

申請日期	86 年 12 月 16 日
案 號	86119004
類 別	C07D 401/14, A61K 31/495

90. 7. 31	修正 補充
年 月 日	

A4
C4

公 告 本

486477

(以上各欄由本局填註)

發 明 專 利 說 明 書		
一、發明 名稱	中 文	新穎之雜環型經取代之吡咯烷醯胺衍生物
	英 文	Novel heterocyclic substituted pyrrolidine amide derivatives
二、發明 創作人	姓 名	(1) 提摩西·伯克霍德 Burkholder, Timothy P. (2) 喬治·麥諾德 Maynard, George D. (3) 伊莉莎白·庫雷茲 Kudlacz, Elizabeth M.
	國 籍	(1) 美國 (2) 美國 (3) 美國
	住、居所	(1) 美國印地安納州凱梅爾史賓密爾池圓環一三九 〇四號 13904 Springmill Ponds Circle, Carmel, IN 46032, U.S.A. (2) 美國康乃狄克州維斯布克巫卡斯路東五十四號 54 Uncas Road East, Westbrook, CT 06498, U.S.A. (3) 美國康乃狄克州格洛頓三二三莫狄安街六〇〇 號 600 Meridian Street, Ext 323, Groton, CT 06340, U.S.A.
三、申請人	姓 名 (名稱)	(1) 艾文提斯製藥股份有限公司 Aventis Pharmaceuticals Inc.
	國 籍	(1) 美國
	住、居所 (事務所)	(1) 美國新澤西州碧吉瓦特六八〇〇號信箱之二〇 二至二〇六號公路 Route #202-206, P.O. Box 6800, Bridgewater NJ 08807-0800, U. S. A.
	代 表 人 姓 名	(1) 蘿絲·歐勒 Oehler, Ross J.

(由本局填寫)

承辦人代碼：
大 類：
I P C分類：

A6
B6

本案已向：

國 (地區) 申請專利，申請日期： 案號： ， ☐有 ☐無主張優先權

美國 1996 年 12 月 19 日 08/769,812 ☒有主張優先權

有關微生物已寄存於： ，寄存日期： ，寄存號碼：

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

裝

訂

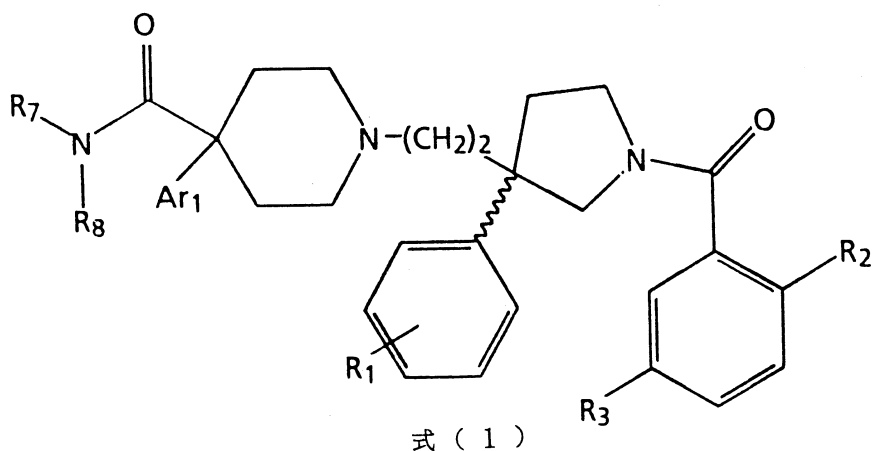
線

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

本發明乃關於新穎之雜環型經取代之吡咯烷鹽胺衍生物（本文中述及者為化合物或如式（1）所示化合物）及它的立體異構物，以及它的藥學上可接受的鹽，而它們被充作速激肽受體拮抗劑使用。這類拮抗劑係用來治療速激肽所仲介的疾病，而在本文中所探討的症狀包括：氣喘，咳嗽以及支氣管炎。

已知若干經取代的吡咯烷衍生物爲速激肽受體拮抗劑。吾人意外地發現本發明之雜環型經取代之吡咯烷醯胺衍生物之代謝比已知的化合物要更差。

本發明與如式（ 1 ）所示新穎雜環型經取代之的吡咯烷醯胺衍生物，



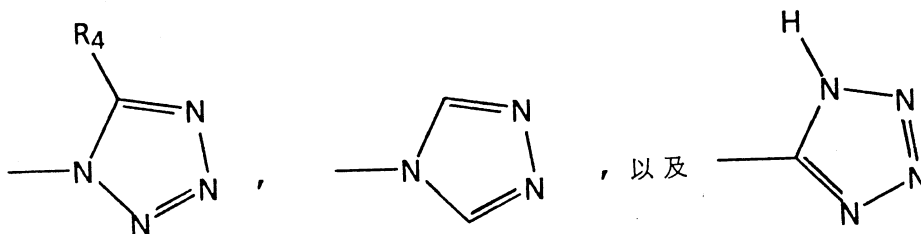
五、發明說明(2)

其中

R_1 係 1 - 3 個各獨立選自下列基團的取代基：氫，鹵素， $-CF_3$ ， $C_1 - C_6$ 烷基，以及 $C_1 - C_6$ 烷氧基；

R_2 係選自下列基團：氫， $C_1 - C_4$ 烷基，以及 $C_1 - C_4$ 烷氧基；

R_3 係選自下列基團



其中 R_4 係選自下列基團：氫， $C_1 - C_4$ 烷基，以及 $-CF_3$ ；

Ar_1 係選自下列基團：



其中 R_5 係 1 - 3 個各獨立地選自下列基團之取代基：氫，鹵素， $-CF_3$ ， $C_1 - C_6$ 烷基，以及 $C_1 - C_6$ 烷氧基；

R_6 係 1 - 2 個各獨立地選自下列基團之取代基：氫，

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明(3)

鹵素， $C_1 - C_6$ 烷基，以及 $C_1 - C_6$ 烷氧基；

R_7 及 R_8 為氫或與所接之氮一起形成哌啶環，嗎啉環，哌嗪環，4-甲基哌嗪環，或吡咯烷環；及其立體異構物及它的藥學上可接受之鹽有關。

如式(1)所示之化合物立體異構物的形式存在是一般熟於此藝之人所知曉的。本申請案中任何提到的如式(1)所示之化合物意指包含特定立體異構物或立體異構物混合物在內。所指的是對式(1)代表的化合物之立體化學而言接在(+) - 及(-) - 表示法或(R) - 及(S) - 之 Cahn-Ingold-Prelog 表示法之後的化合物及其中間物。本發明之新穎雜環型經取代的吡咯烷醯胺衍生物被明確地公認在吡咯烷 3 位置上是不對稱的，而且可能是以(R) - 或(S) - 的組態存在，或可能是它的混合物。

比立體異構物可使用對掌異構物精純的或對掌異構物豐富的啓始物藉由立體有擇合成製得。啓始物或產物之特定立體異構物可藉由此藝中熟知的方法加以解析以及回收，諸如：為達該目的而使用的試劑所生成之加成鹽於對掌的固定相上行層析法，酶催化解析，或分級再結晶。離析及回收此立體異構物所用的方法乃此藝中為人熟知，而於 Stereochemistry of Organic Compounds , E. L. Eliel 及 S. H. Wilen, Wiley (1994) 以及 Enantiomers, Racemates, and Resolutions , J. Jacques, A. Collet, 及 S. H. Wilen, Wiley (1981) 中被加以敘述。

若干如式(1)所示之化合物可以互變異構體的形式

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (4)

存在可由精於此藝的人迅速明瞭。本申請案中任何提到的如式 (1) 所示之化合物之互變異構體意指包含每一種互變異構體的形式及其混合物在內。

本申請案所使用的

a) “鹵素” 乃指氟原子，氯原子，溴原子，或碘原子；

b) “ $C_1 - C_6$ 烷基” 乃指含有 1 - 6 個碳原子之支鏈或直鏈的烷基，諸如：甲基，乙基，正丙基，異丙基，正丁基，異丁基，仲丁基，叔丁基，戊基，己基等；

c) “ $C_1 - C_4$ 烷基” 乃指含有 1 - 4 個碳原子之支鏈或直鏈的烷基，諸如：甲基，乙基，正丙基，異丙基，正丁基，異丁基，仲丁基，叔丁基等；

d) “ $C_1 - C_6$ 烷氧基” 乃指含有 1 - 6 個碳原子之直鏈或支鏈的烷氧基，諸如：甲氧基，乙氧基，正丙氧基，異丙氧基，正丁氧基，異丁氧基，仲丁氧基，叔丁氧基，戊氧基，己氧基等；

e) “ $C_1 - C_4$ 烷氧基” 乃指含有 1 - 4 個碳原子之直鏈或支鏈的烷氧基，諸如：甲氧基，乙氧基，正丙氧基，異丙氧基，正丁氧基，異丁氧基，仲丁氧基，叔丁氧基等；

f) “” 乃指立體化學未標明之鍵；

g) “” 乃指突出紙張正面之鍵；

h) “” 乃指穿入紙張背面之鍵；

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明(6)

i) 在製備例以及實施例中所使用的以下表示，它的定義如下：
 “ng”乃指十億分之一克；“μg”乃指百萬分之一克；“mg”乃指千分之一克；“g”乃指公克；“kg”乃指仟克；“nmole”或“nmol”乃指十億分之一莫耳；“mmol”乃指千分之一莫耳；“mol”乃指莫耳；“μL”乃指百萬分之一升；“mL”乃指千分之一升；“L”乃指公升；“R_i”乃指持著因子；“℃”乃指攝氏度數；“bp”乃指沸點；“mmHg”乃指以毫米汞柱計的壓力；“mp”乃指熔點；“dec”乃指分解；“[α]_{D²⁰}”乃指於20℃時於十分一米的小槽中用鈉的D譜線所得之旋光度，“C”乃指以g/mL的濃度；“nM”乃指十億分之一莫耳濃度；“μM”乃指百萬分之一莫耳濃度；“mM”乃指千分之一莫耳濃度；“M”乃指莫耳濃度；“psi”乃指每平方吋之磅數；“rpm”乃指每分鐘之轉數；“HPLC”乃指高效能液相層析；“HRMS”乃指高解析質譜；“THF”乃指四氫呋喃；“鹽水”乃指飽和氯化鈉水溶液；“L.O.D.”乃指乾燥期間的損失；“μCi”乃指百萬分之一居里；“i.p.”乃指腹膜內；“i.v.”乃指靜脈內；而“DPM”乃指每分鐘之分解；

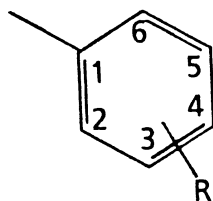
j) 由符號

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

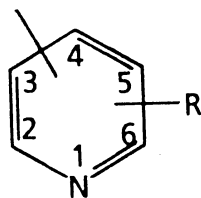
訂

五、發明說明 (6)



吾人瞭解基團係接在 1 的位置，而以 R 表示的取代基可以接在 2，3，4，5，或 6 位置中的任何一個位置；

k) 符號



乃指吡啶基或經取代的吡啶基，而且吾人瞭解基團係接在 2，3，或 4 的位置，吾人更明瞭當基團接在 2 的位置時，以 R 表示的取代基可接在 3，4，5，或 6 位置中的任何一個位置，而當基團接在 3 的位置時，以 R 代表的取代基可接在 2，4，5，或 6 位置中的任何一位置，又當基團接在 4 的位置時，以 R 表示的取代基可接在 2，3，5，或 6 位置中的任何一個位置；

l) “對掌異構物過剩率”或“e e”乃指一種對掌異構物 (E 1) 在兩種對掌異構物之混合物 (E 1 + E 2) 中過量的百分率，使得

$$\{(E1-E2) \div (E1+E2)\} \times 100\% = ee;$$

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明()

m) “它的藥學上可接受的鹽”乃指酸加成鹽或指鹼加成鹽。

“藥學上可接受的酸式加成鹽”乃指適合以式(1)表示化合物之任何無毒性的有機酸或無機酸加成鹽。會生成合適的鹽類的無機酸實例包括：氫氯酸，氫溴酸，硫酸，磷酸以及酸化金屬鹽（如正磷酸氫二鈉及硫酸氫鉀）。可舉例會生成合適鹽類的有機酸包括：單，二，及三羧酸。這類酸之實例如：醋酸，乙醇酸，乳酸，丙酮酸，丙二酸，丁二酸，戊二酸，反式丁烯二酸，羥基丁二酸，酒石酸，檸檬酸，抗壞血酸，順式丁烯二酸，羥基順式丁烯二酸，苯甲酸，羥基苯酸，苯乙酸，肉桂酸，水楊酸，2-苯氧基-苯酸，對甲苯磺酸，以及磺酸類（如苯磺酸，甲磺酸，及2-羥基乙磺酸）。這類酸可以水合的形式或實質無水的形式存在。一般而言，這些化合物之酸式加成鹽可溶於水及各種親水的有機溶劑之中，而與它的游離鹼的形式相比較，通常顯出較高的熔點。

“藥學上可接受的鹼式加成鹽”乃指適合以如式(1)所示的化合物之任何無毒性的有機鹼或無機鹼加成鹽。會生成合適的鹽類的鹼實例包括：鹼金屬或鹼土金屬的氫氧化物（如氫氧化鈉，氫氧化鉀，氫氧化鈣，氫氧化鎂，或氫氧化鋇）；氨，及脂肪族的，脂環族的，或芳香族的有機胺（如甲胺，二甲胺，三甲胺以及皮考啉）。以這些化合物可以生成單鹼式鹽或二鹼式鹽。

如同任何具有特殊用途之結構相關的化合物基團一樣

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

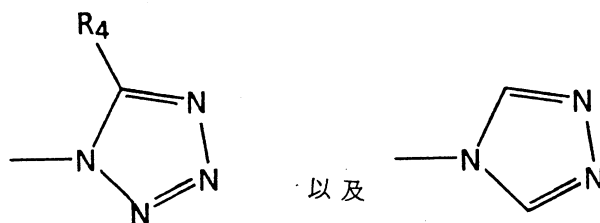
訂

五、發明說明(8)

，若干基團及組態適合當最終使用所應用的如式(1)所示之化合物。

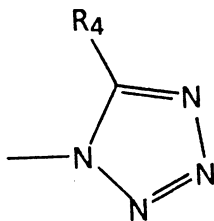
如式(1)所示偏好的實例如下所示：

- 1) R_2 以甲氧基之化合物為宜；
- 2) R_1 以 3, 4-二氯代之化合物為宜；
- 3) R_3 以選自下列基團的化合物為宜；



(其中 R_4 乃如上文所述)

- 4) R_3 以



(其中 R_4 乃如上文所述) 之化合物較合宜；

- 5) 化合物中的 R_7 及 R_8 是氫較合宜。

吾人明瞭如式(1)所示更進一步合宜的具體例可以藉由所需的一個以上的如式(1)所示合宜的具體例 1 至 5，或可藉由參考本文中的實例來加以選擇。

本發明之化合物的實例包括下文所述者在內。據瞭解

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明(9)

：以下的實例包含吡咯烷及其混合物在 3 的位置上的化合物之 (R) 異構物以及 (S) 異構物在內。本目錄具有唯一的代表性但並不想以任何方式來限制本發明的範圍：

1 - (2 - 甲氧基 - 5 - (1 H - 四唑 - 1 基) 苯甲醯)
- 3 - (2 - (4 - 苯基 - 4 - 羧醯胺基哌啶烷 - 1 基)
乙基) - 3 - (3 , 4 - 二甲氧苯基) 吡咯烷；

1 - (2 - 甲氧基 - 5 - (1 H - 四唑 - 1 基) 苯甲醯)
- 3 - (2 - (4 - 苯基 - 4 - 羧醯胺基哌啶烷 - 1 基)
乙基) - 3 - (3 - 甲氧苯基) 吡咯烷；

1 - (2 - 甲氧基 - 5 - (1 H - 四唑 - 1 基) 苯甲醯)
- 3 - (2 - (4 - 苯基 - 4 - 羧醯胺基哌啶烷 - 1 基)
乙基) - 3 - (3 , 4 - 二氯苯基) 吡咯烷；

1 - (2 - 甲氧基 - 5 - (1 H - 四唑 - 1 基) 苯甲醯)
- 3 - (2 - (4 - 苯基 - 4 - 羧醯胺基哌啶烷 - 1 基)
乙基) - 3 - (3 - 二氯苯基) 吡咯烷；

1 - (2 - 甲氧基 - 5 - (1 H - 四唑 - 1 基) 苯甲醯)
- 3 - (2 - (4 - 苯基 - 4 - 羧醯胺基哌啶烷 - 1 基)
乙基) - 3 - (3 , 4 - 二氟苯基) 吡咯烷；

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明(10)

1 - (2 - 甲氧基 - 5 - (1 H - 四唑 - 1 基) 苯甲醯)
- 3 - (2 - (4 - 苯基 - 4 - 羧醯胺基哌啶烷 - 1 基)
乙基) - 3 - (3 - 氟苯基) 吡咯烷 ;

1 - (2 - 甲氧基 - 5 - (1 H - 四唑 - 1 基) 苯甲醯)
- 3 - (2 - (4 - 苯基 - 4 - 羧醯胺基哌啶烷 - 1 基)
乙基) - 3 - (4 - 氟苯基) 吡咯烷 ;

1 - (2 - 甲氧基 - 5 - (1 H - 四唑 - 1 基) 苯甲醯)
- 3 - (2 - (4 - 苯基 - 4 - 羧醯胺基哌啶烷 - 1 基)
乙基) - 3 - (3 , 4 - 二甲苯基) 吡咯烷 ;

1 - (2 - 甲氧基 - 5 - (1 H - 四唑 - 1 基) 苯甲醯)
- 3 - (2 - (4 - 苯基 - 4 - 羧醯胺基哌啶烷 - 1 基)
乙基) - 3 - 苯基吡咯烷 ;

1 - (2 - 甲氧基 - 5 - (1 H - 四唑 - 1 基) 苯甲醯)
- 3 - (2 - (4 - 苯基 - 4 - 羧醯胺基哌啶烷 - 1 基)
乙基) - 3 - (4 - 三氟甲苯基) 吡咯烷 ;

1 - (2 - 甲氧基 - 5 - (1 H - 四唑 - 1 基) 苯甲醯)
- 3 - (2 - (4 - (吡啶 - 3 基) - 4 - 羧醯胺基哌啶
烷 - 1 基) 乙基) - 3 - (3 , 4 - 甲氧苯基) 吡咯烷 ;

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明(1)

1 - (2 - 甲氧基 - 5 - (1 H - 四唑 - 1 基) 苯甲醯)
- 3 - (2 - (4 - (吡啶 - 3 基) - 4 - 羧醯胺基哌啶
烷 - 1 基) 乙基) - 3 - (3 - 甲氧苯基) 吡咯烷 ;

1 - (2 - 甲氧基 - 5 - (1 H - 四唑 - 1 基) 苯甲醯)
- 3 - (2 - (4 - (吡啶 - 3 基) - 4 - 羧醯胺基哌啶
烷 - 1 基) 乙基) - 3 - (3 , 4 - 二氯苯基) 吡咯烷 ;

1 - (2 - 甲氧基 - 5 - (1 H - 四唑 - 1 基) 苯甲醯)
- 3 - (2 - (4 - (吡啶 - 3 基) - 4 - 羧醯胺基哌啶
烷 - 1 基) 乙基) - 3 - (3 - 氯苯基) 吡咯烷 ;

1 - (2 - 甲氧基 - 5 - (1 H - 四唑 - 1 基) 苯甲醯)
- 3 - (2 - (4 - (吡啶 - 3 基) - 4 - 羧醯胺基哌啶
烷 - 1 基) 乙基) - 3 - (3 , 4 - 二氟苯基) 吡咯烷 ;

1 - (2 - 甲氧基 - 5 - (1 H - 四唑 - 1 基) 苯甲醯)
- 3 - (2 - (4 - (吡啶 - 3 基) - 4 - 羧醯胺基哌啶
烷 - 1 基) 乙基) - 3 - (3 - 氯苯基) 吡咯烷 ;

1 - (2 - 甲氧基 - 5 - (1 H - 四唑 - 1 基) 苯甲醯)
- 3 - (2 - (4 - (吡啶 - 3 基) - 4 - 羧醯胺基哌啶
烷 - 1 基) 乙基) - 3 - (3 - 氯苯基) 吡咯烷 ;

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明 (12)

1 - (2 - 甲氧基 - 5 - (1 H - 四唑 - 1 基) 苯甲醯)
- 3 - (2 - (4 - (吡啶 - 3 基) - 4 - 羧醯胺基哌啶
烷 - 1 基) 乙基) - 3 - (3 , 4 - 二甲苯基) 吡咯烷 ;

1 - (2 - 甲氧基 - 5 - (1 H - 四唑 - 1 基) 苯甲醯)
- 3 - (2 - (4 - (吡啶 - 3 基) - 4 - 羧醯胺基哌啶
烷 - 1 基) 乙基) - 3 - 苯基吡咯烷 ;

1 - (2 - 甲氧基 - 5 - (1 H - 四唑 - 1 基) 苯甲醯)
- 3 - (2 - (4 - (吡啶 - 2 基) - 4 - 羧醯胺基哌啶
烷 - 1 基) 乙基) - 3 - (3 , 4 - 甲氧苯基) 吡咯烷 ;

1 - (2 - 甲氧基 - 5 - (1 H - 四唑 - 1 基) 苯甲醯)
- 3 - (2 - (4 - (吡啶 - 2 基) - 4 - 羧醯胺基哌啶
烷 - 1 基) 乙基) - 3 - (3 - 甲氧苯基) 吡咯烷 ;

1 - (2 - 甲氧基 - 5 - (1 H - 四唑 - 1 基) 苯甲醯)
- 3 - (2 - (4 - (吡啶 - 2 基) - 4 - 羧醯胺基哌啶
烷 - 1 基) 乙基) - 3 - (3 , 4 - 二氯苯基) 吡咯烷 ;

1 - (2 - 甲氧基 - 5 - (1 H - 四唑 - 1 基) 苯甲醯)
- 3 - (2 - (4 - (吡啶 - 2 基) - 4 - 羧醯胺基哌啶
烷 - 1 基) 乙基) - 3 - (3 - 氯苯基) 吡咯烷 ;

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明 (13)

1 - (2 - 甲氧基 - 5 - (1 H - 四唑 - 1 基) 苯甲醯)
- 3 - (2 - (4 - (吡啶 - 2 基) - 4 - 羧醯胺基哌啶
烷 - 1 基) 乙基) - 3 - (3 , 4 - 二氟苯基) 吡咯烷 ;

1 - (2 - 甲氧基 - 5 - (1 H - 四唑 - 1 基) 苯甲醯)
- 3 - (2 - (4 - (吡啶 - 2 基) - 4 - 羧醯胺基哌啶
烷 - 1 基) 乙基) - 3 - (3 - 氟苯基) 吡咯烷 ;

1 - (2 - 甲氧基 - 5 - (1 H - 四唑 - 1 基) 苯甲醯)
- 3 - (2 - (4 - (吡啶 - 2 基) - 4 - 羧醯胺基哌啶
烷 - 1 基) 乙基) - 3 - (4 - 氟苯基) 吡咯烷 ;

1 - (2 - 甲氧基 - 5 - (1 H - 四唑 - 1 基) 苯甲醯)
- 3 - (2 - (4 - (吡啶 - 2 基) - 4 - 羧醯胺基哌啶
烷 - 1 基) 乙基) - 3 - (3 , 4 - 二甲苯基) 吡咯烷 ;

1 - (2 - 甲氧基 - 5 - (1 H - 四唑 - 1 基) 苯甲醯)
- 3 - (2 - (4 - (吡啶 - 2 基) - 4 - 羧醯胺基哌啶
烷 - 1 基) 乙基) - 3 - 苯基吡咯烷 ;

