-吡咯啉基，1-甲基-4-癸氧羰氧基-2-吡咯啉基，1-甲基-4-十六氧羰氧基-2-吡咯啉基，1-甲基-4-十八氧羰氧基-2-吡咯啉基，1-甲基-4-乙醯氧基-2-吡咯啉基，1-甲基-4-丙醯氧基-2-吡咯啉基，1-甲基-4-戊醯氧基-2-吡咯啉基，1-甲基-4-特戊醯氧基-2-吡咯啉基，1-甲基-4-癸醯氧基-2-吡咯啉基，1-甲基-4-十二醯氧基-2-吡咯啉基，1-甲基-4-十四醯氧基-2-吡咯啉基，1-甲基-4-十六醯氧基-2-吡咯啉基，1-甲基-4-十八醯氧基-2-吡咯啉基，1-甲基-4-丁二醯氧基-2-吡咯啉基，1-甲基-4-戊二醯氧基-2-吡咯啉基，1-甲基-4-胺甲醯氧基-2-吡咯啉基，1-甲基-4-(N-胺甲醯氧基)-2-吡咯啉基，1-甲基-4-(N,N-二甲胺甲醯氧基)-2-吡咯啉基，1-乙基-4-羥基-2-吡咯啉基，1-乙基-4-乙氧羰氧基-2-吡咯啉基，1-乙基-4-異丙氧羰氧基-2-

五、發明說明(※)

吡咯啉基，1-乙基-4-第三丁氧羰氧基-2-吡咯啉基，1-乙甲基-4-辛氧羰氧基-2-吡咯啉基，1-乙基-4-十六氧羰氧基-2-吡咯啉基，1-乙基-4-十八氧羰氧基-2-吡咯啉基，1-乙基-4-乙醯氧基-2-吡咯啉基，1-乙基-4-癸醯氧基-2-吡咯啉基，1-乙基-4-十二醯氧基-2-吡咯啉基，1-乙基-4-十四醯氧基-2-吡咯啉基，1-乙基-4-十六醯氧基-2-吡咯啉基，1-乙基-4-十八醯氧基-2-吡咯啉基，1-乙基-4-丁二醯氧基-2-吡咯啉基，4-羥基-2-哌啉基，及1-甲基-4-羥基-2-哌啉基。

更宜者為4-羥基-2-吡咯啉基，4-乙氧羰氧基-2-吡咯啉基，4-異丙氧羰氧基-2-吡咯啉基，4-第三丁氧羰氧基-2-吡咯啉基，4-辛氧羰氧基-2-吡咯啉基，4-癸氧羰氧基-2-吡咯啉基，4-十六氧羰氧基-2-吡咯啉基，4-十八氧羰氧基-2-吡咯啉基，4-乙醯氧基-2-吡咯啉基，4-特戊醯氧基-2-吡咯啉基，4-癸醯氧基-2-吡咯啉基，4-十二醯氧基-2-吡咯啉基，4-十四醯氧基-2-吡咯啉基，4-十六醯氧基-2-吡咯啉基，4-十八醯氧基-2-吡咯啉基，4-丁二醯氧基-2-吡咯啉基，4-胺甲醯氧基-2-吡咯啉基，4-(N,N-二甲胺甲醯氧基)-2-吡咯啉基，1-甲基-4-羥基-2-吡咯啉基，1-甲基-4-乙氧羰氧基-2-吡咯啉基，1-甲基-4-異丙氧羰氧基-2-吡咯啉基，1-甲基-4-第三丁氧羰氧基-2-吡咯啉基，1-甲基-4-辛氧羰氧基-2-吡咯啉基，1-甲基-4-十六氧羰氧基-2-吡咯啉基，1-甲基-4-十八氧羰氧基-2-吡咯啉基，1-甲基-4-乙醯氧

五、發明說明 (> b)

基-2-吡咯啉基，1-甲基-4-特戊醯氧基-2-吡咯啉基，1-甲基-4-癸醯氧基-2-吡咯啉基，1-甲基-4-十二醯氧基-2-吡咯啉基，1-甲基-4-十四醯氧基-2-吡咯啉基，1-甲基-4-十六醯氧基-2-吡咯啉基，1-甲基-4-十八醯氧基-2-吡咯啉基，1-甲基-4-丁二醯氧基-2-吡咯啉基，1-甲基-4-胺甲醯氧基-2-吡咯啉基，及1-甲基-4-(N-甲胺甲醯氧基)-2-吡咯啉基。

又更宜者為4-羥基-2-吡咯啉基，4-乙氧羰氧基-2-吡咯啉基，4-異丙氧羰氧基-2-吡咯啉基，4-第三丁氧羰氧基-2-吡咯啉基，4-辛氧羰氧基-2-吡咯啉基，4-十六氧羰氧基-2-吡咯啉基，4-十八氧羰氧基-2-吡咯啉基，4-乙醯氧基-2-吡咯啉基，4-癸醯氧基-2-吡咯啉基，4-十二醯氧基-2-吡咯啉基，4-十四醯氧基-2-吡咯啉基，4-十六醯氧基-2-吡咯啉基，4-十八醯氧基-2-吡咯啉基，4-丁二醯氧基-2-吡咯啉基，4-胺甲醯氧基-2-吡咯啉基，1-甲基-4-羥基-2-吡咯啉基，1-甲基-4-乙氧羰氧基-2-吡咯啉基，1-甲基-4-異丙氧羰氧基-2-吡咯啉基，1-甲基-4-第三丁氧羰氧基-2-吡咯啉基，1-甲基-4-辛氧羰氧基-2-吡咯啉基，1-甲基-4-十六氧羰氧基-2-吡咯啉基，1-甲基-4-十八氧羰氧基-2-吡咯啉基，1-甲基-4-乙醯氧基-2-吡咯啉基，1-甲基-4-癸醯氧基-2-吡咯啉基，1-甲基-4-十二醯氧基-2-吡咯啉基，1-甲基-4-十四醯氧基-2-吡咯啉基，1-甲基-4-十六醯氧基-2-吡咯啉基，1-甲基-4-十八醯氧基-2-吡咯啉基，及1-甲基

五、發明說明 (ㄟ)

-4-丁二醯氧基-2-吡咯啉基。

再佳者為4-羥基-2-吡咯啉基，4-乙氧羰氧基-2-吡咯啉基，4-第三丁氧羰氧基-2-吡咯啉基，4-辛氧羰氧基-2-吡咯啉基，4-十六氧羰氧基-2-吡咯啉基，4-十八氧羰氧基-2-吡咯啉基，4-癸醯氧基-2-吡咯啉基，4-十二醯氧基-2-吡咯啉基，4-十四醯氧基-2-吡咯啉基，4-十六醯氧基-2-吡咯啉基，4-十八醯氧基-2-吡咯啉基，1-甲基-4-羥基-2-吡咯啉基，1-甲基-4-乙氧羰氧基-2-吡咯啉基，1-甲基-4-第三丁氧羰氧基-2-吡咯啉基，1-甲基-4-辛氧羰氧基-2-吡咯啉基，1-甲基-4-十六氧羰氧基-2-吡咯啉基，1-甲基-4-十八氧羰氧基-2-吡咯啉基，1-甲基-4-癸醯氧基-2-吡咯啉基，1-甲基-4-十二醯氧基-2-吡咯啉基，1-甲基-4-十四醯氧基-2-吡咯啉基，1-甲基-4-十六醯氧基-2-吡咯啉基，及1-甲基-4-十八醯氧基-2-吡咯啉基。

最佳者為4-羥基-2-吡咯啉基，4-癸醯氧基-2-吡咯啉基，4-十二醯氧基-2-吡咯啉基，4-十四醯氧基-2-吡咯啉基，4-十六醯氧基-2-吡咯啉基，4-十八醯氧基-2-吡咯啉基，1-甲基-4-羥基-2-吡咯啉基，1-甲基-4-癸醯氧基-2-吡咯啉基，1-甲基-4-十二醯氧基-2-吡咯啉基，1-甲基-4-十四醯氧基-2-吡咯啉基，1-甲基-4-十六醯氧基-2-吡咯啉基，及1-甲基-4-十八醯氧基-2-吡咯啉基。

當 R^1 為吡咯啉基時，宜為已取代2-吡咯啉基，更宜

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (9)

為 4-羥基 -1-甲基 -2-吡咯啉基， 4-羥基 -2-吡咯啉基，或其羥基已酯化之基。

當本發明化合物含鹼基時，其可形成酸加成鹽。酸加成鹽之例如：與礦物酸，尤為氫鹵酸（如氫氟酸，氫溴酸，氫碘酸，或氫氯酸），硝酸，過氯酸，碳酸，硫酸，或磷酸之鹽；與低烷磺酸（如甲磺酸，三氟甲磺酸，或乙磺酸）之鹽；與芳磺酸（如苯磺酸或對甲苯磺酸）之鹽；與有機羧酸（如乙酸，甲酸，酒石酸，草酸，順丁烯二酸，蘋果酸，丁二酸，苯酸，苯乙醇酸，維生素 C，乳酸，葡萄糖庚酸，或檸檬酸鹽）之鹽；及與胺基酸（如麩胺酸或天冬胺酸）之鹽。

此外，當本發明化合物含自由羧基時，其可形成酯。對於酯之本質無特限，惟當於治療用途時其為製藥容許酯，亦即其較自由酸不具有較低活性（或非不容許之較低活性）且其較自由酸不具有較高毒性（或非不容許之較高毒性）。此酯基之例含：

C_{1-20} 烷基，宜為 C_{1-6} 烷基，如上述及熟知之高烷基，如庚基，辛基，壬基，癸基，十一基，十二基，十三基，十五基，十八基，十九基，及二十基，宜為 C_{1-4} 烷基，又以甲基及乙基最宜；

C_{3-7} 環烷基，如環丙基，環丁基，環戊基，環己基，及環庚基；

芳烷基，其中烷基部份含 1-3 個碳原子且芳基為含 6-14 個碳原子之碳環，其為未取代或已取代，若為已取代

五、發明說明(9)

，則含一以上如上述取代基，但以未取代者較宜；芳烷基之例如苄基，苯乙基，1-苯乙基，3-苯丙基，2-苯丙基，1-萘甲基，2-萘甲基，2-(1-萘甲基)乙基，2-(2-萘甲基)乙基，二苯甲基，三苯甲基，雙(鄰-硝苯基)甲基，9-蒽甲基，2,4,6-三甲苄基，4-溴苄基，2-硝苄基，4-硝苄基，3-硝苄基，4-甲氧苄基，及向日葵基；

C₂ - 6 烯基，如乙烯基，烯丙基，2-甲基烯丙基，1-丙烯基，異丙烯基，1-丁烯基，2-丁烯基，3-丁烯基，1-戊烯基，2-戊烯基，3-戊烯基，4-戊烯基，1-己烯基，2-己烯基，3-己烯基，4-己烯基，及5-己烯基，其中宜為乙烯基，烯丙基，2-甲基烯丙基，1-丙烯基，異丙烯基，及丁烯基，又以烯丙基及2-甲基烯丙基最宜。

鹵化 C₁ - 6 烷基，宜為 C₁ - 4 鹵化烷基，其中烷基部份如上述烷基所示例者，且鹵素為 F, Cl, Br, 或 I, 如 2,2,2-三氯乙基，2-鹵乙基（如 2-氯乙基，2-氟乙基，2-溴乙基，或 2-碘乙基），2,2-二溴乙基，及 2,2,2-三溴乙基。

已取代矽烷基，其中烷基部份如上述，且此矽烷基含高達 3 個選自 C₁ - 6 烷基及未取代苯基之取代基，或含一以上選自如上述取代基之取代基，如 2-三甲矽烷乙基；

苯基，其為未取代或已取代，宜含一以上 C₁ - 4 烷基或醯胺基，如苯基，甲苯基及苄醯胺苯基；

五、發明說明(ㄗ)

苯乙醯基，其為未取代或含一以上選自如上述取代基之取代基，如苯乙醯基或對-溴苯乙醯基；

環及醯環之聯三苯基，如香葉草基，橙花基，沉香基，植基，苣基（尤為間-苣基及對-苣基），基，基，苳基，玟基，正基，正平基，正玟基，苣烯基，玟烯基及正玟烯基。

烷氧甲基，其中烷基部份含1-6個碳原子，宜為含1-4個碳原子，且其可取代以單一取代之烷氧基，如甲氧甲基，乙氧甲基，丙氧甲基，異丙氧甲基，丁氧甲基，及甲氧乙氧甲基；

脂族醯氧烷基，其中醯基宜為烷醯基且宜為C₂ - 6 烷醯基，烷基部份含1-6個碳原子，宜為含1-4個碳原子，如乙醯氧甲基，丙醯氧甲基，丁醯氧甲基，異丁醯氧甲基，特戊醯氧甲基，1-特戊醯氧乙基，1-乙醯氧乙基，1-異丁醯氧乙基，1-特戊醯氧丙基，2-甲基-1-特戊醯氧丙基，2-特戊醯氧丙基，1-異丁醯氧乙基，1-異丁醯氧丙基，1-乙醯氧丙基，1-乙醯氧基-2-甲基丙基，1-丙醯氧乙基，1-丙醯氧丙基，2-乙醯氧丙基，及1-丁醯氧乙基。

取代以環烷基之脂族醯氧烷基，其中醯基宜為烷醯基且更宜為C₂ - 6 烷醯基，環烷基取代基含3-7個碳原子，且烷基部份含1-6個碳原子，宜為含1-4個碳原子，如（環己乙醯氧基）甲基，1-（環己乙醯氧基）乙基，1-（環己乙醯氧基）丙基，（環戊乙醯氧基）甲基，1-（

五、發明說明(21)

環戊乙醯氧基)乙基, 1-(環戊乙醯氧基)丙基, 及2-甲基-1-(環戊乙醯氧基)丙基;

烷氧羰氧烷基, 宜為1-(烷氧羰氧基)乙基, 其中烷氧基部份含1-10個碳原子, 宜為含1-6個碳原子, 更宜為含1-4個碳原子, 如1-甲氧羰氧乙基, 1-乙氧羰氧乙基, 1-丙氧羰氧乙基, 1-異丙氧羰氧乙基, 1-丁氧羰氧乙基, 1-異丁氧羰氧乙基, 1-第二丁氧羰氧乙基, 1-第三丁氧羰氧乙基, 1-(1-乙基丙氧羰氧基)乙基, 及1-(1,1-二丙基丁氧羰氧基)乙基, 及其它烷氧羰氧烷基, 其中烷氧基及烷基可有1-6個碳原子, 宜為含1-4個碳原子, 如2-甲基-1-(異丙氧羰氧基)丙基, 2-(異丙氧羰氧基)丙基, 異丙氧羰氧基甲基, 第三丁氧羰氧甲基, 甲氧羰氧甲基, 及乙氧羰氧甲基;

環烷羰氧烷基及環烷氧羰氧烷基, 其中環烷基含3-10個碳原子, 宜為含3-7個碳原子, 其為單或多環且任意取代以一以上(宜為1個) C_{1-4} 烷基(如選自上述烷基), 烷基部份含1-6個碳原子, 宜為含1-4個碳原子(如選自上述烷基)且最宜為甲基, 乙基或丙基, 如1-甲基環己羰氧甲基, 1-甲基環己氧羰氧甲基, 環戊氧羰氧甲基, 環戊羰氧甲基, 1-環己氧羰氧乙基, 1-環己羰氧乙基, 1-環戊氧羰氧乙基, 1-環戊羰氧乙基, 1-環庚氧羰氧乙基, 1-環庚羰氧乙基, 1-甲基環戊羰氧甲基, 1-甲基環戊氧羰氧甲基, 2-甲基-1-(1-甲基環己羰氧基)丙基, 1-(1-甲基環己羰氧基)丙基, 2-(1-甲基

五、發明說明(22)

環己巰氧基)丙基, 1-(環己巰氧基)丙基, 2-(環己巰氧基)丙基, 2-甲基-1-(1-甲基環戊巰氧基)丙基, 1-(1-甲基環戊巰氧基)丙基, 2-(1-甲基環戊巰氧基)丙基, 1-(環戊巰氧基)丙基, 2-(環戊巰氧基)丙基, 1-(1-甲基環戊巰氧基)乙基, 1-(1-甲基環戊巰氧基)丙基, 金剛烷氧巰氧甲基, 金剛烷巰氧甲基, 1-金剛烷氧巰氧乙基, 1-金剛烷巰氧乙基。

環烷基烷氧巰氧烷基, 其中烷氧基含單一環烷基取代基, 此環烷基取代含3-10個碳原子, 宜為含3-7個碳原子, 其為單或多環, 如環丙甲氧巰氧甲基, 環丁甲氧巰氧甲基, 環戊甲氧巰氧甲基, 環己甲氧巰氧甲基, 1-(環丙甲氧巰氧基)乙基, 1-(環丁甲氧巰氧基)乙基, 1-(環戊甲氧巰氧基)乙基, 及1-(環己甲氧巰氧基)乙基;

萸烯巰氧烷基及萸烯氧巰氧烷基, 其中萸烯基如上述, 且宜為環聯三苯基, 如1-(苎氧巰氧基)乙基, 1-(苎巰氧基)乙基, 苎氧巰氧甲基, 苎巰氧甲基, 1-(3-苳氧巰氧基)乙基, 1-(3-苳巰氧基)乙基, 3-苳氧巰氧甲基及3-苳巰氧甲基;

5-烷基或5-苯基〔此可有至少一個前述取代基〕(2-氧-1,3-二噁茂烯-4-基)烷基, 其中各烷基可相同或相異之 $C_1 - 6$, 宜 $C_1 - 4$ 者, 例如(5-甲基-2-氧-1,3-二噁茂烯-4-基)甲基, (5-苯基-2-氧-1,3-二噁茂烯-4-基)甲基, (5-異丙基-2-氧-1,3-二噁茂烯-4-基)

五、發明說明 (33)

甲基，(5-第三丁基-2-氧-1,3-二噁茂烯-4-基)甲基及1-(5-甲基-2-氧-1,3-二噁茂烯-4-基)乙基；

其他基，尤其易在活體內移動者，如酞基，茚滿基及2-氧-4,5,6,7-四氫-1,3-苯駢二噁茂烯-4-基。

本發明化合物可視不對稱碳原子之存在而有各種立體異構物。本發明包含各別異構物〔宜為(2R, 4R)異構物〕及含消旋異構物之混物。

本發明化合物可於大氣下吸收水或產生水合物。本發明包含此水合物，尤為含式(I)化合物鹽之水合物。

本發明之較佳化合物為式(I)化合物及其鹽及酯，其中：

(1) R^1 為吡咯啉基，哌啶基，嗎啉基，硫嗎啉基，或哌嗪基，其於碳原子上取代以一以上取代基 α^1 ，且於氮原子上為未取代或取代以一以上取代基 β^1 ，

該取代基 α^1 選自羥基，烷氧羰氧基其含1-6或8-18個碳原子於烷氧基部份，烷醯氧基其含1-20個碳原子，取代以羧基之烷醯氧基其含3-6個碳原子於烷醯基部份，胺甲醯氧基，及單或二烷胺甲醯氧基其含1或2個碳原子於各烷基部份；

該取代基 β^1 選自 C_{1-4} 烷基，苯基其為未取代或取代以一以上選自甲基，甲氧基，氟及氯之取代基。

(2) R^1 為吡咯啉基，哌啶基，嗎啉基，或硫嗎啉基，其於碳原子上取代以一以上取代基 α^2 ，且於氮原子上為未取代或取代以一以上取代基 β^2 ，

五、發明說明 (24)

該取代基 α^2 選自羥基，烷氧羰氧基其含 1-4 或 8-18 個碳原子於烷氧基部份，烷醯氧基其含 2-5 個碳原子，烷醯氧基其含 10-18 個碳原子，取代以羧基之烷醯氧基其含 3-6 個碳原子於烷醯基部份，胺甲醯氧基，及單或二烷胺甲醯氧基其含 1 或 2 個碳原子於各烷基部份；

該取代基 β^2 選自 C_{1-4} 烷基。

(3) R^1 為吡咯啉基，哌啉基，嗎啉基，或硫基啉基，其於碳原子上取代以一以上取代基 α^3 ，且於氮原子上為未取代或取代以一以上取代基 β^3 ，

該取代基 α^3 選自羥基，甲氧羰氧基，乙氧羰氧基，異丙氧羰氧基，第三丁氧羰氧基，辛氧羰氧基，癸氧羰氧基，十六氧羰氧基，十八氧羰氧基，乙醯氧基，丙醯氧基，丁醯氧基，戊醯氧基，特戊醯氧基，癸醯氧基，十一醯氧基，十二醯氧基，十四醯氧基，十六醯氧基，十八醯氧基，丁二醯氧基，戊二醯氧基，胺甲醯氧基，N-甲胺甲醯氧基，N-乙胺甲醯氧基，及 N，N-二甲胺甲醯氧基；

該取代基 β^3 選自甲基及乙基。

(4) R^1 為吡咯啉基，哌啉基，或嗎啉基，其於碳原子上取代以一以上取代基 α^4 ，且於氮原子上為未取代或取代以一以上取代基 β^3 ，

該取代基 α^4 選自羥基，乙氧羰氧基，異丙氧羰氧基，第三丁氧羰氧基，辛氧羰氧基，十六氧羰氧基，十

五、發明說明 (35)

八 氧 癩 氧 基， 癸 醯 氧 基， 十 二 醯 氧 基， 十 六 醯 氧 基，
十 八 醯 氧 基， 丁 二 醯 氧 基， 胺 甲 醯 氧 基， 及 N,N-二 甲
胺 甲 醯 氧 基；

該 取 代 基 β^3 之 定 義 如 上。

(5) R^1 為 4-羥 基-2-吡 咯 啉 基， 4-乙 氧 癩 氧 基-2-吡 咯 啉
基， 4-異 丙 氧 癩 氧 基-2-吡 咯 啉 基， 4-第 三 丁 氧 癩 氧 基-
2-吡 咯 啉 基， 4-辛 氧 癩 氧 基-2-吡 咯 啉 基， 4-癸 氧 癩 氧
基-2-吡 咯 啉 基， 4-十 六 氧 癩 氧 基-2-吡 咯 啉 基， 4-十 八
氧 癩 氧 基-2-吡 咯 啉 基， 4-乙 醯 氧 基-2-吡 咯 啉 基， 4-癸
醯 氧 基-2-吡 咯 啉 基， 4-十 二 醯 氧 基-2-吡 咯 啉 基， 4-十
四 醯 氧 基-2-吡 咯 啉 基， 4-十 六 醯 氧 基-2-吡 咯 啉 基， 4-
十 八 醯 氧 基-2-吡 咯 啉 基， 4-丁 二 醯 氧 基-2-吡 咯 啉 基，
4-胺 甲 醯 氧 基-2-吡 咯 啉 基， 1-甲 基-4-羥 基-2-吡 咯 啉
基， 1-甲 基-4-乙 氧 癩 氧 基-2-吡 咯 啉 基， 1-甲 基-4-異
丙 氧 癩 氧 基-2-吡 咯 啉 基， 1-甲 基-4-第 三 丁 氧 癩 氧 基-
2-吡 咯 啉 基， 1-甲 基-4-辛 氧 癩 氧 基-2-吡 咯 啉 基， 1-甲
基-4-十 六 氧 癩 氧 基-2-吡 咯 啉 基， 1-甲 基-4-十 八 氧 癩
氧 基-2-吡 咯 啉 基， 1-甲 基-4-乙 醯 氧 基-2-吡 咯 啉 基，
1-甲 基-4-癸 醯 氧 基-2-吡 咯 啉 基， 1-甲 基-4-十 二 醯 氧
基-2-吡 咯 啉 基， 1-甲 基-4-十 四 醯 氧 基-2-吡 咯 啉 基，
1-甲 基-4-十 六 醯 氧 基-2-吡 咯 啉 基， 1-甲 基-4-十 八 醯
氧 基-2-吡 咯 啉 基， 或 1-甲 基-4-丁 二 醯 氧 基-2-吡 咯 啉
基。

(6) R^1 為 4-羥 基-2-吡 咯 啉 基， 4-乙 氧 癩 氧 基-2-吡 咯 啉

五、發明說明 (26)

基，4-第三丁氧羰氧基-2-吡咯啉基，4-辛氧羰氧基-2-吡咯啉基，4-十六氧羰氧基-2-吡咯啉基，4-十八氧羰氧基-2-吡咯啉基，4-癸醯氧基-2-吡咯啉基，4-十二醯氧基-2-吡咯啉基，4-十四醯氧基-2-吡咯啉基，4-十六醯氧基-2-吡咯啉基，4-十八醯氧基-2-吡咯啉基，1-甲基-4-羥基-2-吡咯啉基，1-甲基-4-乙氧羰氧基-2-吡咯啉基，1-甲基-4-第三丁氧羰氧基-2-吡咯啉基，1-甲基-4-辛氧羰氧基-2-吡咯啉基，1-甲基-4-十六氧羰氧基-2-吡咯啉基，1-甲基-4-十八氧羰氧基-2-吡咯啉基，1-甲基-4-癸醯氧基-2-吡咯啉基，1-甲基-4-十二醯氧基-2-吡咯啉基，1-甲基-4-十四醯氧基-2-吡咯啉基，1-甲基-4-十六醯氧基-2-吡咯啉基，或1-甲基-4-十八醯氧基-2-吡咯啉基。

(7) R^1 為4-羥基-2-吡咯啉基，4-癸醯氧基-2-吡咯啉基，4-十二醯氧基-2-吡咯啉基，4-十四醯氧基-2-吡咯啉基，4-十六醯氧基-2-吡咯啉基，4-十八醯氧基-2-吡咯啉基，1-甲基-4-羥基-2-吡咯啉基，1-甲基-4-癸醯氧基-2-吡咯啉基，1-甲基-4-十二醯氧基-2-吡咯啉基，1-甲基-4-十四醯氧基-2-吡咯啉基，1-甲基-4-十六醯氧基-2-吡咯啉基，或1-甲基-4-十八醯氧基-2-吡咯啉基。

(8) R^{2a} 及 R^{2b} 可為相同或不同，各為氫，甲基，甲氧基，氟，氯，溴，氰基或硝基，且 R^{2c} 為氫。

(9) R^{2a} 及 R^{2b} 可為相同或不同，各為氫，甲基，甲氧基

五、發明說明 (37)

， 氟， 氯， 或溴， 且 R^{2c} 為氫。

(10) R^{2a} 及 R^{2b} 可為相同或不同， 各為氫， 氟， 或氯， 且 R^{2c} 為氫。

(11) R^{2a} 為氟， 且 R^{2b} 及 R^{2c} 為氫。

(12) R^{3a} ， R^{3b} 及 R^{3c} 為相同或不同且各為氫， $C_1 - 4$ 烷基， $C_1 - 2$ 鹵烷基， $C_3 - 4$ 烯基， $C_3 - 4$ 炔基， 經基， $C_1 - 4$ 烷氧基， $C_1 - 2$ 鹵烷氧基， $C_1 - 4$ 烷氧羰基， $C_2 - 5$ 烷醯氧基， 胺甲醯氧基， 單或二烷胺甲醯基（其中烷基為 $C_1 - 2$ ）， 鹵素， 氟基， 硝基， 或苯基其為未取代或取代以一以上如下述取代基 γ^1 ， 且 R^{3d} 為氫；

該取代基 γ^1 係選自甲基， 乙基及乙氧基及鹵素。

(13) R^{3a} ， R^{3b} 及 R^{3c} 為相同或不同且各為氫， 甲基或乙基， 取代以氟或氯之 $C_1 - 2$ 烷基， 烯丙基， 丙炔基， 經基， 甲氧基， 乙氧基， 氟甲氧基， 二氟甲氧基， 氯甲氧基， 2-氟乙氧基， 2-氯乙氧基， 甲氧羰基， 乙氧羰基， $C_2 - 5$ 烷醯氧基， 胺甲醯氧基， 甲胺甲醯基， 二甲胺甲醯基， 氟， 氯， 溴， 氟基， 硝基， 或苯基其為未取代或取代以一以上如下述取代基 γ^2 ， 且 R^{3d} 為氫；

該取代基 γ^2 係選自甲基， 甲氧基， 氟， 及氯。

(14) R^{3a} ， R^{3b} 及 R^{3c} 為相同或不同且各為氫， 甲基， 乙基， 氟甲基， 三氟甲基， 氯甲基， 經基， 甲氧基， 乙氧基， 氟甲氧基， 二氟甲氧基， 2-氟乙氧基， 氟， 氯， 溴， 氟基， 胺甲醯基， 或苯基， 且 R^{3d} 為氫。

五、發明說明 (28)

(15) R^{3a} 及 R^{3b} 為相同或不同且各為氫，甲基，經基，甲氧基，乙氧基，氟甲氧基，二氟甲氧基，氟，氯，溴，或氰基，且 R^{3c} 及 R^{3d} 皆為氫。

(16) R^{3a} 及 R^{3b} 為相同或不同且各為氫，甲氧基，或氟，且 R^{3c} 及 R^{3d} 皆為氫。

(17) A 為單鍵或 C_{1-4} 伸烷基。

(18) A 為單鍵，亞甲基，伸乙基，或三亞甲基。

(19) A 為單鍵，亞甲基或伸乙基。

(20) A 為伸乙基。

上述化合物中，較佳者為 R^1 如 (i) - (v) 中任一定義， R^{2a} ， R^{2b} 及 R^{2c} 為 (8) - (11) 中任一定義， R^{3a} ， R^{3b} 及 R^{3c} 為 (17) - (20) 中任一定義。

較佳化合物如下：

(21) 式 (I) 化合物及其鹽及其酯，其中：

R^1 為吡咯啉基，哌啉基，嗎啉基，硫嗎啉基，或哌啶基，其於碳原子上取代以一以上取代基 α^1 ，且於氮原子上為未取代或取代以一以上如上述取代基 β^1 ；

R^{2a} 及 R^{2b} 可為相同或不同，各為氫，甲基，甲氧基，氟，氯，溴，氰基或硝基，且 R^{2c} 為氫；

R^{3a} ， R^{3b} 及 R^{3c} 為相同或不同且各為氫， C_{1-4} 烷基， C_{1-2} 鹵烷基， C_{3-4} 烯基， C_{3-4} 炔基，經基， C_{1-4} 烷氧基， C_{1-2} 鹵烷氧基，烷氧羰基（其中烷基為 C_{1-4} ）， C_{2-5} 烷醯氧基，胺甲醯基，單或二烷胺甲醯基（其中烷基為 C_{1-2} ），鹵素，氰基，硝

五、發明說明 (39)