1 - (2 - 甲氧基 - 5 - (1 H - 四唑 - 1 基) 苯甲醯)
- 3 - (2 - (4 - (吡啶 - 4 基) - 4 - 羧醯胺基哌啶
烷 - 1 基) 乙基) - 3 - (3 , 4 - 甲氧苯基) 吡咯烷 ;

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明(4)

1 - (2 - 甲氧基 - 5 - (1 H - 四唑 - 1 基) 苯甲醯)
- 3 - (2 - (4 - (吡啶 - 4 基) - 4 - 羧醯胺基哌啶
烷 - 1 基) 乙基) - 3 - (3 - 甲氧苯基) 吡咯烷 ;

1 - (2 - 甲氧基 - 5 - (1 H - 四唑 - 1 基) 苯甲醯)
- 3 - (2 - (4 - (吡啶 - 4 基) - 4 - 羧醯胺基哌啶
烷 - 1 基) 乙基) - 3 - (3 , 4 - 二氯苯基) 吡咯烷 ;

1 - (2 - 甲氧基 - 5 - (1 H - 四唑 - 1 基) 苯甲醯)
- 3 - (2 - (4 - (吡啶 - 4 基) - 4 - 羧醯胺基哌啶
烷 - 1 基) 乙基) - 3 - (3 - 氯苯基) 吡咯烷 ;

1 - (2 - 甲氧基 - 5 - (1 H - 四唑 - 1 基) 苯甲醯)
- 3 - (2 - (4 - (吡啶 - 4 基) - 4 - 羧醯胺基哌啶
烷 - 1 基) 乙基) - 3 - (3 , 4 - 二氟苯基) 吡咯烷 ;

1 - (2 - 甲氧基 - 5 - (1 H - 四唑 - 1 基) 苯甲醯)
- 3 - (2 - (4 - (吡啶 - 4 基) - 4 - 羧醯胺基哌啶
烷 - 1 基) 乙基) - 3 - (3 - 氟苯基) 吡咯烷 ;

1 - (2 - 甲氧基 - 5 - (1 H - 四唑 - 1 基) 苯甲醯)
- 3 - (2 - (4 - 吡啶 - 4 基) - 4 - 羧醯胺基哌啶烷
- 1 基) 乙基) - 3 - (4 - 氟苯基) 吡咯烷 ;

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明 (15)

1 - (2 - 甲氧基 - 5 - (1 H - 四唑 - 1 基) 苯甲醯)
- 3 - (2 - (4 - (吡啶 - 4 基) - 4 - 羧醯胺基哌啶
烷 - 1 基) 乙基) - 3 - (3 , 4 - 二甲苯基) 吡咯烷 ;

1 - (2 - 甲氧基 - 5 - (1 H - 四唑 - 1 基) 苯甲醯)
- 3 - (2 - (4 - (吡啶 - 4 基) - 4 - 羧醯胺基哌啶
烷 - 1 基) 乙基) - 3 - 苯基吡咯烷 ;

1 - (2 - 甲氧基 - 5 - (5 - 甲基 - 1 H - 四唑 - 1 基
) 苯甲醯) - 3 - (2 - (4 - (苯基 - 4 - 羧醯胺基哌
啶烷 - 1 基) - 3 - (3 , 4 - 二氯苯基) 吡咯烷 ;

1 - (2 - 甲氧基 - 5 - (5 - 三氟甲甲基 - 1 H - 四唑
- 1 基) 苯甲醯) - 3 - (2 - (4 - 苯基 - 4 - 羧醯胺
基哌啶烷 - 1 基) 乙基) - 3 - (3 , 4 - 二氯苯基) 吡
咯烷 ;

1 - (2 - 甲氧基 - 5 - (4 H - 三唑 - 4 基) 苯甲醯)
- 3 - (2 - (4 - 苯基 - 4 - 羧醯胺基哌啶烷 - 1 基)
乙基) - 3 - (3 , 4 - 二氯苯基) 吡咯烷 ;

1 - (3 - (1 H - 四唑 - 1 基) 苯甲醯) - 3 - (2 -
(4 - 苯基 - 4 - 羧醯胺基哌啶烷 - 1 基) 乙基) - 3 -
(3 , 4 - 二氯苯基) 吡咯烷 ;

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明 (6)

1 - (2 - 甲基 - 5 - (1 H - 四唑 - 1 基) 苯甲醯) -
3 - (2 - (4 - 苯基 - 4 - 羧醯胺基哌啶烷 - 1 基) 乙
基) - 3 - (3 , 4 - 二氯苯基) 吡咯烷 ;

1 - (2 - 甲氧基 - 5 - (1 H - 四唑 - 5 基) 苯甲醯)
- 3 - (2 - (4 - 苯基 - 4 - 羧醯胺基哌啶烷 - 1 基)
- 3 - (3 , 4 - 二氯苯基) 吡咯烷 ;

1 - (2 - 甲氧基 - 5 - (1 H - 四唑 - 1 基) 苯甲醯)
- 3 - (2 - (4 - 苯基 - 4 - (嗎啉 - 4 基羧醯胺基)
哌啶烷 - 1 基) 乙基) - 3 - (3 , 4 - 二氯苯基) 吡咯
烷 ;

1 - (2 - 甲氧基 - 5 - (1 H - 四唑 - 1 基) 苯甲醯)
- 3 - (2 - (4 - 苯基 - 4 - (吡咯烷 - 1 基羧醯胺基
) 哌啶烷 - 1 基) 乙基) - 3 - (3 , 4 - 二氯苯基) 吡
咯烷 ;

1 - (2 - 甲氧基 - 5 - (1 H - 四唑 - 1 基) 苯甲醯)
- 3 - (2 - (4 - 苯基 - 4 - (哌啶烷 - 1 基羧醯胺基
) 哌啶烷 - 1 基) 乙基) - 3 - (3 , 4 - 二氯苯基) 吡
咯烷 ;

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明(17)

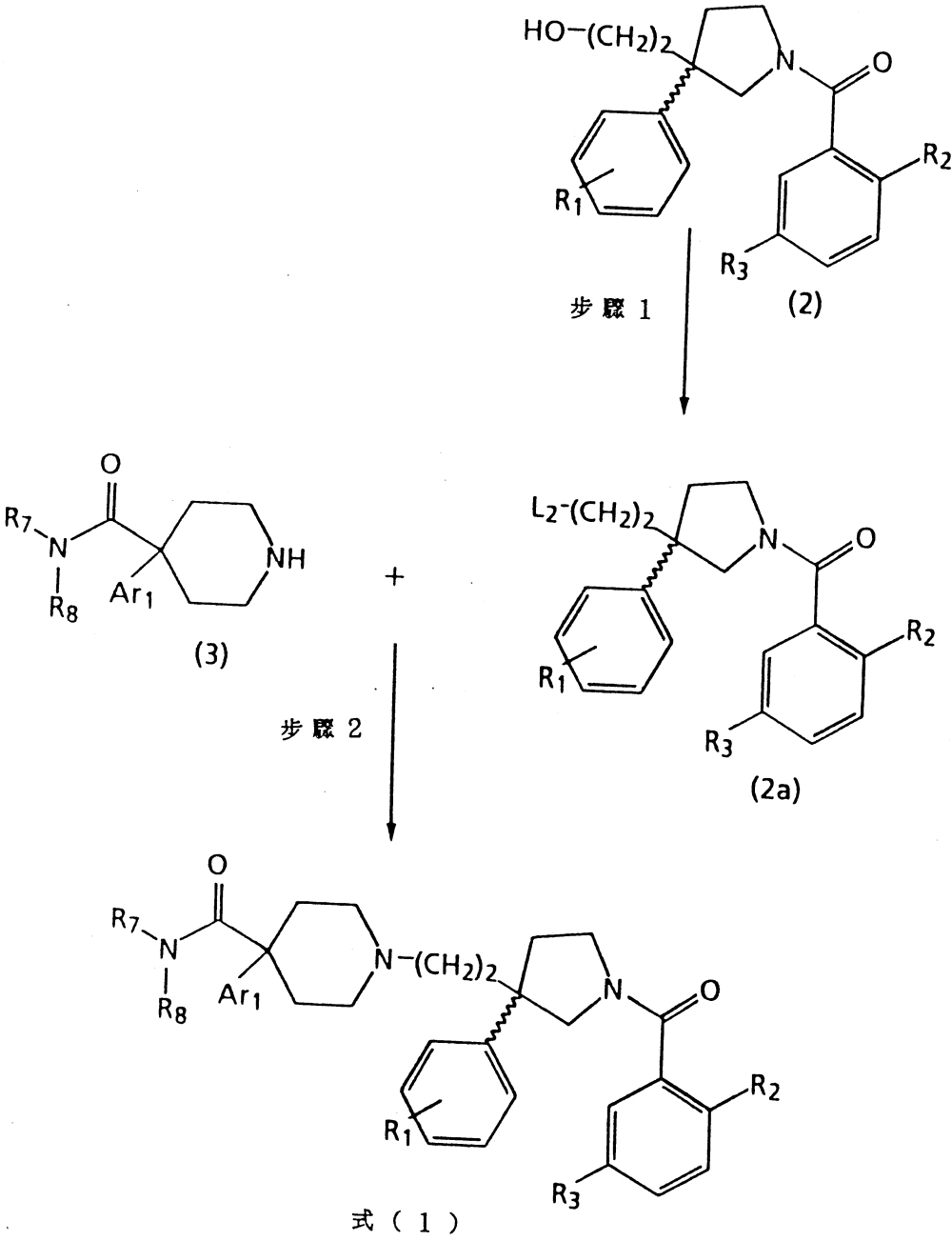
1 - (2 - 甲氧基 - 5 - (1 H - 四唑 - 1 基) 苯甲醯)
 - 3 - (2 - (4 - 苯基 - 4 - (哌嗪 - 1 基 羧 醯 胺 基)
 哌啶烷 - 1 基) 乙基) - 3 - (3 , 4 - 二氯苯基) 吡咯
 烷 ;

1 - (2 - 甲氧基 - 5 - (1 H - 四唑 - 1 基) 苯甲醯)
 - 3 - (2 - (4 - 苯基 - 4 - (4 - 甲基哌嗪 - 1 基 羧
 醯 胺 基) 哌啶烷 - 1 基) 乙基) - 3 - (3 , 4 - 二氯苯
 基) 吡咯 烷 。

概括的合成法乃於製造如式 (1) 所示的這些化合物的反應計畫 A · 1 及 A · 2 中被加以陳述。試劑及啓始物是一般精於此藝之人所能輕易獲得的。在反應計畫 A · 1 及 A · 2 中全部的取代基乃如上文所述的，除非另有指定。

五、發明說明 (18)

反應計畫 A . 1



(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (19)

在反應計畫 A · 1 的步驟 1 中，如式 2 所示偏好的 3 - (2 - 羥乙基吡咯烷之羥基團被轉化為合適的離去基 L₁ 而得如式 2 a 所示之 3 - (2 - L₁ - 乙基) 吡咯烷。如式 2 所示偏好的 3 - (2 - 羥乙基) 吡咯烷其中的 R₁，R₂，及 R₃ 乃如式 (1) 所示之最終產物之中所欲求者。如式 2 所示偏好的 3 - (2 - 羥乙基) 吡咯烷亦可擁有如式 (1) 所示之最終產物所欲求的立體化學。如式 2 所示偏好的化合物可以利用本文所述以及美國專利 5,340,822 和 PCT WO 94/26735 所述的方法製得。合適的離去基 L₁ 可被如式 3 所示吡啶所取代而得如式 (1) 所示之化合物或如式 (1) 所示之受保護的化合物。適當的離去基包括但不限於：氯，溴，碘，甲磺酸根，甲苯甲磺酸根等，而以具有甲磺酸根者為宜。將羥基團轉換為離去基（如氯，溴，碘，甲磺酸根，及甲苯甲磺酸根的方法係此藝中為人熟知及知曉的。

舉例來說，化合物（其中 L₁ 為溴基者）係藉由使如式 2 所示偏好的 3 - (2 - 羥乙基) 吡咯烷與 1 · 0 - 1 · 5 莫耳當量的四溴化碳及 1 · 0 - 1 · 75 莫耳當量的三苯膦相接觸而製得。（P. J. Kocienski 等人, J. Org. Chem., 42, 353-355(1977)）。該反應可藉由混合式 2 所示之 3 - (2 - 羥乙基) 吡咯烷與四溴化碳之合宜溶劑（如二氯甲烷或三氯甲烷）之溶液，之後加入三苯膦之合宜溶劑（如二氯甲烷或三氯甲烷）之溶液加以進行。通常反應係在 - 10 °C 至周圍溫度的範圍內進行。一般而言，該反

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

五、發明說明 (20)

應需 5 分鐘至 24 小時。產物可藉由此藝中為人熟知之方法（如萃取，蒸發，碾製，層離，以及再結晶）加以分離及純化。

化合物（其中 L_1 為甲磺酸根）係藉由將如式 2 所示偏好的 3 - （2 - 羥乙基）吡咯烷與 1 - 2 莫耳當量的甲磺醯氯接觸製得。該反應係於合宜的實質無水溶劑（如二氯甲烷，三氯甲烷，甲苯，苯，或吡啶）中進行。該反應係於有 1 - 5 莫耳當量的合宜鹼（如三乙胺，氮，氮 - 二異丙基乙胺，氮 - 甲基嗎啉，或吡啶）存在的情況下進行。通常該反應係於 $-20^{\circ}\text{C} - 50^{\circ}\text{C}$ 下進行。一般而言，反應需 1 小時至 24 小時。產物可藉由此藝中為人熟知之方法（如萃取，蒸發，碾製，層離，以及再結晶）加以分離及純化。

如式 2 a 所示之化合物（其中 L_1 為碘基）可藉由交換反應（如 Finkelstein 反應）以如式 2 a 所示之化合物（其中 L_1 為甲磺酸根，氯，或溴）製得。

舉例來說，將如式 2 a 所示之化合物（其中 L_1 為甲磺酸根，氯，或溴）與 1.0 - 10.0 莫耳當量的碘化物鹽（如碘化鈉或碘化鉀）。反應係於合宜的溶劑（如丙酮或丁酮）中進行。一般而言，該反應係於周圍溫度至溶劑回流溫度的範圍內進行。一般而言，該反應需 1 小時至 24 小時。產物可藉由此藝中為人熟知之方法（如萃取，蒸發，碾製，層離，以及再結晶）加以分離及純化。

在反應計畫 A. 1 之步驟 2 中，將如式 2 a 所示偏好

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

五、發明說明 (21)

的 3 - (2 - L₁ - 乙基) 吡咯烷與如式 3 所示偏好的哌啶化合物或其鹽反應而得式 (1) 之受保護的化合物。如式 3 所示偏好的哌啶化合物，其中 A_{r1}，R₇，及 R₈ 乃如式 (1) 所示之最終產物所欲求的。

舉例來說，將如式 2 a 所示偏好的 3 - (2 - L₁ - 乙基) 吡咯烷與如式 3 所示偏好的哌啶化合物或其鹽接觸而得如式 (1) 所示之化合物。該反應係於合宜的實質無水溶劑（如四氫呋喃，吡啶，乙腈，甲苯，或二甲基甲醯胺）中使用 1 · 0 - 6 · 0 莫耳當量合宜的鹼（如三乙胺，吡啶，或氮，氮 - 二異丙基乙胺）加以進行。當使用如式 3 所示偏好的哌啶的鹽時，額外的莫耳當量合宜的鹼被使用。該反應可以藉由加入催化量（0 · 1 - 0 · 5 莫耳當量）的碘化物鹽（如碘化鈉或碘化鉀）來促進。通常反應於周圍溫度至溶劑回流溫度的範圍內進行。一般而言，反應需 1 至 72 小時。產物可藉由此藝中為人熟知之方法（如萃取，蒸發，碾製，層離，以及再結晶）加以分離及純化。

或者，反應係於合宜的經混合的溶劑（如甲苯，水混合物，乙酸乙酯／水混合物，或四氫呋喃／水混合物）中使用 1 · 0 - 6 · 0 莫耳當量的合宜的鹼（如氫氧化鈉，氫氧化鉀，碳酸鈉，碳氫氫鈉，碳酸鉀，或碳酸氫鉀）加以進行。如上文所述，當使用如式 3 所示偏好的哌啶之鹽時，額外的莫耳當量合宜的鹼被使用。該反應可藉由加入催化量（0 · 1 - 0 · 5 莫耳當量）的碘化物鹽（如碘化

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

五、發明說明 (2)

鈉或碘化鉀)來促進。反應一般係於周圍溫度至經混合的溶劑之回流溫度的範圍內進行。一般而言,反應需1至150小時。產物可藉由此藝中為人熟知之方法(如萃取,蒸發,碾製,層離,以及再結晶)加以分離及純化。

此外,如式(1)所示之化合物之藥學上可接受的鹽係藉由此藝中為人熟知並知曉的方法及技術以如式(1)所示之化合物輕易製得。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

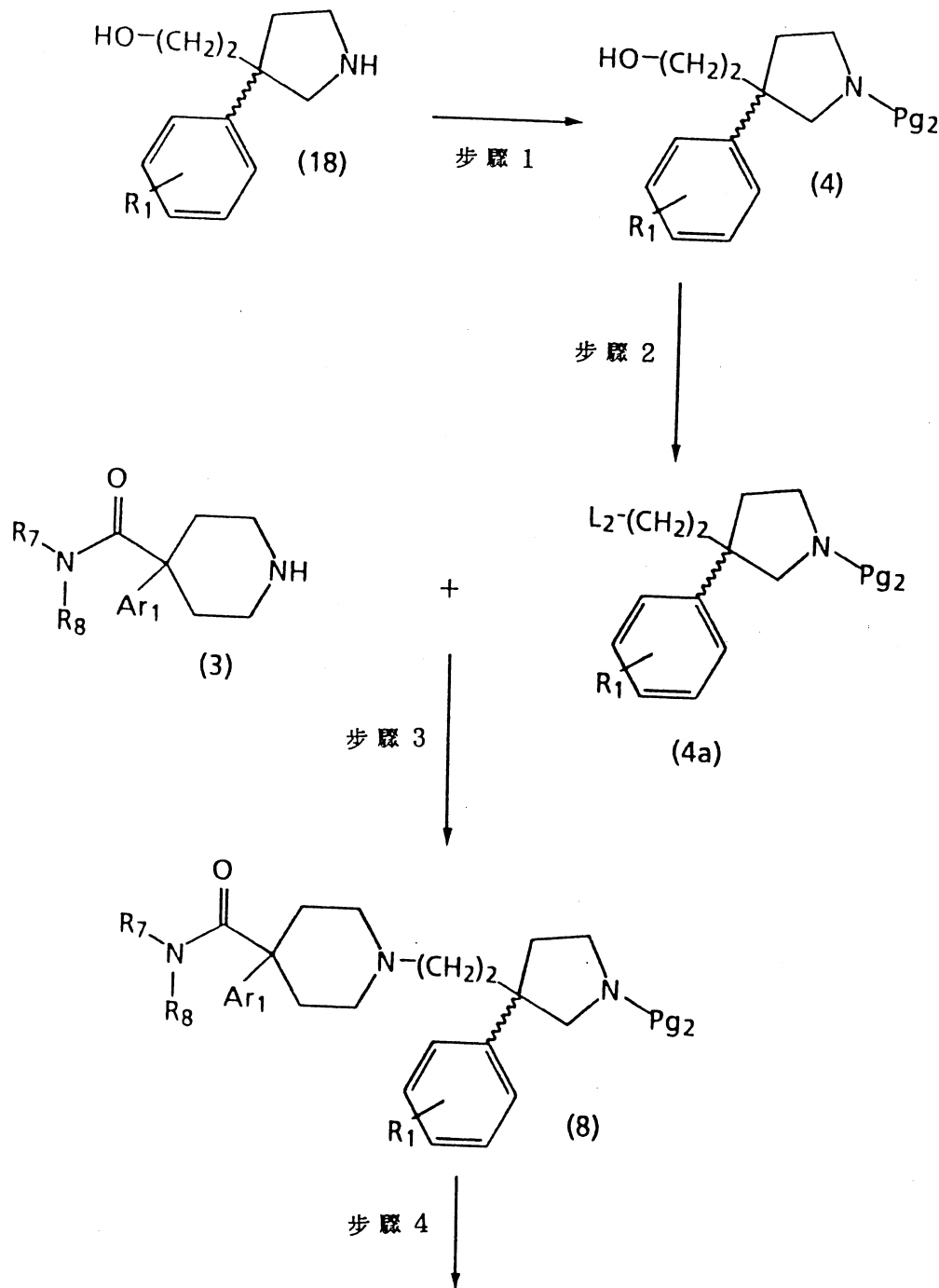
裝

訂

終

五、發明說明 (23)

反應計畫 A . 2



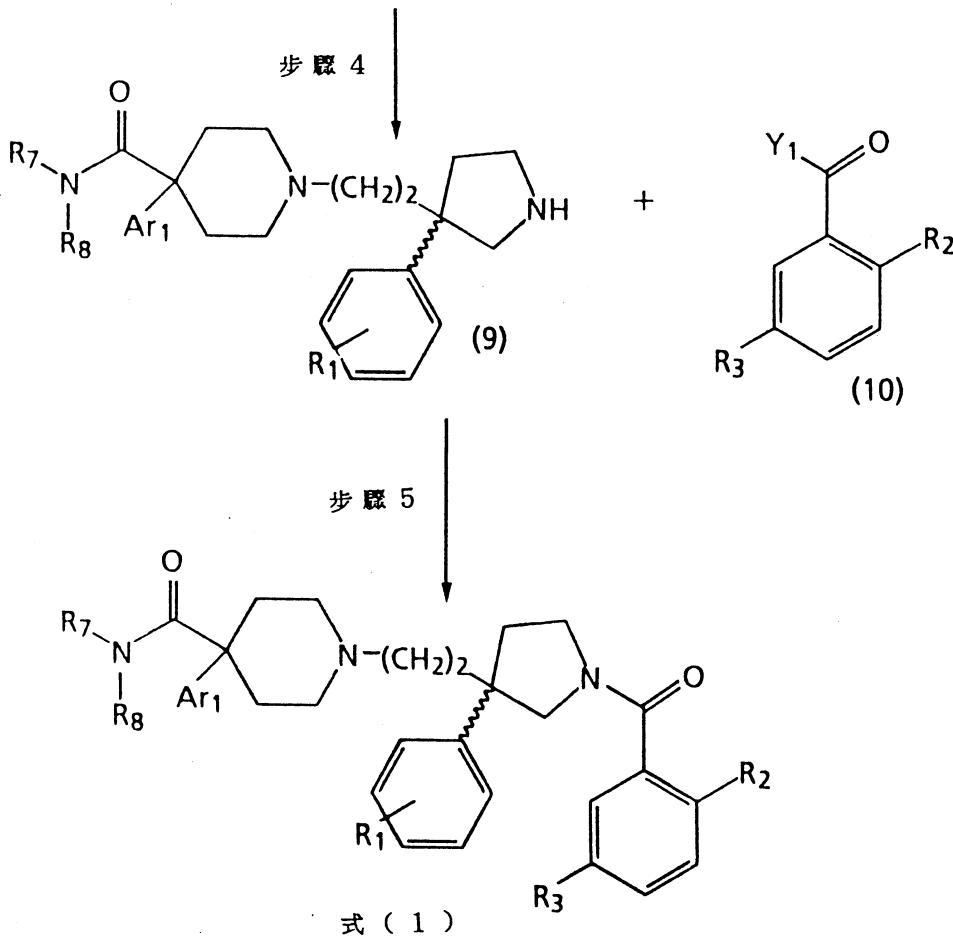
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (24)

反應計畫 A. 2 (續)



(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (25)

在反應計畫 A · 2 之步驟 1 中，結構 1 8 之 3 - (2 - 羥乙基) 吡咯烷之胺官能基受保護而得結構 4 之受保護的 3 - (2 - 羥乙基) 吡咯烷。如式 1 8 所示偏好的 3 - (2 - 羥乙基) 吡咯烷，其中 R₁ 為如式 (1) 所示之最終產物中所欲求的。如式 1 8 所示偏好的 3 - (2 - 羥乙基) 吡咯烷亦可具有如式 (1) 所示之最終產物所欲求的立體化學。合宜的胺保護基團之選擇及使用乃如 T. Greene 所著的此藝中為人熟知並知曉的 Protecting Groups in Organic Synthesis 中所述。在反應計畫 A · 2 之步驟 1 中，以使用氨基甲酸酯保護基團 (如叔丁氧羰基) 為宜。

在反應計畫 A · 2 之步驟 2 中，如結構 4 所示之受保護的 3 - (2 - 羥乙基) 吡咯烷之羥基團被轉變為合適的離去基 L₂ (如反應計畫 A · 1 之步驟 1，將羥基轉變為離去基 L₁ 的方法所教示的) 而得式 4 a 之 3 - (2 - L₂ - 乙基) 吡咯烷。在反應計畫 A · 2 之步驟 2 中，合適的離去基 L₂ 包括：氯，溴，碘，以及甲磺酸根。

在反應計畫 A · 2 之步驟 3 中，將如式 4 a 所示之 3 - (2 - L₂ - 乙基) 吡咯烷與如式 3 所示偏好的哌啶化合物或其鹽反應 (如反應計畫 A · 1 之步驟 2 所教示的) 而得如結構 8 所示之受保護的 3 - (2 - 哌啶烷 - 1 基) 乙基) 吡咯烷。如式 3 所示偏好的哌啶化合物係如反應計畫 A · 1 之步驟 2 中所述。

在反應計畫 A · 2 之步驟 4 中，如結構 8 所示之經取代的 3 - (2 - 哌啶烷 - 1 基) 乙基) 吡咯烷受保護而得

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (26)

如結構 9 所示之 3 - (2 - 哌啶烷 - 1 基) 乙基) 吡咯烷或其鹽。合宜的胺保護基團之移除乃如此藝中為人熟知並知曉的 T. Greene 所著之 Protecting Groups in Organic Synthesis 中所述。

在反應計畫 A · 2 之步驟 5 中，如結構 9 所示之 3 - (2 - 哌啶烷 - 1 基) 乙基) 吡咯烷或其鹽被如結構 10 所示偏好的酸衍生物所芳醯化而得如式 (1) 所示之最終產物。如結構 10 所示偏好酸衍生物，其中 R₂ 及 R₃ 如式 (1) 所示之最終產物所欲求的，其中 Y₁ 為羥基；受活化的酯（如氧 - 羥基琥珀醯亞胺或氧 - 羥基苯並三唑）；受活化的離去基（如氯，溴）；或如結構 10 所示之其他的酸衍生物所生成的酐；或混合酐。

舉例來說，將如結構 9 所示之 3 - (2 - (哌啶烷 - 1 基) 乙基) 吡咯烷或其鹽與氧 - 羥基琥珀醯亞胺或氧 - 羥基苯並三唑以及偶合劑（如二氯己基碳化二亞胺或鹽酸 1 - 乙基 - 3 - (3 - 二甲氨基丙基) 碳化二亞胺）接觸，之後與 0 · 9 - 1 · 3 莫耳當量如結構 10 所示偏好的酸衍生物（其中 Y₁ 為羥基）接觸。該反應係於合宜之溶劑（如二氯甲烷或三氯甲烷）中進行。該反應在所欲求的鹼（各用 1 · 0 - 1 · 1 當量，在有偶合劑之鹽或如結構 9 所示之 3 - (2 - (哌啶烷 - 1 基) 乙基) 吡咯烷之鹽被使用時）存在的情況下進行。合適的鹼包括：氮 - 甲基嗎啉，三乙胺，以及氮，氮 - 二異丙基乙胺。反應一般在 - 10 °C 至周圍溫度的範圍內進行。一般而言，反應需 1 -

五、發明說明 (27)

2 4 小時。產物可藉由此藝中爲人熟知之方法（如萃取，蒸發，碾製，層離，以及再結晶）加以分離及純化。

同理，舉例來說，將如結構 9 所示之 3 - (2 - 哌啶烷 - 1 基) 乙基) 吡咯烷或其鹽與 1 - 1 . 1 莫耳當量的如結構 1 0 所示偏好的酸衍生物（如其鹵化物，酐，或混合酐）接觸。該反應係於合適的溶劑（如四氫呋喃，二氯甲烷，丙酮，乙酸乙酯，甲苯，或二乙醚）中進行。反應乃在有鹼（如氮 - 甲基嗎啉，碳酸鈉，三乙胺，氮，氮 - 二異丙基乙胺，碳酸鉀或碳酸氫鈉）存在的情況下進行。反應一般在 - 7 8 °C 至周圍溫度的範圍內進行。一般而言，反應需 1 - 2 4 小時。產物可藉由此藝中爲人熟知之方法（如萃取，蒸發，碾製，層離，以及再結晶）加以分離及純化。

或者，舉例來說，將如結構 9 所示之 3 - (2 - (哌啶烷 - 1 基) 乙基) 吡咯烷或其鹽與 1 - 1 . 1 莫耳當量的如結構 1 0 酸衍生物（如其鹵化物，酐，或混合酐）於 Schotten-Baumann 條件下接觸。該反應係於合適的溶劑混合物（如甲苯 / 水，丙酮 / 水，四氫呋喃 / 水，或乙酸乙酯 / 水）中進行。反應乃於有鹼（如碳酸鉀，碳酸氫鉀，氫氧化鈉，碳酸鈉，氫氧化鈉，或氫氧化鉀）存在的情況下進行。反應一般在 - 2 0 °C 至 5 0 °C 的範圍內進行。一般而言，反應需 1 5 分鐘至 2 4 小時。產物可藉由此藝中爲人熟知之方法（如萃取，蒸發，碾製，層離；以及再結晶）加以分離及純化。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (28)

此外，如式 (1) 化合物所示之藥學上可接受的鹽可輕易地以如式 (1) 所示之化合物藉由此藝中為人熟知並知曉的方法技術製得。

反應計畫 B 係製造充作反應計畫 A · 1 中的啓始物使用的結構 2 之醇以及充作反應計畫 A · 2 中的啓始物使用如結構 18 所示之 3 - (2 - 羥乙基) 吡咯烷之概括性計畫。試劑及啓始物可輕易地以此藝中普通的方法之一製得。在反應計畫 B 中，所有的取代基乃如上文所述，除非另有指定。

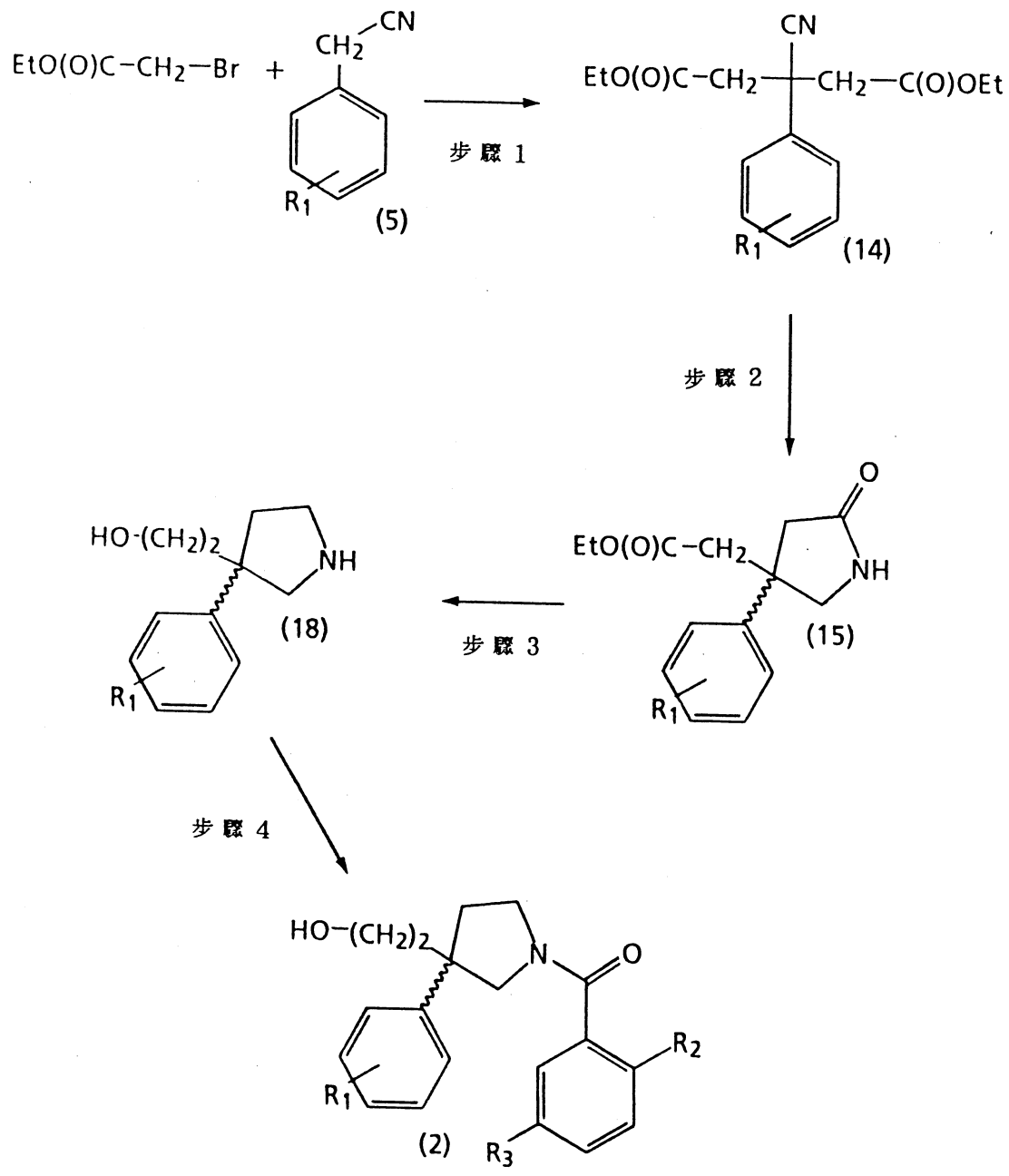
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (29)

反應計畫 B



(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明 (60)

在反應計畫 B 之步驟 1 中，如結構 5 所示偏好腓被溴醋酸乙酯雙烷基取代而得如結構 14 所示之腓雙酯化合物。如結構 5 所示偏好的腓，其中 R_1 為如式 (1) 所示之最終產物所欲求的。

舉例來說，將如結構 5 所示偏好腓與 2.0 - 3.0 莫耳當量的溴醋酸乙酯接觸。該反應在有大約 2.0 - 3.0 莫耳當量的合適的鹼（如雙三甲基甲矽烷鹽胺鈉或二異丙鹽胺鋰）存在的情況下進行。反應係合宜的溶劑（如四氫呋喃）中進行。反應一般在 -78°C 至 0°C 的範圍內進行。一般而言，反應需 1 - 72 小時。產物可藉由此藝中為人熟知之方法（如萃取，蒸發，碾製，層離，以及再結晶）加以分離及純化。

在反應計畫 B 之步驟 2 中，如結構 14 所示之腓雙酯化合物被還原並環化而得如結構 15 所示之 5 - 氧絡 - 3 - 醋酸酯吡咯烷。環化作用可在還原作用後自發，或在隔離胺中間物之後的分離階段中進行。

舉例來說，將如結構 14 所示之腓酯化合物與過量合適的還原劑（如氫硼化鈉在有二氯化鈷六水合物存在之下；氫在有合宜的觸媒（如 Raney 鎳或氧化鉑）存在之下；或甲硼烷錯合物（如甲硼烷二甲基硫甲硼烷錯合物））接觸。

當使用存在有二氯化鈷的氫硼化鈉時，反應係於合宜之溶劑（如甲醇或乙醇）中進行。該反應一般在 0°C 至 50°C 的範圍內進行。一般而言，反應需 1 - 72 小時。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

五、發明說明 (31)

通常環化作用於上述之條件下自發。產物可藉由此藝中爲人熟知之方法（如使用含水的酸來萃取，蒸發，碾製，層離，以及再結晶）加以分離及純化。

當使用 Raney 鎳時，反應係於含有氮的合適溶劑（如乙醇／氫氧化銨水溶液或甲醇／氫氧化銨水溶液）中進行。該反應一般在周圍溫度至 70 °C 的範圍內進行。反應係利用氮在 15 p s i 至 300 p s i 的壓力下，在爲了在減壓下進行反應而設計的裝置（如巴耳（P a r r）氫化裝置）內進行。一般而言，環化作用在上述的條件下自發。產物可藉由過濾及蒸發，小心地把觸媒移除加以分離。產物可利用萃取，蒸發，碾製，層離，以及再結晶加以分離及純化。

當使用氧化鈮時，反應係於合宜之溶劑（如乙醇，甲醇，三氯甲烷，乙醇／三氯甲烷混合物，或甲醇／三氯甲烷混合物）中進行。反應一般在周圍溫度至 50 °C 的範圍內進行。反應係利用氮在 15 p s i 至 120 p s i 的壓力下，在爲了在減壓下進行反應而設計的裝置（如巴耳（P a r r）氫化裝置）內進行。一般而言，胺中間物於上述的條件下獲得，並利用過濾及蒸發，將觸媒小心地移除加以分離。胺中間物藉由在合宜之溶劑如（乙醇，甲醇，甲苯，或氯苯）中加熱加以環化。反應一般在 50 °C 至溶劑之回流溫度的範圍內進行進行。一般而言，反應需 8 - 48 小時。產物可利用萃取，蒸發，碾製，層離，以及再結晶加以分離及純化。

五、發明說明 (32)

或者，舉例來說，將如結構 1 4 所示腓雙酯化合物與甲硼烷或甲硼烷錯合物（如甲硼烷二甲基硫錯合物）接觸。反應係於合宜之溶劑（如二乙醚或四氫呋喃）中進行。反應一般在 -20°C 至溶劑之回流溫度的範圍內進行。一般而言，反應需 1 - 72 小時。產物可藉由此藝中為人熟知之方法（如鈍化，萃取，蒸發，層離，及再結晶）加以分離及純化。

在反應計畫 B 之步驟 3 中，將如結構 1 5 所示之 5 - 氧絡 - 3 - 醋酸酯吡咯烷被還原而得如結構 1 8 所示之 3 - (2 - 羥乙基) 吡咯烷。

舉例來說，將如結構 1 5 所示之 5 - 氧絡 - 3 - 醋酸酯吡咯烷與過量合宜的還原劑（如氫化鋁鋰，氫化鋁，或甲硼烷二甲基硫錯合物）接觸。足量的還原劑被用來使酯官能基及醯胺官能基還原。該反應係於合宜之溶劑（如四氫呋喃或二乙醚）中進行。反應一般在 0°C 至溶劑之回流溫度的範圍內進行。一般而言，反應需 1 - 72 小時。產物可藉由此藝中為人熟知之方法（如甲硼烷或鉍錯合物之鈍化，萃取，蒸發，碾製，層離，以及再結晶）加以分離及純化。

在反應計畫 B 之步驟 4 中，如結構 1 8 所示之 3 - (2 - 羥乙基) 吡咯烷被合適的芳醯基鹵化物，芳基酐，或芳基混合酐所芳醯化而得如結構 2 所示之醇。合適的芳基酸，芳基酯，芳醯基鹵化物，芳醯基酐，或芳醯基混合酐， $X_1 - C(O) - Ph_1$ ，其中 Ph_1 為具有 R_2 及 R_3 如式 (1

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (33)

) 所示欲求的經取代之苯基，而 X_1 為羥基；經活化的酯（如氧—羥基琥珀醯亞胺酯或氧—羥基苯並三唑酯）；經活化的離去基（如氯，溴）；或可生成酐之 $-C(O)-Ph_1$ 基團；或混合酐。

舉例來說，將如結構 18 所示之 3-(2-羥乙基)吡咯烷與 1-1.1 莫耳當量的合適的芳醯基鹵化物，芳基酐，或芳基混合酐接觸。反應係於合宜之溶劑（如四氫呋喃，二氯甲烷，丙酮，乙酸乙酯，甲苯，或二乙醚）中進行。反應於鹼（如氮—甲基嗎啉，碳酸鈉，三乙胺，氮，氮—二異丙基乙胺，碳酸鉀或碳酸氫鉀）存在下進行。反應一般在 $-78^{\circ}C$ 至周圍溫度的範圍內進行。一般而言，反應需 1-24 小時。產物可藉由此藝中為人熟知之方法（如萃取，蒸發，碾製，層離，以及再結晶）加以分離及純化。

或者，舉例來說，將如結構 18 所示之 3-(2-羥乙基)吡咯烷與 1-1.1 莫耳當量合適的芳醯基鹵化物，芳基酐，或芳基混合酐於 Schotten-Baumann 條件下接觸。該反應係於合宜之溶劑混合物（如甲苯／水，丙酮／水，四氫呋喃／水，或乙酸乙酯／水）中進行。反應於鹼（如碳酸鉀，碳酸氫鉀，碳酸氫鈉，碳酸鈉，氫氧化鈉，或氫氧化鉀）的存在下進行。反應一般在 $-20^{\circ}C$ 處理至 $50^{\circ}C$ 的範圍內進行。一般而言，反應需 15 分鐘至 24 小時。產物可藉由此藝中為人熟知之方法（如萃取，蒸發，碾製，層離，以及再結晶）加以分離及純化。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

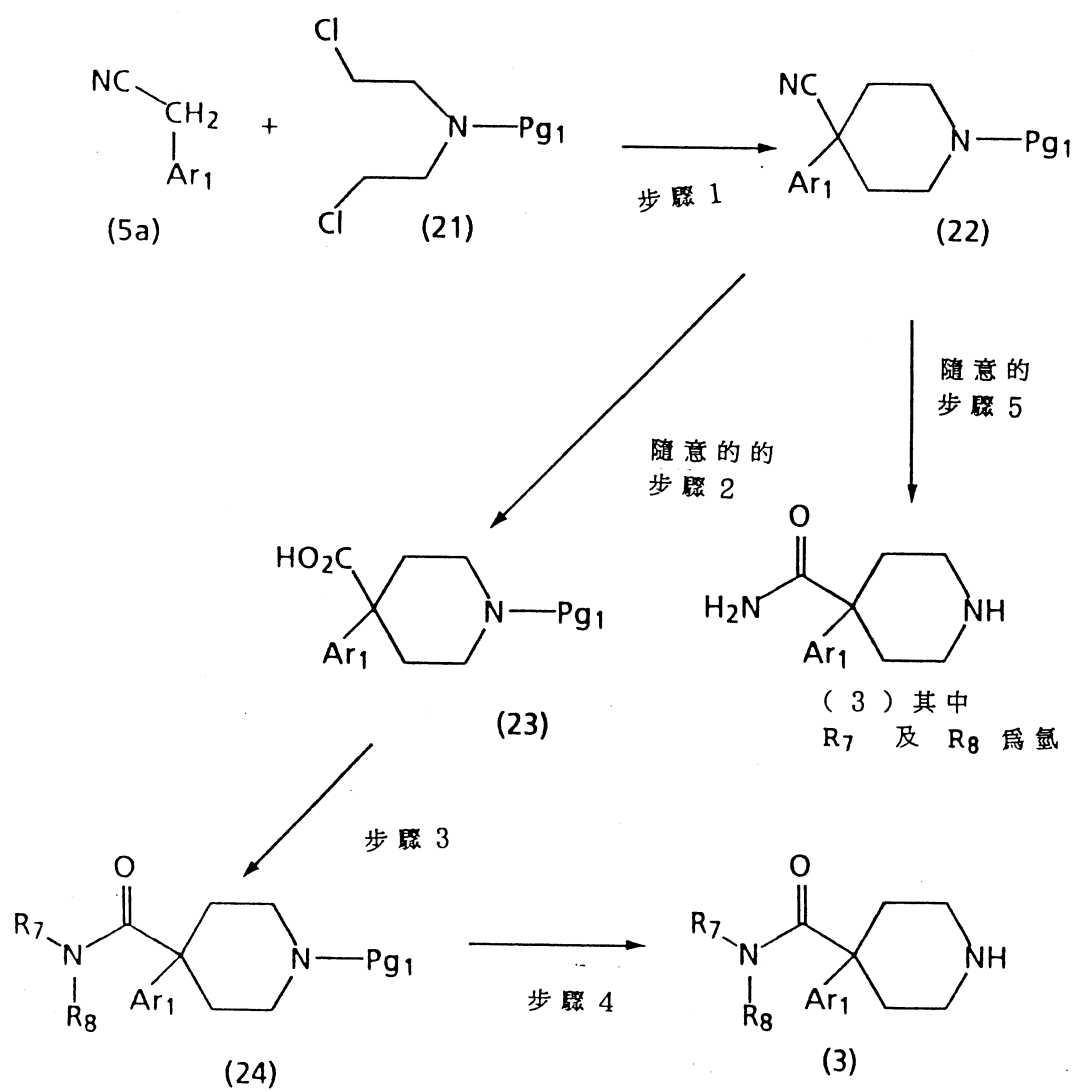
訂

紉

五、發明說明 (34)

反應計畫 C 陳述製造充作反應計畫 A · 1 及 A · 2 之
啓始物使用的如結構 3 所示之哌啶化合物的合成法。

反應計畫 C



(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明 (35)

於反應計畫 C 之步驟 1 中，如式 2 1 所示偏好的受保護的雙 2 - 氯乙基胺被如式 5 a 所示偏好的芳基乙腈所烷化而得如式 2 2 所示之受保護的 4 - 芳基 - 4 - 氰基哌啶。如式 2 1 所示偏好的受保護的雙 2 - 氯乙基胺，其中的保護基團 P g₁ 可以是 C₁ - C₄ 烷基，苄基，經取代的苄基，對甲苯磺醯，苯磺醯，或氮甲酸酯（如叔丁氧羰基或乙氧羰基）。如式 5 a 所示偏好的芳基乙腈，其中 A r₁ 乃如式 (1) 所示之最終產物所欲求的。此類型之烷基取代為此藝中為人熟知並知曉的，若干的實施例乃見於 T. Cammack 及 P. C. Reeves 所著之 J. Heterocyclicchem. 23, 73-75(1986) 以及 C. V. Bercz 及 R. D. Ice 所著之 J. Pharmaceutical Sci. 21, 1316-1317(1972)。

舉例來說，將如式 2 1 所示偏好的受保護的雙 2 - 氯乙基胺與式 5 a 偏好的芳基乙腈接觸。該反應於 2 - 4 莫耳當量的鹼（如氨基鈉，氫化鈉，六甲基二矽疊氮烷鈉，叔丁氧化鉀，以及二異丙基醯胺鋰）存在下進行。反應於合宜之溶劑（如二甲亞砢及四氫呋喃）中進行。反應可在 0 . 0 1 - 0 . 5 莫耳當量合宜的觸媒（如碘化鈉或碘化鉀）存在下進行。該反應一般在 0 °C 至 8 0 °C 的範圍內進行。一般而言，反應需 1 - 7 2 小時。產物可藉由此藝中為人熟知之方法（如萃取，蒸發，碾製，層離，及再結晶）加以分離及純化。

或者，舉例來說於相轉換條件下地如式 2 1 所示偏好的受保護的雙 2 - 氯乙基胺與如式 5 a 所示偏好的芳基乙

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

五、發明說明 (36)

腓接觸。該反應可以在水中，或可以在由有機相及含水相組成之溶劑系統中進行。該反應在氫氧化物鹼（如氫氧化鈉或氫氧化鉀）的存在下進行。該反應於合宜之觸媒存在下進行，該觸媒包括：季銨及磷鹽（如四丁基銨化溴，硫酸氫四丁基銨，十六烷基三丁基磷化溴，苄基三甲基銨化氯等）。劇烈攪拌，又反應在一般 0 °C 至 100 °C 之間進行。一般而言，反應需 1 - 24 小時。產物可藉由此藝中為人熟知之方法（如萃取，蒸發，碾製，層離，及再結晶）加以分離及純化。