基，或苯基其為未取代或取代以一以上如上述取代基

γ^1 ，且 R^{3d} 為氫；且

A 為單鍵或 C_{1-4} 伸烷基。

(22) 式 (I) 化合物及其鹽及其酯，其中：

R^1 為吡咯啉基，哌啉基，嗎啉基，或硫嗎啉基，其於
碳原子上取代以一以上取代基 α^2 ，且於氮原子上為未
取代或取代以一以上如上述取代基 β^2 ；

R^{2a} 及 R^{2b} 可為相同或不同，各為氫，甲基，甲氧基，氟
，氯，溴，氰基或硝基，且 R^{2c} 為氫；

R^{3a} ， R^{3b} 及 R^{3c} 為相同或不同且各為氫， C_{1-4} 烷基，
 C_{1-2} 鹵烷基， C_3-4 烯基， C_3-4 炔基，羥基，
 C_{1-4} 烷氧基， C_{1-2} 鹵烷氧基，烷氧羰基（其中烷
基為 C_{1-4} ）， C_{2-5} 烷醯氧基，胺甲醯基，單或二
烷胺甲醯基（其中烷基為 C_{1-2} ），鹵素，氰基，硝
基，或苯基其為未取代或取代以一以上如上述取代基
 γ^1 ，且 R^{3d} 為氫；且

A 為單鍵或 C_{1-4} 伸烷基。

(23) 式 (I) 化合物及其鹽及其酯，其中：

R^1 為吡咯啉基，哌啉基，嗎啉基，或硫嗎啉基，其於
碳原子上取代以一以上取代基 α^3 ，且於氮原子上為未
取代或取代以一以上如上述取代基 β^3 ；

R^{2a} 及 R^{2b} 可為相同或不同，各為氫，甲基，甲氧基，氟
，氯，或溴，且 R^{2c} 為氫；

R^{3a} ， R^{3b} 及 R^{3c} 為相同或不同且各為氫，甲基或乙基，

五、發明說明 (40)

取代以氟或氯取代之 C_{1-2} 烷基，烯丙基，炔丙基，
 經基，甲氧基，乙氧基，氟甲氧基，二氟甲氧基，氯甲
 氧基，2-氟乙氧基，2-氯乙氧基，甲氧羰基，乙氧羰
 基， C_{2-3} 烷醯氧基，胺甲醯氧基，甲胺甲醯基，二
 甲胺甲醯基，氟，氯，溴，氰基，硝基，或苯基其為未
 取代或取代以一以上如上述取代基 γ^2 ，且 R^{3d} 為氫；且
 A 為單鍵，亞甲基，仲乙基，或三亞甲基。

(24) 式 (I) 化合物及其鹽及其酯，其中：

R^1 為吡咯啉基，哌啶基，或嗎啉基，其於磷原子上取
 代以一以上取代基 α^4 ，且於氮原子上為未取代或取代
 以一以上如上述取代基 β^3 ；

R^{2a} 及 R^{2b} 可為相同或不同，各為氫，氟或氯，且 R^{2c} 為
 氫；

R^{3a} ， R^{3b} 及 R^{3c} 為相同或不同且各為氫，甲基，乙基，
 氟甲基，三氟甲基，氯甲基，經基，甲氧基，乙氧基，
 氟甲氧基，二氟甲氧基，2-氟乙氧基，氟，氯，溴，氰
 基，胺甲醯基，或苯基，且 R^{3d} 為氫；且

A 為單鍵，亞甲基，仲乙基，或三亞甲基。

(25) 式 (I) 化合物及其鹽及其酯，其中：

R^1 為 4-經基-2-吡咯啉基，4-乙氧羰氧基-2-吡咯啉基
 ，4-異丙氧羰氧基-2-吡咯啉基，4-第三丁氧羰氧基-2-
 吡咯啉基，4-辛氧羰氧基-2-吡咯啉基，4-十六氧羰氧
 基-2-吡咯啉基，4-十八氧羰氧基-2-吡咯啉基，4-乙醯
 氧基-2-吡咯啉基，4-癸醯氧基-2-吡咯啉基，4-十二醯

五、發明說明(41)

氧基-2-吡咯啉基，4-十四醯氧基-2-吡咯啉基，4-十六醯氧基-2-吡咯啉基，4-十八醯氧基-2-吡咯啉基，4-丁二醯氧基-2-吡咯啉基，4-胺甲醯氧基-2-吡咯啉基，1-甲基-4-羥基-2-吡咯啉基，1-甲基-4-乙氧羰氧基-2-吡咯啉基，1-甲基-4-異丙氧羰氧基-2-吡咯啉基，1-甲基-4-第三丁氧羰氧基-2-吡咯啉基，1-甲基-4-辛氧羰氧基-2-吡咯啉基，1-甲基-4-十六氧羰氧基-2-吡咯啉基，1-甲基-4-十八氧羰氧基-2-吡咯啉基，1-甲基-4-乙醯氧基-2-吡咯啉基，1-甲基-4-癸醯氧基-2-吡咯啉基，1-甲基-4-十二醯氧基-2-吡咯啉基，1-甲基-4-十四醯氧基-2-吡咯啉基，1-甲基-4-十六醯氧基-2-吡咯啉基，1-甲基-4-十八醯氧基-2-吡咯啉基，或1-甲基-4-丁二醯氧基-2-吡咯啉基；

R^{2a} 及 R^{2b} 可為相同或不同，各為氫，氟，或氯，且 R^{2c} 為氫；

R^{3a} 及 R^{3b} 為相同或不同且各為氫，甲基，羥基，甲氧基，乙氧基，氟甲氧基，二氟甲氧基，氟，氯，溴，或氰基，且 R^{3c} 及 R^{3d} 為氫；且

A 為單鍵，亞甲基或伸乙基。

(26)式(I)化合物及其鹽及其酯，其中：

R^1 為4-羥基-2-吡咯啉基，4-乙氧羰氧基-2-吡咯啉基，4-第三丁氧羰氧基-2-吡咯啉基，4-辛氧羰氧基-2-吡咯啉基，4-十六氧羰氧基-2-吡咯啉基，4-十八氧羰氧基-2-吡咯啉基，4-癸醯氧基-2-吡咯啉基，4-十二醯氧基

五、發明說明 (42)

基-2-吡咯啉基，4-十四醯氧基-2-吡咯啉基，4-十六醯氧基-2-吡咯啉基，4-十八醯氧基-2-吡咯啉基，1-甲基-4-羥基-2-吡咯啉基，1-甲基-4-乙氧羰氧基-2-吡咯啉基，1-甲基-4-第三丁氧羰氧基-2-吡咯啉基，1-甲基-4-辛氧羰氧基-2-吡咯啉基，1-甲基-4-十六氧羰氧基-2-吡咯啉基，1-甲基-4-十八氧羰氧基-2-吡咯啉基，1-甲基-4-癸醯氧基-2-吡咯啉基，1-甲基-4-十二醯氧基-2-吡咯啉基，1-甲基-4-十四醯氧基-2-吡咯啉基，1-甲基-4-十六醯氧基-2-吡咯啉基，或1-甲基-4-十八醯氧基-2-吡咯啉基；

R^{2a} 為氟，且 R^{2b} 及 R^{2c} 為氫；

R^{3a} 及 R^{3b} 為相同或不同且各為氫，甲氧基，或氟，且 R^{3c} 及 R^{3d} 為氫；且

A 為伸乙基。

(27)式(I)化合物及其鹽及其酯，其中：

R^1 為4-羥基-2-吡咯啉基，4-癸醯氧基-2-吡咯啉基，4-十二醯氧基-2-吡咯啉基，4-十四醯氧基-2-吡咯啉基，4-十六醯氧基-2-吡咯啉基，4-十八醯氧基-2-吡咯啉基，1-甲基-4-羥基-2-吡咯啉基，1-甲基-4-癸醯氧基-2-吡咯啉基，1-甲基-4-十二醯氧基-2-吡咯啉基，1-甲基-4-十四醯氧基-2-吡咯啉基，1-甲基-4-十六醯氧基-2-吡咯啉基，或1-甲基-4-十八醯氧基-2-吡咯啉基；

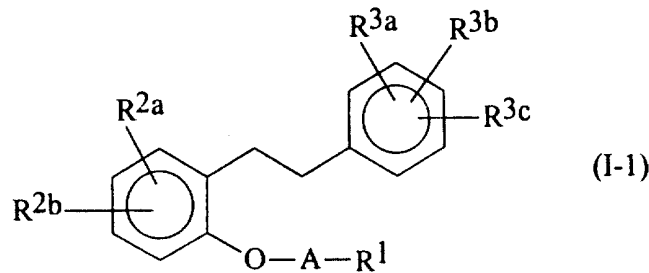
R^{2a} 為氟，且 R^{2b} 及 R^{2c} 為氫；

五、發明說明 (43)

R^{3a} 及 R^{3b} 為相同或不同且各為氫，甲氧基，或氟，且 R^{3c} 及 R^{3d} 為氫；且

A 為伸乙基。

部份本發明化合物之特別例如下式 (I-1) 化合物：



上式中取代基如下表 1，表中所用簡寫如下：

Ac: 乙醯基

Adp: 己二醯基

Boc: 第三丁氧羰基

Bu: 丁基

tBu: 第三丁基

Bur: 丁醯基

iBur: 異丁醯基

Bz: 苄基

Dc: 癸基

Dec: 癸醯基

Dod: 十二基

Et: 乙基

Glu: 戊二醯基

五、發明說明 (44)

Hep:庚 醯 基

Hex:己 醯 基

Hpd:十 七 基

Hxd:十 六 基

Lau:十 二 醯 基

Mal:丙 二 醯 基

Me:甲 基

Mor:嗎 啉 基

Myr:十 四 醯 基

Non:壬 醯 基

Oc:辛 基

Ocd:十 八 基

Oct:辛 醯 基

Pal:十 六 醯 基

Pnd:十 五 基

Ph:苯 基

Pip:哌 啉 基

Pir:哌 啉 基

Piv:特 戊 醯 基

Pr:丙 基

iPr:異 丙 基

Prp:丙 醯 基

Pyr:吡 咯 啉 基

Ste:十 八 醯 基

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

表

訂

五、發明說明(45)

Suc:丁二醯基

Ttd:十四基

Trd:十三基

Tmor:硫嗎啉基

Und:十一基

Val:戊醯基

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

錄

五、發明說明(4b)

表 1

化合物 編號	R ¹ -A-	R ^{2a} & R ^{2b}	R ^{3a} , R ^{3b} , & R ^{3c}
1	(1-Me-4-OH-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	H
2	(1-Et-4-OH-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	H
3	(1- <i>i</i> Pr-4-OH-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	H
4	(1-Bz-4-OH-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	H
5	(1-Boc-4-OH-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	H
6	(1-EtOCO-4-OH-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	H
7	(4-OH-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	H
8	(1-Me-4-OAc-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	H
9	(1-Me-4-OPrp-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	H
10	(1-Me-4-OBur-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	H
11	(1-Me-4-OVal-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	H
12	(1-Me-4-OPiv-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	H
13	(1-Me-4-OMex-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	H
14	(1-Me-4-OMep-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	H
15	(1-Me-4-OMet-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	H
16	(1-Me-4-OMe-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	H
17	(1-Me-4-OLau-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	H
18	(1-Me-4-OMyr-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	H
19	(1-Me-4-OPal-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	H
20	(1-Me-4-OSte-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	H
21	(1-Me-4-OMal-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	H
22	(1-Me-4-OSuc-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	H
23	(1-Me-4-OGlu-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	H

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明(47)

表 1 (續)

化合物 編號	R ¹ -A-	R ^{2a} & R ^{2b}	R ^{3a} , R ^{3b} , & R ^{3c}
24	(1-Me-4-OAdp-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	H
25	(1-Me-4-OCOOEt-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	H
26	(1-Me-4-OCOOiPr-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	H
27	(1-Me-4-OCOOtBu-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	H
28	(1-Me-4-OCOO(Oc)-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	H
29	(1-Me-4-OCOODc-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	H
30	(1-Me-4-OCOODod-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	H
31	(1-Me-4-OCOOTtd-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	H
32	(1-Me-4-OCOOHxd-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	H
33	(1-Me-4-OCOO(Ocd)-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	H
34	(1-Me-4-OCONH ₂ -2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	H
35	(1-Me-4-OCONHMe-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	H
36	(1-Me-4-OCONHEt-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	H
37	(1-Me-4-OCONMe ₂ -2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	H
38	(1-Me-4-OCONMeEt-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	H
39	(1-Me-4-OCOMe-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	H
40	(4-OAc-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	H
41	(4-OPiv-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	H
42	(4-O(Oct)-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	H
43	(4-ODec-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	H
44	(4-OLau-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	H
45	(4-OPal-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	H
46	(4-OSuc-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	H

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明(48)

表 1 (續)

化合物 編號	R ¹ -A-	R ^{2a} & R ^{2b}	R ^{3a} , R ^{3b} , & R ^{3c}
47	(4-OAdp-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	H
48	(4-OCOOEt-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	H
49	(4-OCOOiPr-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	H
50	(4-OCOO(Oc)-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	H
51	(4-OCOODc-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	H
52	(4-OCOOHxd-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	H
53	(4-OCOO(Ocd)-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	H
54	(4-OCONH ₂ -2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	H
55	(4-OCONHMe-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	H
56	(4-OCONMe ₂ -2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	H
57	(1-Et-4-OAc-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	H
58	(1-Et-4-O(Oct)-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	H
59	(1-Et-4-OLau-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	H
60	(1-Et-4-OPal-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	H
61	(1-Et-4-OSuc-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	H
62	(1-iPr-4-OVal-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	H
63	(1-iPr-4-OLau-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	H
64	(1-iPr-4-OPal-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	H
65	(1-iPr-4-OSuc-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	H
66	(1-Boc-4-OLau-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	3-OMe
67	(1-Me-4-OH-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	3-OMe
68	(1-iPr-4-OH-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	3-OMe
69	(1-Bz-4-OH-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	3-OMe

五、發明說明(49)

表 1 (續)

化合物 編號	R ¹ -A-	R ^{2a} & R ^{2b}	R ^{3a} , R ^{3b} , & R ^{3c}
70	(4-OH-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	3-OMe
71	(1-Me-4-OAc-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	3-OMe
72	(1-Me-4-OBur-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	3-OMe
73	(1-Me-4-OPiv-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	3-OMe
74	(1-Me-4-OMex-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	3-OMe
75	(1-Me-4-O(Oct)-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	3-OMe
76	(1-Me-4-ODec-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	3-OMe
77	(1-Me-4-OLau-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	3-OMe
78	(1-Me-4-OMyr-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	3-OMe
79	(1-Me-4-OPal-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	3-OMe
80	(1-Me-4-OSte-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	3-OMe
81	(1-Me-4-OSuc-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	3-OMe
82	(1-Me-4-OGlu-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	3-OMe
83	(1-Me-4-OAdp-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	3-OMe
84	(1-Me-4-OCOOEt-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	3-OMe
85	(1-Me-4-OCOOiPr-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	3-OMe
86	(1-Me-4-OCOO(Oc)-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	3-OMe
87	(1-Me-4-OCOODod-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	3-OMe
88	(1-Me-4-OCOOTtd-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	3-OMe
89	(1-Me-4-OCOOPd-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	3-OMe
90	(1-Me-4-CONH ₂ -2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	3-OMe
91	(1-Me-4-CONHMe-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	3-OMe
92	(1-Me-4-CONMe ₂ -2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	3-OMe

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (50)

表 1 (續)

化合物 編號	R ¹ -A-	R ^{2a} & R ^{2b}	R ^{3a} , R ^{3b} , & R ^{3c}
93	(4-OAc-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	3-OMe
94	(4-OPiv-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	3-OMe
95	(4-O(Oct)-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	3-OMe
96	(4-OLau-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	3-OMe
97	(4-OPal-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	3-OMe
98	(4-OSuc-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	3-OMe
99	(4-OCOOEt-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	3-OMe
100	(4-OCOOiPr-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	3-OMe
101	(4-OCOO(Oc)-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	3-OMe
102	(4-OCOODc-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	3-OMe
103	(4-OCOO(Ocd)-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	3-OMe
104	(4-OCONH ₂ -2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	3-OMe
105	(4-OCONHMe-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	3-OMe
106	(4-OCONMe ₂ -2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	3-OMe
107	(1-Et-4-OAc-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	3-OMe
108	(1-Et-4-OLau-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	3-OMe
109	(1-Et-4-OPal-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	3-OMe
110	(1-Et-4-OSuc-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	3-OMe
111	(1-iPr-4-OPrp-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	3-OMe
112	(1-iPr-4-OLau-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	3-OMe
113	(1-iPr-4-OSuc-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	3-OMe
114	(1-Me-4-OH-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	4-F
115	(1-Et-4-OH-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	4-F

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明(51)

表 1 (續)

化合物 編號	R ¹ -A-	R ^{2a} & R ^{2b}	R ^{3a} , R ^{3b} , & R ^{3c}
116	(1- <i>i</i> Pr-4-OH-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	4-F
117	(1-Boc-4-OH-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	4-F
118	(4-OH-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	4-F
119	(1-Me-4-OAc-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	4-F
120	(1-Me-4-OMe-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	4-F
121	(1-Me-4-OPiv-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	4-F
122	(1-Me-4-O(Oct)-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	4-F
123	(1-Me-4-OLau-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	4-F
124	(1-Me-4-OMyr-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	4-F
125	(1-Me-4-OPal-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	4-F
126	(1-Me-4-OSuc-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	4-F
127	(1-Me-4-OGlu-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	4-F
128	(1-Me-4-OAdp-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	4-F
129	(1-Me-4-OCOOEt-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	4-F
130	(1-Me-4-OCOO <i>i</i> Pr-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	4-F
131	(1-Me-4-OCOO(Oc)-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	4-F
132	(1-Me-4-OCOODc-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	4-F
133	(1-Me-4-OCOODod-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	4-F
134	(1-Me-4-OCONH ₂ -2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	4-F
135	(1-Me-4-OCONHMe-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	4-F
136	(1-Me-4-OCONMe ₂ -2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	4-F
137	(4-O(Oct)-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	4-F
138	(4-OLau-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	4-F

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (52)

表 1 (續)

化合物 編號	R ¹ -A-	R ^{2a} & R ^{2b}	R ^{3a} , R ^{3b} , & R ^{3c}
139	(4-OPal-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	4-F
140	(4-OSuc-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	4-F
141	(4-OCOOiPr-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	4-F
142	(4-OCOO(Oc)-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	4-F
143	(4-OCOODc-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	4-F
144	(4-OCONH ₂ -2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	4-F
145	(1-Et-4-OAc-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	4-F
146	(1-Et-4-OPrp-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	4-F
147	(1-Et-4-OLau-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	4-F
148	(1-Et-4-OSuc-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	4-F
149	(1-iPr-4-OBur-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	4-F
150	(1-iPr-4-OPal-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	4-F
151	(1-iPr-4-OSuc-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	4-F
152	(1-Me-4-OH-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	3-OMe, 4-F
153	(1-Et-4-OH-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	3-OMe, 4-F
154	(4-OH-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	3-OMe, 4-F
155	(1-Me-4-OAc-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	3-OMe, 4-F
156	(1-Me-4-OVal-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	3-OMe, 4-F
157	(1-Me-4-OPiv-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	3-OMe, 4-F
158	(1-Me-4-ONon-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	3-OMe, 4-F
159	(1-Me-4-OLau-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	3-OMe, 4-F
160	(1-Me-4-OMyr-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	3-OMe, 4-F
161	(1-Me-4-OPal-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	3-OMe, 4-F

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (53)

表 1 (續)

化合物 編號	R ¹ -A-	R ^{2a} & R ^{2b}	R ^{3a} , R ^{3b} , & R ^{3c}
162	(1-Me-4-OSuc-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	3-OMe, 4-F
163	(1-Me-4-OAdp-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	3-OMe, 4-F
164	(1-Me-4-OCOOEt-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	3-OMe, 4-F
165	(1-Me-4-OCOOiPr-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	3-OMe, 4-F
166	(1-Me-4-OCOODc-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	3-OMe, 4-F
167	(1-Me-4-OCOODod-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	3-OMe, 4-F
168	(1-Me-4-OCOOTtd-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	3-OMe, 4-F
169	(1-Me-4-CONH ₂ -2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	3-OMe, 4-F
170	(1-Me-4-CONMe ₂ -2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	3-OMe, 4-F
171	(4-OAc-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	3-OMe, 4-F
172	(4-OPal-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	3-OMe, 4-F
173	(4-OSuc-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	3-OMe, 4-F
174	(4-OCOOEt-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	3-OMe, 4-F
175	(4-OCOOiPr-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	3-OMe, 4-F
176	(4-OCOO(Oc)-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	3-OMe, 4-F
177	(4-CONH ₂ -2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	3-OMe, 4-F
178	(1-Et-4-OLau-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	3-OMe, 4-F
179	(1-Et-4-OPal-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	3-OMe, 4-F
180	(1-iPr-4-OLau-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	3-OMe, 4-F
181	(1-iPr-4-OSuc-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	3-OMe, 4-F
182	(1-Me-4-OH-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	2-OMe
183	(4-OH-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	2-OMe
184	(1-Me-4-OAc-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	2-OMe

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (54)

表 1 (續)

化合物 編號	R ¹ -A-	R ^{2a} & R ^{2b}	R ^{3a} , R ^{3b} , & R ^{3c}
185	(1-Me-4-OPiv-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	2-OMe
186	(1-Me-4-OLau-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	2-OMe
187	(1-Me-4-OSuc-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	2-OMe
188	(1-Me-4-OCOOEt-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	2-OMe
189	(1-Me-4-OH-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	4-OMe
190	(4-OH-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	4-OMe
191	(1-Me-4-OVal-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	4-OMe
192	(1-Me-4-OLau-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	4-OMe
193	(1-Me-4-OSte-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	4-OMe
194	(1-Me-4-OSuc-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	4-OMe
195	(1-Me-4-OCOOEt-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	4-OMe
196	(1-Me-4-OH-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	3,4-diF
197	(1-Et-4-OH-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	3,4-diF
198	(4-OH-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	3,4-diF
199	(1-Me-4-OVal-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	3,4-diF
200	(1-Me-4-OPiv-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	3,4-diF
201	(1-Me-4-ONon-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	3,4-diF
202	(1-Me-4-OLau-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	3,4-diF
203	(1-Me-4-OPal-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	3,4-diF
204	(1-Me-4-OSuc-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	3,4-diF
205	(1-Me-4-OAdp-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	3,4-diF
206	(1-Me-4-OCOOEt-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	3,4-diF
207	(1-Me-4-OCOOiPr-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	3,4-diF

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (55)

表 1 (續)

化合物 編號	R ¹ -A-	R ^{2a} & R ^{2b}	R ^{3a} , R ^{3b} , & R ^{3c}
208	(1-Me-4-OCOODc-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	3,4-diF
209	(1-Me-4-CONH ₂ -2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	3,4-diF
210	(1-Me-4-CONMe ₂ -2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	3,4-diF
211	(4-OPal-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	3,4-diF
212	(4-OSuc-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	3,4-diF
213	(4-OCOOEt-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	3,4-diF
214	(4-CONH ₂ -2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	3,4-diF
215	(1-Et-4-OPal-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	3,4-diF
216	(1-Me-4-OH-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	2-Me
217	(4-OH-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	2-Me
218	(1-Me-4-OH-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	3-Me
219	(4-OH-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	3-Me
220	(1-Me-4-OH-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	4-Me
221	(4-OH-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	4-Me
222	(1-Me-4-OH-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	2-Cl
223	(4-OH-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	2-Cl
224	(1-Me-4-OH-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	3-Cl
225	(4-OH-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	3-Cl
226	(1-Me-4-OH-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	4-Cl
227	(4-OH-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	4-Cl
228	(1-Me-4-OH-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	2-Br
229	(4-OH-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	2-Br
230	(1-Me-4-OH-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	3-Br

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (5b)

表 1 (續)

化合物 編號	R ¹ -A-	R ^{2a} & R ^{2b}	R ^{3a} , R ^{3b} , & R ^{3c}
231	(4-OH-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	3-Br
232	(1-Me-4-OH-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	4-Br
233	(4-OH-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	4-Br
234	(1-Me-4-OH-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-Cl	H
235	(4-OH-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-Cl	H
236	(1-Me-4-OH-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-Cl	3-OMe
237	(4-OH-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-Cl	3-OMe
238	(1-Me-4-OH-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-Cl	2-Cl, 4-F
239	(4-OH-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-Cl	3-Me, 4-F
240	(1-Me-4-OH-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-Br	H
241	(4-OH-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-Br	H
242	(1-Me-4-OH-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-Br	3-OMe
243	(4-OH-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-Br	3-OMe
244	(1-Me-4-OH-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-Br	4-F
245	(4-OH-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-Br	4-F
246	(1-Me-4-OH-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	5-Cl	H
247	(1-Me-4-OH-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	6-Cl	H
248	(4-OH-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	5-Cl	H
249	(4-OH-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	3-Cl	H
250	(1-Me-4-OH-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	5-Cl	3-OMe
251	(4-OH-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	5-Cl	3-OMe
252	(1-Me-4-OH-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	5-Cl	4-F
253	(4-OH-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	5-Cl	4-F

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明(57)

表 1 (續)

化合物 編號	R ¹ -A-	R ^{2a} & R ^{2b}	R ^{3a} , R ^{3b} , & R ^{3c}
254	(1-Me-4-OH-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	3-Br	H
255	(1-Me-4-OH-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	5-Br	H
256	(1-Me-4-OH-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	6-Br	H
257	(4-OH-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	5-Br	H
258	(1-Me-4-OH-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	5-Br	3-OMe
259	(4-OH-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	5-Br	3-OMe
260	(1-Me-4-OH-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	5-Br	4-F
261	(1-Me-4-OH-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	5-Br	3,4-diF
262	(1-Me-4-OH-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	5-Br	3-OMe, 4-F
263	(4-OH-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	5-OMe	3-OMe
264	(4-OH-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	6-OMe	H
265	(1-Me-4-OH-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	3-OMe	H
266	(1-Me-4-OH-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-OMe	H
267	(1-Me-4-OH-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	5-OMe	H
268	(1-Me-4-OH-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	6-OMe	H
269	(1-Me-4-OH-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	5-OMe	3-OMe, 4-F
270	(1-Me-4-OH-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-OMe	3-OMe
271	(1-Me-4-OH-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	6-OMe	3-OMe
272	(1-Me-4-OH-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	5-OMe	3-OMe
273	(1-Me-4-OH-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-OMe	4-F
274	(1-Me-4-OH-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	5-OMe	4-F
275	(1-Me-4-OH-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	5-OMe	3,4-diF
276	(1-Me-4-OH-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	5-OMe	3-OMe, 4-F

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (58)

表 1 (續)

化合物 編 號	R ¹ -A-	R ^{2a} & R ^{2b}	R ^{3a} , R ^{3b} , & R ^{3c}
277	(1-Me-4-OSuc-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	5-OMe	H
278	(1-Me-4-OLau-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	5-OMe	H
279	(1-Et-4-OH-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-OMe	H
280	(1- <i>i</i> Pr-4-OH-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	5-OMe	H
281	(4-OH-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	5-Me	H
282	(4-OH-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	5-Me	3-OMe
283	(1-Me-4-OH-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	3-Me	4-Br
284	(1-Me-4-OH-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-Me	H
285	(1-Me-4-OH-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	5-Me	H
286	(1-Me-4-OH-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	6-Me	H
287	(1-Me-4-OH-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	5-Me	4-F
288	(1-Me-4-OH-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-Me	3-OMe
289	(1-Me-4-OH-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	5-Me	3-OMe
290	(1-Me-4-OH-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	5-Me	4-Cl
291	(1-Me-4-OH-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	5-Me	3,4-diF
292	(1-Me-4-OH-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-Me	3-OMe, 4-F
293	(1-Me-4-OH-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	5-Me	3-OMe, 4-F
294	(1-Et-4-OH-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	5-Me	H
295	(1- <i>i</i> Pr-4-OH-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-Me	H
296	(4-OCOOEt-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	4-OH
297	(1-Me-4-OH-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	3-CN	H
298	(1-Me-4-OH-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-CN	H
299	(1-Me-4-OH-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	5-CN	H

五、發明說明(59)

表 1 (續)

化合物 編號	R ¹ -A-	R ^{2a} & R ^{2b}	R ^{3a} , R ^{3b} , & R ^{3c}
300	(1-Me-4-OH-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	5-CN	3-OMe
301	(1-Me-4-OH-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-CN	4-F
302	(4-OH-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	5-NO ₂	3-OMe
303	(4-OH-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	5-NO ₂	H
304	(1-Me-4-OH-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	3-NO ₂	H
305	(1-Me-4-OH-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-NO ₂	H
306	(1-Me-4-OH-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	5-NO ₂	H
307	(1-Me-4-OH-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	5-NO ₂	4-F
308	(1-Me-4-OH-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	5-NO ₂	3-OMe
309	(1-Me-4-OH-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	5-NO ₂	3,4-diF
310	(1-Me-4-OH-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-NO ₂	3-OMe, 4-F
311	(1-Et-4-OH-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	6-NO ₂	H
312	(1-Et-4-OH-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-NO ₂	4-F
313	(1-Me-4-OH-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	3-F	H
314	(4-OH-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	3-F	H
315	(1-Me-4-OAc-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	3-F	H
316	(1-Me-4-OLau-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	3-F	H
317	(1-Me-4-OSuc-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	3-F	H
318	(1-Me-4-OSuc-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	3-F	H
319	(1-Me-4-OCOOEt-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	3-F	H
320	(1-Me-4-OCOOiPr-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	3-F	H
321	(1-Me-4-OCOO(Ocd)-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	3-F	H
322	(1-Me-4-OCONH ₂ -2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	3-F	H

五、發明說明 (60)

表 1 (續)

化合物 編 號	R ¹ -A-	R ² a & R ² b	R ³ a, R ³ b, & R ³ c
323	(1-Me-4-OCOMe-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	3-F	H
324	(4-OPal-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	3-F	H
325	(4-OSuc-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	3-F	H
326	(4-OCOOEt-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	3-F	H
327	(1-Me-4-OH-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	5-F	H
328	(1-Et-4-OH-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	5-F	H
329	(1- <i>i</i> Pr-4-OH-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	5-F	H
330	(4-OH-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	5-F	H
331	(1-Me-4-OAc-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	5-F	H
332	(1-Me-4-OPrp-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	5-F	H
333	(1-Me-4-OVal-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	5-F	H
334	(1-Me-4-OPiv-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	5-F	H
335	(1-Me-4-OHep-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	5-F	H
336	(1-Me-4-OOct-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	5-F	H
337	(1-Me-4-ODec-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	5-F	H
338	(1-Me-4-OLau-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	5-F	H
339	(1-Me-4-OPal-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	5-F	H
340	(1-Me-4-OSuc-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	5-F	H
341	(1-Me-4-OCOOEt-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	5-F	H
342	(1-Me-4-OCOO <i>i</i> Pr-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	5-F	H
343	(1-Me-4-OCOO(Oc)-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	5-F	H
344	(1-Me-4-OCOOHxd-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	5-F	H
345	(1-Me-4-CONH ₂ -2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	5-F	H

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (b)

表 1 (續)

化合物 編號	R ¹ -A-	R ^{2a} & R ^{2b}	R ^{3a} , R ^{3b} , & R ^{3c}
346	(1-Me-4-ONHET-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	5-F	H
347	(1-Me-4-ONHMe ₂ -2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	5-F	H
348	(1-Me-4-ONHMePr-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	5-F	H
349	(4-OAc-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	5-F	H
350	(4-OPiv-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	5-F	H
351	(4-OLau-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	5-F	H
352	(4-OPal-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	5-F	H
353	(4-OSuc-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	5-F	H
354	(4-OCOOPr-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	5-F	H
355	(4-OCOO(Oc)-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	5-F	H
356	(4-OCOODc-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	5-F	H
357	(4-ONH ₂ -2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	5-F	H
358	(4-ONHMe ₂ -2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	5-F	H
359	(1-Me-4-OH-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	6-F	H
360	(4-OH-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	6-F	H
361	(1-Me-4-O(Oct)-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	6-F	H
362	(1-Me-4-OLau-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	6-F	H
363	(1-Me-4-OSte-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	6-F	H
364	(1-Me-4-OSuc-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	6-F	H
365	(1-Me-4-OCOOEt-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	6-F	H
366	(1-Me-4-OCOODc-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	6-F	H
367	(1-Me-4-ONH ₂ -2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	6-F	H
368	(1-Me-4-ONHMe-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	6-F	H

五、發明說明 (b)

表 1 (續)

化合物 編號	R ¹ -A-	R ^{2a} & R ^{2b}	R ^{3a} , R ^{3b} , & R ^{3c}
369	(4-OPiv-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	6-F	H
370	(4-OPal-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	6-F	H
371	(4-OSuc-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	6-F	H
372	(4-OCOO(Oc)-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	6-F	H
373	(4-OCONH ₂ -2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	6-F	H
374	(1-Me-4-OH-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4,5-diF	H
375	(1-Et-4-OH-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4,5-diF	H
376	(1- <i>i</i> Pr-4-OH-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4,5-diF	H
377	(1-Bz-4-OH-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4,5-diF	H
378	(1-Boc-4-OH-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4,5-diF	H
379	(1-EtOCO-4-OH-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4,5-diF	H
380	(4-OH-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4,5-diF	H
381	(1-Me-4-OAc-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4,5-diF	H
382	(1-Me-4-OPrp-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4,5-diF	H
383	(1-Me-4-OBur-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4,5-diF	H
384	(1-Me-4-OVal-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4,5-diF	H
385	(1-Me-4-OPiv-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4,5-diF	H
386	(1-Me-4-OMe-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4,5-diF	H
387	(1-Me-4-OMe-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4,5-diF	H
388	(1-Me-4-O(Oct)-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4,5-diF	H
389	(1-Me-4-ODec-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4,5-diF	H
390	(1-Me-4-OLau-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4,5-diF	H
391	(1-Me-4-OMyr-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4,5-diF	H

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (b)

表 1 (續)

化合物編號	R ¹ -A-	R ^{2a} & R ^{2b}	R ^{3a} , R ^{3b} , & R ^{3c}
392	(1-Me-4-OPal-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4,5-diF	H
393	(1-Me-4-OSTe-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4,5-diF	H
394	(1-Me-4-OMal-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4,5-diF	H
395	(1-Me-4-OSuc-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4,5-diF	H
396	(1-Me-4-OGlu-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4,5-diF	H
397	(1-Me-4-OAdp-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4,5-diF	H
398	(1-Me-4-OCOOEt-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4,5-diF	H
399	(1-Me-4-OCOOiPr-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4,5-diF	H
400	(1-Me-4-OCOOBu-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4,5-diF	H
401	(1-Me-4-OCOO(Oc)-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4,5-diF	H
402	(1-Me-4-OCOODc-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4,5-diF	H
403	(1-Me-4-OCOOUnd-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4,5-diF	H
404	(1-Me-4-OCOO Pnd-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4,5-diF	H
405	(1-Me-4-OCOOHxd-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4,5-diF	H
406	(1-Me-4-OCOOHpd-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4,5-diF	H
407	(1-Me-4-CONH ₂ -2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4,5-diF	H
408	(1-Me-4-CONHMe-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4,5-diF	H
409	(1-Me-4-CONHEt-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4,5-diF	H
410	(1-Me-4-CONMe ₂ -2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4,5-diF	H
411	(1-Me-4-CONMeEt-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4,5-diF	H
412	(4-OAc-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4,5-diF	H
413	(4-OiBur-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4,5-diF	H
414	(4-O(Oct)-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4,5-diF	H

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (64)

表 1 (續)

化合物 編號	R ¹ -A-	R ^{2a} & R ^{2b}	R ^{3a} , R ^{3b} , & R ^{3c}
415	(4-OLau-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4,5-diF	H
416	(4-OPal-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4,5-diF	H
417	(4-OSuc-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4,5-diF	H
418	(4-OAdp-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4,5-diF	H
419	(4-OCOOEt-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4,5-diF	H
420	(4-OCOOiPr-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4,5-diF	H
421	(4-OCOO(Oc)-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4,5-diF	H
422	(4-OCOODc-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4,5-diF	H
423	(4-OCOOTrd-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4,5-diF	H
424	(4-OCOO(Ocd)-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4,5-diF	H
425	(4-CONH ₂ -2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4,5-diF	H
426	(4-CONMe ₂ -2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4,5-diF	H
427	(1-Et-4-OLau-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4,5-diF	H
428	(1-Et-4-OPal-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4,5-diF	H
429	(1-iPr-4-OLau-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4,5-diF	H
430	(1-Pr-4-OPal-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4,5-diF	H
431	(1-Et-4-OSuc-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4,5-diF	H
432	(1-Me-4-OH-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	3,5-diF	H
433	(1-Me-4-OH-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	3,6-diF	H
434	(1-Me-4-OH-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	3,4-diF	H
435	(1-Me-4-OH-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4,6-diF	H
436	(1-Me-4-OH-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	5,6-diF	H
437	(4-OH-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	3,4-diF	H

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (65)

表 1 (續)

化合物 編 號	R ¹ -A-	R ² a & R ² b	R ³ a, R ³ b, & R ³ c
438	(4-OH-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4,6-diF	H
439	(1-Me-4-OVal-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4,6-diF	H
440	(1-Me-4-OLau-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	3,4-diF	H
441	(1-Me-4-OPal-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	3,4-diF	H
442	(1-Me-4-OSuc-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4,6-diF	H
443	(1-Me-4-OSuc-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	3,4-diF	H
444	(4-OAc-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	3,5-diF	H
445	(4-OLau-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	3,6-diF	H
446	(4-OPal-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4,6-diF	H
447	(4-OSuc-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	3,4-diF	H
448	(1-Me-4-OH-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F, 5-OMe	3,4-diF
449	(1-Me-4-OH-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F, 6-OMe	H
450	(1-Me-4-OH-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F, 5-Me	H
451	(1-Me-4-OH-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	3-Cl, 4-F	3-OMe, 4-F
452	(4-OH-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F, 5-OMe	4-F
453	(4-OH-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	3-OMe, 4-F	3-OMe, 4-F
454	(4-OH-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F, 6-Cl	3-OMe
455	(1-Me-4-OLau-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F, 5-OMe	H
456	(1-Me-4-OLau-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F, 5-Cl	3-OMe
457	(1-Me-4-OPal-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F, 5-Cl	H
458	(1-Me-4-OSuc-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F, 5-Cl	3-OMe
459	(1-Me-4-OSuc-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F, 5-OMe	4-F
460	(4-OAc-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F, 5-Cl	3,4-diF

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (bb)

表 1 (續)

化合物 編號	R ¹ -A-	R ^{2a} & R ^{2b}	R ^{3a} , R ^{3b} , & R ^{3c}
461	(4-OLau-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F, 5-OMe	H
462	(4-OPal-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	3-Me, 4-F	4-F
463	(4-OSuc-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F, 5-Cl	H
464	(1-Me-4-OH-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	3,4,5-triCl
465	(1-Me-4-OH-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	3,4,5-triF
466	(1-Me-4-OH-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	2,4,5-triF
467	(1-Me-4-OH-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F, 5-Cl	2,3,4-triF
468	(1-Me-4-OH-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	2,4-diCl, 5-F
469	(1-Me-4-OH-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4,6-di-F	2-Cl, 4,5-diF
470	(1-Me-4-OH-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	3-Br, 4,5-diOMe
471	(1-Me-4-OH-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	5-Br, 3,4-diOMe
472	(1-Me-4-OH-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	2,4-diOMe, 3-Me
473	(1-Me-4-OH-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	2,4-diOMe, 5-OH
474	(1-Me-4-OH-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	2, 6-diOMe, 4-OH
475	(1-Me-4-OH-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	4,6-diOMe, 2-OH
476	(1-Me-4-OH-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	3,5-diCl, 4-OH
477	(1-Me-4-OH-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	3,5-diCl, 2-OH
478	(1-Me-4-OH-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	3,5-diBr, 4-OH
479	(1-Et-4-OH-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	2,4,6-triF
480	(4-OH-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4,5-diF	2,4,6-triMe
481	(1-Me-4-OAc-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	2,3,4-triOMe
482	(1-Me-4-OPiv-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	3,4,5-triOMe
483	(1-Me-4-OLau-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	3,4,5-triF

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (67)

表 1 (續)

化合物 編號	R ¹ -A-	R ^{2a} & R ^{2b}	R ^{3a} , R ^{3b} , & R ^{3c}
484	(1-Me-4-OPal-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	2,4,6-triOMe
485	(1-Me-4-OSuc-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4,5-diF	3,4,5-triF
486	(4-OAc-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	3,4,5-triF
487	(4-OLau-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	2,4,6-triF
488	(4-OSuc-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	2,4,6-triCl
489	(1-Me-4-OH-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	5-F	3-OCF ₃
490	(1-Me-4-OH-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	3-OCHF ₂
491	(1-Me-4-OH-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	4-OCHF ₂
492	(1-Me-4-OH-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	5-F	4-CF ₃
493	(1-Me-4-OH-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	4-CN
494	(1-Me-4-OH-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	2-OH
495	(1-Me-4-OH-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	4-OH
496	(1-Me-4-OH-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4,5-diF	3-OCCL ₃
497	(1-Me-4-OH-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	3-CCl ₃
498	(1-Me-4-OH-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	4-Ph
499	(1-Me-4-OH-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	2-NO ₂
500	(1-Me-4-OH-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	6-F	4-OAc
501	(1-Me-4-OH-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	3-OCONH ₂
502	(4-OH-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	3-OCHF ₂
503	(1-Me-4-OAc-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	5-F	3-CCl ₃
504	(1-Me-4-OLau-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	4-OH
505	(1-Me-4-OPal-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	3-OCHF ₂
506	(1-Me-4-OSuc-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4,5-diF	4-CH ₂ CH=CH ₂

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

水

五、發明說明 (18)

表 1 (續)

化合物 編號	R ¹ -A-	R ^{2a} & R ^{2b}	R ^{3a} , R ^{3b} , & R ^{3c}
507	(1-Me-4-OAdp-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	5-F	3-OCHF ₂
508	(1-Me-4-OCOOEt-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	4-Ph
509	(1-Me-4-OCONH ₂ -2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	4-OH
510	(1-Me-4-OCONMe ₂ -2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	4-CCl ₃
511	(4-OAc-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	3-OCHF ₂
512	(4-OLau-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	3-OCHCl ₂
513	(4-OPal-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4-F	4-CH ₂ C≡CH
514	(4-OSuc-2-Pyr)-CH ₂ CH ₂ -	4,6-diF	4-OCONMe ₂

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

表

訂

咏

五、發明說明 (69)

上述化合物中，宜為化合物號碼 1, 7, 8, 12, 17, 19, 22, 26, 28, 34, 37, 44, 46, 64, 77, 81, 114, 118, 125, 126, 152, 154, 159, 162, 196, 198, 202, 203, 204, 224, 225, 226, 227, 230, 234, 236, 240, 246, 250, 252, 266, 267, 268, 284, 285, 286, 及 359, 又以化合物號碼 1, 7, 17, 19, 22, 28, 67, 77, 81, 114, 118, 125, 126, 152, 154, 159, 162, 196, 198, 202, 204, 224, 226, 230, 234, 236, 240, 250, 252, 266, 267, 268, 284, 285, 286, 及 359 更宜。

更佳化合物號碼為 1, 7, 17, 19, 22, 67, 77, 81, 114, 118, 125, 126, 152, 154, 159, 162, 196, 198, 202, 204, 226, 236, 及 266。

最佳化合物及其之號碼為：

1.2- { 2- [4-氟 -2- (2-苯乙基) 苯氧基] 乙基 } -4-羥基 -1-甲基吡咯啉；

7.2- { 2- [4-氟 -2- (2-苯乙基) 苯氧基] 乙基 } -4-羥基吡咯啉；

17.2- { 2- [4-氟 -2- (2-苯乙基) 苯氧基] 乙基 } -4-十二醯氧基 -1-甲基吡咯啉；

22.2- { 2- [4-氟 -2- (2-苯乙基) 苯氧基] 乙基 } -1-甲基 -4-丁二醯氧基吡咯啉；

67.2- [2- { 4-氟 -2- [2- (3-甲氧苯基) 乙基] 苯氧基 } 乙基] -4-羥基 -1-甲基吡咯啉；

77.2- [2- { 4-氟 -2- [2- (3-甲氧苯基) 乙基] 苯氧基

五、發明說明(70)

} 乙基] -4-十二醯氧基-1-甲基吡咯啉；

81.2-[2-{4-氟-2-[2-(3-甲氧苯基)乙基]苯氧基

} 乙基] -1-甲基-4-丁二醯氧基吡咯啉；

114.2-[2-{4-氟-2-[2-(4-氟苯基)乙基]苯氧基

} 乙基] -4-羥基-1-甲基吡咯啉；

118.2-[2-{4-氟-2-[2-(4-氟苯基)乙基]苯氧基

} 乙基] -4-羥基吡咯啉；

125.2-[2-{4-氟-2-[2-(4-氟苯基)乙基]苯氧基

} 乙基] -1-甲基-4-十六醯氧基吡咯啉；

126.2-[2-{4-氟-2-[2-(4-氟苯基)乙基]苯氧基

} 乙基] -1-甲基-4-丁二醯氧基吡咯啉；

152.2-[2-{4-氟-2-[2-(4-氟-3-甲氧苯基)乙基]

苯氧基} 乙基] -4-羥基-1-甲基吡咯啉；

154.2-[2-{4-氟-2-[2-(4-氟-3-甲氧苯基)乙基]

苯氧基} 乙基] -4-羥基吡咯啉；

159.2-[2-{4-氟-2-[2-(4-氟-3-甲氧苯基)乙基]

苯氧基} 乙基] -4-十二醯氧基-1-甲基吡咯啉；

162.2-[2-{4-氟-2-[2-(4-氟-3-甲氧苯基)乙基]

苯氧基} 乙基] -1-甲基-4-丁二醯氧基吡咯啉；

196.2-[2-{2-[2-(3,4-二氟苯基)乙基]-4-氟苯

氧基} 乙基] -4-羥基-1-甲基吡咯啉；

198.2-[2-{2-[2-(3,4-二氟苯基)乙基]-4-氟苯

氧基} 乙基] -4-羥基吡咯啉；

202.2-[2-{2-[2-(3,4-二氟苯基)乙基]-4-氟苯

五、發明說明 (11)

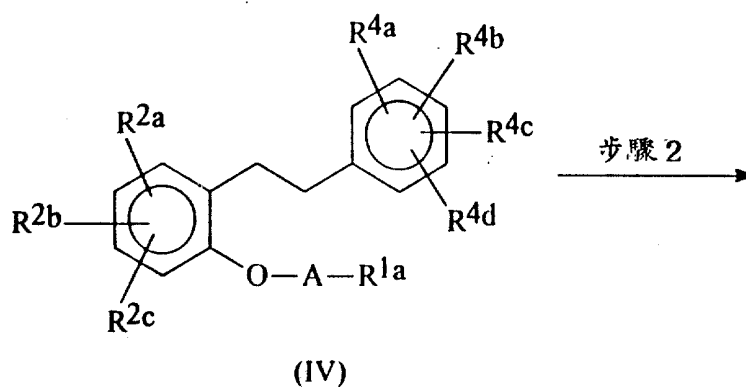
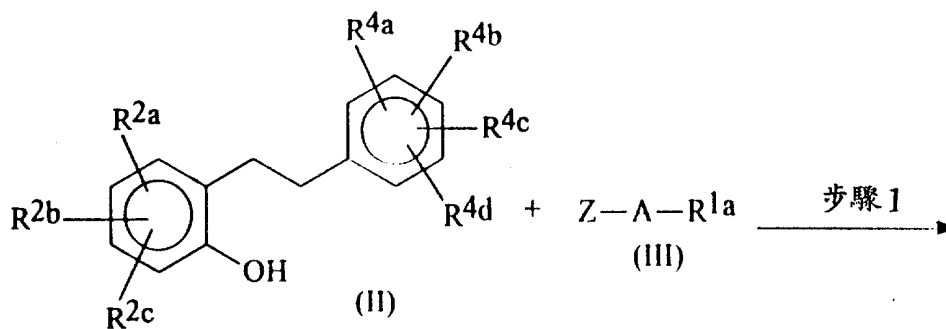
氧基 } 乙基 } -4-十二醯氧基 -1-甲基吡咯啉 ;

204.2- [2- { 2- [2- (3,4-二氟苯基) 乙基] -4-氟苯

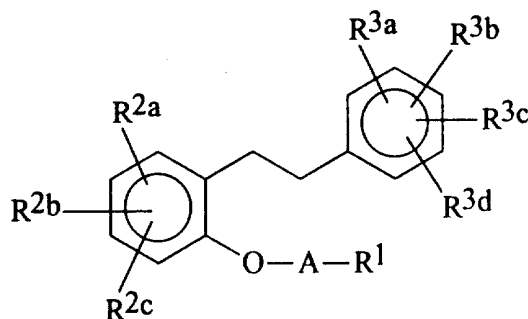
氧基 } 乙基 } -1-甲基 -4-丁二醯氧基吡咯啉 ;

及其製藥容許鹽。

本發明化合物可依習用製備此類化合物之方法而製得。
。如可依 EP 600 707 或下述方法而製得。



五、發明說明(2)



(I)

上式中：

R^1 ， R^{2a} ， R^{2b} ， R^{2c} ， R^{3a} ， R^{3b} ， R^{3c} ， R^{3d} 及A之定義如上；

R^{1a} 為任何所示 R^1 之基，除了任何活性氮原子（如於雜環或含於取代基 α 之胺基，烷胺基，胺甲醯氧基或烷胺甲醯氧基）或羥基為已保護，且不含當取代基 α 為取代以羧基之烷醯氧基；

R^{4a} ， R^{4b} ， R^{4c} ，及 R^{4d} 之定義各如 R^{3a} ， R^{3b} ， R^{3c} ，及 R^{3d} ，除任何羥基為已保護。

Z為羥基，鹵素（宜為Cl，Br，或I）， $C_1 - 6$ 烷磺醯氧基，芳磺醯氧基其中芳基為含6-10個環碳原子之磺環，且其為未取代或取代以一以上如上述取代基 γ 。

R^{1a} ， R^{4a} ， R^{4b} ， R^{4c} ，及 R^{4d} 之羥基保護基之例含環醚基（如四氫呋喃基及四氫吡喃基），甲氧甲基，甲氧甲氧甲基，及芳甲基及芳甲氧羰基（其中芳基為含6-10個碳原子，且其為未取代或取代以一以上如上述取代基 γ ）。其中宜為四氫吡喃基，甲氧甲基，苄基，對-甲

五、發明說明 (11)

氧苄基，對-溴苄基，苄氧羰基，對-甲氧苄氧羰基，及對-溴苄氧羰基。

保護基之例含氫，胺基，單烷胺及其它由 R^{1a} 所示之雜環基，含烷氧羰基（其中烷氧基為 $C_1 - 6$ ）， $C_1 - 5$ 烷醯基，芳甲基及芳甲氧羰基（其中芳基為含 6-10 個碳原子，且其為未取代或取代以一以上如上述取代基 γ ）。其中宜為第三丁氧羰基，乙醯基，苄基，對-甲氧苄基，對-溴苄基，苄氧羰基，對-甲氧苄氧羰基，及對-溴苄氧羰基。

此反應之步驟 1 中，式 (IV) 化合物可令式 (II) 化合物與式 (III) 化合物反應而得。

當 Z 為鹵素，烷磺醯氧基，或芳磺醯氧基時，此反應可於存在溶劑或鹼下進行。

所用鹼之本質無特限且可使用任何此型反應習用之鹼。如鹼金屬碳酸鹽（如碳酸鈉及碳酸鉀）；鹼金屬碳酸氫鹽（如碳酸氫鈉及碳酸氫鉀）；鹼金屬氟化物（如氟化鈉及氟化鉀）；鹼金屬氫化物（如氫化鈉，氫化鉀及氫化鋰）；鹼金屬烷氧化物（如甲氧化鈉，乙氧化鈉，第三丁氧化鉀，及甲氧化鋰）；有機胺（如吡啶，皮考林，三乙胺， N -甲基嗎啉及 4-二甲胺吡啶）。其中宜為鹼金屬碳酸鹽，鹼金屬氟化物，鹼金屬氫化物，或鹼金屬烷氧化物。

此反應宜於存在溶劑下進行。所用溶劑之本質無特限，惟對反應或試劑無不良作用且可溶解試劑至某程度。

五、發明說明(74)

適當溶劑含烴(如己烷, 苯及甲苯); 鹵化烴(如二氯甲烷, 氯仿, 及1,2-二氯乙烷); 醚(如乙醚, 四氫呋喃, 及二噁烷); 酮(如丙酮及甲基乙基酮); 腈(如乙腈); 醯胺(如N,N-二甲基乙醯胺, N,N-二甲基甲醯胺, N-甲基吡咯啉酮及六甲磷酸三醯胺); 及亞碲(如二甲亞碲); 或任二者以上此溶劑之混液。其中宜為醚, 酮, 醯胺或亞碲。

反應可於極廣溫度範圍下進行, 且精確之反應溫度對本發明並不重要。較佳反應溫度視溶劑, 原料及所用鹼之本質而定。然而, 便於0-100°C下, 更宜於10-80°C下進行反應。反應所需時間亦不定, 視反應溫度及所用試劑及溶劑本質而定。然而, 當反應於上述較佳情況下進行時, 一般30分至48小時(尤為1-24小時)就足夠。

當Z為羥基, 反應可於存在溶劑, 三苯磷及疊氮二羧酸二(C₁-4烷酯), 如疊氮二羧酸二甲酯或疊氮二羧酸二乙酯下進行。

反應宜於存在溶劑下進行。所用溶劑之本質無特限, 惟對反應或試劑無不良作用且可溶解試劑至某程度。適當溶劑如上述, 其中宜為芳族烴, 鹵化烴, 或醚。

反應可於極廣溫度範圍下進行, 且精確之反應溫度對本發明並不重要。較佳反應溫度視溶劑, 原料及所用鹼之本質而定。然而, 便於-20~100°C下, 更宜於10~80°C下進行反應。反應所需時間亦不定, 視反應溫度及所用試劑及溶劑本質而定。然而, 當反應於上述較佳情況

五、發明說明 (75)

下進行時，一般30分至48小時（尤為1-24小時）就足夠。

反應後，式(IV)化合物可依習用方法由反應液中收集而得。例如，當存在不溶物，則可濾除再減壓蒸除溶劑；或減壓蒸除溶劑，加入水，以如乙酸乙酯之非水溶性有機溶劑萃取，將萃取液於存在如無水硫酸鎂下乾燥而去除溶劑。若需要，目的化合物可依習用方法如再結晶或柱層析而純化。

步驟2含下述任意反應，其可依任何適當順序而進行：
反應(a)：去除於 R^{1a} ， R^{4a} ， R^{4b} ， R^{4c} ，及 R^{4d} 之羟基保護基之反應。

反應(b)：將反應(a)所形成之羟基烷基化，醯基化，或胺甲醯基化之反應。

反應(c)：去除於 R^{1a} 之氮，胺基或其它基上保護基之反應。

反應(d)：將羟基轉為胺基之反應。

反應(e)：將 R^{1a} 之烷氧羰基轉為甲基或將 R^{1a} 之烷醯基轉為烷基之反應。

反應(f)：將 R^{1a} 之 $=NH$ 基烷基化之反應。

反應(g)：將氰基轉為胺甲醯基之反應。

反應(a)

此反應去除於 R^{1a} ， R^{4a} ， R^{4b} ， R^{4c} ，及 R^{4d} 之羟基保護基。反應本質視保護基形式而定，且反應可依有機合成熟知之方法而進行。

當羟基保護基為芳甲基或芳甲氧羰基時，可將被保護

五、發明說明 (7b)

化合物與氫（一般於 1-10 大氣壓下，且宜於 1-3 大氣壓）於溶劑及氫觸媒下反應。所用觸媒之本質無特限且可使用任何習用之觸媒。觸媒之例如 Pd-C，阮來鎳，氧化鉑，鉑黑，銦-氧化鋁，及 Pd-硫酸鉬。

反應宜於存在溶劑下進行。所用溶劑之本質無特限，惟對反應或試劑無不良作用且可溶解試劑至某程度。適當溶劑醇（如甲醇，乙醇，及異丙醇）；醚（如乙醚，四氫呋喃，及二噁烷）；芳族烴（如甲苯，苯，及二甲苯）；脂族烴（如己烷及環己烷）；酯（如乙酸乙酯及乙酸丁酯）；脂族酸（如乙酸）；及一以上此有機溶劑與水之混液。

反應可於極廣溫度範圍下進行，且精確之反應溫度對本發明並不重要。較佳反應溫度視溶劑，原料及所用試劑之本質而定。然而，便於 0-100°C 下，更宜於 20-80°C 下進行反應。反應所需時間亦不定，視反應溫度及所用試劑及溶劑本質而定。然而，當反應於上述較佳情況下進行時，一般 30 分至 48 小時（尤為 1-24 小時）就足夠。

當羥基保護基為甲氧甲基，甲氧甲氧甲基，或環醚時，可將被保護化合物與酸反應。所用酸之本質無特限且可使用任何習用之酸。酸之例如無機酸，如氫氟酸，硝酸，鹽酸，及硫酸；有機酸，如乙酸，三氟乙酸，甲磺酸，及對甲苯磺酸；路易士酸，如三氟化硼；或強酸陽離子交換樹脂，如 Dow X 50W（商品名）。其中宜為無機酸或有機酸；又以氫氟酸，硫酸或三氟乙酸最宜。

五、發明說明(??)