在反應計畫 C 之隨意的步驟 2 中，如式 22 所示之 4-芳基-4-氰基哌啶被水解成為如式 23 所示之 4-芳基-哌啶-4-羧酸。腓水解成酸可以在此藝中為人熟知並知曉之酸性條件或鹼性條件下進行。水解條件的選擇及使用須符合保護基團是此藝中為人熟知並知曉的原則。需要在步驟 2 之前或之後將胺保護基團 P_{g1} 移除是精於此藝之人所知曉的。舉例來說，當 P_{g1} 為苄基時，該保護基團被移除以促進腓的水解，以及水解後的再引用。假如已移除的話，保護基團（如苄基或另外的保護基團）在水解之後的再引用而得如式 23 所示之 4-芳基-哌啶-4-羧酸。或者，反應計畫 C 之步驟 1 及 2 中所用的保護基團被移除，且利用另一個保護基團予以置換以促進化合物 24 之去保護作用（反應計畫 C 之步驟 4 中）。胺保護基團之移除及引用係此藝中為人熟知並知曉的，而於 T. Greene, Wiley-Interscience (1981) 之 Protecting Groups in

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

五、發明說明 (37)

Organic Synthesis 中有教示。

在反應計畫 C 之步驟 3 中，如式 2 3 所示之 4 - 芳基 - 哌啶 - 4 - 羧酸被合適的胺所醃胺化而得如式 2 4 所示之受保護的 4 - 芳基 - 4 - 羧醃胺基 - 哌啶。合適的胺係可以獲得 R₇ 及 R₈ 為如式 (1) 所示之最終產物所欲求者的一種胺。這類合適的胺包括：氨，哌啶，吡咯烷，4 - 甲基哌嗪，哌嗪，以及嗎啉。

醃胺化反應可透過如式 2 3 所示之酸進行或透過如式 2 3 所示之化合物之酸官能基先被轉化為活化中間物（如酐；經取代的磷酸（如二烷基磷酸，二苯基磷酸，鹵素基磷酸）之混合酐；脂族羧酸（如甲酸，乙酸，丙酸，丁酸，異丁酸，三甲基醋酸，2 - 乙基丁酸等）；經活化的酯（如酚酯，對硝基苯酚酯，氮 - 羥基琥珀醃亞胺酯，氮 - 羥基酞醃亞胺酯，1 - 羥基苯並三唑酯等）；經活化的醃胺（如咪唑，二甲基吡唑，三唑，或四唑）；或於偶合劑存在下而生成之中間物（如二環己基碳化二亞胺或 1 - （3 - 二甲氨基丙基） - 3 - 乙基碳化二亞胺）進行。活化中間物可被製得而直接使用，或是在未加入合適的羧基取代的環狀胺前被製得並分離。或者，活化中間物在未加入合適的羧基取代的環狀胺前被製得，分離及純化。活化中間物之使用及生成係此藝中為人熟知並知曉的。

舉例來說，如式 2 3 所示之酸化合物與莫耳微量過量合適的胺或其鹽以及 1 - 羥基苯並三唑水合物於莫耳微量過量的偶合劑（如二環己基碳化二亞胺或 1 - （3 - 二甲

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

五、發明說明 (38)

氨基丙基) - 3 - 乙基碳化二亞胺) 存在下接觸。該反應於合宜的鹼(如氮, 氮 - 二異丙基乙胺, 氮 - 甲基嗎啉, 或三乙胺, 而若有使用合適的胺的鹽類, 則需加入額外的莫耳當量合宜的鹼) 存在下進行。反應係於合宜之溶劑(如二氯甲烷, 三氯甲烷, 或二甲基甲醯胺) 中進行。產物可藉由此藝中為人熟知之方法(如萃取, 蒸發, 碾製, 層離, 及再結晶) 加以分離及純化。

或者, 舉例來說, 如式 2 3 所示之酸與 1 · 2 - 1 · 7 當量合宜的鹼(如氮 - 甲基嗎啉) 於合宜之溶劑(如四氫呋喃) 中接觸。如上述的, 若使用合適的胺的鹽類的話, 則需加入約額外莫耳當量合宜的鹼。冷卻反應混合物至 - 5 0 °C - 0 °C 之間, 而以 - 2 5 °C ~ - 2 0 °C 為宜, 在未加入 1 · 2 - 1 · 7 當量的氯甲酸異丁酯之前。攪拌反應物 3 0 分鐘至 3 小時以利混合酐之生成。在把溫度維持在 - 5 0 °C 至 0 °C 的時候, 加入合適的胺。俟完全加入胺之後加溫反應至室溫。一般而言, 反應需 2 - 4 8 小時。產物可藉由此藝中為人熟知之方法(如萃取, 蒸發, 層離, 及再結晶) 加以分離及純化。

在反應計畫 C 之步驟 4 中, 如式 2 4 所示之受保護的 4 - 芳基 - 4 - 羧醯胺基 - 哌啶被去保護而得如式 3 所示之哌啶。胺保護基團之移除係此藝中為人熟知及知曉的, 而於 T. Greene, Wiley-Interscience(1981)之 Protecting Groups in Organic Synthesis 中加以敘述。

在反應計畫 C 之隨意的步驟 5 中, 如式 2 2 所示 4 -

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (39)

芳基 - 4 - 氰基哌啶被水解並去保護而得如式 3 所示之哌啶 (其中 R₇ 及 R₈ 爲氫) 。在反應計畫 C 之隨意的步驟 5 中，以使用如式 2 2 所示之 4 - 芳基 - 4 - 氰基哌啶 (其中 P_{g1} 爲苄基) 爲宜。

舉例來說，將如式 2 2 所示偏好的 4 - 芳基 - 4 - 氰基哌啶與鹼性過氧化氫接觸而得 4 - 芳基 - 4 - 羧酸醯胺 - 哌啶氮 - 氧化物。

使用鹼性過氧化氫把腈水解成羧醯胺係此藝中爲人熟知並知曉的。Fieser 及 Fieser, John Wiley 及 Sons, Inc, (1967) 之 Reagents for Organic Synthesis。鹼金屬氫氧化物 (如氫氧化鈉或氫氧化鉀) 係用於本反應之合宜的鹼。反應係於合宜之溶劑 (如水，乙醇，甲醇，水 / 乙醇混合物，或水 / 甲醇混合物) 中進行。反應在 0 °C 至合宜的溶劑之回流溫度的範圍內進行。一般而言，反應需 4 小時至 4 天左右。產物可藉由此藝中爲人熟知之方法 (如萃取，蒸發，碾製，層離，及再結晶) 加以分離及純化。將 4 - 芳基 - 4 - 羧酸醯胺 - 哌啶氮 - 氧化物還原並去保護而得式 3 之哌啶 (其中 R₇ 及 R₈ 爲氫) 。吾人明瞭胺去保護作用及胺氧化物還原作用可以同時或連續的進行。胺氧化物還原作用亦爲，此藝中爲人熟知的。俟氮 - 氧化物被還原後，移除胺保護基團 P_{g1}。胺保護基團 (如苄基及經取代的苄基) 之移除爲此藝中爲人熟知並知曉的，而於 T. Greene, Wiley-Interscience(1981) 之 Protecting Groups in Organic Synthesis 中加以敘述。產物可藉由此藝中爲人熟知之方法

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

裝

五、發明說明(40)

(如過濾，萃取，蒸發，碾製，層離，及再結晶)加以分離及純化。

以下的實施例及配製例展示如式(1)所示之化合物的典型合成法。吾人需明瞭這些實施例僅用於例證，並且不想以任方式法限制本發明之範圍。

配製例 1

2-甲氧基-5-(1H-四唑-1基)苯醯氮

2-羥基-5-硝基苯甲酸(21.5 g, 117 mmol)，碳酸鉀(162.3 g, 1.174 mol)及甲基碘(136.8 g, 96.4 mmol)於丙酮(500 mL)溶液混合。回流加熱。俟18小時後，冷卻反應混合物至周圍溫度，加入甲基碘(136.8 g, 96.4 mmol)。再一次回流加熱。俟56小時後，冷卻反應混合物至周圍溫度，過濾，以丙酮沖洗，於真空下蒸發濾液而得殘渣。以乙醇將殘渣再結晶而得第二種殘渣。混合第二種殘渣與三氯甲烷(約100 mL)，過濾，於真空下蒸發濾液而得2-甲氧基-5-硝基苯甲酸甲酯。 $R_1 = 0.38$ (矽膠，乙酸乙酯/己烷1/1)。

混合2-甲氧基-5-硝基苯甲酸甲酯(13.3 g, 63 mmol)與甲醇。添加5%鈀/碳(0.66 g)。於50 psi的加壓儀器中氫化。俟17小時後，以寅式鹽墊過濾移除觸媒，於真空下蒸發濾液而得殘渣。混合殘渣的與二氯甲烷，以水萃取。以 Na_2SO_4 乾燥有機

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (41)

層，過濾，於真空下蒸發而得 2-甲氧基-5-氨基苯甲酸甲酯。 $R_1 = 0.18$ (矽膠，乙酸乙酯/甲醇 1/1)

。元素分析 $C_9H_{11}NO_3$

理論值：C，59.66；H，6.12；N，7.73。

實測值：C，59.44；H，6.04；N，7.62。

2-甲氧基-5-氨基苯甲酸甲酯 (3.94 g, 21.7 mmol) 與鄰甲酸三乙酯 (12.8 g, 86.7 mmol) 於冰醋酸 (20 mL) 中混合。俟 20 小時後於真空中濃縮反應混合物以移除乙醇。加入冰醋酸 (20 mL) 及疊氮化鈉 (5.64 g, 86.7 mmol)。加熱至 70℃。俟 1 小時後，加入冰醋酸 (10 mL)，繼續加熱至 70℃。再過 1 小時後，冷卻反應混合物至周圍溫度，以水稀釋 (500 mL)。藉由過濾收集固體，以水沖洗，乾燥而得 2-甲氧基-5-(1H-四唑-1基)苯甲酸甲酯。

2-甲氧基-5-(1H-四唑-1基)苯甲酸甲酯 (2.86 g, 12.2 mmol) 與 1 M 的氫氧化鈉水溶液 (13.43 mL, 13.43 mmol) 於甲醇/水 (100 mL, 體積比 5:1) 中混合。回流加熱。俟 4 小時後，於真空下濃縮以移除大部份的甲醇，加入水 (50 mL)，使用 1 M 的鹽酸將 pH 調整至 4 左右。於真空下蒸發得固體，以水將固漿化，過濾，乾燥而得 2-甲氧基-5-(1H-四唑-1基)苯甲酸。

或著，把 2-甲氧基-5-(1H-四唑-1基)苯

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (42)

甲酸甲酯 (13 . 3 g , 56 . 8 m m o l) 與甲醇 (150 m L) 混合。加入 1 M 的氫氧化鈉水溶液 (62 . 5 m L , 62 . 5 m m o l) 。回流加熱。俟 30 分鐘後，加入甲醇 (50 m L) 及水 (50 m L) ，繼續回流加熱。俟 1 小時後，於真空下濃以移除大部份溶劑。使用 1 M 的鹽酸將 p H 調整至 1 - 2 左右，獲得固體。該固體利用過濾收集，以水沖洗，乾燥而得 2 - 甲氧基 - 5 - (1 H - 四唑 - 1 基) 苯甲酸。

混合 2 - 甲氧基 - 5 - (1 H - 四唑 - 1 基) 苯甲酸甲酯 (1 . 2 g , 5 . 5 m m o l) 與二氯甲烷 (40 m L) 。依序滴狀加入草醯氯 (0 . 72 m L , 8 . 25 m m o l) ，二甲基甲醯胺 (3 滴) 。俟 4 小時後，於真空下蒸發，乾燥而得標題化合物。

配製例 2

鹽酸 4 - 苯基哌啶 - 4 - 羧酸嗎啉醯胺

混合鹽酸 4 - 氰基 - 4 - 苯基哌啶 (20 . 0 g , 89 . 8 m m o l) 與氫氧化鉀水溶液 (1 . 2 L , 3 M , 3 . 6 m o l) 回流加熱。俟 15 小時後，於冰浴冷卻反應混合物，使用 12 M 的鹽酸將 p H 調整至 2 左右，獲得固體。該固體以過濾收集，乾燥而得鹽酸 4 - 苯基哌啶 - 4 - 羧酸：R_f = 0 . 2 (矽膠，85 / 10 / 5，以三氯甲烷 / 甲醇 / 醋酸洗提) 。

元素分析 C₁₂H₁₆N₂O₂ · 2 HCl

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (43)

理論值：C，59.63；H，6.67；N，5.79。

實測值：C，58.19；H，6.52；N，5.72。

鹽酸 4-苯基哌啶-4-羧酸 (2.42 g, 10 mmol)，氮，氮-二異丙基乙胺 (1.91 mL, 11 mmol)，及重碳酸二叔丁酯 (2.4 g, 11 mmol) 於二甲基甲醯胺 (100 mL) 中混合。俟 30 小時後，以乙酸乙酯稀釋反應混合物，以 1 M 的鹽酸萃取。以 $MgSO_4$ 乾燥有機層，過濾，於真空下濃度，乾燥，獲得 1-叔丁氧羰基-4-苯基哌啶-4-羧酸：R_f = 0.48 (矽膠，以 6% 的甲醇之二氯甲烷溶液洗提，棕色帶有節滿三酮)。

元素分析 $C_{17}H_{24}NO_4$

理論值：C，66.86；H，7.59；N，4.59。

實測值：C，66.56；H，7.72；N，4.52。

混合 1-叔丁氧羰基-4-苯基哌啶-4-羧酸 (1.22 g, 4 mmol) 與四氫呋喃 (40 mL)。冷卻至 -10 °C。依序加入三乙胺 (0.61 mL, 4.4 mmol)，氯甲酸異丁酯 (0.57 mL, 4.4 mmol)。俟添加完全後，加溫至周圍溫度。俟 15 小時後，過濾反應混合物，以四氫呋喃沖洗固體，冷卻濾液至 -10 °C。添加嗎啉 (0.87 g, 10 mmol)。俟 0.5 小時後，加溫至周圍溫度。俟 15 小時後，過濾反應混合物，以乙酸乙酯稀釋濾液，以碳酸氫鈉飽和溶液萃取 3 次。以 $MgSO_4$ 乾燥有機層，過濾，於真空下濃縮

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

封

五、發明說明 (44)

而得 1 - 叔丁氧羰基 - 4 - 苯基哌啶 - 4 - 羧酸嗎啉鹽胺。

或者，1 - 叔丁氧羰基 - 4 - 苯基哌啶 - 4 - 羧酸 (1 . 2 2 g , 4 m m o l) , 氮，氮 - 二異丙基乙胺 (0 . 7 7 m L , 4 . 4 m m o l) , 鹽酸 1 - 乙基 - 3 - (3 - 二甲氨基丙基) 碳化二亞胺 (0 . 8 4 g , 4 . 4 m m o l) 與 1 - 羥基苯並三唑水合物 (0 . 5 9 g , 4 . 4 m m o l) 於二氯甲烷 (4 0 m L) 中混合。俟 1 2 小時後，添加嗎啉 (0 . 8 7 g , 1 0 m m o l) 。俟 1 5 小時之後，過濾反應混合物，以乙酸乙酯稀釋濾液，以飽和碳酸氫鈉水溶液萃取 3 次。以 $MgSO_4$ 乾燥有機層，過濾於真空下濃縮而得 1 - 叔丁氧羰基 - 4 - 苯基哌啶 - 4 - 羧酸嗎啉鹽胺。

把 1 - 叔丁氧羰基 - 4 - 苯基哌啶 - 4 - 羧酸嗎啉鹽胺 (3 m m o l) 與二氯甲烷 (2 0 m L) 混合。加入鹽酸之二噁烷 (1 0 m L , 4 M , 4 0 m m o l) 溶液。俟 1 8 小時後，於真空下蒸發而得標題化合物。

同樣以配製例 2 的方法製得的：

a) 使用哌啶之鹽酸 4 - 苯基哌啶 - 4 - 羧酸哌啶鹽胺；

b) 使用吡咯烷之鹽酸 4 - 苯基哌啶 - 4 - 羧酸吡咯烷鹽胺；

c) 使用哌嗪之鹽酸 4 - 苯基哌啶 - 4 - 羧酸哌嗪鹽胺；

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

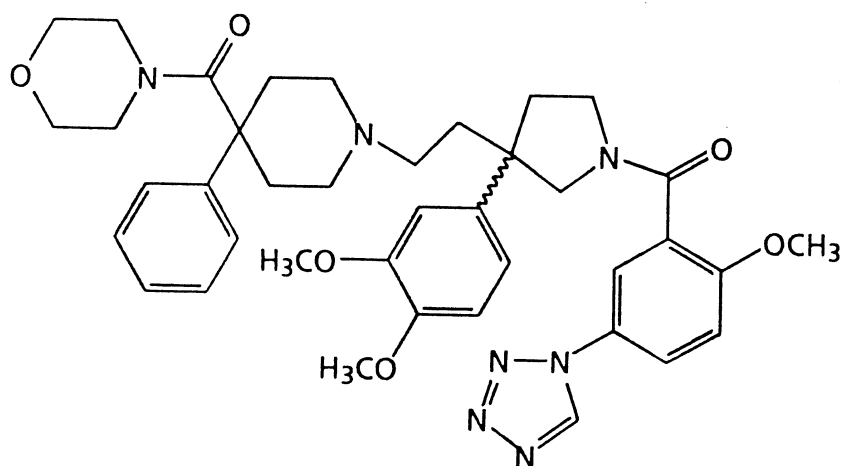
線

五、發明說明 (45)

d) 使用 4 - 甲基哌嗪之鹽酸 4 - 苯基哌啶 - 4 - 羧酸 4 - 甲基哌嗪醯胺。

實施例 1

1 - (2 - 甲氧基 - 5 - (1 h - 四唑 - 1 基) 苯甲醯)
- 3 - (2 - (4 - 苯基 - 4 - (嗎啉 - 4 - 基羧醯胺基)
) 哌啶烷 - 1 基) 乙基) - 3 - (3 , 4 - 二甲氧基苯基
) 吡咯烷



1 . 1 3 - 氰基 - 3 - (3 , 4 - 二甲氧基苯基) 戊二酸
二乙酯之合成

混合 3 , 4 - 二甲氧基苯基乙腈 (2 0 g , 1 1 3 m m o l) 與無水四氫呋喃 (1 0 0 m L) 。於乾冰 / 丙酮浴中冷卻。將雙三甲基甲矽烷基醯胺 (2 6 m L , 四氫呋喃溶液 1 M , 2 2 6 m m o l) 滴狀地加入。在完全加入之後，將反應混合物加溫至 1 0 ° C 並攪拌 1 5 分鐘。於乾冰 / 丙酮浴中冷卻，將溴醋酸乙酯 (3 7 . 7 g ,

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

終

五、發明說明 (46)

2.26 mmol) 滴狀地加入。在溴醋酸乙酯加完時，加溫反應混合物至周圍溫度。俟 18 小時後，將反應混合物分布於乙酸乙酯與水之中。以水及氯化銨飽和水溶液萃取有機層。分離出有機層，以 $MgSO_4$ 乾燥，過濾，再於真空下濃縮而得殘渣。令殘渣於矽膠上以 33% 的乙酸乙酯／己烷溶液洗提層離作用。於 82℃ 之真空下將殘留的溶劑移除而得標題化合物： $R_f = 0.37$ (矽膠，33% 的乙酸乙酯／己烷溶液)。

元素分析 $C_{18}H_{23}NO_6$

理論值：C，61.88；H，6.64；N，4.01。

實測值：C，61.79；H，6.62；N，3.91。

1.2 (3 - (3, 4 - 二甲氧基苯基) - 5 - 氧絡吡咯
烷 - 3 基) 醋酸乙酯之合成

混合 3 - 氰基 - 3 - (3, 4 - 二甲氧基苯基) 戊二酸二乙酯 (1.3 g, 3.24 mmol) 與二氯化鋇六水合物 (1.54 g, 6.48 mmol) 之甲醇 (50 mL) 溶液。以冰浴維持溫度在 20℃ 或 20℃ 以下的期間，將氫硼化鈉 (2.17 g, 57 mmol) 一部份一部份地加入。俟完全加入之後，將反應混合物置於周圍溫度下 18 小時。於真空下將反應混合物加以蒸發而得殘渣。將殘渣分布於二氯甲烷與 1 M 的鹽酸溶液之中。以二氯甲烷萃取含水層數次，將有機層混合，以 Na_2SO_4 乾燥，過，濾並於真空下濃縮而得殘渣。令殘渣於矽膠上以

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

裝

五、發明說明 (47)

20 / 1 的乙酸乙酯 / 甲醇溶液洗提行層離作用。於 82 °C 之真空下將殘留的溶劑移除而得標題化合物：R_f = 0.74 (矽膠，5 / 1 的乙酸乙酯 / 甲醇溶液)；溶點 116 - 118 °C。

元素分析 C₁₆H₂₁N₅O₅

理論值：C，62.53；H，6.89；N，4.56。

實測值：C，65.52；H，6.85；N，4.50。

1.33 - (3,4-二甲氧基苯基) - 3 - (2-羥乙基) 吡咯烷之合成

混合氫化鋁鋰 (0.99 g, 26.0 mmol) 與無水四氫呋喃 (20 mL)。將 (3 - (3,4-二甲氧基苯基) - 5-氧絡吡咯烷 - 3基) 醋酸乙酯 (2.0 g, 6.5 mmol) 之無水四氫呋喃 (40 mL) 溶液徐徐加入。俟完全加入後，施以回流加熱。俟 18 小時後，於冰浴中冷卻。將水 (1 mL) 一滴一滴地加入 (以不使反應混合物之溫度升高至 20 °C 以上為原則)，冷卻至 10 °C，將 15 % 的氫氧化鈉溶液 (1.0 mL) 加入。加入水 (3 mL)。俟 15 分鐘後，將反應混合物過濾，於真空下濃縮濾液而得標題化合物：R_f = 0.68 (矽膠，5 / 1 的乙酸乙酯 / 甲醇溶液)。

以下面的方法製備分析樣本：將 3 - (3,4-二甲氧基苯基) - 3 - (2-羥乙基) 吡咯烷 (0.51 g, 2.02 mmol) 與草酸 (0.18 g, 2.00

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(48)

mmol) 於四氫呋喃(70 mL)中相混合。俟18小時後，加以過濾，乾燥。以二乙醚(100 mL)萃取，加以過濾，並於81℃之真空下乾燥而得草酸鹽之標題化合物：熔點140-142℃。

元素分析 C₁₄H₂₁NO₃·C₂H₂O₄

理論值：C，56.30；H，6.79；N，4.10。

實測值：C，56.15；H，6.76；N，4.13。

1.4.1 1-(2-甲氧基-5-(1H-四唑-1基)苯甲醯)-3-(3,4-二甲氧基苯基)-3-(2-羥乙基)吡咯烷之合成

混合3-(3,4-二甲氧基苯基)-3-(2-羥乙基)吡咯烷(2.27 g, 9.03 mmol)與氮-甲基嗎啉(2.48 mL, 22.6 mmol)之無水二氯甲烷(100 mL)溶液。以鹽-冰浴將反應混合物冷卻至-5℃。將2-甲氧基-5-(1H-四唑-1基)苯甲醯氯(9.5 mL)之二氯甲烷(30 mL)溶液徐徐加入。加溫至周圍溫度。俟18小時後，以碳酸鉀飽和溶液萃取反應混合物。以Na₂SO₄乾燥有機層，過濾，並於真空下濃縮而得標題化合物。