此反應宜於存在溶劑下進行。所用溶劑之本質無特限，惟對反應或試劑無不良作用且可溶解試劑至某程度。適當溶劑含烴（如己烷及苯）；鹵化烴（如二氯甲烷及氯仿）；酯（如乙酸乙酯）；酮（如丙酮及甲基乙基酮）；醇（如甲醇及乙醇）；醚（如乙醚，四氫呋喃，及二噁烷）；或一以上此溶劑與水之混液。其中宜為酯，醚或鹵化烴。

反應可於極廣溫度範圍下進行，且精確之反應溫度對本發明並不重要。較佳反應溫度視溶劑，原料及所用試劑之本質而定。然而，便於 $-10\sim 100^{\circ}\text{C}$ 下，更宜於 $-5\sim 50^{\circ}\text{C}$ 下進行反應。反應所需時間亦不定，視反應溫度及所用試劑及溶劑本質而定。然而，當反應於上述較佳情況下進行時，一般5分至48小時（尤為 $0.5\sim 10$ 小時）就足夠。

當 R^{1a} ， R^{4a} ， R^{4b} ， R^{4c} ，及 R^{4d} 中含二個以上經基保護基，其可依保護基種類及適當反應條件而選擇性地去除保護基。

反應後，目的化合物可依習用方法由反應液中收集而得。例如，視需要中和反應液；當存在不溶物，則可濾除不溶物；加入如乙酸乙酯之非水溶性有機溶劑；以水洗；並去除溶劑。若需要，目的化合物可依習用方法如再結晶，再沉澱或柱層析而純化。

反應(b)

將經基烷基化，鹵基化，或胺甲鹵基化之反應。反應

五、發明說明 (18)

可依有機合成熟知之方法而進行。一般將經基與烷化劑，鹵化劑，或胺甲鹵化劑反應。

此反應宜於存在溶劑下進行。所用溶劑之本質無特限，惟對反應或試劑無不良作用且可溶解試劑至某程度。適當溶劑含芳族烴（如苯及甲苯）；鹵化烴（如二氯甲烷及氯仿）；酯（如乙酸乙酯）；醚（如四氫呋喃及二噁烷）；酮（如丙酮及甲基乙基酮）；鹵胺（如N,N-二甲基乙鹵胺）。

反應可於存在或不存在鹼下進行。所用鹼之本質無特限且可使用任何此型反應習用之鹼。如有機三級胺（如三乙胺，吡啶，二乙基異丙胺及4-(N,N-二甲胺基)吡啶。

烷基化，鹵基化，及胺甲鹵基化之例子含：

C₁ - 6 烷鹵，如甲基碘，乙基碘，丙基碘，丁基碘，戊基碘，及己基碘；

(C₁ - 6 烷鹵氧基)-(C₁ - 6 烷基)鹵，如甲鹵氧甲基氯，乙鹵氧甲基氯，乙鹵氧甲基碘，丙鹵氧甲基碘，丁鹵氧甲基碘，戊鹵氧甲基碘，特戊鹵氧甲基氯，特戊鹵氧甲基溴，及特戊鹵氧甲基碘；

鹵碳酸烷酯其烷基含1-14個碳原子，如氯碳酸甲酯，溴碳酸甲酯，氯碳酸乙酯，氯碳酸丙酯，氯碳酸異丙酯，氯碳酸丁酯，氯碳酸第三丁酯，氯碳酸戊酯，氯碳酸己酯，氯碳酸庚酯，氯碳酸辛酯，氯碳酸壬酯，氯碳酸癸酯，氯碳酸十一酯，氯碳酸十二酯，氯碳酸十三酯，

五、發明說明 (19)

及氯碳酸十四酯；

鹼碳酸芳酯及鹵碳酸芳烷酯，其芳基含 6-10 個碳原子（其為未取代或取代以一以上如上述取代基 γ ），如氯碳酸苯酯，氯碳酸甲苯酯，氯碳酸氟苯酯，氯碳酸氯苯酯，氯碳酸甲氧苯酯，及氯碳酸苯酯；

C_{2-20} 烷醯鹵及烯醯鹵，如乙醯氯，丙醯氯，丁醯氯，丁醯溴，異丁醯氯，戊醯氯，特戊醯氯，己醯氯，3,3-二甲基丁醯氯，庚醯氯，辛醯氯，壬醯氯，癸醯氯，十二醯氯，十三醯氯，十六醯氯，十八醯氯，二十醯氯，丙烯醯氯，甲基丙烯醯氯，巴豆醯氯，及亞麻油醯氯；

C_{2-20} 烷醯及烯酸之酐，如甲酸及乙酸之混合酐，乙酐，丙酐，丁酐，戊酐，特戊酐，己酐，庚酐，辛酐，壬酐，癸酐，十二酐，十三酐，十六酐，丙烯酐，甲基丙烯酐，巴豆酐，及亞麻油酐；

芳羧酸鹵化物，其芳基含 6-10 個碳原子（其為未取代或取代以一以上如上述取代基 γ ），如苧醯氯，苧醯溴，苧醯碘，甲基苧醯氯，甲氧基苧醯氯，氟苧醯氯，氯苧醯氯，及苯醯氯；

芳羧酸酐，其芳基含 6-10 個碳原子（其為未取代或取代以一以上如上述取代基 γ ），如苧酸酐，甲苧酸酐，甲氧苧酸酐，氟苧酸酐，氯苧酸酐，及苯酸酐；

環酸酐，如丁二酸酐，戊二酸酐，己二酸酐，庚二酸酐，及辛二酸酐；

五、發明說明 (80)

異氰酸及異氰酸酯，其烷基含 1-6 個碳原子，如異氰酸甲酯，異氰酸乙酯，異氰酸丙酯，異氰酸丁酯，異氰酸戊酯，及異氰酸己酯；

異氰酸芳酯及異氰酸芳烷酯，其芳基含 6-10 個碳原子，如異氰酸苯酯，異氰酸甲苯酯，異氰酸甲氧苯酯，異氰酸氟苯酯，異氰酸氯苯酯，及異氰酸苯酯；

二-(C₁ - 6 烷基)胺甲醯鹵，如 N,N-二甲胺甲醯氯，N-乙基-N-甲胺甲醯氯，N,N-二乙胺甲醯氯，N,N-二丙胺甲醯氯，N-異丙基-N-甲胺甲醯氯，N,N-二丁胺甲醯氯，N,N-二戊胺甲醯氯，及 N,N-二己胺甲醯氯。

將羟基醯化之反應亦可將羟基化合物與羧酸反應而得。所用羧酸之本質無特限，且可視待引入之醯基而定。羧酸之例如可為烷酸或烯酸之 C₂ - 20 脂族羧酸，如乙酸，丙酸，丁酸，戊酸，己酸，3,3-二甲基丁酸，庚酸，辛酸，壬酸，癸酸，十二酸，十三酸，十六酸，十八酸，二十酸，丙烯酸，甲基丙烯酸，巴豆酸，及亞麻油酸；二羧酸單烷酯，如丙二酸第三丁酯，丁二酸第三丁酯，戊二酸第三丁酯，己二酸第三丁酯，庚二酸第三丁酯，及辛二酸第三丁酯；芳族羧酸，其芳基含 6-10 個碳原子（其為未取代或取代以一以上如上述取代基 γ），如苯酸，甲苯酸，甲氧苯酸，氟苯酸，氯苯酸，及苯酸）。當步驟 1 中 Z 表為羟基時亦可依同法進行。當使用二羧酸單烷酯以醯化時，所得第三丁酯化合物可依步驟 2 中反應 (a) 之同法處理以酸，而轉為已取代以羧基之

五、發明說明 (81)

目的 $C_2 - 7$ 烷 醯 氧 化 合 物。

反應可於極廣溫度範圍下進行，且精確之反應溫度對本發明並不重要。較佳反應溫度視溶劑，原料及所用試劑之本質而定。然而，便於 $-10 \sim 50^{\circ}C$ 下，更宜於 $0-30^{\circ}C$ 下進行反應。反應所需時間亦不定，視反應溫度及所用試劑及溶劑本質而定。然而，當反應於上述較佳情況下進行時，一般 15 分至 20 小時（尤為 0.5-10 小時）就足夠。

反應後，目的化合物可依習用方法由反應液中收集而得。例如，當存在不溶物，則可濾除不溶物；或當反應液為酸或鹼性時，則適當予以中和；再依步驟 1 之方法處理。

反應 (c)

此反應將 R^{1a} 中氮原子上之保護基去除。反應可依有機合成熟知之方法而進行，但保護基之本質亦會影響反應。

當氮原子上之保護基為芳甲基或芳甲氧羰基，反應可依步驟 2 之反應 (a) [其羥基保護基為芳甲基] 而進行。

當氮原子上之保護基為第三丁氧羰基，反應可依步驟 2 之反應 (a) [其羥基保護基為甲氧甲基] 而進行。

當氮原子上之保護基為烷氧羰基，其可由與鹼之反應而去除。所用鹼之本質無特限且可使用任何此型反應習用之鹼。如鹼金屬氫化物（如氫化鋰，氫化鈉，及氫化鉀）；鹼金屬碳酸鹽（如碳酸鈉及碳酸鉀）。此反應宜

五、發明說明(8>)

於存在溶劑下進行。所用溶劑之本質無特限，惟對反應或試劑無不良作用且可溶解試劑至某程度。適當溶劑含醇（如甲醇及乙醇）；醚（如四氫呋喃及二噁烷）；水；或一以上此溶劑與水之混液。產物即被水解。

反應可於極廣溫度範圍下進行，且精確之反應溫度對本發明並不重要。較佳反應溫度視溶劑，原料及所用試劑之本質而定。然而，便於0-100℃下，更宜於室溫-60℃下進行反應。反應所需時間亦不定，視反應溫度及所用試劑及溶劑本質而定。然而，當反應於上述較佳情況下進行時，一般30分至24小時（尤為1-16小時）就足夠。

反應後，目的化合物可依習用方法由反應液中收集而得。例如步驟1之方法處理。

反應(d)

反應中將羥基轉為胺基。反應可依下法進行：將羥基轉為磺醯氧基，再將磺醯氧基轉為疊氮基；或將羥基轉為鹵素（宜為Cl, Br, 或I），將鹵素轉為疊氮基，再將疊氮基還原。

將羥基轉為磺醯氧基之反應可於存在或不存在鹼之下處理以磺醯化劑，如C₁-4烷磺醯鹵，如甲磺醯氯，甲磺醯溴，乙磺醯氯，及丁磺醯氯；或芳磺醯鹵其芳基含6-10個碳原子（其為未取代或取代以一以上如上述取代基γ），如苯磺醯氯，苯磺醯溴，對甲苯磺醯氯，及萘磺醯氯。其中宜為甲磺醯氯，苯磺醯氯，或對甲苯磺醯氯。反應可依步驟2之反應(a)而進行。

五、發明說明 (83)

將羥基轉為鹵素之反應可於存在或不存在鹼之下處理以鹵化劑。所用鹵化劑之本質無特限且可使用任何此型反應習用之鹵化劑。鹵化劑之例如磷醯鹵（如磷醯氯或磷醯溴）；氧鹵化磷（如氧氯化磷或氧溴化磷）；磷鹵化物（如三氯化磷，三溴化磷，三碘化磷，五氯化磷，及五溴化磷）；芳磷二鹵化物，其芳基含6-10個碳原子（其為未取代或取代以一以上如上述取代基 γ ），如二氯三苯磷，二溴三苯磷，二碘三苯磷；上述三芳磷〔如三苯磷〕與四鹵化碳〔如四氯化碳，四溴化碳，或四碘化碳〕之混物；及上述三芳磷〔如三苯磷〕與N-鹵丁二醯亞胺〔如N-氯丁二醯亞胺，或N-溴丁二醯亞胺〕之混物。其中宜為磷醯鹵，磷鹵化物，及芳磷二鹵化物；最宜為磷醯氯，三氯化磷，三溴化磷，二氯三苯磷，二溴三苯磷，及二碘三苯磷。反應可依步驟2之反應(a)而進行。

將磷醯氧基或鹵素轉為疊氮基之反應可將化合物與鹼金屬疊氮（宜為疊氮鈉或疊氮鉀）反應而得。此反應宜存在溶劑下進行。所用溶劑之本質無特限，惟對反應或試劑無不良作用且可溶解試劑至某程度。適當溶劑含醚（如四氫呋喃及二噁烷）；及醯胺（如二甲基甲醯胺及N,N-二甲基乙醯胺）。反應可於極廣溫度範圍下進行，且精確之反應溫度對本發明並不重要。較佳反應溫度視溶劑，原料及所用試劑之本質而定。然而，便於0-150℃下，更宜於室溫-100℃下進行反應。反應所需時間亦

五、發明說明 (84)

不定，視反應溫度及所用試劑及溶劑本質而定。然而，當反應於上述較佳情況下進行時，一般30分至20小時（尤為1-10小時）就足夠。

將疊氮基還原之反應可依步驟2之反應(a)〔其羰基保護基為芳甲基或其它〕或步驟2之反應(e)之去除羰基保護基方法而進行。

反應後，目的化合物可依習用方法由反應液中收集而得。例如步驟1之方法處理。

反應(e)

此反應將 R^{6a} 之烷氧羰基轉為甲基或將 R^{6a} 之烷醯基轉為烷基。反應可處理以還原劑（宜為鹼金屬鋁氫化物，如鋁氫化鋰）於惰性溶劑（宜為醚，如乙醚，四氫呋喃及二噁烷）而進行。反應可於極廣溫度範圍下進行，且精確之反應溫度對本發明並不重要。較佳反應溫度視溶劑，原料及所用試劑之本質而定。然而，便於0-100℃下，更宜於室溫-80℃下進行反應。反應所需時間亦不定，視反應溫度及所用試劑及溶劑本質而定。然而，當反應於上述較佳情況下進行時，一般30分至24小時（尤為1-16小時）就足夠。

反應後，目的化合物可依習用方法由反應液中收集而得。例如步驟1之方法處理。

反應(f)

此反應將含於 R^{1a} 基中之=NH基烷化。反應可如於步驟2之反應(b)於存在鹼下處理以烷化劑。所用烷化劑之

五、發明說明 (85)

本質無特限且可使用任何此型反應習用之烷化劑。烷化劑之例如 C1-6 烷鹵，如甲基碘，乙基碘，丙基碘，丁基碘，戊基碘，及己基碘。所用鹼之本質無特限且可使用任何此型反應習用之鹼。鹼之例如鹼金屬碳酸鹽（如碳酸鈉及碳酸鉀）及鹼金屬氫化物（如氫化鈉）。

反應 (g)

此反應將氰基轉為胺甲醯基。此反應可將化合物處理以鹼。所用鹼之本質無特限且可使用任何此型反應習用之鹼。鹼之例如鹼金屬氫氧化物（如氫氧化鈉及氫氧化鉀）；鹼金屬碳酸鹽（如碳酸鈉及碳酸鉀）。此反應宜於存在溶劑下進行。所用溶劑之本質無特限，惟對反應或試劑無不良作用且可溶解試劑至某程度。適當溶劑含醇溶液（如甲醇溶液或乙醇溶液）；醚溶液（如乙醚溶液，四氫呋喃溶液及二噁烷溶液）；及水。其中宜為醇溶液。

反應可於極廣溫度範圍下進，且精確之反應溫度對本發明並不重要。較佳反應溫度視溶劑，原料及所用試劑之本質而定。然而，便於 10-200°C 下，更宜於 50-150°C 下進行反應。反應所需時間亦不定，視反應溫度及所用試劑及溶劑本質而定。然而，當反應於上述較佳情況下進行時，一般 30 分至 48 小時（尤為 1-20 小時）就足夠。

反應後，目的化合物可依習用方法由反應液中收集而得。例如，視需要中和反應液；當存在不溶物，則可濾除不溶物；加入如乙酸乙酯之非水溶性有機溶劑；以水

五、發明說明 (86)

洗；並去除溶劑。若需要，目的化合物可依習用方法如再結晶，再沉澱或柱層析而純化。

式 (I) 化合物可依習用方法處理以酸而轉為其鹽 (宜為製藥容許鹽)，如將式 (I) 化合物與溶劑中相對之酸反應。所用溶劑之本質無特限，惟對反應或試劑無不良作用且可溶解試劑至某程度。適當溶劑如醚 (如乙醚，四氫呋喃，及二噁烷)；醇 (如甲醇，及乙醇)；鹵化烴 (如二氯甲烷及氯仿)。反應可於極廣溫度範圍下進行，且精確之反應溫度對本發明並不重要。較佳反應溫度視溶劑，原料及所用試劑之本質而定。然而，便於室溫下進行反應。反應所需時間亦不定，視反應溫度及所用試劑及溶劑本質而定。然而，當反應於上述較佳情況下進行時，一般 5 分至 1 小時就足夠。

獲得鹽酸鹽之另法如下：令化合物 (I) 或其鹽吸附在故性樹脂柱 (如 CM-Sephadex C-25 [商標]) 而以稀鹽酸溶離。

本發明化合物之酯可依習知方法製造而無需特別技術。

原料之一之化合物 (II) 可依習知方法 (EP 1759, EP 389 326 及 EP 600 717) 製造。

生物活性

化合物 (I) 兼具 5-羥色胺 2 受體拮抗活性及角鯊烯合成酶抑制活性，此效果持久，在活體內有延伸之 5-羥色胺 2 受體拮抗活性。亦有最低腎上腺素 α_1 拮抗作用而毒性極低。故化合物 (I) 可用以防治 (宜供治療) 血栓

五、發明說明 (87)

或動脈硬化症，蓋這些化合物有效拮抗分布於血管內皮細胞或血小板之5-羥色胺2受體而抑制血小板凝集。亦可用以防治（宜供治療）從上述疾病導致之種種疾病（例如冠狀動脈或腦血管疾病）。又因這些化合物有效降低膽固醇濃度，故可用以防治高脂血症及動脈硬化症。尤其極有用以防治（宜供治療）動脈硬化症，蓋這些化合物兼具拮抗5-羥色胺2受體及降低膽固醇濃度之作用。

下面舉試驗例說明本發明化合物之生物活性。

試驗例 1 血管收縮實驗

依 Van Neuten等之方法〔J. Pharmacol. Exp. Ther., 218, 217-230, (1981)〕檢查平滑肌之收縮。將體重各約500克之SD雄鼠放血處死，取出尾動脈，去除粘附組織，切成 $2 \times 20\text{mm}$ 螺旋條，懸掛在保持 37°C 之器官浴，內含10ml泰洛氏溶液，飽和以混合氣（95% O_2 / 5% CO_2 ）而試驗前平衡1小時。螺旋條負荷0.5克起始張力，張力之變化經傳動器作等長性記錄。浴中加 $3 \times 10^{-6}\text{M}$ 5-羥色胺當作血管收縮誘發劑，收縮反應安定後，浴中加試驗化合物使其濃度漸增，同時追查螺旋條之張力。次加 10^{-4}M 罌粟鹼。設加各試驗化合物前之張力為100%，加罌粟鹼後5分之張力為0%，從最小平方回歸線計算降低張力至50%所需各試驗化合物之濃度（ IC_{50} ），結果如表2。

五、發明說明(88)

表 2

化 合 物	IC ₅₀ nM
例 1	1.9
例 2	2.0
例 4	2.3
例 6	2.2
例 7	2.6

試驗例 2 受體結合實驗

依 Leysen 等之方法 [Mol. Pharmacol., 21, 301-314, (1982)] 而用 Wistar 雄鼠 (體重 280-320 克)。斷頭而摘出腦皮質及紋狀體，在乾冰冷凍而在 -80℃ 貯存備用。用腦皮質檢查對 5-羥色胺之結合。為製備膜懸浮液，冷凍腦組織用 Polytron PT-20 與 50mM Tris-HCl 緩衝液 (pH 7.7) 均化，而在 49,000×g 離心 10 分。所得粒子懸浮於 Tris 緩衝液而離心，再懸浮於 Tris 緩衝液。測定所得膜懸浮液中蛋白質之含量，用 Tris 緩衝液調為 0.57mg / 蛋白質 / ml。將此膜懸浮液貯存於 -80℃。

五、發明說明 (89)

於含 $50 \mu\text{l}$ ^3H -配基及 $10 \mu\text{l}$ 各試驗化合物 (溶在二甲亞碸) 之試管中加 $440 \mu\text{l}$ 膜懸浮液來開始受體結合反應。保溫 30°C 1 小時後，用 Whatman GF/B 玻璃濾器減壓過濾來終止反應。濾器以冰冷 Tris 緩衝液洗淨 ($4\text{ml} \times 2$) 後，濾器以 ACS-II 處理，用液體閃爍計測定放射活性。在 $20 \mu\text{M}$ 阿托平之存在下測定非專一性結合。從各試驗化合物之存在下之結合率測定受體結合抑制率。從最小平方回歸線計算抑制結合 50% 所需各試驗化合物之濃度 (IC_{50})。結果如表 3。

表 3

化 合 物	$\text{IC}_{50} \text{ nM}$
例 1	1.0
例 2	0.8
例 4	0.65
例 6	3.4
例 7	0.75

試驗例 3 角鯊烯合成酶抑制活性

五、發明說明 (90)

依 U.S.P. 5,102,907; Anal. Biochem. 203, 310 (1992) 之方法測定角鯊烯合成酶抑制活性。

在厭氧條件下，用含下列組成之反應溶液之 16×110 mm 試管檢查對角鯊烯合成酶之反應。

每 100 μ l 反應溶液 (一分析) 含 50 mM KH_2PO_4 / K_2HPO_4 (pH 7.5, 磷酸二氫鉀-磷酸氫二鉀緩衝液), 10 mM NaF (氟化鈉), 10 mM MgCl_2 (氯化鎂), 2 mM DTT (二硫蘇糖醇), 50 mM 抗壞血酸, 20 單位 / ml 抗壞血酸氧化酶, 1 mM NADPH (菸鹼醯胺腺甘二核苷酸磷酸鹽), 10 μ M $[4-^{14}\text{C}]$ -FPP (法呢基焦磷酸, 58 μ Ci / μ mol), 60 μ g / ml 鼠肝微粒體懸浮液, 及 5 μ l 各試驗化合物溶於甲醇或水之抑制劑溶液。

此反應以加鼠肝微粒體懸浮液來開始。反應液在室溫器保溫 37°C 20 分, 次加 40% KOH 水與 95% 乙醇水之 1:1 v/v 混液 100 μ l 來終止反應。加熱 65°C 30 分之處理後, 冷卻而以 2 ml 己烷萃取角鯊烯。所得己烷層 1 ml 與 10 ml 閃爍劑混合, 用液體閃爍計測定放射活性。

將含試驗化合物之樣品與酶樣品及反應液中受質一起保溫來測定各試驗化合物對酶之抑制活性。

表 4 乃示各試驗化合物之 50% 抑制濃度 (IC_{50})。

五、發明說明(9)

表 4

化 合 物	IC ₅₀ nM
例 4	1.6
例 5	0.74
例 6	1.1
例 12	1.5

從以上數據顯示，本發明化合物兼具優異之5-羥色胺2受體拮抗活性及對角鯊烯合成酶活性之抑制能力。

化合物(I)及其製藥容許鹽及酯當作前述疾病之防治藥時，可就此或摻和製藥容許添加劑，例如任何適合途徑之賦形劑或稀釋劑來投予，如口服（如錠，膠囊，顆粒，粉末或糖漿）或非口服（如注射）。

這些劑型可製自習知方法，用添加劑，如賦形劑（如乳糖，蔗糖，葡萄糖，甘露糖及花楸糖等糖衍生物；如玉米澱粉，馬鈴薯澱粉， α -澱粉，糊精及羧甲基澱粉等澱粉衍生物，如結晶纖維素，低取代羥丙基纖維素，羥丙基甲基纖維素，羧甲基纖維素，羧甲基纖維素鈣及內橋連羧甲基纖維素；阿拉伯膠；聚葡萄糖；交連澱粉；

五、發明說明 (9)

如輕質矽酐，合成矽酸鋁及偏矽酸鎂鋁等矽酸衍生物；如磷酸鈣等磷酸衍生物；如碳酸鈣等碳酸衍生物；如硫酸鈣等硫酸衍生物），粘合劑（如上述賦形劑，明膠，聚乙烯吡咯啉酮，聚乙二醇），崩散劑（如上述賦形劑；如羧甲醚纖維素鈉，羧甲基澱粉鈉及交連聚乙烯吡啶酮等化學修飾澱粉或纖維素衍生物），滑劑（如滑石；硬脂酸；如硬脂酸鈣及硬脂酸鎂等金屬硬脂酸鹽；膠狀矽石；如蜂蠟，鯨蜡等蠟；硼酸；乙二醇；如富馬酸及己二酸等羧酸；如苯甲酸鈉等羧酸鈉；如硫酸鈉等硫酸鹽；白胺酸；如硫酸十二酯鈉及硫酸十二酯鎂等硫酸十二酯；如矽酐及矽酸水合物等矽酸；用於上述賦形劑之澱粉衍生物），安定劑（如對羥苯甲酸甲酯及對羥苯甲酸丙酯等對羥苯甲酸酯；如氯丁醇，苧醇及苯乙醇等醇，苯甲烷氯化銨；如酚及甲酚等酚；硫柳汞，乙酐；花楸酸），芳香劑（如習用矯味劑，酸化劑，香料），稀釋劑，注射用溶劑（如水，乙醇，甘油）。成人推薦每日劑量雖視症狀，年齡等而異，但口服時為1（宜10）～2000（宜300）mg，靜脈內投予時為0.1（宜1）mg～500（宜300）mg。劑量依症狀應每日分1～6次投予。

茲舉非限制例說明本發明化合物之製造。所用若干原料之製備如其後之製備例。

例 1

(2R, 4R)-2-[2-{4-氟-2-[2-(3-甲氧苯基)乙基]苯氧基}乙基]-4-羥基-1-甲基吡咯啉鹽酸鹽

五、發明說明 (93)

1(a) (2R, 4R)-1-乙氧羰基-2-[2-{4-氟-2-[2-(3-甲氧苯基)乙基]苯氧基}乙基]-4-羥基吡咯啉

將 399mg 4-氟-2-[2-(3-甲氧苯基)乙基]酚 (製備例 4 製造) 溶在 8ml N,N-二甲基乙醯胺, 在冰冷下加 368mg 第三丁醇鉀及 718mg (2S, 4R)-2-(2-氯乙基)-1-乙氧羰基-4-羥基吡咯啉。在 40℃ 攪拌 5 小時後, 加 50ml 乙酸乙酯, 先後以水及飽和食鹽水洗淨, 以無水硫酸鎂乾燥, 減壓濃縮。將油狀殘渣在矽膠柱層析 (己烷: 乙酸乙酯 = 3:7 v/v), 得 535mg (產率 76%) 標題物, 無色油狀。

NMR (270 MHz, CDCl₃) δ ppm:

1.1 - 1.35 (3H, multiplet);

1.75 - 2.3 (3H, multiplet);

2.3 - 2.6 (1H, multiplet);

2.75 - 3.0 (4H, multiplet);

3.4 - 3.8 (1H, multiplet);

3.45 (1H, doublet of doublets, J = 4.3 & 11.9 Hz);

3.79 (3H, singlet);

3.9 - 4.3 (5H, multiplet);

4.35 - 4.5 (1H, multiplet);

6.8 - 6.9 (6H, multiplet);

7.15 - 7.25 (1H, multiplet).

1(b) (2R, 4R)-2-[2-{4-氟-2-[2-(3-甲氧苯基)乙基]苯氧基}乙基]-4-羥基-1-甲基吡咯啉

將 201mg (a) 之標題物溶在 4ml 四氫呋喃, 而在冰冷攪

五、發明說明 (94)

拌下滴至 53mg 氫化鋁鋁與 4ml 四氫呋喃之懸浮液中。加熱回流 30 分後，在冰冷卻而加硫酸鈉十水合物來分解多餘之氫化物，濾除不溶物，減壓濃縮，在矽膠柱層析（二氯甲烷：甲醇 = 4：1 v/v），得 139mg（產率 80%）標題物，無色油狀。

NMR (270 MHz, CDCl₃) δ ppm:

- 1.75 - 2.2 (3H, multiplet);
- 2.2 - 2.4 (1H, multiplet);
- 2.40 (1H, doublet of doublets, J = 4.5 & 10.8 Hz);
- 2.51 (3H, singlet);
- 2.75 - 3.05 (5H, multiplet);
- 3.62 (1H, doublet of doublets, J = 6.0 & 10.8 Hz);
- 3.79 (3H, singlet);
- 3.9 - 4.1 (2H, multiplet);
- 4.4 - 4.55 (1H, multiplet);
- 6.7 - 6.9 (6H, multiplet);
- 7.15 - 7.25 (1H, multiplet).

1(c) (2R, 4R) - 2 - [2 - { 4-氟 - 2 - [2 - (3-甲氧苯基) 乙基] 苯氧基 } 乙基] - 4-羥基 - 1-甲基吡咯啶鹽酸鹽

將 246mg(b) 之標題物溶在 5ml 乙酸乙酯而加 0.25ml 4N HCl/乙酸乙酯。在室溫放置約 10 分後，濾集結晶而真空乾燥，得 210mg（產率 78%）標題物，無色結晶，mp 128 - 129°C。

NMR (270 MHz, CDCl₃) δ ppm:

五、發明說明 (95)

2.0 - 2.2 (1H, multiplet);
 2.3 - 2.65 (2H, multiplet);
 2.33 (1H, doublet of doublets, $J = 5.9$ & 13.8 Hz);
 2.75 - 3.0 (4H, multiplet);
 2.89 (3H, singlet);
 2.99 (1H, doublet, $J = 12.3$ Hz);
 3.78 (3H, singlet);
 3.8 - 4.2 (4H, multiplet);
 4.55 - 4.7 (1H, multiplet);
 6.65 - 6.8 (4H, multiplet);
 6.8 - 6.9 (2H, multiplet);
 7.21 (1H, triplet, $J = 7.8$ Hz).

例 2

(2R, 4R)-2-[2-{4-氟-2-[2-(4-氟苯基)乙基]苯氧基}乙基]-4-羥基-1-甲基吡咯啶鹽酸鹽

2(a) (2R, 4R)-1-第三丁氧羰基-4-第三丁基二甲基矽烷氧基-2-[2-{4-氟-2-[2-(4-氟苯基)乙基]苯氧基}乙基]吡咯啶

將 248mg 4-氟-2-[2-(4-氟苯基)乙基]酚 (製備例 6 製造) 溶在 10ml N,N-二甲基乙醯胺, 在冰冷下加 125mg 第三丁醇鉀及 405mg (2S, 4R)-1-第三丁氧羰基-4-第三丁基二甲基矽烷氧基-2-(2-氯乙基)吡咯啶。在室溫攪拌 3 小時後, 加 150ml 乙酸乙酯, 先後以水及飽和食鹽水洗淨, 以無水硫酸鎂乾燥, 減壓濃縮。將油狀殘渣在矽膠柱層析 (己烷: 乙酸乙酯 = 4:1 v/v),

五、發明說明 (96)

得 433mg (產率 73%) 標題物，無色油狀。

NMR (270 MHz, CDCl_3) δ ppm:

0.02 (3H, singlet);

0.03 (3H, singlet);

0.84 (9H, singlet);

1.46 (9H, singlet);

1.7 - 1.9 (2H, multiplet);

2.0 - 2.15 (1H, multiplet);

2.25 - 2.5 (1H, multiplet);

2.75 - 2.95 (4H, multiplet);

3.3 - 3.7 (2H, multiplet);

3.9 - 4.2 (3H, multiplet);

4.25 - 4.4 (1H, multiplet);

6.7 - 7.0 (5H, multiplet);

7.05 - 7.2 (2H, multiplet).

2(b) (2R, 4R)-2-[2-{4-氟-2-[2-(4-氟苯基)乙基]苯氧基}乙基]-4-羥基-1-甲基吡咯啉

將 398mg(a)之標題物溶在 10ml 四氫呋喃，而在冰冷攪拌下滴加 81mg 氫化鋰鋁 / 10ml 四氫呋喃之懸浮液。加熱回流 1 小時後，在冰冷卻而加硫酸鈉十水合物來分解多餘之氫化物，濾除不溶物。減壓濃縮而在矽膠柱層析 (二氯甲烷：甲醇 = 7:3 v/v)，得 151mg (產率 59%) 標題物，無色油狀。

NMR (270 MHz, CDCl_3) δ ppm:

五、發明說明 (97)

1.6 - 1.8 (1H, multiplet);
 1.8 - 2.0 (2H, multiplet);
 2.1 - 2.3 (2H, multiplet);
 2.34 (3H, singlet);
 2.6 - 2.75 (1H, multiplet);
 2.8 - 2.95 (4H, multiplet);
 3.49 (1H, doublet of doublets, $J = 6.3$ & 10.2 Hz);
 3.85 - 4.05 (2H, multiplet);
 4.35 - 4.5 (1H, multiplet);
 6.7 - 6.9 (3H, multiplet);
 6.9 - 7.0 (2H, multiplet);
 7.05 - 7.2 (2H, multiplet).

2(c) (2R, 4R)-2-[2-{4-氟-2-[2-(4-氟苯基)乙基]苯氧基}乙基]-4-羥基-1-甲基吡咯啶鹽酸鹽

將 138mg(b) 之標題物溶在 4ml 乙酸乙酯，加 0.15ml 4N HCl/乙酸乙酯，減壓濃縮。將油狀殘渣溶在 5ml 乙酸乙酯，在室溫放置約 10 分後，濾集結晶，真空乾燥，得 66mg (產率 43%) 標題物，無色結晶，mp 70-73°C。

NMR (270 MHz, $CDCl_3$) δ ppm:

2.0 - 2.2 (1H, multiplet);
 2.25 - 2.65 (3H, multiplet);
 2.78 (4H, singlet);
 2.84 (3H, singlet);
 2.99 (1H, doublet, $J = 12.4$ Hz);
 3.7 - 3.9 (1H, multiplet);

五、發明說明 (98)

3.9 - 4.2 (3H, multiplet);

4.55 - 4.7 (1H, multiplet);

6.7 - 7.05 (5H, multiplet);

7.05 - 7.2 (2H, multiplet).