1.4.2 1-(2-甲氧基-5-(1H-四唑-1基)苯甲醯)-3-(3,4-二甲氧基苯基)-3-(2-羥乙基)吡咯烷之合成

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明 49)

3 - (3 , 4 - 二甲氧基苯基) - 3 - (2 - 羥乙基) 吡咯烷 (5 . 3 4 g , 2 1 . 2 m m o l) 與碳酸鈉 (1 . 2 4 g , 1 1 . 7 m m o l) 於乙酸乙酯 / 水溶液 (4 / 1 , 1 2 0 m L) 中混合。以鹽 - 冰浴將反應混合物冷卻至 -5°C 。將 2 - 甲氧基 - 5 - (1 H - 四唑 - 1 基) 苯甲醯氯 (2 2 . 3 m m o l) 之乙酸乙酯 (6 0 m L) 溶液徐徐加入 (以不使反應混合物之溫度升高至 0°C 以上為原則)。將反應溫度維持在 0°C 左右。俟 1 8 小時後，將有機層分離。依序以 1 M 的鹽酸溶液，碳酸氫鈉飽和溶液，水及氯化鈉飽和溶液萃取有機層 2 次。以 Na_2SO_4 將有機層乾燥，過濾，並於真空下濃縮而得殘渣。將含水層混合，再以碳酸氫鈉飽和溶液中和。以二氯甲烷萃取中和了的含水層。以 Na_2SO_4 乾燥有機層過濾，並於真空下濃縮而得標題化合物。

1 . 5 1 - (2 - 甲氧基 - 5 - (1 H - 四唑 - 1 基) 苯甲醯) - 3 - (3 , 4 - 二甲氧基苯基) - 3 - (2 - 甲基磺醯氧乙基) 吡咯烷之合成

混合 1 - (2 - 甲氧基 - 5 - (1 H - 四唑 - 1 基) 苯甲醯) - 3 - (3 , 4 - 二甲氧基苯基) - 3 - (2 - 羥乙基) 吡咯烷 (0 . 4 3 g , 0 . 9 7 m m o l)，三乙胺 (3 . 3 m L , 2 . 4 m m o l) 與無水二氯甲烷 (3 0 m L)。以鹽 - 冰浴將反應混合物冷卻至 -5°C 。將甲基磺醯氯 (0 . 0 8 2 m L , 1 . 0 6 m m o l) 徐徐

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (60)

加入 (以不使反應混合物之溫度升高至 2 °C 以上為原則)
。加溫至周圍溫度。俟 1 8 小時後，添加冰塊將反應鈍化
。將有機層分離，依序以 1 M 的鹽酸溶液萃取 3 次，以碳酸
氫鈉和溶液萃取 2 次。以 Na_2SO_4 乾燥有機層，過濾
，再於真空下濃縮而得標題化合物。

1 · 6 1 - (2 - 甲氧基 - 5 - (1 H - 四唑 - 1 基) 苯
甲醯 - 3 - (2 - (4 - 苯基 - 4 - (嗎啉 - 4 基
羧醯胺基) 哌啶 - 1 基) 乙基) - 3 - (3 , 4 -
二甲氧基苯基) 吡咯烷

1 - (2 - 甲氧基 - 5 - (1 H - 四唑 - 1 基) 苯甲
醯) - 3 - (3 , 4 - 二甲氧基苯基) - 3 - (2 - 甲基
磺醯氧乙基) 吡咯烷 (1 · 6 4 m m o l) ，鹽酸 4 - 苯
基哌啶 - 4 - 羧酸嗎啉醯胺 (1 · 9 7 m m o l) ，碘化
鈉 (0 · 2 5 g ， 1 · 6 4 m m o l) 與氮，氮 - 二異丙
基乙胺 (0 · 8 4 g ， 6 · m m o l) 於乙腈 (1 2 m L
) 中混合。以回流加熱。俟 1 0 小時後，加以冷卻，以乙
酸乙酯稀釋反應混合物。依序以氯化銨飽和水溶液萃取 3
次，以碳酸氫鈉飽和水溶液萃取 2 次，以鹽水萃取 2 次。
以 Na_2SO_4 乾燥有機層，過濾，並於真空下蒸發而得標
題化合物。

配製例 3

鹽酸 4 - 苯基哌啶 - 4 - 羧酸醯胺

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

紉

五、發明說明 (51)

混合亞硫醯氯 (25 . 4 g , 130 mmol) 與三氯甲烷 (20 mL) 。花 1 小時左右加入氮，氮雙 2 - 羥乙基苄胺 (25 . 4 g , 130 mmol) 之三氯甲烷 (20 mL) 溶液。俟完全加入之後，施以回流加熱。俟 1 小時後，冷卻反應混合物至周圍溫度，再加入二乙醚以生成固體。以過濾收集該固體，以二乙醚沖洗，加以乾燥而得鹽酸氮，氮 - 雙 2 - 氯乙基苄胺。

混合苯基乙腈 (40 mmol) 與氫氧化鈉水溶液 (60 mL , 50 wt %) 。加入鹽酸氮，氮 - 雙 2 - 氯乙基苄胺 (11 . 28 g , 42 mmol) 與十六烷基三乙基磷溴 (1 . 02 g , 2 mmol) 。加熱至 100 °C ，劇烈攪拌。俟 1 小時後，冷卻反應混合物至周圍溫度。添加水，再以 6 M 的鹽酸溶液酸化已稀釋的反應混合物。以二乙醚萃取酸化的反應混合物。使用氫氧化鉀固體將含水層之 pH 調整至 12 左右，以乙酸乙酯萃取。分離出乙酸乙酯層，以 MgSO₄ 乾燥，過濾，再於真空下蒸發而得殘渣。將殘渣與鹽酸之甲醇溶液混合。於真空下蒸發而得鹽酸 1 - 苄基 - 4 - 苯基 - 4 - 氰基哌啶。

或著，鹽酸 4 - 苯基 - 4 - 氰基哌啶 (10 g , 44 . 9 mmol) ，苄基溴 (5 . 4 mL , 45 . 4 mmol) 與碳酸鉀 (25 . 2 g , 182 . 3 mmol) 於四氫呋喃 / 水溶液 (80 mL / 20 mL) 中混合。俟 18 小時後，將反應混合物分布於水與二氯甲烷之中。分離出有機層，再以水萃取，以 MgSO₄ 乾燥，過濾，於

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

結

五、發明說明 (62)

真空下蒸發而得殘渣。以己烷使殘渣再結晶而得固體狀之
1-苄基-4-苯基-4-氰基哌啶：熔點 73-74 °C。

1-苄基-4-苯基-4-氰基哌啶 (535 g, 1940 mmol) 氫氧化鈉水溶液 (85 mL, 50 wt %) 與乙醇 (5 L) 混合。加熱至 50 °C。移走加熱器，加入過氧化氫溶液 (856 mL, 30 wt %) (以不使反應混合物之溫度升高至 50 °C 以上為原則)。俟過氧化氫完全加入後，將反應混合物之溫度保持於 50 °C。俟 20 小時後，以水 (3 L) 稀釋反應混合物，於 35 °C 之真空下濃縮以移除乙醇。冷卻反應混合物至周圍溫度以得到固體。藉由過濾收集固體，以水沖洗，再以空氣乾燥而得 1-苄基-4-苯基哌啶-4-羧酸醯胺 氮-氧化物。

1-苄基-4-苯基哌啶-4-羧酸醯胺 氮-氧化物 (529 g, 1700 mmol)，10% 的鈀／碳 (25 g) 與醋酸 (5 L) 於壓熱器中混合。以氮氣沖洗壓熱器，再充填入 255 psi 的氫氣。根據維持功力在 100 psi 以上的需要再次以氫氣充填壓熱器的期間加以攪拌。當氫氣不再有消耗時，以氮氣沖洗該壓熱器，以過濾移除觸媒。於真空下蒸發該濾液而得殘渣。令殘渣於乙酸乙酯 (5 L) 中溶液，添加 12 M 的鹽酸 (150 mL) 加以酸化，並施以 15 分鐘的回流加熱。冷卻該混合物至 5 °C 而得固體。藉由過濾收集，以乙酸乙酯沖洗，

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

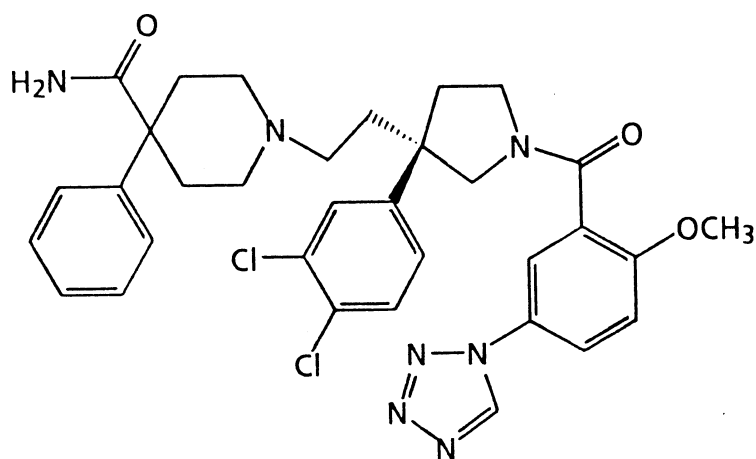
線

五、發明說明(53)

再以空氣乾燥而得標題化合物。

實施例 2

(R) - 1 - (2 - 甲氧基 - 5 - (1H - 四唑 - 1 基) 苯甲醯) - 3 - (2 - (4 - 苯基 - 4 - 羧醯胺基哌啶 - 1 基) 乙基) - 3 - (3, 4 - 二氯苯基) 吡咯烷



2 · 1 · 1 3 - 氰基 - 3 - (3, 4 - 二氯苯基) 戊二酸
二乙酯之合成

藉由實施例 1 · 1 之法使用 3, 4 - 二氯苯基乙腈 (30 · 0 g, 0 · 161 mol) 加以製得。以二乙醚行再結晶作用予以純化而得標題化合物：R_f = 0 · 28 (矽膠，20% 的乙酸乙酯 / 己烷)，熔點 68 - 69 °C。

元素分析 C₁₆H₁₇Cl₂N₄O₄

理論值：C, 53 · 65；H, 4 · 78；N, 3 · 91。

實測值：C, 53 · 69；H, 4 · 79；N, 3 · 93。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (64)

2 · 1 · 2 3 - 氰基 - 3 - (3 , 4 - 二氯苯基) 戊二酸
二乙酯之合成

冷卻雙三甲基甲矽烷基醯胺鈉 (4 8 0 l b , 四氫呋喃之溶液為 1 M) 溶液至 -10°C 左右, 再加以攪拌。加入 3 , 4 - 二氯苯基乙腈之甲基叔丁醚溶液 (3 4 · 5 w t % , 重 1 2 5 l b) (以不使反應混合物之溫度上昇至 10°C 以上為原則) 。將溴醋酸乙酯 (9 4 l b) 與甲基叔丁醚 (約 1 2 5 l b) 混合, 冷卻至 -18°C , 再花 6 0 - 9 0 分鐘加入上述所製得之溶液。俟反應完全 (以層析加以測定) 之後, 加入水 (1 8 g a l) 。加入 1 2 M 的鹽酸水溶液至 p H 達到 4 左右。假若 p H 掉到 3 以下, 則使用 2 0 % 的氫氧化鈉水溶液使 p H 昇高至 4 左右。分離諸層, 再以鹽水萃取有機層。於 40°C 左右的真空下蒸發而得殘渣。將殘渣與異丙醇 (約 4 5 l b) 混合, 並於 40°C 左右之真空下蒸發而得殘渣。加入異丙醇 (1 9 0 l b) , 加溫至 35°C 左右, 再冷卻至 -10°C 左右, 獲得固體。藉由過濾收集固體, 以冷的異丙醇沖洗, 再離心而得含有異丙醇之濕餅般的標題化合物。

2 · 2 · 1 (3 - (3 , 4 - 二氯苯基) - 5 - 氧絡吡咯
烷 - 3 基) 醋酸乙酯之合成

藉由實施例 1 , 2 之法使用 3 - 氰基 - 3 - (3 , 4 - 二氯苯基) 戊二酸二乙酯 (1 0 g , 2 8 m m o l) 而

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (5)

製得。於矽膠上依序以 3 % 的甲醇 / 二氯甲烷溶液， 6 % 的甲醇 / 二氯甲烷溶液洗提行層離作加以純化而標題化合物。

2 · 2 · 2 (3 - (3 , 4 - 二氯苯基) - 5 - 氧絡吡咯
烷 - 3 基) 醋酸乙酯之合成

3 - 氰基 - 3 - (3 , 4 - 二氯苯基) 戊二酸二乙酯 (32 g , 89 mmol) 與乙醇 (150 mL) 於巴耳瓶 (Parr bottle) 中混合。加入 Raney 鎳 (100 g) 與濃氨水溶液 (40 mL) 。於 50 psi 氫化 24 小時。以寅式鹽墊進行過濾，再以乙醇沖洗該固體。於真空下將濾液蒸發而得殘渣。令殘渣於矽膠上以 6 % 的甲醇 / 二氯甲烷溶液洗提行層離作用而得標題化合物：R_f = 0 · 34 (矽膠， 6 % 的甲醇 / 二氯甲烷溶液) ；熔點 87 - 90 °C 。元素分析 C₁₄H₁₅Cl₂NO₃

理論值：C， 53 · 18 ； H， 4 · 78 ； N， 4 · 43 。

實測值：C， 53 · 34 ； H， 4 · 71 ； N， 4 · 51 。

2 · 2 · 3 (3 - (3 , 4 - 二氯苯基) - 5 - 氧絡吡咯
烷 - 3 基) 醋酸乙酯之合成

混合 Raney 鎳 (24 lb) 與濃氨水 (19 lb) 。添加 3 - 氰基 - 3 - (3 , 4 - 二氯苯基) 戊二酸二乙酯 (15 lb) 與乙醇 (117 lb) 至加壓的反應器中。於 200 psi 及 35 °C 下進行氫化。俟 20 小時後，加

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

裝

五、發明說明 (66)

以冷卻，將反應器排氣，以氮氣洗淨，再加以過濾。以乙醇沖洗該固體。將濾液於真空下蒸發而得殘渣。將殘渣溶於乙酸乙酯中加入己烷加以研磨而得固體析出。收集固體而得標題化合物。

元素分析 $C_{14}H_{15}Cl_2NO_3$

理論值：C，53.18；H，4.78；N，4.43。

實測值：C，53.18；H，4.72；N，4.46。

2 · 2 · 4 (3 - (3 , 4 - 二氯苯基) - 5 - 氧絡吡咯
烷 - 3 基) 酯酸乙酯之合成

於加壓的反應器中混合 3 - 氯基 - 3 - (3 , 4 - 二氯苯基) 戊二酸二乙酯 (6 · 7 k g ，濕餅內含異丙醇，乾燥期間損失 3 % 左右) 與 3 C 乙醇 (5 2 k g) 。加入 Raney 鎳之水溶液 (1 7 · 5 k g ，活性催化劑約佔 1 1 k g) 與濃氨水 (8 · 7 k g) 。於 2 0 0 p s i 及 3 5 °C 下進行氫化。當反應完全時，加以冷卻，將反應器排氣，再以氮氣洗淨。以濾袋加以過濾，以乙醇加以沖洗，再以 0 · 2 μ m 的筒式濾器加以過濾，再以乙醇沖洗該固體。令濾液於真空下蒸發而得標題化合物。

2 · 2 · 5 (3 - (3 , 4 - 二氯苯基) - 5 - 氧絡吡咯
烷 - 3 基) 醋酸乙酯之合成

於 5 加崙的壓熱器中混合 Raney 鎳 (3 · 6 k g ，以

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (57)

水洗濯 2 次，再以乙醇洗濯 2 次），3 - 氰基 - 3 - (3 , 4 - 二氯苯基) 戊二酸二乙酯 (1 2 6 0 g , 3 . 5 1 m o l) , 乙醇 (9 L) , 與濃氨水 (1 . 6 L) 。於 5 5 p s i 下進行氫化。俟 2 0 小時後，將該容器排氣，以氮氣洗淨，再加以過濾。以乙醇 (約 1 L) 沖洗該固體。令濾液於真空下蒸發而得殘渣。殘渣與乙酸乙酯 (1 0 L) 混合，依序以水 (1 L) 萃取 2 次，以鹽水萃取 2 次。以 M g S O ₄ 乾燥有機層，過濾，再於真空下濃縮而得殘渣。以乙酸乙酯 (約 1 . 8 L) 及己烷 (約 7 . 2 L) 將殘渣再結晶而得固體。收集固體而得標題化合物：熔點 9 8 - 9 9 °C 。

2 . 3 . 1 (3 - (3 , 4 - 二氯苯基) - 3 - (2 - 羥乙基) 吡咯烷之合成

以冰 / 丙酮浴冷卻氫化鋁鋰 (4 5 0 m L , 四氫呋喃之溶液為 1 M , 4 5 0 m m o l) 至 - 1 0 °C 。將硫酸 (1 2 m L , 9 9 . 9 9 9 % , 2 2 5 . 3 m m o l) 之四氫呋喃 (3 5 m L) 溶液一滴滴地加入。(警告：在將硫酸加至四氫呋喃時要小心，同理在將硫酸 / 四氫呋喃溶液加至氫化鋁鋰溶液時須特別留意！) 俟添加完成之後，攪拌 1 小時。加溫至周溫，再攪拌 2 小時。將 (3 - (3 , 4 - 二氯苯基) - 5 - 氧絡吡咯烷 - 3 基) 醋酸乙酯 (2 3 . 2 g , 7 3 . 4 m m o l) 之四氫呋喃 (7 0 m L) 溶液一滴滴地加入。加熱至 4 5 - 5 0 °C 達 3 6 小時。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (68)

以冰浴冷卻。將四氫呋喃／水（1／1，70 mL）溶液一滴滴地加入。過濾，再以四氫呋喃及二氯甲烷沖洗濾餅，保留該濾液。將濾餅與四氫呋喃／水／15%的氫氧化鈉溶液（1 L／70 mL／20 mL）混合，再劇烈攪拌2小時。過濾，再將濾液與上文所得到之濾液混合。將混合了的濾液於真空下濃縮而得殘渣。以二氯甲烷溶解殘渣，再以MgSO₄乾燥，過濾，再於真空下濃縮而得殘渣。以二乙醚將殘渣再結晶而得標題化合物：R_f = 0.27（矽膠，9／1／0.2的二氯甲烷／甲醇／氫氧化銨）；熔點91－94℃。

元素分析 C₁₂H₁₅Cl₂NO

理論值：C，55.40；H，5.81；N，5.38。

實測值：C，55.64；H，5.88；N，5.20。

2.3.2 (S) - 3 - (3,4 - 二氯苯基) - 3 - (2 - 羥乙基) 吡咯烷 (R, R) - 二對茴香醯酒石酸鹽與 (R) - 3 - (3,4 - 二氯苯基) - 3 - (2 - 羥乙基) 吡咯烷 (R, R) - 二對茴香醯酒石酸鹽之離析

混合3 - (3,4 - 二氯苯基) - 3 - (2 - 羥乙基) 吡咯烷（1.0 g，38.5 mmol）與丁酮。加入（R, R）- 二對茴香醯酒石酸（1.6 g，38.0 mmol）之丁酮（80 mL）溶液。施以回流加熱。俟15分鐘後，冷卻至周溫，再進一步以鹽－冰浴冷卻。濾

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

終

五、發明說明 (69)

出生成的固體，以丁酮加以沖洗。以水／甲醇溶液將固體再結晶而得 ((S) - (1) - 3) - (3 , 4 - 二氯苯基) - 3 - (2 - 羥乙基) 吡咯烷 (R , R) - 二對茴香醯酒石酸鹽；熔點 201 - 204 °C (分解) 。

$[\alpha]_D^{20} = -18.9^\circ$ (C = 0.60 , 二甲亞碲)

。經單晶之 X 射線繞射分析確定為 (S) 組態。高效能液相層析分析經由萃取而獲得之游離胺之分析樣本 (利用 CHIRALPAK AD 25 cm × 0.46 cm 管柱，以戊烷／甲醇／三乙胺 (80 / 10 / 0.1) 洗提，流率為 1.0 mL / min) 顯出對掌異構物過剩率 96 % , (96 % ee) , (S) 異構物滯留時間 11.2 分鐘，(R) 異物滯留時間 14.5 分鐘。

2.3.3 (S) - 3 - (3 , 4 - 二氯苯基) - 3 - (2 - 羥乙基) 吡咯烷 (R , R) - 二對茴香醯酒石酸鹽與鹽酸 (R) - 3 - (3 , 4 - 二氯苯基) - 3 - (2 - 羥乙基) 吡咯烷之離析

混合 (R , R) - 二對茴香醯酒石酸 (0.8 g , 1.9 mmol) 與 1.2 M 的鹽酸 (0.16 mL , 1.9 mmol) 之水／甲醇 (10 mL) / (10 mL) 溶液。施以回流加熱。將 3 - (3 , 4 - 二氯苯基) - 3 - (2 - 羥乙基) 吡咯烷 (1.0 g , 38.5 mmol) 之甲醇 (10 mL) 溶液一滴滴地加入。俟 15 分鐘後，慢慢地冷卻至周溫。濾出生成的固體，再以水沖洗而得 (S

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

結

五、發明說明 (60)

) - 3 - (3 , 4 - 二氯苯基) - 3 - (2 - 羥乙基) 吡咯烷 (R , R) - 二對茴香醯酒石酸 : 熔點 2 - 1 - 2 0 4 °C (分解) 。以實施例 2 · 3 · 2 中所述之高效能液相層析分析顯示對掌異構物過剩率 9 7 % , (9 7 % e e) 。

2 · 3 · 4 (S) - 3 - (3 , 4 - 二氯苯基) - 3 - (2 - 羥乙基) 吡咯烷 (R , R) - 二對茴香醯酒石酸鹽之合成與解析

混合 (3 - (3 , 4 - 二氯苯基) - 5 - 氧絡吡咯烷 - 3 基) 醋酸乙酯 (4 0 ℓ b) 與四氫呋喃 (2 6 0 ℓ b) 。以氮氣沖洗容器。加入甲硼烷二甲基硫錯合物之溶液 (3 8 ℓ b , 四氫呋喃溶液 2 M) 。回流加熱。俟 6 0 小時後, 蒸餾至內部溫度昇至 7 0 °C 左右, 再以甲醇 (6 5 0 ℓ b) 徐徐將反應鈍化。加入水 (6 5 0 ℓ b) 。加入甲磺酸 (1 6 ℓ b) 。施以回流加熱, 移走餾出物以移除大部份殘留的四氫呋喃。混合甲醇 (約 1 8 g a ℓ) 與 (R , R) - 二對茴香醯酒石酸 (3 2 ℓ b) 。施以回流加熱, 再移至內含上述殘渣之容器中。加入種晶, 再慢慢冷卻至 1 0 °C 而得固體。收集固體, 與甲醇 (1 4 5 g a ℓ) 及水 (1 4 5 g a ℓ) 混合。施以回流加熱。俟 1 小時後, 慢慢冷卻至 1 0 °C 而得固體。收集該固體並乾燥而得標題化合物。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 61)

2 · 4 · 1 (S) - 1 - (2 - 甲氧基 - 5 - (1 H - 四
唑 - 1 基) 苯甲醯) - 3 - (3 , 4 - 二氯苯
基) - 3 - (2 - 羥乙基) 吡咯烷之合成