例 3

(2R, 4R)-2-[2-{4-氟-2-[2-(4-氟苯基)乙基]苯氧基}乙基]-4-羥基吡咯啶鹽酸鹽

3(a) (2R, 4R)-1-第三丁氧羰基-2-[2-{4-氟-2-[2-(4-氟苯基)乙基]苯氧基}乙基]-4-羥基吡咯啶

將 687mg 4-氟-2-[2-(4-氟苯基)乙基]酚(製備例 6 製造)溶在 12mg N,N-二甲基乙醯胺,在冰冷下加 212mg 第三丁醇鉀。攪拌 10 分後,加 687mg (2S, 4R)-2-(2-氯乙基)-1-第三丁氧羰基-4-第三丁基二甲基矽烷氧基吡咯啶。在室溫攪拌 14 小時後,加 135mg 第三丁醇鉀。在 40℃ 攪拌 4 小時後,加 300ml 乙酸乙酯,先後以水及飽和食鹽水洗淨。分取乙酸乙酯層而以無水硫酸鎂乾燥,減壓濃縮,將油狀殘渣在矽膠柱層析(己烷:乙酸乙酯 = 2:3 v/v),得 571mg (產率 74%) 標題物,無色油狀。

NMR (270 MHz, CDCl₃) δ ppm:

1.45 (9H, singlet);

1.7 - 2.05 (2H, multiplet);

2.1 - 2.25 (1H, multiplet);

2.3 - 2.55 (1H, multiplet);

五、發明說明 (99)

2.85 (4H, singlet);

3.4 - 3.7 (1H, multiplet);

3.42 (1H, doublet of doublets, $J = 4.4$ & 11.9 Hz);

3.9 - 4.05 (2H, multiplet);

4.1 - 4.25 (1H, multiplet);

4.35 - 4.5 (1H, multiplet);

6.7 - 6.9 (3H, multiplet);

6.9 - 7.0 (2H, multiplet);

7.05 - 7.2 (2H, multiplet).

3 (b) (2R, 4R) - 2 - [2 - { 4 - 氟 - 2 - [2 - (4 - 氟 苯 基) 乙基] 苯 氧 基 } 乙 基] - 4 - 經 基 吡 咯 啉 鹽 酸 鹽

將 570 mg (a) 之 標 題 物 溶 在 5 ml 乙 酸 乙 酯 , 加 5 ml 4 N HCl - 乙 酸 乙 酯 , 在 室 溫 攪 拌 30 分 後 , 濾 集 結 晶 , 以 乙 酸 乙 酯 洗 淨 而 真 空 乾 燥 , 得 381 mg (產 率 78%) 標 題 物 , 無 色 結 晶 , mp 186 - 187 °C 。

NMR (270 MHz, DMSO- d_6) δ ppm :

1.65 - 1.85 (1H, multiplet);

2.0 - 2.4 (3H, multiplet);

2.82 (4H, singlet);

3.01 (1H, doublet, $J = 12.2$ Hz);

3.3 - 3.45 (1H, multiplet);

3.8 - 4.0 (1H, multiplet);

4.06 (2H, triplet, $J = 6.1$ Hz);

4.35 - 4.45 (1H, multiplet);

5.41 (1H, doublet, $J = 3.0$ Hz);

6.9 - 7.15 (5H, multiplet);

7.2 - 7.3 (2H, multiplet).

五、發明說明(100)

例 4

(2R, 4R)-2-[2-{4-氟-2-[2-(4-氟-3-甲氧苯基)乙基]苯氧基}乙基]-4-羥基-1-甲基吡咯啶鹽酸鹽

4(a) (2R, 4R)-1-乙氧羰基-2-[2-{4-氟-2-[2-(4-氟-3-甲氧苯基)乙基]苯氧基}乙基]-4-羥基吡咯啶

將 622mg 4-氟-2-[2-(4-氟-3-甲氧苯基)乙基]酚(製備例 5 製造)溶在 7ml N,N-二甲基乙醯胺,與 343mg 第三丁醇鉀及 678mg (2S, 4R)-2-(2-氯乙基)-1-乙氧羰基-4-羥基吡咯啶反應,而仿例 1(a)萃取。所得油狀物在矽膠柱層析(己烷:乙酸乙酯=2:3 v/v),得 552mg (產率 52%) 標題物,無色油狀。

NMR (270 MHz, CDCl₃) δ ppm:

- 1.1 - 1.35 (3H, multiplet);
- 1.7 - 1.95 (1H, multiplet);
- 1.96 (1H, doublet of doublets, J = 4.9 & 7.2 Hz);
- 2.05 - 2.25 (1H, multiplet);
- 2.25 - 2.65 (1H, multiplet);
- 2.75 - 2.95 (4H, multiplet);
- 3.45 (1H, doublet of doublets, J = 4.3 & 12.0 Hz);
- 3.45 - 3.8 (1H, multiplet);
- 3.83 (3H, singlet);
- 3.85 - 4.05 (1H, multiplet);
- 4.05 - 4.3 (3H, multiplet);
- 4.35 - 4.5 (1H, multiplet);
- 6.6 - 6.9 (5H, multiplet);
- 6.96 (1H, doublet of doublets, J = 8.0 & 11.3 Hz).

五、發明說明 (101)

4(b) (2R, 4R)-2-[2-{4-氟-2-[2-(4-氟-3-甲氧基)乙基]苯氧基}乙基]-4-羥基-1-甲基吡咯啉

將 551mg (a) 之標題物，20ml 四氫呋喃及 140mg 氫化鋰鋁一起反應後，仿例 1(b) 處理。所得濃縮物在矽膠柱層析（二氯甲烷：甲醇 = 3:2 v/v），得 405mg（產率 84%）標題物，無色油狀。

NMR (270 MHz, CDCl₃) δ ppm:

- 1.65 - 2.1 (3H, multiplet);
- 2.1 - 2.3 (1H, multiplet);
- 2.25 (1H, doublet of doublets, J = 5.2 & 10.3 Hz);
- 2.39 (3H, singlet);
- 2.6 - 2.8 (1H, multiplet);
- 2.8 - 3.0 (4H, multiplet);
- 3.50 (1H, doublet of doublets, J = 6.2 & 10.3 Hz);
- 3.84 (3H, singlet);
- 3.85 - 4.05 (2H, multiplet);
- 4.35 - 4.5 (1H, multiplet);
- 6.65 - 7.05 (6H, multiplet).

4(c) (2R, 4R)-2-[2-{4-氟-2-[2-(4-氟-3-甲氧基)乙基]苯氧基}乙基]-4-羥基-1-甲基吡咯啉鹽酸鹽

將 399mg (b) 之標題物溶在 5ml 乙酸乙酯，加 0.38ml 4N HCl/乙酸乙酯使析出結晶，減壓蒸除溶劑，溶在少量（約 0.5ml）二氯甲烷後，加 5ml 乙酸乙酯，在室溫放置約 10 分。濾集結晶而真空乾燥，得 359mg（產率 82%）

五、發明說明 (102)

標題物，無色結晶，mp 128-130°C。

NMR (270 MHz, DMSO-d₆ + D₂O) δ ppm:

- 1.8 - 2.0 (1H, multiplet);
- 2.0 - 2.2 (1H, multiplet);
- 2.20 (1H, doublet of doublets, J = 6.0 & 13.7 Hz);
- 2.4 - 2.55 (1H, multiplet);
- 2.7 - 3.0 (4H, multiplet);
- 2.89 (3H, singlet);
- 2.97 (1H, doublet, J = 12.5 Hz);
- 3.6 - 3.9 (2H, multiplet);
- 3.80 (3H, singlet);
- 3.95 - 4.15 (2H, multiplet);
- 4.3 - 4.45 (1H, multiplet);
- 6.7 - 6.8 (1H, multiplet);
- 6.9 - 7.15 (5H, multiplet).

例 5

(2R, 4R)-2- { 2- [4-氟-2- (2-苯乙基) 苯氧基] 乙基 } -4-羥基吡咯啉鹽酸鹽

5(a) (2R, 4R)-1-第三丁氧羰基-4-第三丁基二甲基矽烷氧基-2- { 2- [4-氟-2- (2-苯乙基) 苯氧基] 乙基 } 吡咯啉

將 1090mg 4-氟-2- (2-苯乙基) 酚 (製備例 3 製造) , 1870mg (2S, 4R)-2- (2-溴乙基) -1-第三丁氧羰基-4-第三丁基二甲基矽烷氧基吡咯啉及 566mg 第三丁醇鉀在 10ml N,N-二甲基乙醇胺中一起反應後，仿例 2(a) 萃取。所得油狀物在矽膠柱層析 (己烷：乙酸乙酯 = 5:1

五、發明說明 (103)

v/v) , 得 2090mg (產率 84%) 標題物, 無色油狀物。

NMR (270 MHz, CDCl_3) δ ppm:

0.02 (3H, singlet);

0.03 (3H, singlet);

0.84 (9H, singlet);

1.45 (9H, singlet);

1.7 - 1.95 (2H, multiplet);

2.0 - 2.15 (1H, multiplet);

2.25 - 2.5 (1H, multiplet);

2.8 - 2.95 (4H, multiplet);

3.3 - 3.65 (1H, multiplet);

3.35 (1H, doublet of doublets, $J = 4.5$ & 11.0 Hz);

3.85 - 4.2 (3H, multiplet);

4.25 - 4.4 (1H, multiplet);

6.7 - 6.9 (3H, multiplet);

7.15 - 7.35 (5H, multiplet).

5(b) (2R, 4R)-2- { 2- [4-氟-2- (2-苯乙基) 苯氧基] 乙基 } -4-羥基吡咯啶鹽酸鹽

將 600mg (a)之標題物溶在 5ml 二噁烷後, 加 5ml 4N HCl-二噁烷。在室溫放置 1 小時後, 減壓蒸除溶劑, 溶在二氯甲烷及甲醇之少量混液後, 加 10ml 乙酸乙酯, 在室溫放置約 10 分。濾集結晶而真空乾燥, 得 270mg (產率 67%) 標題物, 無色結晶, mp 151-152°C。

NMR (270 MHz, CD_3OD) δ ppm:

五、發明說明 (104)

1.8 - 2.0 (1H, multiplet);
2.1 - 2.4 (3H, multiplet);
2.8 - 3.0 (4H, multiplet);
3.22 (1H, doublet, J = 12.4 Hz);
3.46 (1H, doublet of doublets, J = 4.1 & 12.4 Hz);
4.0 - 4.2 (3H, multiplet);
4.5 - 4.6 (1H, multiplet);
6.8 - 7.0 (3H, multiplet);
7.1 - 7.3 (5H, multiplet).

例 6

(2R, 4R)-2- { 2- [4-氟 -2- (2-苯乙基) 苯氧基] 乙基 } -4-羥基 -1-甲基吡咯啶鹽酸鹽

6(a) (2R, 4R)-1-第三丁氧羰基 -2- { 2- [4-氟 -2- (2-苯乙基) 苯氧基] 乙基 } -4-羥基吡咯啶

將 1490mg 例 5(a) 之標題物溶在 15ml 四氫呋喃，加 0.79 ml 氟化四丁基銨。在室溫攪拌 0.5 小時後，減壓濃縮，所得油在矽膠柱層析（己烷：乙酸乙酯 = 1:1 v/v），得 1115mg（產率 95%）標題物，無色固體。

NMR (270 MHz, CDCl₃) δ ppm:

1.45 (9H, singlet);
1.7 - 2.05 (2H, multiplet);
2.05 - 2.25 (1H, multiplet);
2.3 - 2.55 (1H, multiplet);
2.88 (4H, singlet);
3.4 - 3.75 (1H, multiplet);

五、發明說明 (105)

3.42 (1H, doublet of doublets, $J = 4.4$ & 11.9 Hz);

3.9 - 4.05 (2H, multiplet);

4.05 - 4.25 (1H, multiplet);

4.3 - 4.45 (1H, multiplet);

6.7 - 6.9 (3H, multiplet);

7.1 - 7.35 (5H, multiplet).

6(b) (2R, 4R)-2- { 2- [4-氟-2- (2-苯乙基) 苯氧基] 乙基 } -4-羥基-1-甲基吡咯啉

將 1115mg (a) 之標題物，20ml 四氫呋喃及 200mg 氫化鋁一起反應後，仿例 1(b) 處理，而在矽膠柱層析 (二氯甲烷：甲醇 = 5:1 v/v)，得 540mg (產率 61%) 標題物，無色固體。

NMR (270 MHz, $CDCl_3$) δ ppm:

1.65 - 2.3 (4H, multiplet);

2.30 (1H, doublet of doublets, $J = 4.8$ & 10.5 Hz);

2.44 (3H, singlet);

2.7 - 2.95 (1H, multiplet);

2.88 (4H, singlet);

3.55 (1H, doublet of doublets, $J = 6.1$ & 10.5 Hz);

3.85 - 4.1 (2H, multiplet);

4.35 - 4.5 (1H, multiplet);

6.7 - 6.9 (3H, multiplet);

7.1 - 7.25 (5H, multiplet).

6(c) (2R, 4R)-2- { 2- [4-氟-2- (2-苯乙基) 苯氧基] 乙基 } -4-羥基-1-甲基吡咯啉鹽酸鹽

五、發明說明 (10b)

將 540mg (b) 之標題物溶在 5ml 乙酸乙酯後，加 0.60ml 4N HCl-乙酸乙酯。濾集結晶而真空乾燥，得 515mg (產率 86%) 標題物，無色結晶，mp 121~122°C。

NMR (270 MHz, CDCl₃) δ ppm:

2.0 - 2.15 (1H, multiplet);
2.25 - 2.6 (2H, multiplet);
2.33 (1H, doublet of doublets, J = 5.8 & 13.9 Hz);
2.85 (4H, singlet);
2.87 (3H, singlet);
3.00 (1H, doublet, J = 12.5 Hz);
3.7 - 4.2 (4H, multiplet);
4.5 - 4.65 (1H, multiplet);
6.7 - 6.9 (3H, multiplet);
7.1 - 7.35 (5H, multiplet).

例 7

(2R, 4R)-2-[2-{2-[2-(3,4-二氟苯基)乙基]-4-氟苯氧基}乙基]-4-羥基-1-甲基吡咯啶鹽酸鹽

7(a) (2R, 4R)-1-第三丁氧羰基-4-第三丁基二甲基矽烷氧基-2-[2-{2-[2-(3,4-二氟苯基)乙基]-4-氟苯氧基}乙基]吡咯啶

將 400mg 製備例 7 製造之 2-[2-(3,4-二氟苯基)乙基]-4-氟酚，690mg (2S, 4R)-2-(2-溴乙基)-1-第三丁氧羰基-4-第三丁基二甲基矽烷氧基吡咯啶及 208mg 第三丁醇鉀在 5ml N,N-二甲基乙醯胺一起反應後，仿例 2(a) 萃取。所得油狀物在矽膠柱層析 (己烷：乙酸乙酯

五、發明說明 (107)

= 5:1 v/v) , 得 580mg (產率 63%) 標題物, 無色油狀。

NMR (270 MHz, CDCl₃) δ ppm:

0.02 (3H, singlet);

0.04 (3H, singlet);

0.84 (9H, singlet);

1.45 (9H, singlet);

1.7 - 1.95 (2H, multiplet);

1.95 - 2.15 (1H, multiplet);

2.2 - 2.55 (1H, multiplet);

2.7 - 3.0 (4H, multiplet);

3.25 - 3.65 (2H, multiplet);

3.85 - 4.05 (2H, multiplet);

4.05 - 4.25 (1H, multiplet);

4.25 - 4.4 (1H, multiplet);

6.7 - 7.1 (6H, multiplet).

7(b) (2R, 4R)-1-第三丁氧羰基-2-[2-{2-[2-(3,4-二氟苯基)乙基]-4-氟苯氧基}乙基]-4-羥基吡咯啉

將 580mg 例 7(a) 之標題物溶在 5ml 四氫呋喃, 加 0.31ml 氟化四丁基銨。在室溫攪拌 1 小時後, 減壓濃縮成油狀物, 在矽膠柱層析 (己烷: 乙酸乙酯 = 1:1 v/v), 得 280mg (產率 61%) 標題物, 無色固體。

NMR (270 MHz, CDCl₃) δ ppm:

五、發明說明 (108)

1.46 (9H, singlet);
 1.7 - 2.0 (2H, multiplet);
 2.05 - 2.3 (1H, multiplet);
 2.3 - 2.55 (1H, multiplet);
 2.84 (4H, singlet);
 3.4 - 3.7 (1H, multiplet);
 3.43 (1H, doublet of doublets, $J = 4.2$ & 11.9 Hz);
 3.85 - 4.05 (2H, multiplet);
 4.05 - 4.25 (1H, multiplet);
 4.35 - 4.5 (1H, multiplet);
 6.7 - 7.1 (6H, multiplet).

7(c) (2R, 4R)-2-[2-{2-[2-(3,4-二氟苯基)乙基]-4-氟苯氧基}乙基]-4-羥基-1-甲基吡咯啉

將 280mg 例 7(b) 之標題物，5ml 四氫呋喃及 50mg 氫化鋰鋁仿例 1(b) 反應而處理後，在矽膠柱層析（二氯甲烷：甲醇 = 10:1 v/v），得 140mg（產率 63%）標題物，無色固體。

NMR (270 MHz, $CDCl_3$) δ ppm:

1.75 - 2.5 (4H, multiplet);
 2.41 (1H, doublet of doublets, $J = 4.3$ & 10.8 Hz);
 2.51 (3H, singlet);
 2.8 - 3.05 (1H, multiplet);
 2.84 (4H, singlet);
 3.64 (1H, doublet of doublets, $J = 6.0$ & 10.8 Hz);

五、發明說明 (109)

3.85 - 4.1 (2H, multiplet);

4.4 - 4.55 (1H, multiplet);

6.8 - 6.9 (4H, multiplet);

6.9 - 7.1 (2H, multiplet).

7(d) (2R, 4R)-2-[2-{2-[2-(3,4-二氟苯基)乙基]-4-氟苯氧基}乙基]-4-羥基-1-甲基吡咯啶鹽酸鹽

將 140mg 例 7(c) 之標題物溶在 5ml 乙酸乙酯，加 0.15ml 4N HCl-乙酸乙酯。濾集結晶而真空乾燥，得 113mg (產率 73%) 標題物，無色結晶，mp 93-94°C。

NMR (270 MHz, CDCl₃) δ ppm:

2.05 - 2.25 (1H, multiplet);

2.25 - 2.7 (3H, multiplet);

2.83 (4H, singlet);

2.9 - 3.15 (1H, multiplet);

2.91 (3H, singlet);

3.75 - 4.3 (4H, multiplet);

4.55 - 4.75 (1H, multiplet);

6.7 - 7.15 (6H, multiplet).

例 8

(2R, 4R)-2-[2-{2-[2-(3,4-二氟苯基)乙基]-4-氟苯氧基}乙基]-4-羥基吡咯啶鹽酸鹽

將 83mg 例 7(b) 之標題物溶在 2ml 二噁烷後，加 2ml 4N HCl-二噁烷。昇至室溫 1 小時後，濾集結晶而真空乾燥，得 55mg (產率 77%) 標題物，無色結晶，mp 170-171°C。

五、發明說明 (110)

NMR (270 MHz, CD₃OD) δ ppm:

1.75 - 1.95 (1H, multiplet);
 2.15 - 2.35 (2H, multiplet);
 2.35 - 2.55 (1H, multiplet);
 2.85 (4H, singlet);
 3.24 (1H, doublet, J = 12.6 Hz);
 3.49 (1H, doublet of doublets, J = 4.4 & 12.6 Hz);
 3.95 - 4.2 (3H, multiplet);
 4.5 - 4.6 (1H, multiplet);
 6.7 - 7.15 (6H, multiplet).

例 9

(2R, 4R)-2- { 2- [4-氯-2- (2-苯乙基) 苯氧基] 乙基 }
 -4-羥基-1-甲基吡咯啉

9(a) (2R, 4R)-2- { 2- [4-氯-2- (2-苯乙基) 苯氧基]
 乙基 } -1-乙氧羰基-4-羥基吡咯啉

將 500mg 4-氯-2- (2-苯乙基) 酚溶在 10ml N,N-二甲
 基乙醯胺與 270mg 第三丁醇鉀及 520mg (2S, 4R)-2- (2-
 氯乙基) -1-乙氧羰基-4-羥基吡咯啉反應而仿例 1(a) 萃
 取。所得油在矽膠柱層析 (己烷: 乙酸乙酯 = 1:2 v/v
) , 得 260mg (產率 29%) 標題物, 油狀物。

NMR (270 MHz, CDCl₃) δ ppm:

1.1 - 1.35 (3H, multiplet);
 1.75 - 2.0 (2H, multiplet);
 2.05 - 2.55 (2H, multiplet);
 2.85 (4H, singlet);

五、發明說明 (111)

3.4 - 3.75 (1H, multiplet);

3.41 (1H, doublet of doublets, $J = 4.2$ & 11.9 Hz);

3.9 - 4.3 (5H, multiplet);

4.3 - 4.4 (1H, multiplet);

6.73 (1H, doublet, $J = 8.6$ Hz);

7.05 - 7.35 (7H, multiplet).

9(b) (2R, 4R) - 2 - { 2 - [4 - 氯 - 2 - (2 - 苯乙基) 苯氧基]
乙基 } - 4 - 經基 - 1 - 甲基吡咯啉

將 260mg 例 9(a) 之標題物，10ml 四氫呋喃及 70mg 氫化
鋁鋅仿例 1(b) 反應而處理後，在矽膠柱層析（二氯甲烷
：甲醇 = 5:1 v/v），得 103mg（產率 46%）標題物，無
色固體，mp $65 \sim 68^{\circ}\text{C}$ 。

NMR (270 MHz, CDCl_3) δ ppm:

1.7 - 2.05 (3H, multiplet);

2.15 - 2.4 (1H, multiplet);

2.31 (1H, doublet of doublets, $J = 4.9$ & 10.5 Hz);

2.44 (3H, singlet);

2.75 - 2.95 (1H, multiplet);

2.86 (4H, singlet);

3.55 (1H, doublet of doublets, $J = 6.1$ & 10.5 Hz);

3.85 - 4.1 (2H, multiplet);

4.35 - 4.5 (1H, multiplet);

6.74 (1H, doublet, $J = 8.4$ Hz);

7.05 - 7.35 (7H, multiplet).

例 10

五、發明說明 (112)

(2R, 4R)-2- { 2- [4-溴 -2- (2-苯乙基) 苯氧基] 乙基 } -4-羥基 -1-甲基吡咯啉

10(a) (2R, 4R)-2- { 2- [4-溴 -2- (2-苯乙基) 苯氧基] 乙基 } -1-乙氧羰基 -4-羥基吡咯啉

將 500mg 4-溴 -2- (2-苯乙基) 酚溶在 10ml N,N-二甲
基乙醯胺而與 220mg 第三丁醇鉀及 440mg (2S, 4R)-2- (2-氯乙基) -1-乙氧羰基 -4-羥基吡咯啉反應並仿例 1(a)
萃取。所得油在矽膠柱層析 (己烷 : 乙酸乙酯 = 1 : 2
v/v) , 得 280mg (產率 34%) 標題物, 油狀。

NMR (270 MHz, CDCl₃) δ ppm:

1.1 - 1.35 (3H, multiplet);

1.75 - 2.6 (4H, multiplet);

2.85 (4H, singlet);

3.4 - 3.75 (1H, multiplet);

3.42 (1H, doublet of doublets, J = 4.2 & 11.9 Hz);

3.9 - 4.3 (5H, multiplet);

4.3 - 4.45 (1H, multiplet);

6.69 (1H, doublet, J = 8.5 Hz);

7.15 - 7.35 (7H, multiplet).

10(b) (2R, 4R)-2- { 2- [4-溴 -2- (2-苯乙基) 苯氧基] 乙基 } -4-羥基 -1-甲基吡咯啉

將 280mg 例 10(a) 之標題物, 10ml 四氫呋喃及 70mg 氫化
鋁鋅仿例 1(b) 反應而處理後, 在矽膠柱層析 (二氯甲烷
: 甲醇 = 5:1 v/v) , 得 113mg (產率 46%) 標題物, 無
色固體, mp 63-66°C。

五、發明說明 (11)

NMR (270 MHz, CDCl₃) δ ppm:

1.7 - 2.05 (3H, multiplet);
 2.1 - 2.35 (1H, multiplet);
 2.29 (1H, doublet of doublets, J = 4.9 & 10.4 Hz);
 2.42 (3H, singlet);
 2.7 - 2.95 (1H, multiplet);
 2.86 (4H, singlet);
 3.52 (1H, doublet of doublets, J = 6.1 & 10.4 Hz);
 3.9 - 4.05 (2H, multiplet);
 4.35 - 4.5 (1H, multiplet);
 6.70 (1H, doublet, J = 8.4 Hz);
 7.15 - 7.35 (7H, multiplet).

例 11

(2R, 4R)-4-羥基-1-甲基-2-{2-[5-甲基-2-(2-苯乙基)苯氧基]乙基}吡咯啉鹽酸鹽

11(a) (2R, 4R)-1-乙氧羰基-4-苄氧基-2-{2-[5-甲基-2-(2-苯乙基)苯氧基]乙基}吡咯啉

將 1000mg 5-甲基-2-(2-苯乙基)酚溶在 10ml N,N-二甲基乙醯胺，與 580mg 第三丁醇鉀及 1620mg (2S, 4R)-4-苄氧基-2-(2-氯乙基)-1-乙氧羰基吡咯啉反應而仿例 2(a) 萃取。所得油在矽膠柱層析 (己烷：乙酸乙酯 = 3:1 v/v)，得 1680mg (產率 73%) 標題物，油狀。

NMR (270 MHz, CDCl₃) δ ppm:

五、發明說明 (114)

1.1 - 1.35 (3H, multiplet);
 1.75 - 2.1 (2H, multiplet);
 2.15 - 2.6 (2H, multiplet);
 2.32 (3H, singlet);
 2.86 (4H, singlet);
 3.42 (1H, doublet of doublets, $J = 4.7$ & 11.9 Hz);
 3.55 - 4.3 (7H, multiplet);
 4.44 (2H, singlet);
 6.6 - 6.75 (2H, multiplet);
 6.99 (1H, doublet, $J = 7.4$ Hz);
 7.1 - 7.4 (10H, multiplet).

11(b) (2R, 4R)-1-乙氧羰基-4-羥基-2-{2-[5-甲基-2-(2-苯乙基)苯氧基]乙基}吡咯啉

將 1680mg 例 11(a) 之標題物溶在 15ml 乙醇，加 200mg 10% w/w Pd-C，在氬大氣壓 60°C 攪拌 1.5 小時後，濾除觸媒，減壓濃縮，在矽膠柱層析（己烷：乙酸乙酯 = 1 : 2 v/v），得 1150mg（產率 85%）標題物，油狀。

NMR (270 MHz, $CDCl_3$) δ ppm:

1.1 - 1.35 (3H, multiplet);
 1.7 - 2.25 (3H, multiplet);
 2.25 - 2.65 (1H, multiplet);
 2.32 (3H, singlet);
 2.86 (4H, singlet);
 3.4 - 3.8 (1H, multiplet);

五、發明說明 (115)

3.44 (1H, doublet of doublets, $J = 4.4$ & 11.9 Hz);

3.95 - 4.3 (3H, multiplet);

4.01 (2H, triplet, $J = 5.9$ Hz);

4.3 - 4.45 (1H, multiplet);

6.6 - 6.75 (2H, multiplet);

6.99 (1H, doublet, $J = 7.5$ Hz);

7.1 - 7.35 (5H, multiplet).

11(c) (2R, 4R)-4-經基-1-甲基-2-{2-[5-甲基-2-(2-苯乙基)苯氧基]乙基}吡咯啉

將 1150mg 例 11(b) 之標題物，18ml 四氫呋喃及 330mg 氫化鋁仿例 1(b) 反應而處理，在矽膠柱層析（二氯甲烷：甲醇 = 10:1 v/v），得 776mg（產率 80%）標題物，無色固體。

NMR (270 MHz, $CDCl_3$) δ ppm:

1.6 - 1.8 (1H, multiplet);

1.85 - 2.0 (2H, multiplet);

2.15 - 2.35 (1H, multiplet);

2.20 (1H, doublet of doublets, $J = 5.4$ & 10.0 Hz);

2.33 (3H, singlet);

2.38 (3H, singlet);

2.6 - 2.8 (1H, multiplet);

2.87 (4H, singlet);

3.47 (1H, doublet of doublets, $J = 6.4$ & 10.0 Hz);

3.9 - 4.1 (2H, multiplet);

4.35 - 4.5 (1H, multiplet);

6.6 - 7.75 (2H, multiplet);

五、發明說明 (11b)

7.00 (1H, doublet, $J = 7.4$ Hz);

7.15 - 7.35 (5H, multiplet).

11(d) (2R, 4R)-4-羥基-1-甲基-2-{2-[5-甲基-2-(2-苯乙基)苯氧基]乙基}吡咯啶鹽酸鹽

將 776mg 例 11(c) 之標題物溶在 10ml 乙酸乙酯，加 0.57 ml 4N HCl-乙酸乙酯，減壓蒸除溶劑。殘渣溶在少量 (約 0.5ml) 二氯甲烷，加 5ml 乙醚，在室溫放置約 10 分。濾集結晶而真空乾燥，得 788mg (產率 92%) 標題物，無色結晶，mp 97-100°C。

NMR (270 MHz, $CDCl_3$) δ ppm:

2.0 - 2.2 (1H, multiplet);

2.25 - 2.65 (3H, multiplet);

2.33 (3H, singlet);

2.84 (4H, singlet);

2.85 (3H, singlet);

2.98 (1H, doublet, $J = 12.6$ Hz);

3.75 - 4.1 (3H, multiplet);

4.1 - 4.25 (1H, multiplet);

4.55 - 4.65 (1H, multiplet);

6.66 (1H, singlet);

6.73 (1H, doublet, $J = 7.4$ Hz);

7.01 (1H, doublet, $J = 7.4$ Hz);

7.1 - 7.35 (5H, multiplet).