把 (S) - 3 - (3 , 4 - 二氯苯基) - 3 - (2 -
羥乙基) 吡咯烷 (R , R) - 二對茴香醯酒石酸鹽 (
0 · 1 4 g , 0 · 2 1 m m o l) , 乙酸乙酯 (1 5 m L
) , 乙腈 (6 m L) , 水 (6 m L) 與碳酸氫鈉 (
0 · 0 9 g , 1 · 0 3 m m o l) 混合。以鹽 - 冰浴冷卻
至 0 °C 。加入 2 - 甲氧基 - 5 - (1 H - 四唑 - 1 基) 苯
甲醯氯 (0 · 2 1 m m o l) 。俟 3 0 分鐘後, 加溫至周
溫。俟 3 0 分鐘後 (於周溫下) , 將反應混合物分布於乙
酸乙酯與鹽水之中。依序以 1 M 的鹽酸, 碳酸氫鈉飽和溶
液萃取有機層。以 M g S O ₄ 乾燥有機層, 過濾, 再於真空
下蒸發而得標題化合物。

2 · 4 · 2 (S) - 1 - (2 - 甲氧基 - 5 - (1 H - 四
唑 - 1 基) 苯甲醯) - 3 - (3 , 4 - 二氯苯
基) - 3 - (2 - 羥乙基) 吡咯烷之合成

把 (S) - 3 - (3 , 4 - 二氯苯基) - 3 - (2 -
羥乙基) 吡咯烷 (R , R) - 二對茴香醯酒石酸鹽 (
6 · 0 g , 8 · 8 4 m m o l) , 丙酮 (4 0 m L) , 水
(4 0 m L) , 氫氧化鈉 (· 0 3 3 5 g , 8 · 8 7
m m o l) , 與碳酸氫鈉 (3 · 7 3 g , 8 · 8 7
m m o l) 混合。加以冷卻至 0 °C 左右。約花 1 5 分鐘加

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (62)

入 2 - 甲氧基 - 5 - (1 H - 四唑 - 1 基) 苯甲醯氯 (9 . 7 m m o l) 之丙酮 (1 2 m L) 溶液。俟 3 小時後，將反應混合物分布於乙酸乙酯與鹽水之中。依序以 1 M 的氫氧化鈉溶液，飽和碳酸氫鈉溶液，1 M 的鹽酸，鹽水萃取有機層。以 $M g S O_4$ 乾燥有機層，過濾，再於真空下蒸發而得標題化合物。

2 . 4 . 3 (S) - 1 - (2 - 甲氧基 - 5 - (1 H - 四唑 - 1 基) 苯甲醯) - (3 - (3 , 4 - 二氯
苯基) - 3 - (2 - 羥乙基) 吡咯烷之合成

(S) - 3 - (3 , 4 - 二氯苯基) - 3 - (2 - 羥乙基) 吡咯烷 (R , R) - 二對茴香醯酒石酸鹽 (1 . 2 0 g , 1 . 7 7 m m o l) 與碳酸氫鈉 (0 . 7 5 g , 8 . 9 m m o l) 於丙酮 / 水 (5 m L / 5 m L) 中混合。以冰浴冷卻。加入 2 - 甲氧基 - 5 - (1 H - 四唑 - 1 基) 苯甲醯氯 (0 . 3 7 g , 1 . 6 m m o l) 之丙酮 (2 0 m L) 溶液。俟 3 0 分鐘後，加溫至周溫。俟 5 小時後，過濾反應混合物，以乙酸乙酯萃取濾液。依序以碳酸氫鈉飽和溶液，鹽水萃取有機層。以 $M g S O_4$ 乾燥有機層，過濾，再於真空下蒸發而得殘渣。令殘渣於矽膠上依序以乙酸乙酯，3 % 的甲醇 / 二氯甲烷溶液，6 % 的甲醇 / 二氯甲烷溶液洗提行層離作用而得標題化合物：R₁ = 0 . 3 8 (矽膠，6 % 的甲醇 / 二氯甲烷溶液)。

五、發明說明 (63)

2 · 5 · 1 (S) - 1 - (2 - 甲 氧 基 - 5 - (1 H - 四
唑 - 1 基) 苯 甲 醯) - 3 - (3 , 4 - 二 氯 苯
基) - 3 - (2 - 甲 基 磺 醯 氧 乙 基) 吡 咯 烷 之
合 成

藉由實施例 1 · 5 之法使用 (S) - 1 - (2 - 甲 氧
基) - 5 - (1 H - 四 唑 - 1 基) 苯 甲 醯) - 3 - (3 ,
4 - 二 氯 苯 基) - 3 - (2 - 羥 乙 基) 吡 咯 烷 及 甲 磺 醯 氯
而得標題化合物。

2 · 5 · 2 (S) - 1 - (2 - 甲 氧 基 - 5 - (1 H - 四
唑 - 1 基) 苯 甲 醯) - 3 - (3 , 4 - 二 氯 苯
基) - 3 - (2 - 甲 磺 醯 氧 乙 基) 吡 咯 烷 之 合
成

(S) - 1 - (2 - 甲 氧 基 - 5 - (1 H - 四 唑 - 1
基) 苯 甲 醯) - 3 - (3 , 4 - 二 氯 苯 基) - 3 - (2 -
羥 乙 基) 吡 咯 烷 (6 0 0 m g , 1 · 3 m m o l) 與 氮 ,
氮 - 二 異 丙 基 乙 胺 (0 · 5 m L , 2 · 8 7 m m o l) 於
二 氯 甲 烷 (1 3 m L) 中 混 合 。 以 冰 浴 冷 卻 。 將 甲 磺 醯 氯
(0 · 1 2 m L , 1 · 5 5 m m o l) 滴 狀 地 加 入 。 俟
1 5 分 鐘 後 , 加 入 甲 磺 醯 氯 (0 · 0 3 m L , 0 · 3 9
m m o l) 。 俟 3 0 分 鐘 後 , 以 5 % 的 碳 酸 氫 鈉 溶 液 與 水
萃 取 。 以 M g S O ₄ 乾 燥 有 機 層 , 過 濾 , 再 於 真 空 下 濃 縮 而
得 標 題 化 合 物 : R_f = 0 · 1 5 (矽 膠 , 乙 酸 乙 酯) 。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (64)

2 · 5 · 3 (S) - 1 - (2 - 甲氧基 - 5 - (1 H - 四
唑 - 1 基) 苯甲醯) - 3 - (3 , 4 - 二氯苯
基) - 3 - (2 - 甲磺醯氧乙基) 吡咯烷之合
成

(S) - 1 - (2 - 甲氧基 - 5 - (1 H - 四唑 - 1
基) 苯甲醯) - 3 - (3 , 4 - 二氯苯基) - 3 - (2 -
羥乙基) 吡咯烷 (2 0 0 m g , 0 . 4 4 m m o l) 與氮
- 甲基嗎啉 (0 . 9 7 m m o l) 於甲苯 (1 0 m L) 中
混合。將甲磺醯氯 (0 . 0 6 6 g , 0 . 5 7 m m o l)
滴狀加入。俟 1 2 小時後，以甲苯 (2 0 m L) 稀釋，依
序以 1 M 的鹽酸，5 % 的碳酸氫鈉溶液萃取。以 M g S O ₄
乾燥有機層，過濾，於真空下濃縮而得標題化合物。

2 · 6 1 - (2 - 甲氧基 - 5 - (1 H - 四唑 - 1 基) 苯
甲醯) - 3 - (2 - (4 - 苯基 - 4 - 羧醯胺基哌
啶烷 - 1 基) 乙基) - 3 - (3 , 4 - 二氯苯基)
哌啶烷之合成

藉由實施例 1 · 6 之法使用 1 - (2 - 甲氧基 - 5 -
(1 H - 四唑 - 1 基) 苯甲醯) - 3 - (3 , 4 - 二氯苯
基) - 3 - (2 - 甲磺醯氧乙基) 吡咯烷及鹽酸 4 - 苯基
哌啶 - 4 - 羧酸醯胺製得標題化合物。

實施例 3

1 - (2 - 甲氧基 - 5 - (1 H - 四唑 - 1 基) 苯甲醯)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

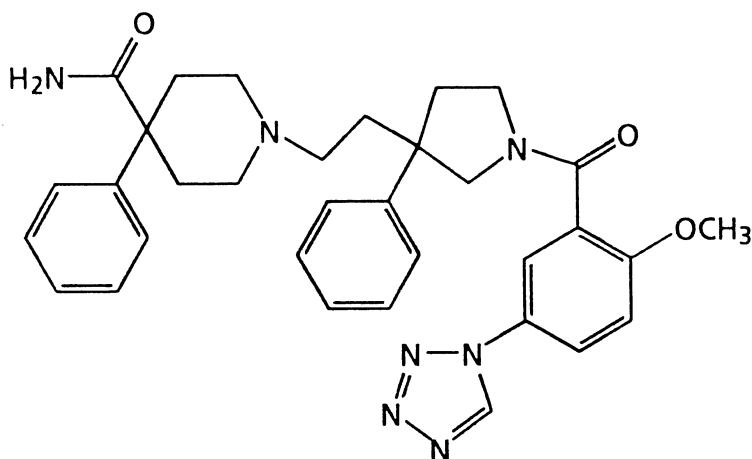
裝

訂

結

五、發明說明 (65)

— 3 — (2 — (4 — 苯基 — 4 — 羧醯胺基哌啶烷 — 1 基)
乙基) — 3 — 苯基吡咯烷



3 · 1 · 1 3 — 氰基 — 3 — 苯基戊二酸二乙酯之合成

藉由實施例 1 · 1 之法使用苯乙腈 (5 · 8 5 g ,
 5 0 · 0 m m o l) 而製得。於矽膠上以 2 0 % 的乙酸乙
 酯之己烷溶液洗提行層離加以純化而得標題化合物：R_f =
 0 · 2 3 (矽膠，2 0 % 的乙酸乙酯之己烷溶液) 。

3 · 1 · 2 3 — 氰基 — 3 — 苯基戊二酸二乙酯之合成

混合苯乙腈 (5 · 8 5 g , 5 0 · 0 m m o l) 與四
 氫呋喃 (1 4 0 m L) 。冷卻至 5 °C 左右。將雙三甲基甲
 矽烷基醯胺溶液 (8 0 0 m L , 四氫呋喃溶液 1 M ,
 8 0 0 m m o l) 滴狀加入。當完全加入時，加溫反應混
 合物至周溫，並攪拌 1 小時。經由導管將上述之溶液移至
 經冷卻 (- 8 °C) 的溴醋酸乙酯 (8 4 · 5 m L , 7 6 2

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (66)

m m o l) 之四氫呋喃 (5 0 0 m L) 溶液中以不使反應混合物之溫度升高至 2 0 ° C 以上之原則) 。於周溫下攪拌。俟 1 8 小時後，以二乙醚 (1 . 5 L) 稀釋，依序以飽和氯化銨水溶液，水，飽和氯化鈉水溶液萃取。以 M g S O ₄ 乾燥有機層，過濾，於真空下濃縮而得殘渣。藉由球管式蒸餾把殘渣蒸餾而得標題化合物：沸點 1 4 0 - 1 5 0 ° C ，於 0 . 2 m m H g 下。

3 . 1 . 3 3 - 氰基 - 3 - 苯基戊二酸二乙酯之合成

混合苯乙腈 (1 7 5 . 5 g , 1 . 5 m o l) 與四氫呋喃 (1 . 9 5 L) 。冷卻至 0 ° C 左右。約花 1 5 分鐘滴狀加入雙三甲基甲矽烷基醯胺鈉溶液 (3 . 2 L , 四氫呋喃溶液 1 M , 3 . 2 m o l) 。當完全加入後，加溫反應混合物至周溫，攪拌 1 小時。花約 4 5 分鐘將上述之溶液移至經冷卻 (約 - 2 0 ° C) 的溴醋酸乙酯 (5 1 0 g , 3 . 0 5 m o l) 之四氫呋喃 (1 . 9 5 L) 溶液中。加溫至周溫，加以攪拌。俟 1 8 小時後，以二乙醚 (3 L) 與水 (1 . 5 L) 稀釋。依序以飽和氯化銨水溶液 (2 . 2 5 L) ，鹽水萃取 2 次。以 M g S O ₄ 乾燥有機層，過濾，於真空下濃縮而得殘渣。藉由球管式蒸餾將殘渣蒸餾而得標題化合物：沸點 1 8 0 - 1 9 0 ° C ，於 3 0 m m H g 下。

元素分析 C ₁₆ H ₁₉ N O ₄

理論值：C , 6 6 . 4 3 ; H , 6 . 6 2 ; N , 4 . 8 4 。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (67)

實測值：C，66.34；H，6.57；N，4.82。

3.2.1 (3-苯基-5-氧絡吡咯烷-3基)醋酸乙酯之合成

藉由實施例2.2.2之法使用3-氰基-3-苯基戊二酸二乙酯製得標題化合物：R_t = 0.60 (矽膠，6%的甲醇/二氯甲烷溶液)。

3.2.2 (3-苯基-5-氧絡吡咯烷-3基)醋酸乙酯之合成

3-氰基-3-苯基戊二酸二乙酯 (93 g, 321 mmol) 與乙醇 (400 mL) 於2加崙加壓反應器中混合。加入 Raney 鎳 (280 g)。加熱至 50 °C，充填以 200 psi 的氫。俟 15 分鐘後，將反應器排氣，加入濃氨水 (120 mL)。反應器充填以 200 psi 的氫。俟 7 小時後，將反應器排氣，靜置 18 小時。以寅式鹽墊過濾，以乙醇沖洗該固體。於真空下將濾液蒸發而得殘渣。混合殘渣與五分之一的二乙醚/己烷溶液 (500 mL)，冷卻至 -20 °C。俟 18 小時後，傾析並加入五分之一的二乙醚/己烷溶液 (500 mL)，冷卻至 -20 °C 而得固體。藉由過濾收集該固體，再以五分之一的二乙醚/己烷溶液 (500 mL) 研磨。過濾，以二乙醚 (300 mL) 溶解，加入己烷 (700 mL) 而得固體。藉由過濾收集固體，加以乾燥而得標題化合物。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (68)

元素分析 $C_{14}H_{17}NO_3$

理論值: C, 68.00; H, 6.93; N, 5.66。

實測值: C, 67.63; H, 6.99; N, 5.81。

3.2.3 (3-苯基-5-氧絡吡咯烷-3基)醋酸乙酯之合成

3-氰基-3-苯基戊二酸二乙酯 (396.6 g, 1.37 mol) 與乙醇 (4 L), 及濃氨水 (530 mL) 於 2 加崙的壓熱器中混合。加入 Raney 鎳 (410 g)。加熱至 24 °C, 充填以 205 psi 的氫。俟 26 小時後, 將反應器排氣, 以氮氣洗淨。以寅式鹽墊過濾反應混合物, 以乙醇 (1.5 L) 沖洗固體。於真空下將濾液蒸發而得標題化合物。

3.2.4 (3-苯基-5-氧絡吡咯烷-3基)醋酸乙酯之合成

3-氰基-3-苯基戊二酸二乙酯 (243 g, 0.84 mol), 乙醇 (2.5 L), 濃氨水 (325 mL), 與 Raney 鎳 (250 g, 以水預洗濯 3 次) 於 2 加崙的壓熱器中混合。充填以 200 psi 的氫氣。加熱至 50 °C。俟 24 小時後, 將反應器排氣, 以氮氣洗淨。以寅式鹽墊過濾反應混合物, 以乙醇 (1 L) 沖洗該固體。於真空下將濾液蒸發而得標題化合物。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (69)

3 · 3 · 1 3 - 苯基 - 3 - (2 - 羥乙基) 吡咯烷之合成

藉由實施例 1 · 3 之法使用 (3 - 苯基 - 5 - 氧絡吡咯烷 - 3 基) 醋酸乙酯 (8 · 7 g , 3 5 m m o l) 而製得 , 以二氯甲烷 / 二乙醚溶液再結晶而得標題化合物 : 熔點 1 1 5 · 0 - 1 1 7 · 0 ° C ; $R_f = 0 · 0 3$ (矽膠 , 6 % 的甲醇 / 二氯甲烷溶液) 。

元素分析 $C_{12}H_{17}NO$

理論值 : C , 7 5 · 3 6 ; H , 8 · 9 6 ; N , 7 · 3 2 。

實測值 : C , 7 5 · 7 8 ; H , 8 · 9 6 ; N , 7 · 4 5 。

3 · 3 · 2 3 - 苯基 - 3 - (2 - 羥乙基) 吡咯烷之合成

混合 (3 - 苯基 - 5 - 氧絡吡咯烷 - 3 基) 醋酸乙酯 (3 0 1 g , 1 · 2 5 m o l) 與四氫呋喃 (3 · 5 L) 。冷卻至 5 ° C 左右。花約 4 5 分鐘將氫化鋁鋰之四氫呋喃 (3 · 9 L , 1 M , 3 · 9 m o l) 溶液一部份一部份地徐徐加入。俟完全加入後 , 加熱至 6 0 ° C 。俟 1 8 小時後 , 以冰浴冷卻。將水 / 四氫呋喃溶液 1 / 1 (1 · 9 5 L) 滴狀地加入 (以不使反應混合物之溫度升高至 2 0 ° C 以上為原則) 。以四氫呋喃 (2 · 2 5 L) 稀釋反應混合物 , 加以攪拌。俟 1 · 5 小時後 , 過濾反應混合物。使該固體於二乙醚 (3 L) 中懸浮 , 加以過濾。將濾液混合 , 於真空下濃縮而得殘渣。將該殘渣與二氯甲烷 (4 L) 混合 , 以水 (1 L) 萃取 3 次。以 $MgSO_4$ 乾燥有機層 , 過濾 , 於真空下濃縮而得固體。以二乙醚 (0 · 3 L) 來研磨

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (70)

固體，藉過濾加以收集，以二乙醚沖洗，乾燥而得標題化合物： $R_f = 0.12$ （矽膠，二氯甲烷／甲醇／濃氨水，9／1／0／1）。

3 · 3 · 3 3 - 苯基 - 3 - (2 - 羥乙基) 吡咯烷之合成

混合 (3 - 苯基 - 5 - 氧絡吡咯烷 - 3 基) 醋酸乙酯 (171 g, 0.69 mmol) 與四氫呋喃 (2 L)。冷卻至 5 °C。花 15 分鐘徐徐加入氫化鋁鋰之四氫呋喃 (2.24 L, 1 M, 2.24 mmol) 溶液。俟完全加入後，加熱至 60 °C 左右。俟 18 小時，以冰浴冷卻。藉由加入飽和酒石酸鉀鈉水溶液 (208 mL) 而徐徐將其鈍化。俟完全鈍化後，加入硫酸鈉 (100 g) 及寅式鹽 (150 g)，攪拌之。俟 3 小時後，以四氫呋喃 (2 L) 稀釋反應混合物，過濾。令固體於二乙醚 (2 L) 中懸浮，過濾。將濾液混合，於真空下濃縮而得標題化合物：熔點 106 - 110 °C。 $R_f = 0.12$ （矽膠，二氯甲烷／甲醇／濃氨水，9／1／0.1）。

3 · 3 · 4 (-) - 3 - 苯基 - 3 - (2 - 羥乙基) 吡咯烷 (R, R) - 二對茴香醯酒石酸鹽之離析

混合 (R, R) - 二對茴香醯酒石酸 (1.10 g, 2.62 mmol) 與水／甲醇 (13.6 mL / 13.6 mL)。加入 12 M 的鹽酸 (0.217 mL, 2.63 mmol)。加入 3 - 苯基 - 3 - (2 - 羥乙基

五、發明說明(71)

) 吡咯烷 (1 . 0 g , 5 . 2 3 m m o l) 之甲醇 (1 3 . 6 m L) 熱溶液。施以回流加熱。俟 3 0 分鐘後，慢慢地冷卻至周溫而得到固體。藉由過濾收集固體，以甲醇／水溶液將該固體再結晶 2 次，以甲醇／2 - 丁酮再結晶 1 次，以乙醇再結晶 1 次而得 (1) - 3 - 苯基 - 3 - (2 - 羥乙基) 吡咯烷 (R , R) - 二對茴香醯酒石酸。俟利用碳酸鈉與 3 , 4 , 5 - 三甲氧基苯甲醯氯之丙酮／水溶液將分析樣本轉化為 3 , 4 , 5 - 三甲氧基苯醯胺之後，使用高效能液相層析 (使用 CHIRALPAK AD (1 0 μ m $\times$ 4 . 6 $\times$ 2 5 0 c m) 管柱，以戊烷／乙醇／甲醇／三乙胺 (8 0 / 1 5 / 5 / 0 . 1 , 流率 1 5 m L / 分加以洗提) 分析得知對掌異構物過剩率 9 8 % , (9 8 % e e) , 由 (R , R) - 二對茴香醯酒石酸鹽之 (-) 型異構物製得之 3 , 4 , 5 - 三甲氧基苯醯胺的滯留時間為 2 2 . 3 0 分鐘。

3 . 3 . 5 (+) - 3 - 苯基 - 3 - (2 - 羥乙基) 吡咯烷 (R , R) - 二對茴香醯酒石酸鹽與 (1) - 3 - 苯基 - 3 - (2 - 羥乙基) 吡咯烷 (R , R) - 二對茴香醯酒石酸鹽之離析

3 - 苯基 - 3 - (2 - 羥乙基) 吡咯烷 (5 . 0 g , 2 0 . 2 m m o l) 之乙醇 (1 0 0 m L) 熱溶液至含有少量丙酮的乙醇 (2 0 0 m L) 溶液之 (R , R) - 二對茴香醯酒石酸鹽 (1 6 . 4 6 g , 2 0 . 2 m m o l) 回

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (2)

流溶液中。俟完全加入後，慢慢地冷卻至周溫而得固體。藉由過濾收集固體，令該固體以乙醇再結晶3次而得（-）-3-苯基-3-（2-羥乙基）吡咯烷（R，R）-二對茴香鹽酒石酸鹽；熔點176.0-179.0℃。

元素分析 $C_{12}H_{17}NO \cdot C_{20}H_{18}O_{10}$

理論值：C，63.05；H，5.79；N，2.30。

實測值：C，62.72；H，5.80；N，2.33。

俟將樣本轉化為3，4，5-三甲氧基苯醯胺之後，藉由實施例3，3，4之法以高效能液相層析法分析而知對掌異構物過剩率99.9%，（99.9% ee），由（R，R）-二對茴香鹽酒石酸鹽之（-）型異構物製得之3，4，5-三甲氧基苯醯胺之滯留時間22.30分鐘。

於靜置期間，來自上文之母液析出了固體。藉由過濾收集該固體，以乙醇再結晶2次而得（+）-3-苯基-3-（2-羥乙基）吡咯烷（R，R）-二對茴香鹽酒石酸鹽；熔點175.0-176.0℃。

元素分析

$C_{12}H_{17}NO \cdot C_{20}H_{18}O_{10} \cdot 0.8 C_3H_6O$

理論值：C，62.98；H，6.11；N，2.13。

實測值：C，62.86；H，5.94；N，2.33。

俟將樣本轉化為3，4，5-三甲氧基苯醯胺之後，藉由實施例3，3，4之方法以高效能液相層析法分析而知對掌異構物過剩率99.9%，（99.9% ee），由（R，R）-二對茴香鹽酒石酸鹽之（+）型異構物製得之

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

線

五、發明說明 (73)

3 , 4 , 5 - 三甲氧基苯醯胺滯留時間為 1 0 . 2 6 分鐘。

3 . 3 . 6 (+) - 3 - 苯基 - 3 - (2 - 羥乙基) 吡咯
烷 (R , R) - 二對茴香醯酒石酸鹽與 (-)
- 3 - 苯基 - 3 - (2 - 羥乙基) 吡咯烷 (R
, R) - 二對茴香醯酒石酸鹽之離析