例 12

(2R, 4R)-4-羥基-1-甲基-2-{2-[4-甲基-2-(2-苯乙

五、發明說明 (117)

基) 苯氧基] 乙基} 吡咯啉鹽酸鹽

12(a) (2R, 4R)-1-乙氧羰基-4-苄氧基-2-{2-[4-甲基-2-(2-苯乙基) 苯氧基] 乙基} 吡咯啉

將 1200mg 4-甲基-2-(2-苯乙基) 酚溶在 10ml N,N-二甲基乙醯胺而與 700mg 第三丁醇鉀及 1600mg (2S, 4R)-4-苄氧基-2-(2-氯乙基)-1-乙氧羰基吡咯啉仿例 2(a) 反應及萃取。所得油在矽膠柱層析(己烷: 乙酸乙酯 = 3:1 v/v), 得 1820mg (產率 73%) 標題物, 油狀。

NMR (270 MHz, CDCl₃) δ ppm:

1.1 - 1.35 (3H, multiplet);
1.7 - 2.1 (2H, multiplet);
2.2 - 2.6 (2H, multiplet);
2.26 (3H, singlet);
2.87 (4H, singlet);
3.42 (1H, doublet of doublets, J = 4.7 & 11.9 Hz);
3.55 - 4.3 (7H, multiplet);
4.44 (2H, singlet);
6.72 (1H, doublet, J = 7.8 Hz);
6.9 - 7.0 (2H, multiplet);
7.1 - 7.4 (10H, multiplet).

12(b) (2R, 4R)-1-乙氧羰基-4-羥基-2-{2-[4-甲基-2-(2-苯乙基) 苯氧基] 乙基} 吡咯啉

將 1820mg 例 12(a) 之標題物溶在 20ml 乙醇, 加 200mg 10% w/w Pd-C, 在氬大氣壓 60°C 攪拌 2 小時後, 濾除觸媒, 減壓濃縮, 在矽膠柱層析(己烷: 乙酸乙酯 = 1:2

五、發明說明 (118)

v/v) , 得 1410mg (產率 95%) 標題物, 油狀。

NMR (270 MHz, CDCl₃) δ ppm:

1.1 - 1.35 (3H, multiplet);
 1.75 - 2.3 (3H, multiplet);
 2.25 (3H, singlet);
 2.3 - 2.6 (1H, multiplet);
 2.86 (4H, singlet);
 3.4 - 3.8 (1H, multiplet);
 3.42 (1H, doublet of doublets, J = 4.4 & 11.9 Hz);
 3.98 (2H, triplet, J = 5.9 Hz);
 4.05 - 4.3 (1H, multiplet);
 4.12 (2H, quartet, J = 7.1 Hz);
 4.3 - 4.45 (1H, multiplet);
 6.72 (1H, doublet, J = 7.9 Hz);
 6.9 - 7.0 (2H, multiplet);
 7.15 - 7.35 (5H, multiplet).

12(c) (2R, 4R)-4-羥基-1-甲基-2-{2-[4-甲基-2-(2-苯乙基)苯氧基]乙基}吡咯啉

將 1410mg 例 12(b) 之標題物, 20ml 四氫呋喃及 400mg 氫化鋁鋁仿例 1(b) 反應而處理後, 在矽膠柱層析 (二氯甲烷: 甲醇 = 5:1 v/v) , 得 884mg (產率 73%) 標題物, 無色固體。

NMR (270 MHz, CDCl₃) δ ppm:

五、發明說明 (119)

1.55 - 1.8 (1H, multiplet);
 1.8 - 2.0 (2H, multiplet);
 2.15 - 2.3 (1H, multiplet);
 2.20 (1H, doublet of doublets, $J = 5.5$ & 10.1 Hz);
 2.26 (3H, singlet);
 2.38 (3H, singlet);
 2.6 - 2.8 (1H, multiplet);
 2.87 (4H, singlet);
 3.47 (1H, doublet of doublets, $J = 6.3$ & 10.1 Hz);
 3.9 - 4.1 (2H, multiplet);
 4.35 - 4.5 (1H, multiplet);
 6.74 (1H, doublet, $J = 8.9$ Hz);
 6.9 - 7.0 (2H, multiplet);
 7.15 - 7.35 (5H, multiplet).

12(d) (2R, 4R)-4-羥基-1-甲基-2-{2-[4-甲基-2-(2-苯乙基)苯氧基]乙基}吡咯啶鹽酸鹽

將 884 mg 例 12(c) 之標題物溶在 10 ml 乙酸乙酯，加 0.65 ml 4N HCl-乙酸乙酯，減壓蒸除溶劑。所得固體溶在少量二氯甲烷，加 10 ml 乙酸乙酯，在室溫放置約 10 分後，濾集結晶而真空乾燥，得 905 mg (產率 92%) 標題物，無色結晶，mp 136-138°C。

NMR (270 MHz, $CDCl_3$) δ ppm:

2.0 - 2.2 (1H, multiplet);
 2.25 - 2.65 (3H, multiplet);
 2.27 (3H, singlet);

五、發明說明 (120)

2.83 (3H, singlet);
 2.86 (4H, singlet);
 2.94 (1H, doublet, $J = 12.7$ Hz);
 3.7 - 3.9 (1H, multiplet);
 3.9 - 4.1 (2H, multiplet);
 4.1 - 4.25 (1H, multiplet);
 4.55 - 4.65 (1H, multiplet);
 6.73 (1H, doublet, $J = 7.9$ Hz);
 6.95 - 7.05 (2H, multiplet);
 7.1 - 7.35 (5H, multiplet).

例 13

(2R, 4R)-4-羥基-1-甲基-2-{2-[6-甲基-2-(2-苯乙基)苯氧基]乙基}吡咯啉鹽酸鹽

13(a) (2R, 4R)-1-乙氧羰基-4-苯氧基-2-{2-[6-甲基-2-(2-苯乙基)苯氧基]乙基}吡咯啉

將 1200mg 6-甲基-2-(2-苯乙基)酚溶在 10ml N,N-二甲基乙醯胺，與 700mg 第三丁醇鉀及 1600mg (2R, 4R)-4-苯氧基-2-(2-氯乙基)-1-乙氧羰基吡咯啉反應，仿例 2(a) 萃取。所得油在矽膠柱層析 (己烷：乙酸乙酯 = 3:1 v/v)，得 2260mg (產率 90%) 標題物，油狀。

NMR (270 MHz, $CDCl_3$) δ ppm:

1.23 (3H, triplet, $J = 7.0$ Hz);
 1.75 - 2.1 (2H, multiplet);
 2.2 - 2.6 (2H, multiplet);

五、發明說明 (121)

2.28 (3H, singlet);
 2.90 (4H, singlet);
 3.42 (1H, doublet of doublets, $J = 4.5$ & 11.9 Hz);
 3.55 - 3.9 (3H, multiplet);
 4.05 - 4.3 (2H, multiplet);
 4.12 (2H, quartet, $J = 7.0$ Hz);
 4.35 - 4.6 (2H, multiplet);
 6.9 - 7.1 (3H, multiplet);
 7.1 - 7.4 (10H, multiplet).

13 (b) (2R, 4R) - 1 - 乙氧羰基 - 4 - 羥基 - 2 - { 2 - [6 - 甲基 - 2 - (2 - 苯乙基) 苯氧基] 乙基 } 吡咯啉

將 2260mg 例 13 (a) 之標題物溶在 20ml 乙醇，加 300mg 10% Pd-C，氬大氣壓 60°C 攪拌 1.5 小時後，濾除觸媒，減壓濃縮，在矽膠柱層析（己烷：乙酸乙酯 = 1：2 v/v），得 1840mg（產率定量）標題物，油狀。

NMR (270 MHz, $CDCl_3$) δ ppm:

1.15 - 1.2 (3H, multiplet);
 1.75 - 2.05 (2H, multiplet);
 2.05 - 2.25 (1H, multiplet);
 2.28 (3H, singlet);
 2.35 - 2.6 (1H, multiplet);
 2.90 (4H, singlet);
 3.4 - 3.9 (3H, multiplet);
 3.42 (1H, doublet of doublets, $J = 4.2$ & 11.9 Hz);

五、發明說明 (122)

4.0 - 4.25 (3H, multiplet);

4.3 - 4.45 (1H, multiplet);

6.9 - 7.1 (3H, multiplet);

7.05 - 7.35 (5H, multiplet).

13(c) (2R, 4R)-4-羟基-1-甲基-2-{2-[6-甲基-2-(2-苯乙基)苯氧基]乙基}吡咯啉

將 1840mg 例 13(b) 之標題物，20ml 四氫呋喃及 530mg 氫化鋁鋁仿例 1(b) 反應而處理後，在矽膠柱層析（二氯甲烷：甲醇 = 5:1 v/v），得 1050mg（產率 67%）標題物，無色固體。

NMR (270 MHz, CDCl₃) δ ppm:

1.55 - 1.75 (1H, multiplet);

1.8 - 2.0 (2H, multiplet);

2.18 (1H, doublet of doublets, J = 5.6 & 10.0 Hz);

2.2 - 2.35 (1H, multiplet);

2.30 (3H, singlet);

2.37 (3H, singlet);

2.6 - 2.75 (1H, multiplet);

2.91 (4H, singlet);

3.43 (1H, doublet of doublets, J = 6.3 & 10.0 Hz);

3.78 (2H, triplet, J = 6.6 Hz);

4.3 - 4.55 (1H, multiplet);

6.95 (1H, doublet of doublets, J = 6.0 & 8.6 Hz);

7.0 - 7.1 (2H, multiplet);

7.15 - 7.35 (5H, multiplet).

五、發明說明 (123)

13(d) (2R, 4R)-4-羥基-1-甲基-2-{2-[6-甲基-2-(2-苯乙基)苯氧基]乙基}吡咯啶鹽酸鹽

將 1050mg 例 13(c) 之標題物溶在 10ml 乙酸乙酯，加 0.77 ml 4N HCl-乙酸乙酯，減壓蒸除溶劑，加 20ml 乙酸乙酯，在室溫放置約 10 分。濾集結晶而真空乾燥，得 1024mg (產率 88%) 標題物，無色結晶，mp 114-115℃。

NMR (270 MHz, CDCl₃) δ ppm:

2.0 - 2.1 (1H, multiplet);
2.25 - 2.45 (1H, multiplet);
2.27 (3H, multiplet);
2.35 (1H, doublet of doublets, J = 5.7 & 13.7 Hz);
2.45 - 2.65 (1H, multiplet);
2.7 - 3.1 (5H, multiplet);
2.90 (3H, singlet);
3.7 - 4.0 (3H, multiplet);
4.0 - 4.2 (1H, multiplet);
4.5 - 4.65 (1H, multiplet);
6.9 - 7.1 (3H, multiplet);
7.15 - 7.35 (5H, multiplet).

例 14

(2R, 4R)-4-羥基-1-甲基-2-{2-[4-甲氧基-2-(2-苯乙基)苯氧基]乙基}-1-甲基吡咯啶鹽酸鹽

14(a) (2R, 4R)-1-乙氧羰基-4-羥基-2-{2-[4-甲氧基-2-(2-苯乙基)苯氧基]乙基}吡咯啶

將 1130mg 4-甲氧基-2-(2-苯乙基)酚溶在 10ml N,N

五、發明說明 (124)

-二甲基乙醯胺，與 610mg 第三丁醇鉀及 1000mg (2S, 4R)

-2-(2-氯乙基)-1-乙氧羰基-4-羥基吡咯啉仿例 2(a)

反應而萃取。所得油在矽膠柱層析(己烷：乙酸乙酯 = 1:2 v/v)，得 448mg (產率 24%) 標題物，油狀。

NMR (270 MHz, CDCl₃) δ ppm:

1.1 - 1.35 (3H, multiplet);

1.7 - 2.1 (2H, multiplet);

2.1 - 2.25 (1H, multiplet);

2.25 - 2.6 (1H, multiplet);

2.88 (4H, singlet);

3.44 (1H, doublet of doublets, J = 4.4 & 11.9 Hz);

3.45 - 3.75 (1H, multiplet);

3.73 (3H, singlet);

3.97 (2H, triplet, J = 6.1 Hz);

4.05 - 4.3 (3H, multiplet);

4.35 - 4.5 (1H, multiplet);

6.65 - 6.85 (3H, multiplet);

7.1 - 7.35 (5H, multiplet).

14(b) (2R, 4R)-4-羥基-2-{2-[4-甲氧基-2-(2-苯乙基)苯氧基]乙基}-1-甲基吡咯啉

將 448mg 例 14(a) 之標題物，10ml 四氫呋喃及 120mg 氫化鋰鋁仿例 1(b) 反應及處理後，在矽膠柱層析(二氯甲烷：甲醇 = 5:1 v/v)，得 144mg (產率 37%) 標題物，無色固體。

五、發明說明 (15)

NMR (270 MHz, CDCl_3) δ ppm:

1.6 - 1.8 (1H, multiplet);
 1.85 - 2.0 (2H, multiplet);
 2.1 - 2.3 (1H, multiplet);
 2.22 (1H, doublet of doublets, $J = 5.1$ & 10.2 Hz);
 2.39 (3H, singlet);
 2.6 - 2.8 (1H, multiplet);
 2.88 (4H, singlet);
 3.48 (1H, doublet of doublets, $J = 6.3$ & 10.2 Hz);
 3.74 (3H, singlet);
 3.85 - 4.05 (2H, multiplet);
 4.35 - 4.5 (1H, multiplet);
 6.65 - 6.85 (3H, multiplet);
 7.1 - 7.35 (5H, multiplet).

14(c) (2R, 4R)-4-羥基-2-{2-[4-甲氧基-2-(2-苯乙基)苯氧基]乙基}-1-甲基吡咯啶鹽酸鹽

將 144mg 例 14(b) 之標題物溶在 5ml 乙酸乙酯，加 0.10 ml 4N HCl-乙酸乙酯，減壓蒸除溶劑。所得油溶在 1ml 二氯甲烷而加乙醚至混濁後，在室溫放置約 10 分。濾集結晶而真空乾燥，得 137mg (產率 86%) 標題物，無色結晶，mp $63 \sim 65^\circ\text{C}$ 。

NMR (270 MHz, CDCl_3) δ ppm:

五、發明說明 (126)

2.05 - 2.2 (1H, multiplet);
 2.30 (1H, doublet of doublets, $J = 5.8$ & 13.9 Hz);
 2.35 - 2.65 (2H, multiplet);
 2.8 - 3.0 (1H, multiplet);
 2.85 (3H, singlet);
 2.87 (4H, singlet);
 3.74 (3H, singlet);
 3.7 - 4.2 (4H, multiplet);
 4.55 - 4.65 (1H, multiplet);
 6.65 - 6.85 (2H, multiplet);
 6.72 (1H, singlet);
 7.1 - 7.35 (5H, multiplet).

例 15

(2R, 4R)-4-羥基-2-{2-[5-甲氧基-2-(2-苯乙基)苯氧基]乙基}-1-甲基吡咯啶鹽酸鹽

15(a) (2R, 4R)-4-二甲基胺甲醯氧基-2-{2-[5-甲氧基-2-(2-苯乙基)苯氧基]乙基}-1-辛氧羰基吡咯啶

將 670mg 5-甲氧基-2-(2-苯乙基)酚 (製備例 1 製造) 溶在 10ml N,N-二甲基乙醯胺, 與 360mg 第三丁醇鉀及 1000mg (2S, 4R)-2-(2-氯乙基)-4-二甲基胺甲醯氧基-1-辛氧羰基吡咯啶仿例 2a 反應而萃取。所得油在矽膠柱層析 (己烷: 乙酸乙酯 = 1:1 v/v), 得 1500mg (產率 99%) 標題物, 油狀。

NMR (270 MHz, $CDCl_3$) δ ppm:

五、發明說明 (157)

0.8 - 0.95 (3H, multiplet);
 1.15 - 1.45 (10H, multiplet);
 1.5 - 1.75 (2H, multiplet);
 1.75 - 2.15 (2H, multiplet);
 2.25 - 2.8 (2H, multiplet);
 2.7 - 3.0 (4H, multiplet);
 2.83 (6H, singlet);
 3.5 - 3.9 (1H, multiplet);
 3.53 (1H, doublet of doublets, $J = 4.3$ & 12.6 Hz);
 3.78 (3H, singlet);
 3.9 - 4.3 (5H, multiplet);
 5.1 - 5.25 (1H, multiplet);
 6.35 - 6.5 (2H, multiplet);
 6.98 (1H, doublet, $J = 8.1$ Hz);
 7.1 - 7.3 (5H, multiplet).

15(b) (2R, 4R)-4-羥基-2-{2-[5-甲氧基-2-(2-苯乙基)苯氧基]乙基}-1-甲基吡咯啉

將 1500mg 例 15(a) 之標題物，25ml 四氫呋喃及 310mg 氫化鋰鋁仿例 1(b) 反應而處理後，在矽膠柱層析（二氯甲烷：甲醇 = 5:1 v/v），得 385mg（產率 41%）標題物，無色固體。

NMR (270 MHz, $CDCl_3$) δ ppm:

1.6 - 1.8 (1H, multiplet);
 1.8 - 2.0 (2H, multiplet);
 2.15 - 2.3 (1H, multiplet);
 2.20 (1H, doublet of doublets, $J = 5.5$ & 10.1 Hz);

五、發明說明 (128)

2.38 (3H, singlet);
2.6 - 2.75 (1H, multiplet);
2.84 (4H, singlet);
3.46 (1H, doublet of doublets, $J = 6.4$ & 10.1 Hz);
3.79 (3H, singlet);
3.9 - 4.1 (2H, multiplet);
4.35 - 4.5 (1H, multiplet);
6.35 - 6.5 (2H, multiplet);
7.00 (1H, doublet, $J = 8.0$ Hz);
7.05 - 7.35 (5H, multiplet).

15(c) (2R, 4R)-4-羥基-2-{2-[5-甲氧基-2-(2-苯乙基)苯氧基]乙基}-1-甲基吡咯啶鹽酸鹽

將 385mg 例 15(b) 之標題物溶在 5ml 二噁烷，加 0.27ml 4N HCl-二噁烷，減壓蒸除溶劑。所得油溶在 10ml 乙酸乙酯，在室溫放置約 10 分。濾集結晶而真空乾燥，得 385mg (產率 91%) 標題物，無色結晶，mp 108-110°C。

NMR (270 MHz, $CDCl_3$) δ ppm:

2.0 - 2.2 (1H, multiplet);
2.3 - 2.65 (2H, multiplet);
2.31 (1H, doublet of doublets, $J = 5.9$ & 13.8 Hz);
2.83 (4H, singlet);
2.84 (3H, singlet);
2.96 (1H, doublet, $J = 12.3$ Hz);
3.75 - 3.9 (1H, multiplet);
3.79 (3H, singlet);

五、發明說明 (129)

3.9 - 4.2 (3H, multiplet);
 4.55 - 4.65 (1H, multiplet);
 6.4 - 6.5 (2H, multiplet);
 7.01 (1H, doublet, $J = 7.9$ Hz);
 7.1 - 7.35 (5H, multiplet).

例 16

(2R, 4R)-4-羥基-2-{2-[6-甲氧基-2-(2-苯乙基)苯氧基]乙基}-1-甲基吡咯啶鹽酸鹽

16(a) (2R, 4R)-4-二甲基胺甲醯氧基-2-{2-[6-甲氧基-2-(2-苯乙基)苯氧基]乙基}-1-辛氧羰基吡咯啶

將 670mg 6-甲氧基-2-(2-苯乙基)酚溶在 10ml N,N-二甲基乙醯胺，而與 360mg 第三丁醇鉀及 1000mg (2S, 4R)-2-(2-氧乙基)-4-二甲基胺甲醯氧基-1-辛氧羰基吡咯啶仿例 2(a)反應及萃取。所得油在矽膠柱層析(己烷：乙酸乙酯 = 1:1 v/v)，得 1500mg (產率 99%) 標題物，油狀。

NMR (270 MHz, $CDCl_3$) δ ppm:

0.8 - 0.95 (3H, multiplet);
 1.15 - 1.45 (10H, multiplet);
 1.5 - 1.7 (2H, multiplet);
 1.75 - 2.05 (1H, multiplet);
 2.05 - 2.2 (1H, multiplet);
 2.25 - 2.6 (2H, multiplet);

五、發明說明 (130)

2.75 - 3.0 (4H, multiplet);
 2.90 (6H, singlet);
 3.5 - 3.9 (1H, multiplet);
 3.55 (1H, doublet of doublets, $J = 4.3$ & 12.6 Hz);
 3.83 (3H, singlet);
 3.9 - 4.3 (5H, multiplet);
 5.1 - 5.25 (1H, multiplet);
 6.7 - 6.8 (2H, multiplet);
 6.96 (1H, triplet, $J = 7.9$ Hz);
 7.1 - 7.35 (5H, multiplet).

16(b) (2R, 4R)-4-羥基-2-{2-[6-甲氧基-2-(2-苯乙基)苯氧基]乙基}-1-甲基吡咯啉

將 1500mg 例 16(a) 之標題物，25ml 四氫呋喃及 300mg 氫化鋁鋁仿例 1(b) 反應而處理後，在矽膠柱層析（二氯甲烷：甲醇 = 5:1 v/v），得 552mg（產率 59%）標題物，無色固體。

NMR (270 MHz, $CDCl_3$) δ ppm:

1.55 - 1.75 (1H, multiplet);
 1.8 - 2.0 (2H, multiplet);
 2.15 - 2.4 (1H, multiplet);
 2.18 (1H, doublet of doublets, $J = 5.4$ & 10.1 Hz);
 2.37 (3H, singlet);
 2.6 - 2.75 (1H, multiplet);
 2.8 - 3.0 (4H, multiplet);
 3.45 (1H, doublet of doublets, $J = 6.4$ & 10.1 Hz);
 3.84 (3H, singlet);

五、發明說明 (131)

3.85 - 4.05 (2H, multiplet);
 4.3 - 4.45 (1H, multiplet);
 6.7 - 6.85 (2H, multiplet);
 6.97 (1H, triplet, $J = 7.8$ Hz);
 7.1 - 7.35 (5H, multiplet).

16(c) (2R, 4R)-4-羟基-2-{2-[6-甲氧基-2-(2-苯乙基)苯氧基]乙基}-1-甲基吡咯啶鹽酸鹽

將 552mg 例 16(b) 之標題物溶在 10ml 乙酸乙酯，加 0.39 ml 4N HCl-乙酸乙酯後，減壓蒸除溶劑。所得油溶在 10 ml 乙酸乙酯，在室溫放置約 10 分後，濾集結晶而真空乾燥，得 424mg (產率 70%) 標題物，無色結晶，mp 70-72 °C。

NMR (270 MHz, $CDCl_3$) δ ppm:

2.05 - 2.2 (1H, multiplet);
 2.2 - 2.6 (2H, multiplet);
 2.44 (1H, doublet of doublets, $J = 5.7$ & 13.9 Hz);
 2.8 - 3.1 (1H, multiplet);
 2.89 (4H, singlet);
 2.93 (3H, singlet);
 3.75 - 3.9 (1H, multiplet);
 3.84 (3H, singlet);
 3.9 - 4.2 (3H, multiplet);
 4.55 - 4.65 (1H, multiplet);
 6.75 - 6.85 (2H, multiplet);
 7.01 (1H, triplet, $J = 7.9$ Hz);
 7.1 - 7.35 (5H, multiplet).

- 133 -

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

表

訂

象

五、發明說明 (132)

例 17

(2R, 4R)-2- { 2- [5-氯-2- (2-苯乙基) 苯氧基] 乙基 } -4-羥基-1-甲基吡咯啶鹽酸鹽

17(a) (2R, 4R)-2- { 2- [5-氯-2- (2-苯乙基) 苯氧基] 乙基 } -4-二甲基胺甲醯氧基-1-辛氧羰基吡咯啶

將 680mg 5-氯-2- (2-苯乙基) 酚 (製備例 9 製造) 溶在 10ml N,N-二甲基乙醯胺, 而與 360mg 第三丁醇鉀及 1000mg (2R, 4R)-2- (2-氯乙基) -4-二甲基胺甲醯氧基-1-辛氧羰基吡咯啶仿例 2(a) 反應及萃取。所得油在矽膠柱層析 (己烷: 乙酸乙酯 = 1:1 v/v), 得 1.38 克 (產率 91%) 標題物, 油狀。

NMR (270 MHz, CDCl₃) δ ppm:

0.8 - 1.0 (3H, multiplet);
 1.15 - 1.45 (10H, multiplet);
 1.45 - 1.7 (2H, multiplet);
 1.75 - 2.15 (2H, multiplet);
 2.25 - 2.7 (2H, multiplet);
 2.7 - 3.0 (4H, multiplet);
 2.85 (3H, singlet);
 2.87 (3H, singlet);
 3.53 (1H, doublet of doublets, J = 4.1 & 12.6 Hz);
 3.6 - 3.9 (1H, multiplet);
 3.9 - 4.3 (5H, multiplet);
 5.1 - 5.3 (1H, multiplet);
 6.7 - 6.9 (2H, multiplet);
 6.97 (1H, doublet, J = 7.9 Hz);
 7.1 - 7.35 (5H, multiplet).

- 134 -

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

表

五、發明說明 (133)

17(b) (2R, 4R)-2- { 2- [5-氯-2- (2-苯乙基) 苯氧基] 乙基 } -4-羥基-1-甲基吡咯啉

將 1380mg 例 17(a) 之標題物，20ml 四氫呋喃及 450mg 氫化鋁仿例 1(b) 反應及處理，在矽膠柱層析（二氯甲烷：甲醇 = 5:1 v/v），得 256mg（產率 30%）標題物，無色固體。

NMR (270 MHz, CDCl₃) δ ppm:

1.6 - 1.8 (1H, multiplet);
 1.8 - 2.05 (2H, multiplet);
 2.1 - 2.3 (1H, multiplet);
 2.22 (1H, doublet of doublets, J = 5.4 & 10.1 Hz);
 2.39 (3H, singlet);
 2.6 - 2.75 (1H, multiplet);
 2.8 - 2.95 (4H, multiplet);
 3.48 (1H, doublet of doublets, J = 6.3 & 10.1 Hz);
 3.9 - 4.1 (2H, multiplet);
 4.35 - 4.5 (1H, multiplet);
 6.75 - 6.9 (2H, multiplet);
 6.99 (1H, doublet, J = 7.8 Hz);
 7.1 - 7.35 (5H, multiplet).

17(c) (2R, 4R)-2- { 2- [5-氯-2- (2-苯乙基) 苯氧基] 乙基 } -4-羥基-1-甲基吡咯啉鹽酸鹽

將 256mg 例 17(b) 之標題物溶在 5ml 乙酸乙酯，加 0.18 ml 4N HCl-乙酸乙酯後，減壓蒸除溶劑。所得油溶在 10 ml 乙酸乙酯，在室溫放置。濾集結晶而真空乾燥，得 183

五、發明說明 (134)

mg (產率 65%) 標題物, 無色結晶, mp 99-102°C。

NMR (270 MHz, CDCl₃) δ ppm:

2.05 - 2.25 (1H, multiplet);

2.31 (1H, doublet of doublets, J = 5.9 & 13.8 Hz);

2.35 - 2.65 (2H, multiplet);

2.8 - 3.0 (5H, multiplet);

2.86 (3H, singlet);

3.7 - 3.9 (1H, multiplet);

3.9 - 4.25 (3H, multiplet);

4.55 - 4.7 (1H, multiplet);

6.82 (1H, doublet, J = 1.9 Hz);

6.85 - 7.0 (1H, multiplet);

7.02 (1H, doublet, J = 8.0 Hz);

7.1 - 7.35 (5H, multiplet).

例 18

(2R, 4R)-2- { 2- [6-氟-2- (2-苯乙基) 苯氧基] 乙基 } -4-羟基-1-甲基吡咯啶鹽酸鹽

18(a) (2R, 4R)-4-二甲基胺甲醯氧基-2- { 2- [6-氟-2- (2-苯乙基) 苯氧基] 乙基 } -1-辛氧羰基吡咯啶

將 520mg 6-氟-2- (2-苯乙基) 酚 (製備例 10 製造) 溶在 N,N-二甲基乙醯胺, 與 300mg 第三丁醇鉀及 820mg (2S, 4R)-2- (2-氯乙基) -4-二甲基胺甲醯氧基-1-辛氧羰基吡咯啶仿例 2(a) 反應而萃取。所得油在矽膠柱層析 (己烷: 乙酸乙酯 = 2:1 v/v), 得 984mg (產率 81%) 標題物, 油狀。

五、發明說明 (135)

NMR (270 MHz, CDCl₃) δ ppm:

0.8 - 0.95 (3H, multiplet);
 1.15 - 1.45 (10H, multiplet);
 1.55 - 1.7 (2H, multiplet);
 1.7 - 2.0 (1H, multiplet);
 2.0 - 2.15 (1H, multiplet);
 2.25 - 2.6 (2H, multiplet);
 2.75 - 3.0 (4H, multiplet);
 2.89 (6H, singlet);
 3.54 (1H, doublet of doublets, J = 4.3 & 12.5 Hz);
 3.6 - 3.9 (1H, multiplet);
 3.95 - 4.25 (5H, multiplet);
 5.1 - 5.3 (1H, multiplet);
 6.8 - 7.0 (3H, multiplet);
 7.1 - 7.3 (5H, multiplet).

18(b) (2R, 4R)-2- { 2- [6-氟-2- (2-苯乙基) 苯氧基] 乙基 } -4-羥基-1-甲基吡咯啉

將 984mg 例 18(a) 之標題物，20ml 四氫呋喃及 200mg 氫化鋁鋁仿例 1(b) 反應而處理後，在矽膠柱層析 (二氯甲烷：甲醇 = 5:1 v/v)，得 319mg (產率 53%) 標題物，油狀。

NMR (270 MHz, CDCl₃) δ ppm:

1.55 - 1.75 (1H, multiplet);
 1.8 - 2.0 (2H, multiplet);

五、發明說明 (13b)

2.15 - 2.35 (1H, multiplet);
 2.19 (1H, doublet of doublets, $J = 5.4$ & 10.1 Hz);
 2.37 (3H, singlet);
 2.6 - 2.75 (1H, multiplet);
 2.8 - 3.0 (4H, multiplet);
 3.45 (1H, doublet of doublets, $J = 6.3$ & 10.1 Hz);
 3.95 - 4.15 (2H, multiplet);
 4.35 - 4.45 (1H, multiplet);
 6.85 - 7.0 (3H, multiplet);
 7.15 - 7.35 (5H, multiplet).

18(c) (2R, 4R)-2- { 2- [6-氟-2- (2-苯乙基) 苯氧基] 乙基 } -4-羥基-1-甲基吡咯啶鹽酸鹽

將 319mg 例 18(b) 之標題物溶在 10ml 乙酸乙酯，加 0.23 ml 4N HCl-乙酸乙酯後，減壓蒸除溶劑。所得油溶在乙酸乙酯，在室溫放置後，濾集結晶而真空乾燥，得 320mg (產率 91%) 標題物，無色結晶，mp 136-138°C。

NMR (270 MHz, $CDCl_3$) δ ppm:

2.0 - 2.2 (1H, multiplet),
 2.2 - 2.6 (3H, multiplet);
 2.8 - 3.1 (5H, multiplet);
 2.92 (3H, singlet),
 3.8 - 4.25 (4H, multiplet);
 4.55 - 4.7 (1H, multiplet);
 6.85 - 7.05 (3H, multiplet);
 7.1 - 7.4 (5H, multiplet).