混合 3 - 苯基 - 3 - (2 - 羥乙基) 吡咯烷 (9 9 . 2 g , 6 5 9 m m o l) 與乙醇 (2 . 5 L) 。 施以回流加熱。加入 (R , R) - 二對茴香醯酒石酸 (2 1 2 g , 5 0 7 m m o l) 之乙醇 (5 . 0 7 L) 回流溶液。俟完全加入後，攪拌並慢慢冷卻至周溫。於回流下將油於乙醇 (5 9 5 m L) 中溶解，加入 (R , R) - 二對茴香醯酒石酸 (4 9 . 2 g) 之乙醇 (1 . 1 L) 回流溶液。攪拌並冷卻至周溫。藉由過濾收集固體，以乙醇 (3 . 2 L) 再結晶而得第二種固體。藉由過濾收集第二種固體，以乙醇 (2 . 6 L) 再結晶，以 (-) - 3 - 苯基 - 3 - (2 - 羥乙基) 吡咯烷 (R , R) - 二對茴香醯酒石酸鹽作晶種而得 (-) - 3 - 苯基 - 3 - (2 - 羥乙基) 吡咯烷 (R , R) - 二對茴香醯酒石酸鹽 (1 2 1 g) 。

3 . 3 . 7 (+) - 3 - 苯基 - 3 - (2 - 羥乙基) 吡咯
烷 (R , R) - 二對茴香醯酒石酸鹽與 (-)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (74)

— 3 — 苯基 — 3 — (2 — 羥乙基) 吡咯烷 (R
， R) — 二對茴香醯酒石酸鹽之離析

混合 3 — 苯基 — 3 — (2 — 羥乙基) 吡咯烷 (1 0 1 g , 5 3 0 m m o l) 與乙醇 (1 . 9 2 L) 。施以回流加熱。加入 (R , R) — 二對茴香醯酒石酸鹽 (1 0 7 g , 4 1 0 m m o l) 之乙醇 (3 . 9 L) 回流溶液。繼續回流。俟 1 0 分鐘後，慢慢地冷卻至周溫，加入種晶。俟 1 8 小時後，藉由過濾收集固體，以乙醇 (2 0 0 m L) 沖洗。以乙醇再結晶 2 次而得 (—) — 3 — 苯基 — 3 — (2 — 羥乙基) 吡咯烷 (R , R) — 二對茴香醯酒石酸鹽：熔點 1 7 9 — 1 8 0 °C 。 $[\alpha]_D^{20} = -108.8$ (C = 1 . 0 2 , 甲醇) 。

3 . 3 . 8 (+) — 3 — 苯基 — 3 — (2 — 羥乙基) 吡咯
烷鹽酸鹽之合成

(—) — 3 — 苯基 — 3 — (2 — 羥乙基) 吡咯烷 (R , R) — 二對茴香醯酒石酸鹽 (3 0 . 9 g , 5 0 . 7 m m o l) 與碳酸氫鈉 (1 1 . 6 g , 5 3 . 2 m m o l) 於四氫呋喃 / 水之溶液 (2 0 0 m L , 5 / 1) 中混合。以冰浴冷卻，加入重碳酸二叔丁酯 (8 . 5 2 g , 1 0 1 m m o l) 。俟 1 8 小時後，於真空下蒸發移除大部份的四氫呋喃。以乙酸乙酯稀釋，依序以水，飽和氯化銨水溶液，飽和碳酸氫鈉水溶液，鹽水萃取。以 M g S O 干燥有機層，過濾，於真空下蒸發而得到殘渣。令殘渣於

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (75)

矽膠上以 50 % 的乙酸乙酯 / 己烷溶液洗提行層離作用而得 1 - 叔丁氧羰基 - 3 - 苯基 - 3 - (2 - 羥乙基) 吡咯烷，係以 (-) - 3 - 苯基 - 3 - (2 - 羥乙基) 吡咯烷 (R R) - 二對茴香醯酒石酸鹽製得：R₁ = 0.25 (矽膠，50 % 的乙酸乙酯 / 己烷溶液)。

混合 1 - 叔丁氧羰基 - 3 - 苯基 - 3 - (2 - 羥乙基) 吡咯烷 (13.0 g, 44.6 mmol) 與鹽酸之二噁烷溶液 (22.3 mL, 4 M, 89.2 mmol)。加熱至 50 °C。俟 1 小時後，冷卻，加入二乙醚而得到固體。藉由過濾收集固體，加以乾燥而得標題化合物：熔點 161 - 163 °C。[α]_D²⁰ = +11.8 (C = 0.563, 甲醇)。

元素分析 C₁₂H₁₇NO · HCl

理論值：C, 63.29 ; H, 7.97 ; N, 6.15。

實測值：C, 63.21 ; H, 7.86 ; N, 6.05。

3.4.1 1 - (2 - 甲氧基 - 5 - (1 H - 四唑 - 1 基) 苯甲醯) - 3 - 苯基 - 3 - (2 - 羥乙基) 吡咯烷之合成

把 (-) - 3 - 苯基 - 3 - (2 - 羥乙基) 吡咯烷 (R, R) - 二對茴香醯酒石酸鹽 (3.49 g, 6.48 mmol) 與丙酮 (20 mL)，水 (6 mL)，及碳酸鉀 (2.70 g, 19.5 mmol) 混合。以冰浴冷卻

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (6)

至 0 °C。俟 30 分鐘後，將 2 - 甲氧基 - 5 - (1 H - 四唑 - 1 基) 苯甲醯氯 (7 . 4 m m o l) 之丙酮 (20 m L) 溶液滴狀地加入。加溫至周溫。俟 18 小時後，將反應混合物分布於乙酸乙酯與飽和碳酸氫鈉水溶液之中。分離出有機層，以鹽水萃取。以 Na_2SO_4 乾燥有機層。過濾，於真空下蒸發而得標題化合物

3 . 4 . 2 1 - (2 - 甲氧基 - 5 - (1 H - 四唑 - 1 基) 苯甲醯) - 3 - 苯基 - 3 - (2 - 羥乙基) 吡咯烷之合成

(-) - 3 - 苯基 - 3 - (2 - 羥乙基) 吡咯烷 (R , R) - 二對茴香醯酒石酸鹽 (56 . 0 g , 92 . 1 m m o l) , 碳酸鈉 (19 . 5 g , 184 m m o l) 於乙酸乙酯 (2 L) 與水 (2 L) 中混合。以冰浴冷卻至 0 °C 左右。俟 30 分鐘後，慢慢地將 2 - 甲氧基 - 5 - (1 H - 四唑 - 1 基) 苯甲醯氯 (92 . 1 m m o l) 一部份一部份地加入。俟完全加入之後，加溫至周溫。俟 1 小時後，以乙酸乙酯稀釋反應混合物，並依序以水，1 M 的鹽酸，鹽水萃取。以 Na_2SO_4 乾燥有機層，過濾，於真空下蒸發而得標題化合物。R_r = 0 . 48 (9 / 1 的二氯甲烷 / 甲醇溶液) 。

3 . 5 1 - (2 - 甲氧基 - 5 - (1 H - 四唑 - 1 基) 苯甲醯) - 3 - 苯基 - 3 - (2 - 甲磺醯氧乙基) 吡

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(77)

咯烷之合成

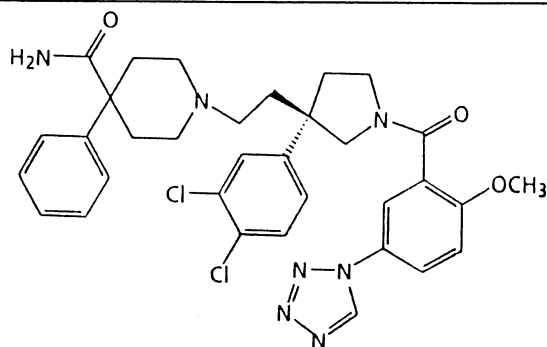
藉由實施例 2 · 5 · 2 之法使用 1 - (2 - 甲氧基 - 5 - (1 H - 四唑 - 1 基) 苯甲醯) - 3 - 苯基 - 3 - (2 - 羥乙基) 吡咯烷 (由 (-) - 3 - 苯基 - 3 - (2 - 羥乙基) 吡咯烷 (R , R) - 二對茴香醯酒石酸鹽製得) 而製標題化合物。

3 · 6 1 - (2 - 甲氧基 - 5 - (1 H - 四唑 - 1 基) 苯甲醯) - 3 - (2 - (4 - 苯基 - 4 - 羧醯胺基哌啶烷 - 1 基) 乙基) - 3 - 苯基吡咯烷之合成

藉由實施例 1 · 6 之法使用 1 - (2 - 甲氧基 - 5 - (1 H - 四唑 - 1 基) 苯甲醯) - 3 - 苯基 - 3 - (2 - 甲磺醯氧乙基) 吡咯烷 (由 (-) - 3 - 苯基 - 3 - (2 - 羥乙基) 吡咯烷 (R , R) - 二對茴香醯酒石酸鹽製得) 與鹽酸 4 - 苯基哌啶 - 4 - 羧酸醯胺而製得標題化合物。

實施例 4

(S) - 1 - (2 - 甲氧基 - 5 - (1 H - 四唑 - 1 基) 苯甲醯) - 3 - (2 - (4 - 苯基 - 4 - 羧醯胺基哌啶烷 - 1 基) 乙基) - 3 - (3 , 4 - 二氯甲烷) 吡咯烷



(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (78)

4 · 1 (R) - (+) - 3 - (3 , 4 - 二 氯 苯 基) - 3
- (2 - 羥 乙 基) 吡 咯 烷 (S , S) - 二 對 茴 香 醯
酒 石 酸 鹽 之 離 析

混合 (S , S) - 二 對 茴 香 醯 酒 石 酸 (1 4 · 7 7 g , 3 5 m m o l) , 水 (2 0 0 m L) 與 甲 醇 (2 0 0 m L) 。 回 流 加 熱 。 滴 狀 加 入 3 - (3 , 4 - 二 氯 苯 基) - 3 - (2 - 羥 乙 基) 吡 咯 烷 (1 8 · 3 6 g , 7 0 m m o l) 之 甲 醇 (1 3 5 m L) 溶 液 。 俟 1 · 5 小 時 後 , 加 入 水 (1 3 5 m L) , 慢 慢 地 冷 卻 至 周 溫 而 得 固 體 。 過 濾 生 成 的 固 體 , 以 水 沖 洗 而 得 標 題 化 合 物 : 熔 點 2 0 1 - 2 0 2 ° C (分 解) 。 藉 由 實 施 例 3 · 3 · 4 所 述 及 的 高 效 能 液 相 層 析 法 分 析 而 知 對 掌 異 構 物 過 剩 率 9 9 · 9 % (9 9 · 9 % e e) 。 $[\alpha]_D^{20} = + 1 7 \cdot 9^\circ$ (C = 1 · 0 0 , 二 甲 亞 砷) 。

4 · 2 (R) - 1 - (2 - 甲 氧 基 - 5 - (1 H - 四 唑 -
1 基) 苯 甲 醯) - 3 - (3 , 4 - 二 氯 苯 基) - 3
- (2 - 羥 乙 基) 吡 咯 烷 之 合 成

藉 由 實 施 例 2 · 4 · 3 之 法 使 用 (R) - 3 - (3 , 4 - 二 氯 苯 基) - 3 - (2 - 羥 乙 基) 吡 咯 烷 (R , R) - 二 對 茴 香 醯 酒 石 酸 鹽 而 製 得 標 題 化 合 物 。

4 · 3 (R) - 1 - (2 - 甲 氧 基 - 5 - (1 H - 四 唑 -
1 基) 苯 甲 醯) - 3 - (3 , 4 - 二 氯 苯 基) - 3

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (79)

— (2 - 甲磺醯氧乙基) 吡咯烷之合成

藉由實施例 2 · 5 · 2 之法使用 (S) - 1 - (2 - 甲氧基 - 5 - (1 H - 四唑 - 1 基) 苯甲醯) - 3 - (3 , 4 - 二氯苯基) - 3 -) 2 - 羥乙基) 吡咯烷而製得標題化合物。

4 · 4 (S) - 1 - (2 - 甲氧基 - 5 - (1 H - 四唑 - 1 基) 苯甲醯) - 3 - (2 - (4 - 苯基 - 4 - 羧醯胺基哌啶烷 - 1 基) 乙基) - 3 - (3 , 4 - 二氯苯基) 吡咯烷之合成

(R) - 1 - (2 - 甲氧基 - 5 - (1 H - 四唑 - 1 基) 苯甲醯) - 3 - (3 , 4 - 二氯苯基) - 3 - (2 - 甲磺醯氧乙基) 吡咯烷 (9 m m o l) , 4 - 苯基哌啶 - 4 - 羧酸醯胺鹽酸鹽 (8 m m o l) , 與氮 , 氮 - 二異丙基乙胺 (4 · 6 g , 3 6 m m o l) 於乙腈 (1 0 0 m L) 中混合。回流加熱。俟 1 9 小時後, 冷卻反應混合物, 於真空下蒸發而得殘渣。混合殘渣與二氯甲烷, 依序以飽和碳酸氫鈉水溶液, 鹽水萃取。以 M g S O₄ 乾燥有機層, 過濾, 於真空下蒸發而得標題化合物。

實施例 5

(R) - 1 - (2 - 甲氧基 - 5 - (1 H - 四唑 - 1 基) 苯甲醯) - 3 - (2 - (4 - 苯基 - 4 - 羧醯胺基哌啶烷 - 1 基) 乙基) - 3 - (3 , 4 - 二氯苯基) 吡咯烷

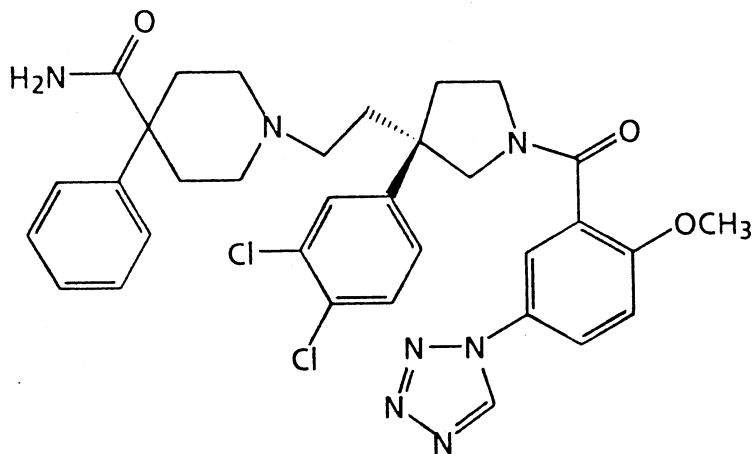
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(80)



5 · 1 (S) - 1 - (叔丁氧羰基) - 3 - (3 , 4 - 二
氯苯基) - 3 - (2 - 羥乙基) 吡咯烷之合成

混合 (S) - 3 - (3 , 4 - 二氯苯基) - 3 - (2
- 羥乙基) 吡咯烷 (R , R) - 二對茴香醯酒石酸鹽 (40 g , 59 · 0 m m o l) , 氮 , 氮 - 二異丙基乙胺 (20 · 6 m L) , 與二氯甲烷 (400 m L) 。滴狀加入重碳酸二叔丁酯 (14 · 2 g) 之二氯甲烷 (100 m L) 溶液。俟 18 小時後, 依序以飽和碳酸氫鈉水溶液萃取反應混合物, 以水萃取 3 次。以 $MgSO_4$ 乾燥有機層, 過濾, 於真空下蒸發而得殘渣。令殘渣於矽膠上依序以 35 % 的乙酸乙酯 / 己烷溶液, 50 % 的乙酸乙酯 / 己烷溶液洗提行層離作用而得標題化合物: $R_f = 0 · 16$ (矽膠, 35 % 的乙酸乙酯 / 己烷溶液) 。

5 · 2 (S) - 1 - (叔丁氧羰基) - 3 - (3 , 4 - 二

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (81)

氯苯基) - 3 - (2 - 甲磺醯氧乙基) 吡咯烷之合成

混合 (S) - 1 - (叔丁氧羰基) - 3 - (3 , 4 - 二氯苯基) - 3 - (2 - 羥乙基) 吡咯烷 (17 g , 47 . 0 m m o l) , 氮 , 氮 - 二異丙基乙胺 (20 m L) , 與二氯甲烷 (300 m L) 。以冰浴冷卻反應混合物。滴狀加入甲磺醯氯 (4 . 8 m L) 。俟 30 分鐘後加入另一份甲磺醯氯 (0 . 9 m L) 。俟 2 小時後, 依序以飽和碳酸氫鈉水溶液萃取反應混合物, 以水萃取 3 次。以 $MgSO_4$ 乾燥有機層, 過濾, 於真空下蒸發而得到殘渣。令殘渣於矽膠上依序以 20 % 的乙酸乙酯 / 己烷溶液, 35 % 的乙酸乙酯 / 己烷溶液, 50 % 的乙酸乙酯 / 己烷溶液, 乙酸乙酯洗提行層離作用而得標題化合物: $R_f = 0 . 24$ (矽膠, 35 % 的乙酸乙酯 / 己烷溶液) 。

5 . 3 (S) - 1 - (叔丁氧羰基) - 3 - (2 - (4 - 苯基 - 4 - 羧醯胺基哌啶烷 - 1 基) 乙基) - 3 - (3 , 4 - 二氯苯基) 吡咯烷之合成

混合 (S) - 1 - (叔丁氧羰基) - 3 - (3 , 4 - 二氯苯基) - 3 - (2 - 甲磺醯氧乙基) 吡咯烷 (17 . 9 g , 40 . 9 m m o l) , 4 - 苯基哌啶 - 4 - 羧酸醯胺鹽酸鹽 (11 g , 45 . 7 m m o l) , 碳酸鉀 (18 g , 130 m m o l) 與四氫呋喃 / 水 (120 m L / 40 m L) 。回流加熱。俟 90 小時後, 冷卻反應

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (82)

混合物至周溫，分離諸層。以二氯甲烷萃取含水層。將有機層混合，以 $MgSO_4$ 乾燥有機層，過濾，於真空下蒸發而得殘渣。令殘渣於矽膠上依序以 20 % 的乙酸乙酯 / 己烷溶液，3 % 的甲醇 / 二氯甲烷溶液，6 % 的甲醇 / 二氯甲烷溶液洗提行層離作用而得標題化合物： $R_f = 0.40$ (矽膠，6 % 的甲醇 / 二氯甲烷溶液)。

5 · 4 · 1 鹽酸 (S) - 3 - (2 - (4 - 苯基 - 4 - 羧
醯胺基哌啶烷 - 1 基) 乙基) - 3 - (3, 4 -
二氯苯基) 吡咯烷之合成

混合 (S) - 1 - (叔丁氧羰基) - 3 - (2 - (4 - 苯基 - 4 - 羧醯胺基哌啶烷 - 1 基) 乙基) - 3 - (3, 4 - 二氯苯基) 吡啶烷 (1.15 g) 與二氯甲烷 (25 mL)。以冰浴冷卻。施以攪拌，加入氫氨酸 (氣體，約 3.6 g)。俟 1 小時後，於真空下蒸發而得殘渣。加入二氯甲烷，於真空下蒸發，施以乾燥而得標題化合物。

5 · 4 · 2 鹽酸 (S) - 3 - (2 - (4 - 苯基 - 4 - 羧
醯胺基哌啶烷 - 1 基) 乙基) - 3 - (3, 4 -
二氯苯基) 吡咯烷之合成

混合 (S) - 1 - (叔丁氧羰基) - 3 - (2 - (4 - 苯基 - 4 - 羧醯胺基哌啶烷 - 1 基) 乙基) - 3 - (3, 4 - 二氯苯基) 吡咯烷 (15.0 g, 27.5

五、發明說明 (83)

m m o l) 與二氯甲烷 (2 0 0 m L) 。以冰浴冷卻。加入鹽酸之二噁烷溶液 (3 0 m L , 4 M , 1 2 0 m m o l) 。俟 3 小時後，加入甲醇 (1 0 0 m L) ，加熱至 4 5 °C 左右。俟 1 2 小時後，於真空下蒸發而得標題化合物。

5 · 5 (R) - 1 - (2 - 甲氧基 - 5 - (1 H - 四唑 - 1 基) 苯甲醯) - 3 - (2 - (4 - 苯基 - 4 - 羧醯胺基哌啶烷 - 1 基) 乙基) - 3 - (3 , 4 - 二氯苯基) 吡咯烷之合成

鹽酸 (S) - 3 - (2 - (4 - 苯基 - 4 - 羧醯胺基哌啶烷 - 1 基) 乙基) - 3 - (3 , 4 - 二氯苯基) 吡咯烷 (1 · 0 3 g , 1 · 9 9 m m o l) ，氮，氮 - 二異丙基乙胺 (1 · 1 m L , 6 · 3 m m o l) 於二氯甲烷 (5 0 m L) 中混合。加入 1 - 羥基苯並三唑水合物 (0 · 3 g , 2 · 2 2 m m o l) ， 1 - 乙基 - 3 - (3 - 二甲氨基丙基) 碳化二亞胺鹽酸鹽 (0 · 4 3 g , 2 · 2 2 m m o l) ，與 2 - 甲氧基 - 5 - (1 H - 四唑 - 1 基) 苯甲酸 (0 · 5 2 g , 2 · 3 5 m m o l) 。俟 1 8 小時後，以二氯甲烷稀釋反應混合物，以水萃取 2 次。以 M g S O ₄ 乾燥有機層，過濾，於真空下蒸發而得殘渣。令殘渣於矽膠上依序以二氯甲烷，3 % 的甲醇 / 二氯甲烷溶液，5 % 的甲醇 / 二氯甲烷溶液，1 0 % 的甲醇 / 二氯甲烷溶液洗提行層離作用而得標題化合物：R₁ = 0 · 1 7 (矽膠，6 % 的甲醇 / 二氯甲烷溶液) 。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (84)

5 · 6 鹽酸 (R) - 1 - (2 - 甲氧基 - 5 - (1 H - 四
唑 - 1 基) 苯甲醯 (- 3 - (2 - (4 - 苯基 - 4
- 羧醯胺基哌啶烷 - 1 基) 乙基) - 3 - (3 , 4
- 二氯苯基) 吡咯烷之合成

混合 (R) - 1 - (2 - 甲氧基 - 5 - (1 H - 四唑
- 1 基) 苯甲醯) - 3 - (2 - (4 - 苯基 - 4 - 羧醯胺
基哌啶烷 - 1 基) 乙基) - 3 - (3 , 4 - 二氯苯基) 吡
咯烷 (0 · 7 7 g , 1 · 1 9 m m o l) 與二氯甲烷 (2 0 m L) 。以冰浴冷卻。加入鹽酸之二噁烷溶液 (0 · 7 2 m L , 4 M , 2 · 8 8 m m o l) 而得固體。俟
3 小時後，收集固體，重複與乙醇混合，於真空下蒸發而
得標題化合物。

配製例 4

2 - 甲氧基 - 5 - (4 H - 三唑 - 4 - 基) 苯甲酸

依據 J. Chem. Soc.(c) , 1 6 6 4 (1 9 6 7) 之方
法，2 - 甲氧基 - 5 - 氨基苯甲酸甲酯 (2 · 0 g , 1 1
m m o l) ，氮，氮 - 二甲基甲醯胺吡嗪 (1 · 5 6 g ,
1 1 m m o l) ，對甲苯磺酸 (1 9 0 m g) 於甲苯 (2 5 m L) 中混合。將反應容器裝置起來，它帶有氣體入
口，以氬氣沖洗容器頂部的空間，以通過稀鹽酸的方式洗
滌放流出的氣體。回流加熱。俟 2 0 小時後，於真空下濃
縮反應混合物而得殘渣。令殘渣分布於二氯甲烷與飽和碳

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (85)

酸氫鈉水溶液之中。以二氯甲烷萃取含水層 2 次。將有機層混合，以 $MgSO_4$ 乾燥，過濾，於真空下蒸發而得殘渣。令殘渣於矽膠上依序以 70 % 的乙酸乙酯／二氯甲烷溶液，5 % 的甲醇／二氯甲烷溶液洗提行層離作用而得殘渣。以乙酸乙酯／己烷溶液讓殘渣再結晶而得 2 - 甲氧基 - 5 - (4 H - 三唑 - 4 基) 苯甲酸甲酯：熔點 $191 - 195.5^{\circ}C$ 。