例 19

五、發明說明 (137)

(2R, 4R)-2-[2-{4-氟-2-[2-(4-氟-3-甲氧苯基)乙基]苯氧基}乙基]-4-十二醯氧基-1-甲基吡咯啶鹽酸鹽

19(a) (2R, 4R)-2-[2-{4-氟-2-[2-(4-氟-3-甲氧苯基)乙基]苯氧基}乙基]-4-十二醯氧基-1-甲基吡咯啶

將 513mg (2R, 4R)-2-[2-{4-氟-2-[2-(4-氟-3-甲氧苯基)乙基]苯氧基}乙基]-4-羥基-1-甲基吡咯啶 [例 4(b) 製造] 溶在 10ml 吡啶，在室溫攪拌下加 652mg 十二酐及 48mg 4-二甲胺基吡啶，在室溫 30 分及 40℃ 1 小時之攪拌後，加約 100ml 乙酸乙酯，先後以 1N 鹽酸洗 2 次，以飽和食鹽水洗 1 次，以無水硫酸鎂乾燥，減壓濃縮。所得油在矽膠柱層析 (二氯甲烷：甲醇 = 5:1 v/v)，得 684mg (產率 91%) 標題物，無色油狀。

NMR (270 MHz, CDCl₃) δ ppm:

0.88 (3H, triplet, J = 6.6 Hz);

1.15 - 1.4 (16H, multiplet);

1.45 - 1.85 (3H, multiplet);

1.85 - 2.1 (2H, multiplet);

2.15 - 2.3 (2H, multiplet);

2.22 (2H, triplet, J = 7.6 Hz);

2.38 (3H, singlet);

2.55 - 2.7 (1H, multiplet);

2.7 - 3.0 (4H, multiplet);

3.60 (1H, doublet of doublets, J = 6.6 & 10.7 Hz);

五、發明說明 (138)

3.83 (3H, singlet);

3.85 - 4.05 (2H, multiplet);

5.05 - 5.2 (1H, multiplet);

6.6 - 7.05 (6H, multiplet).

19(b) (2R, 4R)-2-[2-{4-氟-2-[2-(4-氟-3-甲氧
苯基)乙基]苯氧基}乙基]-4-十二醯氧基-1-甲基吡
咯啶鹽酸鹽

將 684mg 例 19(a) 之標題物溶在 10ml 二噁烷，加 0.45ml
4N HCl-二噁烷，減壓濃縮而加己烷，濾集結晶而真空
乾燥，得 485mg (產率 67%) 標題物，無色結晶，mp 49-
53°C。

NMR (270 MHz, CDCl₃) δ ppm:

0.88 (3H, triplet, J = 6.6 Hz);

1.1 - 1.4 (16H, multiplet);

1.4 - 1.7 (2H, multiplet);

2.21 (2H, triplet, J = 7.6 Hz);

2.3 - 2.5 (2H, multiplet);

2.5 - 2.7 (2H, multiplet);

2.75 - 3.0 (5H, multiplet);

2.86 (3H, singlet);

3.45 - 3.7 (1H, multiplet);

3.83 (3H, singlet);

3.9 - 4.05 (1H, multiplet);

4.1 - 4.25 (1H, multiplet);

4.25 - 4.45 (1H, multiplet);

5.3 - 5.4 (1H, multiplet);

6.55 - 7.05 (6H, multiplet).

- 140 -

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

象

五、發明說明 (139)

例 20

(2R, 4R)-2-[2-{4-氟-2-[2-(3-甲氧苯基)乙基]苯氧基}乙基]-4-十二醯氧基-1-甲基吡咯啶鹽酸鹽

20(a) (2R, 4R)-2-[2-{4-氟-2-[2-(3-甲氧苯基)乙基]苯氧基}乙基]-4-十二醯氧基-1-甲基吡咯啶

將 1.13 克 (2R, 4R)-2-[2-{4-氟-2-[2-(3-甲氧苯基)乙基]苯氧基}乙基]-4-羥基-1-甲基吡咯啶〔例 1(b)製造〕, 1.50 克 十二酐及 0.11 克 4-二甲胺基吡啶在 20ml 吡啶中仿例 21(a)反應而萃取。所得油在矽膠柱層析 (二氯甲烷: 甲醇 = 5:1 v/v), 得 1.34 克 (產率 80%) 標題物, 無色油狀。

NMR (270 MHz, CDCl₃) δ ppm:

0.88 (3H, triplet, J = 6.6 Hz);

1.15 - 1.4 (16H, multiplet);

1.45 - 1.8 (3H, multiplet);

1.85 - 2.1 (2H, multiplet);

2.15 - 2.3 (2H, multiplet);

2.21 (2H, triplet, J = 7.6 Hz);

2.39 (3H, singlet);

2.6 - 2.75 (1H, multiplet);

2.75 - 3.0 (4H, multiplet);

3.62 (1H, doublet of doublets, J = 6.6 & 10.8 Hz);

3.78 (3H, singlet);

五、發明說明 (140)

3.85 - 4.1 (2H, multiplet);
5.05 - 5.2 (1H, multiplet);
6.7 - 6.9 (6H, multiplet);
7.15 - 7.25 (1H, multiplet).

20(b) (2R, 4R)-2-[2-{4-氟-2-[2-(3-甲氧苯基)乙基]苯氧基}乙基]-4-十二醯氧基-1-甲基吡咯啶鹽酸鹽

將 1.34 克例 20(a) 之標題物溶在 15 ml 二噁烷，加 0.90 ml 4N HCl-二噁烷，減壓濃縮。將殘渣用己烷傾析 3 次來精製，所得油在真空乾燥，得 1.39 克 (產率 97%) 標題物，無色油狀。

IR (film) $\nu_{\max}$ cm^{-1} :

1739, 1601, 1584, 1499, 1468, 1456, 1258, 1216, 1156.

NMR (270 MHz, CDCl_3) δ ppm :

0.88 (3H, triplet, $J = 6.6$ Hz);
1.1 - 1.4 (16H, multiplet);
1.4 - 1.8 (2H, multiplet);
2.15 (2H, triplet, $J = 7.5$ Hz);
2.25 - 2.5 (2H, multiplet);
2.5 - 2.7 (2H, multiplet);
2.75 - 3.0 (5H, multiplet);
2.86 (3H, singlet);
3.6 - 3.85 (1H, multiplet);
3.78 (3H, singlet);
3.85 - 4.05 (1H, multiplet);
4.1 - 4.3 (1H, multiplet);

五、發明說明 (141)

4.35 (1H, doublet of doublets, $J = 5.7$ & 13.6 Hz);

5.3 - 5.4 (1H, multiplet);

6.65 - 7.0 (6H, multiplet);

7.21 (1H, triplet, $J = 7.8$ Hz).

製備例 1

5-甲氧基-2-(2-苯乙基) 酚

將 3.0 克 2-羥基-4-甲氧基苄醛溶在 30 ml 乙腈，加 9.2 克氯化苄基三苯磷。在 80°C 攪拌 30 分後，加 3.53 ml 1,8-二吡雙環[5.4.0]-7-十一碳烯 (DBU)。加熱回流 1 小時後，減壓蒸除溶劑。殘渣以乙酸乙酯萃取而減壓濃縮後，在矽膠柱層析 (己烷：乙酸乙酯 = 2:1 v/v)，得 4.37 克固體。將此溶在 50 ml 乙醇；加 0.5 克 5% w/w 鈀黑，在氫大氣壓 60°C 攪拌 2 小時後，濾除觸媒，減壓濃縮，在矽膠柱層析 (己烷：乙酸乙酯 = 3:1 v/v)，得 1.60 克 (產率 36%) 標題物，無色固體。

NMR (270 MHz, $CDCl_3$) δ ppm:

2.75 - 2.95 (4H, multiplet);

3.74 (3H, singlet);

4.87 (1H, singlet);

6.33 (1H, doublet, $J = 2.5$ Hz);

6.42 (1H, doublet of doublets, $J = 2.5$ & 8.3 Hz);

6.97 (1H, doublet, $J = 8.3$ Hz);

7.15 - 7.35 (5H, multiplet).

五、發明說明 (142)

製備例 2

4-溴-2-(2-苯乙基)酚

將 6.0 克 2-羥基-5-溴苄醛溶在 70 ml 乙腈，加 13.9 克氯化苄基三苯磷。在 80°C 攪拌 15 分後，加 5.3 ml DBU。加熱回流 1 小時後，減壓蒸除溶劑，加乙酸乙酯及水。分取乙酸乙酯層而減壓濃縮，在矽膠柱層析（己烷：乙酸乙酯 = 2:1 v/v），得 7.44 克固體。將此溶在 150 ml 乙醇，加 0.8 克氯化參（三苯磷）鉍（I）。在氬大氣壓 50°C 攪拌 24 小時後，加飽和亞硫酸氫鈉水。攪拌約 10 分後，用 Celite（商標）助濾劑濾除不溶物。將濾液減壓濃縮，在矽膠柱層析（己烷：乙酸乙酯 = 3:1 v/v），得 7.13 克（產率 86%）標題物，油狀。

NMR (270 MHz, CDCl₃) δ ppm:

2.75 - 3.0 (4H, multiplet);

5.13 (1H, singlet);

6.61 (1H, doublet, J = 8.5 Hz);

7.1 - 7.35 (7H, multiplet).

製備例 3

4-氟-2-(2-苯乙基)酚

將 0.91 克苄醛，4.00 克氯化 5-氟-2-甲氧甲氧苄基三苯磷（製備例 8 製造）及 1.28 ml DBU 在 40 ml 乙腈一起反應後，仿製備例 2 處理，在矽膠柱層析（己烷：乙酸乙酯 = 10:1 v/v），得 2.04 克油狀物。將此 2.03 克溶在苯與乙醇 1:2 v/v 混液 12 ml，加 0.30 克氯化參（三苯磷）鉍

五、發明說明 (143)

(I)。在氫大氣壓 60°C 攪拌 8 小時後，用 Celite(商標)助濾劑過濾。將濾液減壓濃縮，在矽膠柱層析(己烷：乙酸乙酯 = 10:1 v/v)，溶在 10ml 乙酸乙酯後，在冰冷下加 10ml 4N HCl-乙酸乙酯。在室溫放置 2 小時後，減壓濃縮，在矽膠柱層析(己烷：乙酸乙酯 = 5:1 v/v)，得 1.45 克(產率 79%)標題物，固體。

NMR (270 MHz, CDCl_3) δ ppm:

2.8 - 3.0 (4H, multiplet);

4.43 (1H, singlet);

6.6 - 6.9 (3H, multiplet);

7.15 - 7.35 (5H, multiplet).

製備例 4

4-氟-2-[2-(3-甲氧苯基)乙基]酚

將 312mg 2-羥基-5-氯苄醯，1110mg 氯化 3-甲氧苯基三苯磷及 0.37ml DBU 在 20ml 乙腈一起反應後，仿製備例 2 處理，在矽膠柱層析(己烷：乙酸乙酯 = 2:1 v/v)，得 526mg 固體。將此溶在苯與乙醇 = 1:2 v/v 混液 12ml，加 52mg 氯化參(三苯磷)鉍(I)，在氫大氣壓室溫攪拌 7 小時後，加飽和亞硫酸氫鈉水而攪拌約 10 分。用 Celite(商標)助濾劑濾除不溶物，將濾液減壓濃縮，在矽膠柱層析(己烷：乙酸乙酯 = 2:1 v/v)，得 404mg (產率 75%) 標題物，油狀。

NMR (270 MHz, CDCl_3) δ ppm:

五、發明說明 (144)

2.88 (4H, singlet);
 3.78 (3H, singlet);
 4.52 (1H, singlet);
 6.65 - 6.85 (6H, multiplet);
 7.21 (1H, triplet, $J = 7.5$ Hz).

製備例 5

4-氟-2-[2-(4-氟-3-甲氧苯基)乙基]酚

5(a) 甲氧甲基{4-氟-2-[2-(4-氟-3-甲氧苯基)乙基]苯基}醚

將 547mg 4-氟-3-甲氧基苄醛，1990mg 氯化 5-氟-2-甲氧甲氧苄基三苯鏷（製備例 8 製造）及 0.58ml DBU 在 30ml 乙腈反應後，仿製備例 2 處理，在矽膠柱層析（己烷：乙酸乙酯 = 4:1 v/v），得 948mg 油狀物。將此 936mg 溶在苯與乙醇之 1:2 混液 9ml，加 155mg 氯化參（三苯鏷）銻（I），在氫大氣壓 60°C 攪拌 14 小時後，加飽和亞硫酸氫鈉水。攪拌約 10 分後，用 Celite（商標）助濾劑濾除不溶物，減壓濃縮，在矽膠柱層析（己烷：乙酸乙酯 = 4:1 v/v），得 785mg（產率 73%）標題物，油狀。

NMR (270 MHz, $CDCl_3$) δ ppm:

2.75 - 3.0 (4H, multiplet);
 3.47 (3H, singlet);
 3.84 (3H, singlet);
 5.12 (2H, singlet);

五、發明說明 (145)

6.65 - 6.75 (2H, multiplet);

6.75 - 6.9 (2H, multiplet);

6.9 - 7.1 (2H, multiplet).

5 (b) 4-氟-2-[2-(4-氟-3-甲氧苯基)乙基]酚

將 770mg 製備例 5(a) 之標題物溶在 4ml 乙酸乙酯後，在冰冷下加 4ml 4N HClO₄ 乙酸乙酯。在室溫放置 2 小時後，減壓濃縮，在矽膠柱層析 (己烷：乙酸乙酯 = 3:2 v/v)，得 631mg (產率 96%) 標題物，油狀。

NMR (270 MHz, CDCl₃) δ ppm:

2.87 (4H, singlet);

3.83 (3H, singlet);

4.60 (1H, singlet);

6.6 - 6.85 (5H, multiplet);

6.98 (1H, doublet of doublets, J = 8.5 & 11.3 Hz).

製備例 6

4-氟-2-[2-(4-氟苯基)乙基]酚

6(a) 甲氧甲基{4-氟-2-[2-(4-氟苯基)乙基]苯基}醚

將 950mg 4-氟苄醛，3860mg 氯化 5-氟-2-甲氧甲氧苄基三苯磷 (製備例 8 製造) 及 1.26ml DBU 在 60ml 乙腈反應後，仿製備例 2 處理，在矽膠柱層析 (己烷：乙酸乙酯 = 9:1 v/v)，得 2030mg 油狀物。將此 1980mg 溶在苯與乙醇 1:2 v/v 混液 12ml，加 155mg 氯化參 (三苯磷) 鉍 (I)。在氬大氣壓 60°C 攪拌 20 小時後，濾經矽藻土而減壓濃縮，在矽膠柱層析 (己烷：乙酸乙酯 = 9:1 v/v)

五、發明說明 (146)

，得 1816mg (產率 87%) 標題物，油狀。

NMR (270 MHz, CDCl_3) δ ppm:

2.75 - 3.0 (4H, multiplet);

3.47 (3H, singlet);

5.11 (2H, singlet);

6.75 - 6.9 (2H, multiplet);

6.9 - 7.2 (5H, multiplet).

6(b) 4-氟-2-[2-(4-氟苯基)乙基]酚

將 1785mg 製備例 6(a) 之標題物溶在 8ml 乙酸乙酯後，在冰冷下加 8ml 4N HCl-乙酸乙酯。在室溫放置 2 小時後，減壓濃縮，在矽膠柱層析 (己烷：乙酸乙酯 = 4:1 v/v)，得 1483mg (產率 99%) 標題物，油狀。

NMR (270 MHz, CDCl_3) δ ppm:

2.75 - 3.0 (4H, multiplet);

4.57 (1H, singlet);

6.6 - 6.85 (3H, multiplet);

6.9 - 7.05 (2H, multiplet);

7.05 - 7.2 (2H, multiplet).

製備例 7

2-[2-(3,4-二氟苯基)乙基]-4-氟酚

將 610mg 3,4-氟苄醛，2000mg 氯化 5-氟-2-甲氧基氧苄基三苯磷及 0.64ml DBU 在 20ml 乙腈反應，仿製備例 2 處理，在矽膠柱層析 (己烷：乙酸乙酯 = 15:1 v/v)，得 1230mg 油狀物。將此溶在 10ml 乙醇，加 300mg 氯化參

五、發明說明 (147)

(三苯鏷) 銻 (I)。在氫大氣壓 60°C 攪拌 14 小時後，濾經 Celite (商標) 助濾劑，減壓濃縮，在矽膠柱吸附一會兒後，以己烷：乙酸乙酯 = 4:1 v/v 混液徐徐溶離，減壓濃縮而真空乾燥，得 1010 mg (產率 93%) 標題物，固體。

NMR (270 MHz, CDCl_3) δ ppm:

2.86 (4H, singlet);

4.60 (1H, singlet);

6.6 - 7.15 (6H, multiplet).

製備例 8

氫化 5-氟-2-甲氧甲氧苄基三苯鏷

8(a) 5-氟-2-羥基苄醇

將 1.98 克氫化鋁加至 50 ml 四氫呋喃之溶液，加熱回流 1 小時後，冷卻而加硫酸鈉十水合物以分解所有多餘之氫化物，濾除不溶物，減壓濃縮，在矽膠柱層析 (己烷：乙酸乙酯 = 2:1 v/v)，得 4.72 克 (產率 95%) 標題物，固體。

NMR (270 MHz, CDCl_3) δ ppm:

1.69 (1H, triplet, $J = 3.2$ Hz);

4.82 (2H, doublet, $J = 3.2$ Hz);

6.7 - 7.0 (3H, multiplet);

7.17 (1H, singlet).

8(b) 5-氟-2-甲氧甲氧基苄醇

將 4.71 克 5-氟-2-羥基苄醇 [如上 (a) 製造] 溶在 100 ml

五、發明說明 (148)

N,N-二甲基乙醯胺，在冰冷下加3.72克第三丁醇鉀，在同溫攪拌10分後，在同溫加2.74ml甲氧甲基氯。放置至回室溫而攪拌1小時後，加60ml水及300ml乙酸乙酯。分取乙酸乙酯層而以飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鎂乾燥，減壓濃縮，在矽膠柱層析（己烷：乙酸乙酯 = 3:2 v/v），得4.25克（產率69%）標題物，油狀。

NMR (270 MHz, CDCl₃) δ ppm:

2.30 (1H, triplet, J = 6.2 Hz);

3.49 (3H, singlet);

4.67 (2H, doublet, J = 6.2 Hz);

5.19 (2H, singlet);

6.85 - 7.0 (1H, multiplet);

7.0 - 7.15 (2H, multiplet).

8(c) 5-氟-2-甲氧甲氧苄基氯

將4.15克5-氟-2-甲氧甲氧基苄醇〔如上(b)製造〕溶在70ml四氫呋喃，依序加6.86克四氯化碳及11.69克三苯磷。在室溫攪拌1小時，加熱回流5小時後，濾除溶溶物，減壓濃縮，在矽膠柱層析（己烷：乙酸乙酯 = 9:1 v/v），得3.27克（產率71%）標題物，油狀。

NMR (270 MHz, CDCl₃) δ ppm:

3.50 (3H, singlet);

4.62 (2H, singlet);

5.21 (2H, singlet);

6.9 - 7.05 (1H, multiplet);

7.05 - 7.2 (2H, multiplet).

五、發明說明 (149)

8(d) 氯化 5-氟-2-甲氧甲氧苄基三苯鎂

將 3.25 克 5-氟-2-甲氧甲氧苄基氯 [如上 (c) 製造] 溶在 50 ml 甲苯，加 6.25 克三苯鎂，加熱回流 6 小時後，冷卻而濾集結晶，真空乾燥，得 5.16 克 (產率 70%) 標題物。另將濾液減壓濃縮而濾集結晶，得 0.75 克 (產率共 80%) 標題物。

NMR (270 MHz, CDCl_3) δ ppm :

3.18 (3H, singlet);

4.51 (2H, singlet);

5.60 (2H, doublet, $J = 14.6$ Hz);

6.85 - 6.95 (2H, multiplet);

7.05 - 7.15 (1H, multiplet);

7.55 - 7.85 (15H, multiplet).

製備例 9

5-氯-2-(2-苄乙基)酚

將 1.10 克苄醛，6.02 克氯化 4-氯-2-甲氧苄基三苯鎂及 1.85 ml DBU 在乙腈 20 ml 中反應而仿製備例 2 處理及在矽膠柱層析 (己烷 : 乙酸乙酯 = 10:1 v/v)，得 2.85 克油狀物。將此溶在 50 ml 乙醇，加 0.40 克氯化參 (三苯鎂) 鎂 (I)，在氫大氣壓 50℃ 攪拌 14 小時後，濾經 Celite (商標) 助濾劑，減壓濃縮，在矽膠柱層析 (己烷 : 乙酸乙酯 = 5:1 v/v)，得中間體。將此溶在 10 ml 乙酸乙酯，加 10 ml 4N HCl-乙酸乙酯並冰冷後，在室溫放置 1 小時。然後減壓蒸除溶劑，在矽膠柱層析 (己烷 : 乙酸乙

五、發明說明 (150)

酯 = 5:1 v/v) , 得 2.40 克 (產率定量) 標題物, 無色油狀。

NMR (270 MHz, CDCl₃) δ ppm:

2.75 - 3.0 (4H, multiplet);

6.7 - 6.9 (2H, multiplet);

6.96 (1H, doublet, J = 8.1 Hz);

7.1 - 7.35 (5H, multiplet).

製備例 10

6-氟-2-(2-苯乙基) 酚

將 3.00 克 3-氟-2-羥基苄醛, 9.99 克氯化苄基三苯磷及 3.83 ml DBU 在 30 ml 乙腈反應後, 仿製備例 2 處理而在矽膠柱層析 (己烷: 乙酸乙酯 = 5:1 v/v) , 得 4.58 克無色固體。將此溶在 50 ml 乙醇, 加 0.50 克氯化參 (三苯磷) 銻 (I) , 在 50°C 氬大氣壓攪拌 48 小時後, 濾經 Celite (商標) 助濾劑, 減壓濃縮, 在矽膠柱層析 (己烷: 乙酸乙酯 = 5:1 v/v) , 得 3.15 克 (產率 68%) 標題物, 無色固體。

NMR (270 MHz, CDCl₃) δ ppm:

2.8 - 3.05 (4H, multiplet);

6.65 - 7.0 (3H, multiplet);

7.1 - 7.35 (5H, multiplet).

製備例 11

氯化 4-氯-2-甲氧甲氧苄基三苯磷

11(a) 4-氯-2-羥基苄醇

五、發明說明 (151)

將 1.65 克氫化鋁懸浮於 100 ml 四氫呋喃，在冰冷攪拌下滴加 5.00 克 4-氯柳酸與 50 ml 四氫呋喃溶液。加熱回流 1 小時後，冰冷而加硫酸鈉十水合物來分解多餘氫化物，濾除不溶物，減壓濃縮，在矽膠柱層析（己烷：乙酸乙酯 = 1:1 v/v），得 4.00 克（產率 87%）標題物，無色固體。

NMR (270 MHz, DMSO- d_6) δ ppm:

4.43 (2H, singlet);

6.75 - 6.9 (2H, multiplet);

7.28 (1H, doublet, $J = 8.0$ Hz).

11(b) 4-氯-2-甲氧甲氧基苄醇

將 4.00 克 4-氯-2-羥基苄醇〔如上(a)製造〕溶在 80 ml N,N-二甲基乙醯胺，在冰冷下加 2.83 克第三丁醇鉀，攪拌 10 分後，在冰冷下加 2.09 ml 甲氧甲基氯。在室溫攪拌 1 小時後，加 60 ml 水及 300 ml 乙酸乙酯。分取乙酸乙酯層而以飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鎂乾燥，減壓濃縮，在矽膠柱層析（己烷：乙酸乙酯 = 2:1 v/v），得 4.69 克（產率 92%）標題物，油狀。

NMR (270 MHz, $CDCl_3$) δ ppm:

3.48 (3H, singlet);

4.65 (2H, singlet);

5.20 (2H, singlet);

6.98 (1H, doublet of doublets, $J = 1.9$ & 8.2 Hz);

7.12 (1H, doublet, $J = 1.9$ Hz);

7.24 (1H, doublet, $J = 8.2$ Hz).

五、發明說明 (152)

11(c) 4-氯-2-甲氧甲氧苄基氯

將 4.69 克 4-氯-2-甲氧甲氧基苄醇〔如上(b)製造〕溶
在 80 ml 四氫呋喃後，加 7.11 克四氯化碳及 12.14 克三苯
磷。在室溫攪拌 1 小時而加熱回流 2.5 小時後，濾除不
溶物，減壓濃縮，在矽膠柱層析（己烷：乙酸乙酯 = 10
:1 v/v），得 3.38 克（產率 66%）標題物，油狀。

NMR (270 MHz, CDCl_3) δ ppm:

3.50 (3H, singlet);
4.61 (2H, singlet);
5.24 (2H, singlet);
6.98 (1H, doublet of doublets, $J = 2.0$ & 8.2 Hz);
7.14 (1H, doublet, $J = 2.0$ Hz);
7.26 (1H, doublet, $J = 8.2$ Hz).

11(d) 氯化 4-氯-2-甲氧甲氧苄基三苯磷

將 3.38 克 4-氯-2-甲氧甲氧苄基氯〔如上(c)製造〕溶
在 50 ml 甲苯，加 6.02 克三苯磷，加熱回流 15.5 小時後，
冰冷而濾集結晶，真空乾燥，得 6.02 克（產率 82%）標
題物。

NMR (270 MHz, CDCl_3) δ ppm:

3.19 (3H, singlet);
4.52 (2H, singlet);
5.58 (2H, doublet, $J = 14.3$ Hz);
6.8 - 6.9 (1H, multiplet);
6.9 - 6.95 (1H, multiplet);

五、發明說明 (153)

7.39 (1H, doublet of doublets, $J = 3.0$ & 8.2 Hz);

7.6 - 7.9 (15H, multiplet).

處方 1

膠囊

所用成分如下：

例 4 之化合物	20.0 mg
乳糖	158.7
玉米澱粉	70.0
硬脂酸鎂	1.3

250 mg

混合上列物質之粉末而篩經 60 篩孔篩 (Tyler 標準篩)。
然後裝入 250 mg 3 號膠囊作成膠囊製劑。

處方 2

錠劑：

例 4 之化合物	20.0 mg
乳糖	154.0
玉米澱粉	25.0
硬脂酸鎂	1.0

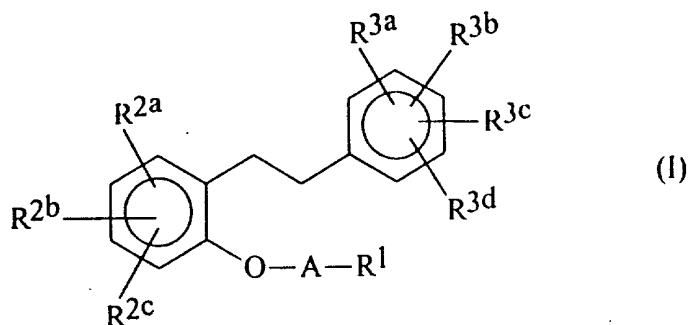
200 mg

混合上列物質之粉末而以打錠機壓成 200 mg 錠，必要時可加糖衣。

四、中文發明摘要(發明之名稱：

含脂環基之二芳基烷衍生物，
其製備及治療與預防上之用途

如下式(I)化合物



[式中 R^1 為飽和雜環基其環碳原子連結至 A 所示之鍵或基； R^{2a} ， R^{2b} ， R^{2c} ， R^{3a} ， R^{3b} ， R^{3c} 及 R^{3d} 為 H 或各種其他基或原子；A 為單鍵或 $C_1 - 6$ 伸烷]

為 5-羥色胺 2 受體拮抗劑而有抑制角鯊烯合成酶活性之能力，不但能防止及抑制動脈硬化之進展，亦能抑制動脈硬化損傷中的血栓形成而能改善血液循環動態。

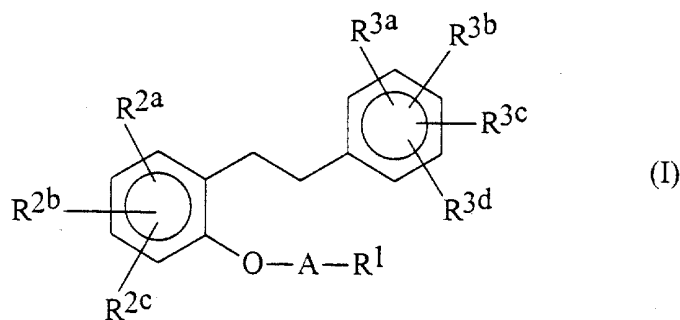
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

訂

線

英文發明摘要 (發明之名稱: DIARYL ALKANE DERIVATIVES CONTAINING AN
ALICYCLIC GROUP, THEIR PREPARATION AND
THEIR THERAPEUTIC AND PROPHYLACTIC USES)

Compounds of formula (I):



[in which: R^1 represents a saturated heterocyclic group attached to the bond or group represented by A through a ring carbon atom; R^{2a} , R^{2b} , R^{2c} , R^{3a} , R^{3b} , R^{3c} and R^{3d} are hydrogen or various other groups or atoms; and A represents a single bond or an alkylene group having from 1 to 6 carbon atoms] are serotonin 2 receptor antagonists and have the ability to inhibit the activity of squalene synthase. They can not only prevent and inhibit the development and progression of arteriosclerosis but can also inhibit thrombosis in arteriosclerotic lesions and can improve hemodynamics.

修正

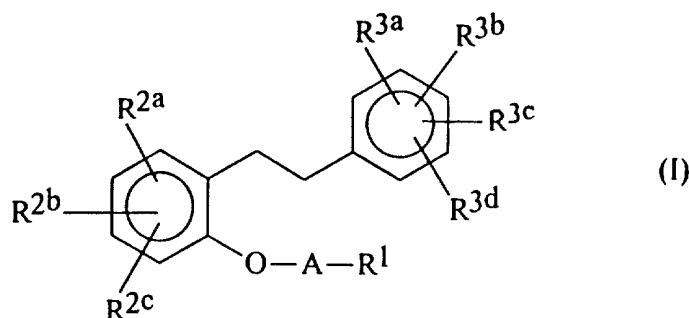
六、申請專利範圍

第 86101717 號「含脂環基之二芳基烷衍生物，其製備及治療與預防上之用途」專利案

(88年 3月 23日 修正)

六 申請專利範圍：

1. 一種如下式 (I) 化合物及其製藥容許鹽及其酯：



式中

R^1 為飽和雜環基其環碳原子連結至 A 所示之鍵或基，該飽和雜環基含 3 至 6 個環原子，其中 1 或 2 個係 N 雜原子，且一以上碳原子已取代以一以上選自下述取代基 α ，或於氮原子上為未取代或已取代以一以上選自下述取代基 β ；

R^{2a} ， R^{2b} 及 R^{2c} 為相同或不同且各為氫，甲基，乙基，甲氧基，乙氧基，氟，氯，溴，碘， R^{2a} ， R^{2b} 及 R^{2c} 中至少一個為非氫之基或原子；

R^{3a} ， R^{3b} ， R^{3c} 及 R^{3d} 為相同或不同且各為氫， C_{1-6} 烷基， C_{1-6} 鹵烷基， C_{2-6} 烯基， C_{2-6} 炔基，羥基， C_{1-6} 烷氧基， C_{1-6} 鹵烷氧基， C_{2-6} 烷氧羰氧基， C_{1-6} 烷醯氧基，胺甲醯氧基，烷胺甲醯氧基（其中烷基為 C_{1-6} ），二烷胺甲醯氧基（其中烷基為 C_{1-6} ），鹵素，氰基，硝基，或下述之芳基；

A 為單鍵或 C_{1-6} 伸烷基；

該取代基 α 係選自羥基，烷氧羰氧基（其中烷氧基為

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

修正

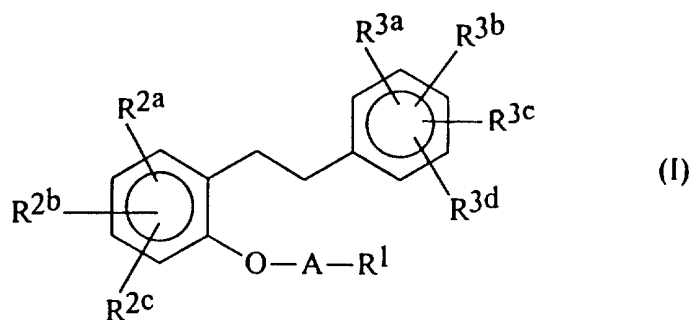
六、申請專利範圍

第 86101717 號「含脂環基之二芳基烷衍生物，其製備及治療與預防上之用途」專利案

(88年 3月 23日 修正)

六 申請專利範圍：

1. 一種如下式 (I) 化合物及其製藥容許鹽及其酯：



式中

R^1 為飽和雜環基其環碳原子連結至 A 所示之鍵或基，該飽和雜環基含 3 至 6 個環原子，其中 1 或 2 個係 N 雜原子，且一以上碳原子已取代以一以上選自下述取代基 α ，或於氮原子上為未取代或已取代以一以上選自下述取代基 β ；

R^{2a} ， R^{2b} 及 R^{2c} 為相同或不同且各為氫，甲基，乙基，甲氧基，乙氧基，氟，氯，溴，碘， R^{2a} ， R^{2b} 及 R^{2c} 中至少一個為非氫之基或原子；

R^{3a} ， R^{3b} ， R^{3c} 及 R^{3d} 為相同或不同且各為氫， C_{1-6} 烷基， C_{1-6} 鹵烷基， C_{2-6} 烯基， C_{2-6} 炔基，經基， C_{1-6} 烷氧基， C_{1-6} 鹵烷氧基， C_{2-6} 烷氧羰氧基， C_{1-6} 烷醯氧基，胺甲醯氧基，烷胺甲醯氧基（其中烷基為 C_{1-6} ），二烷胺甲醯氧基（其中烷基為 C_{1-6} ），鹵素，氟基，硝基，或下述之芳基；

A 為單鍵或 C_{1-6} 伸烷基；

該取代基 α 係選自經基，烷氧羰氧基（其中烷氧基為

(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

C₁ - 20), C₁ - 20 烷醯氧基, C₂ - 7 烷醯氧基且已取代以羧基, 胺甲醯氧基, C₁ - 6 烷胺甲醯氧基, 及二烷胺甲醯氧基(其中烷基為 C₁ - 10);

該取代基 β 係選自 C₁ - 6 烷基, C₁ - 6 烷基且取代以一以上如下述之芳基, 如下述之芳基, 及 C₂ - 20 烷氧羰基;

該芳基為含 6 至 10 個環碳原子之碳環基, 且為未取代或取代以一以上選自如下取代基 γ :

該取代基 γ 係選自 C₁ - 6 烷基, C₁ - 6 烷氧基, 及鹵素。

2. 如申請專利範圍第 1 項之化合物, 其中

R¹ 為吡咯啉基, 哌啉基, 或哌啶基, 其於碳原子上取代以一以上取代基 α^1 , 且於氮原子上為未取代或取代以一以上取代基 β^1 ,

該取代基 α^1 選自羥基, 烷氧羰氧基其含 1-6 或 8-18 個碳原子於烷氧基部份, 烷醯氧基其含 1-20 個碳原子, 取代以羧基之烷醯氧基其含 3-6 個碳原子於烷醯基部份, 胺甲醯氧基, 及單或二烷胺甲醯氧基其含 1 或 2 個碳原子於各烷基部份;

該取代基 β^1 選自 C₁ - 4 烷基, 苯基其為未取代或取代以一以上選自甲基, 甲氧基, 氟及氯之取代基。

3. 如申請專利範圍第 1 項之化合物, 其中

R¹ 為吡咯啉基或哌啉基, 其於碳原子上取代以一以上取代基 α^2 , 且於氮原子上為未取代或取代以一

六、申請專利範圍

以上取代基 β^2 ,

該取代基 α^2 選自羥基, 烷氧羰氧基其含 1-4 或 8-18 個碳原子於烷氧基部份, 烷醯氧基其含 2-5 個碳原子, 烷醯氧基其含 10-18 個碳原子, 取代以羧基之烷醯氧基其含 3-6 個碳原子於烷醯基部份, 胺甲醯氧基, 及單或二烷胺甲醯氧基其含 1 或 2 個碳原子於各烷基部份;

該取代基 β^2 選自 $C_1 - 4$ 烷基。

4. 如申請專利範圍第 1 項之化合物, 其中

R^1 為吡咯啉基或哌啉基, 其於碳原子上取代以一以上取代基 α^3 , 且於氮原子上為未取代或取代以一以上取代基 β^3 ,

該取代基 α^3 選自羥基, 甲氧羰氧基, 乙氧羰氧基, 異丙氧羰氧基, 第三丁氧羰氧基, 辛氧羰氧基, 癸氧羰氧基, 十六氧羰氧基, 十八氧羰氧基, 乙醯氧基, 丙醯氧基, 丁醯氧基, 戊醯氧基, 特戊醯氧基, 癸醯氧基, 十一醯氧基, 十二醯氧基, 十四醯氧基, 十六醯氧基, 十八醯氧基, 丁二醯氧基, 戊二醯氧基, 胺甲醯氧基, N-甲胺甲醯氧基, N-乙胺甲醯氧基, 及 N, N-二甲胺甲醯氧基;

該取代基 β^3 選自甲基及乙基。

5. 如申請專利範圍第 1 項之化合物, 其中

R^1 為吡咯啉基或哌啉基, 其於碳原子上取代以一以上取代基 α^4 , 且於氮原子上為未取代或取代以一

六、申請專利範圍

以上取代基 β^3 ,

該取代基 α^4 選自羥基, 乙氧羰氧基, 異丙氧羰氧基, 第三丁氧羰氧基, 辛氧羰氧基, 十六氧羰氧基, 十八氧羰氧基, 癸醯氧基, 十二醯氧基, 十六醯氧基, 十八醯氧基, 丁二醯氧基, 胺甲醯氧基, 及 N,N-二甲胺甲醯氧基;

該取代基 β^3 為選自甲基及乙基。

6. 如申請專利範圍第 1 項之化合物, 其中

R^1 為 4-羥基-2-吡咯啉基, 4-乙氧羰氧基-2-吡咯啉基, 4-異丙氧羰氧基-2-吡咯啉基, 4-第三丁氧羰氧基-2-吡咯啉基, 4-辛氧羰氧基-2-吡咯啉基, 4-十六氧羰氧基-2-吡咯啉基, 4-十八氧羰氧基-2-吡咯啉基, 4-乙醯氧基-2-吡咯啉基, 4-癸醯氧基-2-吡咯啉基, 4-十二醯氧基-2-吡咯啉基, 4-十四醯氧基-2-吡咯啉基, 4-十六醯氧基-2-吡咯啉基, 4-十八醯氧基-2-吡咯啉基, 4-丁二醯氧基-2-吡咯啉基, 4-胺甲醯氧基-2-吡咯啉基, 1-甲基-4-羥基-2-吡咯啉基, 1-甲基-4-乙氧羰氧基-2-吡咯啉基, 1-甲基-4-異丙氧羰氧基-2-吡咯啉基, 1-甲基-4-第三丁氧羰氧基-2-吡咯啉基, 1-甲基-4-辛氧羰氧基-2-吡咯啉基, 1-甲基-4-十六氧羰氧基-2-吡咯啉基, 1-甲基-4-十八氧羰氧基-2-吡咯啉基, 1-甲基-4-乙醯氧基-2-吡咯啉基, 1-甲基-4-癸醯氧基-2-吡咯啉基, 1-甲基-4-十二醯氧基-2-吡咯啉基, 1-甲基-4-十四醯氧基-2-吡咯啉基,

六、申請專利範圍

1-甲基-4-十六醯氧基-2-吡咯啉基，1-甲基-4-十八醯氧基-2-吡咯啉基，或1-甲基-4-丁二醯氧基-2-吡咯啉基。

7. 如申請專利範圍第1項之化合物，其中

R^1 為4-羥基-2-吡咯啉基，4-乙氧羰氧基-2-吡咯啉基，4-第三丁氧羰氧基-2-吡咯啉基，4-辛氧羰氧基-2-吡咯啉基，4-十六氧羰氧基-2-吡咯啉基，4-十八氧羰氧基-2-吡咯啉基，4-癸醯氧基-2-吡咯啉基，4-十二醯氧基-2-吡咯啉基，4-十四醯氧基-2-吡咯啉基，4-十六醯氧基-2-吡咯啉基，4-十八醯氧基-2-吡咯啉基，1-甲基-4-羥基-2-吡咯啉基，1-甲基-4-乙氧羰氧基-2-吡咯啉基，1-甲基-4-第三丁氧羰氧基-2-吡咯啉基，1-甲基-4-辛氧羰氧基-2-吡咯啉基，1-甲基-4-十六氧羰氧基-2-吡咯啉基，1-甲基-4-十八氧羰氧基-2-吡咯啉基，1-甲基-4-癸醯氧基-2-吡咯啉基，1-甲基-4-十二醯氧基-2-吡咯啉基，1-甲基-4-十四醯氧基-2-吡咯啉基，1-甲基-4-十六醯氧基-2-吡咯啉基，或1-甲基-4-十八醯氧基-2-吡咯啉基。

8. 如申請專利範圍第1項之化合物，其中

R^1 為4-羥基-2-吡咯啉基，4-癸醯氧基-2-吡咯啉基，4-十二醯氧基-2-吡咯啉基，4-十四醯氧基-2-吡咯啉基，4-十六醯氧基-2-吡咯啉基，4-十八醯氧基-2-吡咯啉基，1-甲基-4-羥基-2-吡咯啉基，1-甲基-4-癸醯氧基-2-吡咯啉基，1-甲基-4-十二醯氧基-2-吡咯啉基，

六、申請專利範圍

1-甲基-4-十四醯氧基-2-吡咯啉基，1-甲基-4-十六醯氧基-2-吡咯啉基，或1-甲基-4-十八醯氧基-2-吡咯啉基。

9. 如申請專利範圍第1項之化合物，其中

R^{2a} 及 R^{2b} 可為相同或不同，各為氫，甲基，甲氧基，氟，氯或溴，且 R^{2c} 為氫。

10. 如申請專利範圍第1項之化合物，其中

R^{2a} 及 R^{2b} 可為相同或不同，各為氫，甲基，甲氧基，氟，氯，或溴，且 R^{2c} 為氫。

11. 如申請專利範圍第1項之化合物，其中

R^{2a} 及 R^{2b} 可為相同或不同，各為氫，氟，或氯，且 R^{2c} 為氫。

12. 如申請專利範圍第1項之化合物，其中

R^{2a} 為氟，且 R^{2b} 及 R^{2c} 為氫。

13. 如申請專利範圍第1項之化合物，其中

R^{3a} ， R^{3b} 及 R^{3c} 為相同或不同且各為氫， $C_1 - 4$ 烷基， $C_1 - 2$ 鹵烷基， $C_3 - 4$ 烯基， $C_3 - 4$ 炔基，經基， $C_1 - 4$ 烷氧基， $C_1 - 2$ 鹵烷氧基， $C_1 - 4$ 烷氧基羰基， $C_2 - 5$ 烷醯氧基，胺甲醯氧基，單或二烷胺甲醯基（其中烷基為 $C_1 - 2$ ），鹵素，氟基，硝基，或苯基其為未取代或取代以一以上如下述取代基 γ^1 ，且 R^{3d} 為氫；

該取代基 γ^1 係選自甲基，乙基及乙氧基及鹵素。

14. 如申請專利範圍第1項之化合物，其中

六、申請專利範圍

R^{3a} , R^{3b} 及 R^{3c} 為相同或不同且各為氫, 甲基或乙基, 取代以氟或氯之 C_{1-2} 烷基, 烯丙基, 炔丙基, 經基, 甲氧基, 乙氧基, 氟甲氧基, 二氟甲氧基, 氯甲氧基, 2-氟乙氧基, 2-氯乙氧基, 甲氧羰基, 乙氧羰基, C_{2-3} 烷醯氧基, 胺甲醯氧基, 甲胺甲醯基, 二甲胺甲醯基, 氟, 氯, 溴, 氰基, 硝基, 或苯基其為未取代或取代以一以上如下述取代基 γ^2 , 且 R^{3d} 為氫;

該取代基 γ^2 係選自甲基, 甲氧基, 氟, 及氯。

15. 如申請專利範圍第 1 項之化合物, 其中

R^{3a} , R^{3b} 及 R^{3c} 為相同或不同且各為氫, 甲基, 乙基, 氟甲基, 三氟甲基, 氯甲基, 經基, 甲氧基, 乙氧基, 氟甲氧基, 二氟甲氧基, 2-氟乙氧基, 氟, 氯, 溴, 氰基, 胺甲醯基, 或苯基, 且 R^{3d} 為氫。

16. 如申請專利範圍第 1 項之化合物, 其中

R^{3a} 及 R^{3b} 為相同或不同且各為氫, 甲基, 經基, 甲氧基, 乙氧基, 氟甲氧基, 二氟甲氧基, 氟, 氯, 溴, 或氰基, 且 R^{3c} 及 R^{3d} 皆為氫。

17. 如申請專利範圍第 1 項之化合物, 其中

R^{3a} 及 R^{3b} 為相同或不同且各為氫, 甲氧基, 或氟, 且 R^{3c} 及 R^{3d} 皆為氫。

18. 如申請專利範圍第 1 項之化合物, 其中

A 為單鍵或 C_{1-4} 伸烷基。

19. 如申請專利範圍第 1 項之化合物, 其中

六、申請專利範圍

A 為單鍵，亞甲基，伸乙基，或三亞甲基。

20. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中

A 為單鍵，亞甲基或伸乙基。

21. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中

A 為伸乙基。

22. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中 R^1 為如申

請專利範圍第 2 ~ 8 項中任一定義， R^{2a} ， R^{2b} 及 R^{2c}

為如申請專利範圍第 9 ~ 12 項中任一定義， R^{3a} ， R^{3b} ， R^{3c} ，

及 R^{3d} 為如申請專利範圍第 13 ~ 17 項中任一定義，A

為如申請專利範圍第 18 ~ 21 項中任一定義。

23. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中

R^1 為吡咯啉基或哌啉基或哌啉基，其於碳原子上

取代以一以上取代基 α^1 ，且於氮原子上為未取代或

取代以一以上如下述取代基 β^1 ；

該取代基 α^1 選自羥基，烷氧羰氧基其含 1-6 或 8-18

個碳原子於烷氧基部份，烷醯氧基其含 1-20 個碳原子

，取代以羧基之烷醯氧基其含 3-6 個碳原子於烷醯基

部份，胺甲醯氧基，及單或二烷胺甲醯氧基其含 1 或

2 個碳原子於各烷基部份；

該取代基 β^1 選自 $C_1 - 4$ 烷基，苯基其為未取代或

取代以一以上選自甲基，甲氧基，氟及氯之取代基，

R^{2a} 及 R^{2b} 可為相同或不同，各為氫，甲基，甲氧基

，氟，氯或溴，且 R^{2c} 為氫；

六、申請專利範圍

R^{3a} , R^{3b} 及 R^{3c} 為相同或不同且各為氫, $C_1 - 4$ 烷基, $C_1 - 2$ 鹵烷基, $C_3 - 4$ 烯基, $C_3 - 4$ 炔基, 經基, $C_1 - 4$ 烷氧基, $C_1 - 2$ 鹵烷氧基, 烷氧羰基 (其中烷基為 $C_1 - 4$), $C_2 - 5$ 烷醯氧基, 胺甲醯基, 單或二烷胺甲醯基 (其中烷基為 $C_1 - 2$), 鹵素, 氰基, 硝基, 或苯基其為未取代或取代以一以上選自甲基, 乙基, 甲氧基, 乙氧基及鹵素之取代基 γ^1 , 且 R^{3d} 為氫;

A 為單鍵或 $C_1 - 4$ 伸烷基。

24. 如申請專利範圍第 1 項之化合物, 其中

R^1 為吡咯啉基或哌啉基, 其於碳原子上取代以一以上取代基 α^2 , 且於氮原子上為未取代或取代以一以上如下述取代基 β^2 ;

該取代基 α^2 選自經基, 烷氧羰氧基其含 1-4 或 8-18 個碳原子於烷氧基部份, 烷醯氧基其含 2-5 個碳原子, 烷醯氧基其含 10-18 個碳原子, 取代以羧基之烷醯氧基其含 3-6 個碳原子於烷醯基部份, 胺甲醯氧基, 及單或二烷胺甲醯氧基其含 1 或 2 個碳原子於各烷基部份;

該取代基 β^2 選自 $C_1 - 4$ 烷基,

R^{2a} 及 R^{2b} 可為相同或不同, 各為氫, 甲基, 甲氧基, 氟, 氯或溴, 且 R^{2c} 為氫;

R^{3a} , R^{3b} 及 R^{3c} 為相同或不同且各為氫, $C_1 - 4$ 烷基, $C_1 - 2$ 鹵烷基, $C_3 - 4$ 烯基, $C_3 - 4$ 炔基, 經

六、申請專利範圍

基， $C_1 - 4$ 烷氧基， $C_1 - 2$ 鹵烷氧基，烷氧羰基（其中烷基為 $C_1 - 4$ ）， $C_2 - 5$ 烷醯氧基，胺甲醯基，單或二烷胺甲醯基（其中烷基為 $C_1 - 2$ ），鹵素，氧基，硝基，或苯基其為未取代或取代以一以上如下述取代基 γ^1 ，且 R^{3d} 為氫；且

取代基 γ^1 為選自甲基，乙基，甲氧基，乙氧基，及鹵素，

A 為單鍵或 $C_1 - 4$ 伸烷基。

25. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中

R^1 為吡咯啉基或哌啉基，其於碳原子上取代以一以上取代基 α^3 ，且於氮原子上為未取代或取代以一以上如下述取代基 β^3 ，

該取代基 α^3 選自羥基，甲氧羰氧基，乙氧羰氧基，異丙氧羰氧基，第三丁氧羰氧基，辛氧羰氧基，癸氧羰氧基，十六氧羰氧基，十八氧羰氧基，乙醯氧基，丙醯氧基，丁醯氧基，戊醯氧基，特戊醯氧基，癸醯氧基，十一醯氧基，十二醯氧基，十四醯氧基，十六醯氧基，十八醯氧基，丁二醯氧基，戊二醯氧基，胺甲醯氧基，N-甲胺甲醯氧基，N-乙胺甲醯氧基，及 N,N-二甲胺甲醯氧基；

該取代基 β^2 選自甲基及乙基，

R^{2a} 及 R^{2b} 可為相同或不同，各為氫，甲基，甲氧基，氟，氯，或溴，且 R^{2c} 為氫；

R^{3a} ， R^{3b} 及 R^{3c} 為相同或不同且各為氫，甲基或乙基，取代以氟或氯取代之 $C_1 - 2$ 烷基，烯丙基，丙炔基，羥基，甲氧基，乙氧基，氟甲氧基，二氟甲氧

六、申請專利範圍

基，氣甲氧基，2-氟乙氧基，2-氯乙氧基，甲氧羰基，乙氧羰基，C₂-₉烷醯氧基，胺甲醯氧基，甲胺甲醯基，二甲胺甲醯基，氟，氯，溴，氰基，硝基，或苯基其為未取代或取代以一以上選自甲基，甲氧基，氟及氯之取代基 γ^2 ，且R^{3d}為氫；且

A 為單鍵，亞甲基，伸乙基，或三亞甲基。

26. 如申請專利範圍第1項之化合物，其中

R¹ 為吡咯啉基，哌啉基，或嗎啉基，其於碳原子上取代以一以上取代基 α^4 ，且於氮原子上為未取代或取代以一以上如上述取代基 β^3 ；

該取代基 α^4 選自羥基，乙氧羰氧基，異丙氧羰氧基，第三丁氧羰氧基，辛氧羰氧基，十六氧羰氧基，十八氧羰氧基，癸醯氧基，十二醯氧基，十六醯氧基，十八醯氧基，丁二醯氧基，胺甲醯氧基，及N,N-二甲胺甲醯氧基；

該取代基 β^3 為選自甲基及乙基，

R^{2a}及R^{2b}可為相同或不同，各為氫，氟或氯，且R^{2c}為氫；

R^{3a}，R^{3b}及R^{3c}為相同或不同且各為氫，甲基，乙基，氟甲基，三氟甲基，氯甲基，羥基，甲氧基，乙氧基，氟甲氧基，二氟甲氧基，2-氟乙氧基，氟，氯，溴，氰基，胺甲醯基，或苯基，且R^{3d}為氫；且

A 為單鍵，亞甲基，伸乙基，或三亞甲基。

27. 如申請專利範圍第1項之化合物，其中

六、申請專利範圍

R^1 為 4-羥基-2-吡咯啉基，4-乙氧羰氧基-2-吡咯啉基，4-異丙氧羰氧基-2-吡咯啉基，4-第三丁氧羰氧基-2-吡咯啉基，4-辛氧羰氧基-2-吡咯啉基，4-十六氧羰氧基-2-吡咯啉基，4-十八氧羰氧基-2-吡咯啉基，4-乙醯氧基-2-吡咯啉基，4-癸醯氧基-2-吡咯啉基，4-十二醯氧基-2-吡咯啉基，4-十四醯氧基-2-吡咯啉基，4-十六醯氧基-2-吡咯啉基，4-十八醯氧基-2-吡咯啉基，4-丁二醯氧基-2-吡咯啉基，4-胺甲醯氧基-2-吡咯啉基，1-甲基-4-羥基-2-吡咯啉基，1-甲基-4-乙氧羰氧基-2-吡咯啉基，1-甲基-4-異丙氧羰氧基-2-吡咯啉基，1-甲基-4-第三丁氧羰氧基-2-吡咯啉基，1-甲基-4-辛氧羰氧基-2-吡咯啉基，1-甲基-4-十六氧羰氧基-2-吡咯啉基，1-甲基-4-十八氧羰氧基-2-吡咯啉基，1-甲基-4-乙醯氧基-2-吡咯啉基，1-甲基-4-癸醯氧基-2-吡咯啉基，1-甲基-4-十二醯氧基-2-吡咯啉基，1-甲基-4-十四醯氧基-2-吡咯啉基，1-甲基-4-十六醯氧基-2-吡咯啉基，1-甲基-4-十八醯氧基-2-吡咯啉基，或 1-甲基-4-丁二醯氧基-2-吡咯啉基；

R^{2a} 及 R^{2b} 可為相同或不同，各為氫，氟，或氯，且 R^{2c} 為氫；

R^{3a} 及 R^{3b} 為相同或不同且各為氫，甲基，羥基，甲氧基，乙氧基，氟甲氧基，二氟甲氧基，氟，氯，溴，或氰基，且 R^{3c} 及 R^{3d} 為氫；且

六、申請專利範圍

A 為單鍵，亞甲基或伸乙基。

28. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中

R^1 為 4-羥基-2-吡咯啶基，4-乙氧羰氧基-2-吡咯啶基，4-第三丁氧羰氧基-2-吡咯啶基，4-辛氧羰氧基-2-吡咯啶基，4-十六氧羰氧基-2-吡咯啶基，4-十八氧羰氧基-2-吡咯啶基，4-癸醯氧基-2-吡咯啶基，4-十二醯氧基-2-吡咯啶基，4-十四醯氧基-2-吡咯啶基，4-十六醯氧基-2-吡咯啶基，4-十八醯氧基-2-吡咯啶基，1-甲基-4-羥基-2-吡咯啶基，1-甲基-4-乙氧羰氧基-2-吡咯啶基，1-甲基-4-第三丁氧羰氧基-2-吡咯啶基，1-甲基-4-辛氧羰氧基-2-吡咯啶基，1-甲基-4-十六氧羰氧基-2-吡咯啶基，1-甲基-4-十八氧羰氧基-2-吡咯啶基，1-甲基-4-癸醯氧基-2-吡咯啶基，1-甲基-4-十二醯氧基-2-吡咯啶基，1-甲基-4-十四醯氧基-2-吡咯啶基，1-甲基-4-十六醯氧基-2-吡咯啶基，或 1-甲基-4-十八醯氧基-2-吡咯啶基；

R^{2a} 為氟，且 R^{2b} 及 R^{2c} 為氫；

R^{3a} 及 R^{3b} 為相同或不同且各為氫，甲氧基，或氟，且 R^{3c} 及 R^{3d} 為氫；且

A 為伸乙基。

29. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中

R^1 為 4-羥基-2-吡咯啶基，4-癸醯氧基-2-吡咯啶基，4-十二醯氧基-2-吡咯啶基，4-十四醯氧基-2-吡咯啶基，4-十六醯氧基-2-吡咯啶基，4-十八醯氧基-

六、申請專利範圍

2-吡咯啉基，1-甲基-4-羥基-2-吡咯啉基，1-甲基-4-癸醯氧基-2-吡咯啉基，1-甲基-4-十二醯氧基-2-吡咯啉基，1-甲基-4-十四醯氧基-2-吡咯啉基，1-甲基-4-十六醯氧基-2-吡咯啉基，或1-甲基-4-十八醯氧基-2-吡咯啉基；

R^{2a} 為氟，且 R^{2b} 及 R^{2c} 為氫；

R^{3a} 及 R^{3b} 為相同或不同且各為氫，甲氧基，或氟，且 R^{3c} 及 R^{3d} 為氫；且

A 為伸乙基。

30. 如申請專利範圍第1項之化合物選自：

2- { 2- [4-氟-2- (2-苯乙基) 苯氧基] 乙基 } -4-羥基-1-甲基吡咯啉；

2- { 2- [4-氟-2- (2-苯乙基) 苯氧基] 乙基 } -4-羥基吡咯啉；

2- { 2- [4-氟-2- (2-苯乙基) 苯氧基] 乙基 } -4-十二醯氧基-1-甲基吡咯啉；

2- { 2- [4-氟-2- (2-苯乙基) 苯氧基] 乙基 } -1-甲基-4-丁二醯氧基吡咯啉；

2- [2- { 4-氟-2- [2- (3-甲氧苯基) 乙基] 苯氧基 } 乙基] -4-羥基-1-甲基吡咯啉；

2- [2- { 4-氟-2- [2- (3-甲氧苯基) 乙基] 苯氧基 } 乙基] -4-十二醯氧基-1-甲基吡咯啉；

2- [2- { 4-氟-2- [2- (3-甲氧苯基) 乙基] 苯氧基 } 乙基] -1-甲基-4-丁二醯氧基吡咯啉；

六、申請專利範圍

2-〔2-〔4-氟-2-〔2-(4-氟苯基)乙基〕苯氧基〕乙基〕-4-羥基-1-甲基吡咯啉；

2-〔2-〔4-氟-2-〔2-(4-氟苯基)乙基〕苯氧基〕乙基〕-4-羥基吡咯啉；

2-〔2-〔4-氟-2-〔2-(4-氟苯基)乙基〕苯氧基〕乙基〕-1-甲基-4-十六醯氧基吡咯啉；

2-〔2-〔4-氟-2-〔2-(4-氟苯基)乙基〕苯氧基〕乙基〕-1-甲基-4-丁二醯氧基吡咯啉；

2-〔2-〔4-氟-2-〔2-(4-氟-3-甲氧苯基)乙基〕苯氧基〕乙基〕-4-羥基-1-甲基吡咯啉；

2-〔2-〔4-氟-2-〔2-(4-氟-3-甲氧苯基)乙基〕苯氧基〕乙基〕-4-羥基吡咯啉；

2-〔2-〔4-氟-2-〔2-(4-氟-3-甲氧苯基)乙基〕苯氧基〕乙基〕-4-十二醯氧基-1-甲基吡咯啉；

2-〔2-〔4-氟-2-〔2-(4-氟-3-甲氧苯基)乙基〕苯氧基〕乙基〕-1-甲基-4-丁二醯氧基吡咯啉；

2-〔2-〔2-〔2-(3,4-二氟苯基)乙基〕-4-氟苯氧基〕乙基〕-4-羥基-1-甲基吡咯啉；

2-〔2-〔2-〔2-(3,4-二氟苯基)乙基〕-4-氟苯氧基〕乙基〕-4-羥基吡咯啉；

2-〔2-〔2-〔2-(3,4-二氟苯基)乙基〕-4-氟苯氧基〕乙基〕-4-十二醯氧基-1-甲基吡咯啉；

2-〔2-〔2-〔2-(3,4-二氟苯基)乙基〕-4-氟苯氧基〕乙基〕-1-甲基-4-丁二醯氧基吡咯啉；

六、申請專利範圍

及其製藥容許鹽。

31. 一種防治心臟血管疾病之醫藥組成物，內含如申請專利範圍第1~30項中任一項之化合物(I)或其製藥容許鹽。

32. 如申請專利範圍第1~30項中任一項之化合物(I)或其製藥容許鹽，用以製造防治哺乳類心臟血管疾病之醫藥。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線