或者，依據 J./ Med. Chem., 21, 1100 (1978) 之方法，混合 2 - 甲氧基 - 5 - 氨基苯甲酸甲酯 (1.8 g, 10 mmol)，二甲醯肼 (0.97 g, 11 mmol)，與五氧化二磷 (1.84 g, 13 mmol)。加熱至 $160^{\circ}C$ 。俟 1.5 小時後，冷卻反應混合物，加入飽和碳酸氫鈉水溶液。以二氯甲烷萃取 3 次。以 $MgSO_4$ 乾燥已混合的有機層，過濾，於真空下蒸發而得殘渣。令殘渣於矽膠上依序以 40 % 的乙酸乙酯／二氯甲烷溶液，5 % 的甲醇／二氯甲烷溶液洗提行層離作用而得 2 - 甲氧基 - 5 - (4 H - 三唑 - 4 基) 苯甲酸甲酯：熔點 $179 - 182^{\circ}C$ 。

混合 2 - 甲氧基 - 5 - (4 H - 三唑 - 4 基) 苯甲酸甲酯 (56 mmol) 與甲醇 (200 mL) 及水 (50 mL)。加入 1 M 的氫氧化鈉水溶液 (62.5 mL, 62.5 mmol)。回流加熱。俟 8 小時後，於真空下濃縮以移除大部份的溶劑。使用 1 M 的鹽酸將 pH 調整至 1 - 2 左右，以二氯甲烷萃取。以 $MgSO_4$ 乾燥有機層，

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

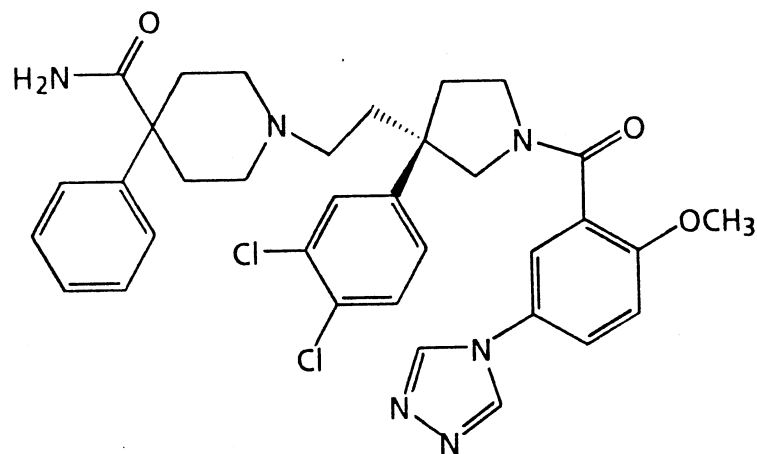
線

五、發明說明 (66)

過濾，於真空下蒸發而得標題化合物。

實施例 6

(R) - 1 - (2 - 甲氧基 - 5 - (4 H - 三唑 - 4 基)
 苯甲醯) - 3 - (2 - (4 - 苯基 - 4 - 羧醯胺基哌啶烷
 - 1 基) 乙基) - 3 - (3 , 4 - 二氯苯基) 吡咯烷



6 . 1 (R) - 1 - (2 - 甲氧基 - 5 - (4 H - 三唑 -
 4 基) 苯甲醯) - 3 - (2 - (4 - 苯基 - 4 - 羧
 醯胺基哌啶) 乙基) - 3 - (3 , 4 - 二氯苯基)
 吡咯烷之合成

由實施例 5 . 5 之方法使用鹽酸 (S) - 3 - (2 -
 (4 - 苯基 - 4 - 羧醯胺基哌啶烷 - 1 基) 乙基) - 3 -
 (3 , 4 - 二氯苯基) 吡咯烷及 2 - 甲氧基 - 5 - (4 H
 - 三唑 - 4 基) 苯甲酸製得標題化合物。

6 . 2 鹽酸 (R) - 1 - (2 - 甲氧基 - 5 - (4 H - 三

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (87)

唑 - 4 基) 苯甲醯) - 3 - (2 - (4 - 苯基 - 4
- 羧醯胺基哌啶) 乙基) - 3 - (3 , 4 - 二氯苯
基) 吡咯烷之合成

藉由實施例 5 · 6 之方法使用 (R) - 1 - (2 - 甲
 氧基 - 5 - (4 H - 三唑 - 4 基) 苯甲醯) - 3 - (2 -
 (4 - 苯基 - 4 - 羧醯胺基哌啶) 乙基) - 3 - (3 , 4
 - 二氯苯基) 吡咯烷製得標題化合物。

配製例 5

2 - 甲氧基 - 5 - (1 H - 四唑 - 5 基) 苯甲酸

2 - 甲氧基 - 5 - 甲醯苯甲酸甲酯 (5 · 0 g ,
 25 · 9 m m o l) , 鹽酸羥胺 (8 · 55 g , 133
 m m o l) 與醋酸鈉 (10 · 25 g , 125 m m o l)
 於乙醇 / 水溶液 (200 m L , 1 / 1) 中混合。加熱至
 50 °C 。俟 1 小時後, 將反應混合物倒於冰上獲得固體。
 藉由過濾收集固體狀之 2 - 甲氧基 - 5 - 甲醯苯甲酸甲酯
 肪: R₁ = 0 · 76 (矽膠, 9 / 1 的二氯甲烷 / 甲醇溶液
) 。

2 - 甲氧基 - 5 - 甲醯苯甲酸甲酯肪 (3 · 5 g ,
 16 · 7 m m o l) 於二氯甲烷 (75 m L) 中混合, 以
 冰浴冷卻。滴狀加入硫醯氯 (2 · 0 m L , 27 · 2
 m m o l) 。俟 20 分鐘後, 以二氯甲烷稀釋反應混合物
 , 依序以飽和碳酸氫鈉水溶液, 鹽水萃取。以 M g S O₄ 乾
 燥有機層, 過濾, 於真空下濃縮而得殘渣。令殘渣於矽膠

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (88)

上以 1 / 1 的乙酸乙酯 / 己烷溶液洗提行層離作而得 2 - 甲氧基 - 5 - 氰基苯甲酸甲酯。

2 - 甲氧基 - 5 - 氰基苯甲酸甲酯 (0 . 6 7 m m o l) , 疊氮化鈉 (0 . 1 3 g , 2 . 0 4 m m o l) , 鹽酸三乙銨 (0 . 1 4 g , 1 . 0 3 m m o l) 於氮 - 甲基吡咯烷酮 (6 m L) 中混合。加熱至 1 5 0 ° C 。俟 4 小時後, 冷卻至周溫, 將反應混合物分布於水與乙酸乙酯之中。分離諸層, 以乙酸乙酯萃取含水層 3 次。使用 1 M 的鹽酸將含水層之 p H 調至 1 左右。再度以乙酸乙酯萃取含水層次, 以二氯甲烷萃取 2 次。以氯化鈉把含水層飽和, 再度以二氯甲烷萃取 4 次。將有機層混合, 以 M g S O ₄ 乾燥有機層, 過濾, 於真空下蒸發而得 2 - 甲氧基 - 5 - (1 H - 四唑 - 5 基) 苯甲酸甲酯。

2 - 甲氧基 - 5 - (1 H - 四唑 - 5 基) 苯甲酸酯 (1 m m o l) 與氫氧化鋰 (1 . 1 m m o l) 於 1 / 1 的四氫呋喃 / 水溶液 (5 m L) 中混合。俟 2 4 小時後, 以 0 . 5 M 的鹽酸與二氯甲烷稀釋反應混合物。分離諸層, 以二氯甲烷萃取含水層 3 次。將有機層加以混合, 以 M g S O ₄ 乾燥有機層, 過濾, 於真空下蒸發而得標題化合物。

實施例 7

(R) - 1 - (2 - 甲氧基 - 5 - (1 H - 四唑 - 5 基) 苯甲醯) - 3 - (2 - (4 - 苯基 - 4 - 羧醯胺基哌啶烷

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

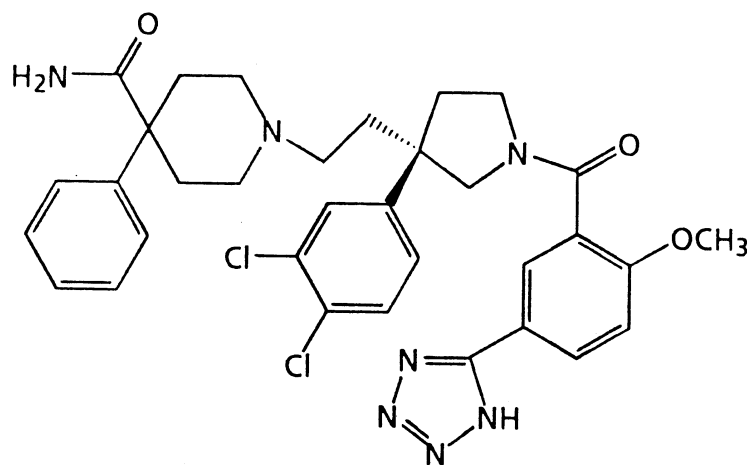
裝

訂

線

五、發明說明 (89)

- 1 基) 乙基) - 3 - (3 , 4 - 二氯苯基) 吡咯烷



(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

7 · 1 (R) - 1 - (2 - 甲氧基 - 5 - (1 H - 四唑 - 5 基) 苯甲醯) - 3 - (2 - (4 - 苯基 - 4 - 羧醯胺基哌啶) 乙基) - 3 - (3 , 4 - 二氯苯基) 吡咯烷之合成

藉由實施例 5 · 5 之方法使用鹽酸 (S) - 3 - (2 - (4 - 苯基 - 4 - 羧醯胺基哌啶) 乙基) - 3 - (3 , 4 - 二氯苯基) 吡咯烷與 2 - 甲氧基 - 5 - (1 H - 四唑 - 5 基) 苯甲酸製得標題化合物。

配製例 6

鹽酸 4 - (吡啶 - 3 基) 哌啶 - 4 - 羧酸醯胺

鹽酸氮，氮 - 雙 2 - 氯乙基苄胺 (72 · 0 g ，
269 mmol) ，吡啶 - 3 基乙腈 (31 · 8 g ，

五、發明說明 (90)

269 mmol) 與溴化十六烷基三丁基鎂 (6 g) 於氫氧化鈉水溶液 (50 wt%, 400 mL) 中混合。以蒸汽浴加熱，劇烈攪拌。俟1.5小時後，冷卻反應混合物至周溫。以二氯甲烷萃取反應混合物3次。混合有機層，以10%的鹽酸萃取2次。混合含水層，以氫氧化鈉水溶液 (50 wt%) 鹼化。以二乙醚萃取已鹼化的含水層3次。以MgSO₄乾燥已混合的乙醚層，過濾得濾液。以氯化氫 (氣體) 將濾液清淨而得固體。藉由過濾收集固體，65℃真空下乾燥而得鹽酸1-苄基-4-(吡啶-3基)-4-氰基哌啶。

把鹽酸1-苄基-4-(吡啶-3基)-4-氰基哌啶 (7.0 g, 20 mmol)，氫氧化鈉水溶液 (7 mL, 50 wt%)，與乙醇 (130 L) 混合。加熱至50℃左右。移走加熱器，將過氧化氫 (23 mL, 水溶液30 wt%) 以不使反應混合物之溫度上昇至60℃以上的速率加入。俟完全加入過氧化氫之後，將反應混合物之溫度保持於50℃。俟4小時後，於真空下濃縮而得固體。藉由過濾收集固體，以水清洗，以空氣乾燥得1-苄基-4-(吡啶-3基 氮-氧化物)-哌啶-4-羧酸醯胺 氮-氧化物：R₁ = 0.29 (矽膠，9/1的甲醇/二氯甲烷溶液)。

或者，把鹽酸1-苄基-4-(吡啶-3基)-4-氰基哌啶 (20.0 g)，氫氧化鈉水溶液 (20 mL, 50 wt%) 與甲醇 (380 L) 混合。將過氧化氫 (60

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (91)

m L , 水溶液 3 0 w t %) 以不使反應混合物之溫度上昇至 6 0 ° C 以上的速率加入。俟完全加入過氧化氫之後，加熱至 5 0 ° C 左右。俟 2 小時後，於真空下濃縮而得固體。藉由過濾收集固體，以水沖洗而得 1 - 苄基 - 4 - (吡啶 - 3 基 氮 - 氧化物) 哌啶 - 4 - 羧酸醯胺 氮 - 氧化物。

1 - 苄基 - 4 - (吡啶 - 3 基 氮 - 氧化物) - 哌啶 - 4 - 羧酸醯胺 氮 - 氧化物 (3 . 1 g , 1 0 . 5 m m o l) , 5 % 的鈀 / 碳 (2 g) 與甲醇 (2 0 0 m L) 於加壓裝置中混合。以 5 5 p s i 的氫氣氫化。俟 7 1 小時後，藉由過濾移除觸媒，以甲醇沖洗，於真空下蒸發濾液而得 4 - (吡啶 - 3 基) - 哌啶 - 4 - 羧酸醯胺。

4 - (吡啶 - 3 基) - 哌啶 - 4 - 羧酸醯胺 (3 . 0 g , 1 4 . 6 m m o l) , 甲醇 (3 0 m L) , 與水 (1 0 m L) 混合。以冰浴冷卻，加入氫碘酸 (4 . 2 m L , 5 7 % , 3 1 . 2 m m o l) 。俟 3 0 分鐘後，過濾，於真空下蒸發濾液而得殘渣。以甲醇研磨殘渣得固體。收集固體，於 5 6 ° C 真空下乾燥而得標題化合物。

實施例 8

(R) - 1 - (2 - 甲氧基 - 5 - (1 H - 四唑 - 1 基) 苯甲醯) - 3 - (2 - (4 - (吡啶 - 3 基) - 4 - 羧醯胺基哌啶烷 - 1 基) 乙基) - 3 - (3 , 4 - 二氯苯基) 吡咯烷

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

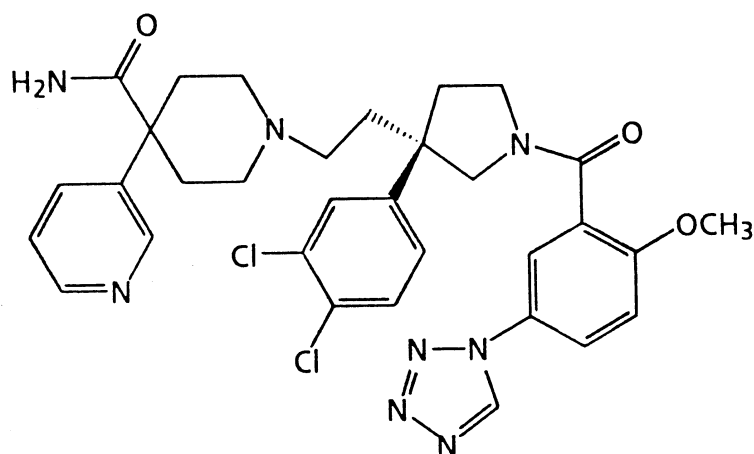
裝

訂

線

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明 (2)



(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

8 · 1 · 1 (R) - 1 - (2 - 甲氧基 - 5 - (1 H - 四
 唑 - 1 基) 苯甲醯) - 3 - (2 - (4 - (吡
 啶 - 3 基) - 4 - 羧醯胺基哌啶烷 - 1 基) 乙
 基) - 3 - (3 , 4 - 二氯苯基) 吡咯烷之合
 成

(S) - 1 - (2 - 甲氧基 - 5 - (1 H - 四唑 - 1
 基) 苯甲醯) - 3 - (3 , 4 - 二氯苯基) - 3 - (2 -
 甲磺醯氧乙基) 吡咯烷 (1 · 3 m m o l) , 氮 , 氮 - 二
 異丙基乙胺 (1 m L , 5 · 7 4 m m o l) , 與鹽酸 4 -
 (吡啶 - 3 基) 哌啶 - 4 - 羧酸醯胺 (0 · 7 5 g ,
 1 · 6 2 m m o l) 於乙腈 (2 5 m L) 中混合。回流加
 熱。俟 1 8 小時之後, 加入甲醇 (1 5 m L) , 繼續回流
 。俟 1 8 小時後, 冷卻反應混合物至周溫, 以二氯甲烷稀

五、發明說明 (93)

釋，以水萃取 2 次。以 $MgSO_4$ 乾燥有機層，過濾，於真空下濃縮而得殘渣。令殘渣於矽膠上依序以乙酸乙酯，3% 的甲醇／乙酸乙酯溶液，6% 的甲醇／乙酸乙酯溶液，10% 的甲醇／乙酸乙酯溶液洗提行層離作用而得標題化合物。

8 · 1 · 2 (R) - 1 - (2 - 甲氧基 - 5 - (1H - 四唑 - 1 基) 苯甲醯) - 3 - (2 - (4 - (吡啶 - 3 基) - 4 - 羧醯胺基哌啶烷 - 1 基) 乙基) - 3 - (3, 4 - 二氯苯基) 吡咯烷之合成

(S) - 1 - (2 - 甲氧基 - 5 - (1H - 四唑 - 1 基) 苯甲醯) - 3 - (3, 4 - 二氯苯基) - 3 - (2 - 甲磺醯氧乙基) 吡咯烷 (1 · 6 mmol)，碳酸鉀 (1 · 1 g，8 · 0 mmol)，與 4 - (吡啶 - 3 基) 哌啶 - 4 - 羧酸醯胺 (0 · 50 g，2 · 44 mmol) 於四氫呋喃／水 (9 mL／3 mL) 中混合。回流加熱。俟 100 小時之時後，冷卻反應混合物至周溫，以二氯甲烷稀釋。過濾，以水萃取濾液 2 次。以 $MgSO_4$ 乾燥有機層，過濾，於真空下濃縮而得殘渣。令殘渣於矽膠上依序以 3% 的甲醇／乙酸乙酯溶液，6% 的甲醇／乙酸乙酯溶液，10% 的甲醇／乙酸乙酯溶液洗提行層離作用而得標題化合物。

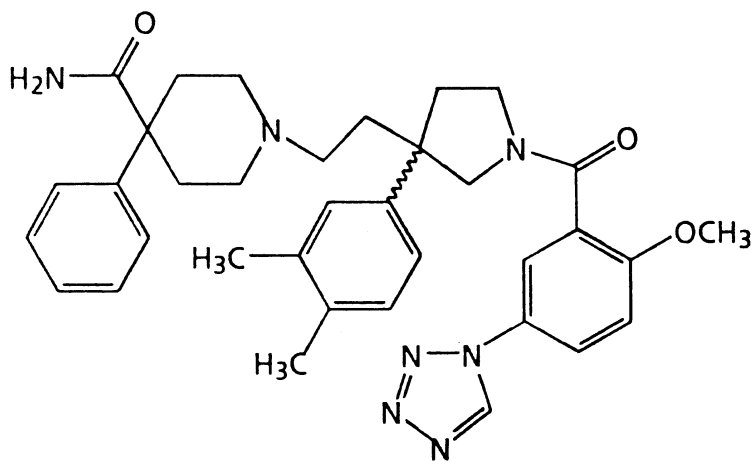
五、發明說明 (94)

8 · 2 鹽酸 (R) - 1 - (2 - 甲氧基 - 5 - (1 H - 四
唑 - 1 基) 苯甲醯) - 3 - (2 - (4 - (吡啶 -
3 基) - 4 - 羧醯胺基哌啶烷 - 1 基) 乙基) - 3
- (3 , 4 - 二氯苯基) 吡咯烷之合成

混合 (R) - 1 - (2 - 甲氧基 - 5 - (1 H - 四唑
- 1 基) 苯甲醯) - 3 - (2 - (4 - (吡啶 - 3 基) -
4 - 羧醯胺基哌啶烷 - 1 基) 乙基) - 3 - (3 , 4 - 二
氯苯基) 吡咯烷 (0 · 3 g) 與二氯甲烷 (5 0 m L) 。
以冰浴冷卻。加入氫氯酸 (氣體 , 約 6 · 0 g) 。俟 1 小
時之後, 加入甲醇 (約 2 0 m L) , 於真空下蒸發, 於
5 6 °C 真空下乾燥而得標題化合物。

實施例 9

1 - (2 - 甲氧基 - 5 - (1 H - 四唑 - 1 基) 苯甲醯)
- 3 - (2 - (4 - 苯基 - 4 - 羧醯胺基哌啶烷 - 1 基)
乙基) - 3 - (3 , 4 - 二甲苯基) 吡咯烷



五、發明說明 (95)

9 · 1 · 1 3 - 氰基 - 3 - (3 , 4 - 二甲苯基) 戊二酸
二乙酯之合成

混合 3 , 4 - 二甲苯基乙腈 (5 0 · 0 m m o l) 與四氫呋喃 (1 4 0 m L) 。冷卻至 5 °C 左右。滴狀加入雙三甲基甲矽烷基醯胺鈉溶液 (8 0 0 m L , 四氫呋喃之溶液中 1 M , 8 0 0 m m o l) 。當完全加入後，加溫反應混合物至周溫，攪拌 1 小時。上述之溶液經由導管移至經冷卻 (- 8 °C) 的溴醋酸乙酯 (8 4 · 5 m L , 7 6 2 m m o l) 之四氫呋喃 (5 0 0 m L) 溶液中 (以不使反應混合物溫度上昇至 2 0 °C 以上的速率) 。於周溫下攪拌。俟 1 8 小時後，以二乙醚 (1 · 5 L) 稀釋，依序以飽和氯化銨水溶液，水，飽和氯化鈉水溶液萃取。以 M g S O₄ 乾燥有機層，過濾，於真空下濃縮而得標題化合物。

9 · 1 · 2 3 - 氰基 - 3 - (3 , 4 - 二甲苯基) 戊二酸
二乙酯之合成

以冰浴冷卻雙三甲基甲矽烷基醯胺鈉 (7 2 3 m L , 四氫呋喃之溶液 1 M , 7 2 3 m m o l) 至 0 °C 。花約 1 · 5 小時加入 3 , 4 - 二甲苯基乙腈 (5 0 · 0 m m o l) 之四氫呋喃 (1 3 0 m L) 溶液。俟完全加入後，加溫反應混合物至周溫，施以攪拌。俟 2 小時後，經由導管將上述之溶液移至經冷卻的 (- 5 0 °C) 溴醋酸乙酯 (1 2 6 g , 7 5 7 m m o l) 之四氫呋喃 (2 5 0

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (96)

m L) 溶液中。俟移送完全後，加溫反應混合物至周溫。俟 18 小時後，以二乙醚 (500 m L) 稀釋，依序以水，1 M 的鹽酸，飽和碳酸氫鈉水溶液，鹽水萃取。以 $MgSO_4$ 乾燥有機層，過濾，於真空下濃縮而得殘渣。以二乙醚將殘渣再結晶而得固體狀之標題化合物。

9 · 2 · 1 (3 - (3 , 4 - 二甲苯基) - 5 - 氧絡吡咯烷 - 3 基) 醋酸乙酯之合成

藉由實施例 2 · 2 · 2 之方法使用 3 - 氟基 - 3 - (3 , 4 - 二甲苯基) 戊二酸二乙酯製得標題化合物。

9 · 2 · 2 (3 - (3 , 4 - 二甲苯基) - 5 - 氧絡吡咯烷 - 3 基) 醋酸乙酯之合成

3 - 氟基 - 3 - (3 , 4 - 二甲苯基) 戊二酸二乙酯 (56 g , 177 mmol) 與乙醇 (500 m L) 於巴爾瓶 (Parr bottle) 中混合。加入 Raney 鎳 (50 g) 與濃氨水 (85 m L) 。於 50 °C 及 100 psi 氫化 48 小時。以寅式鹽墊過濾，以乙醇沖洗固體。於真空下蒸發濾液而得殘渣。令殘渣於矽膠上以 6 % 的甲醇 / 二氯甲烷溶液洗提行層離作用而得標題化合物。

9 · 3 3 - (3 , 4 - 二甲苯基) - 3 - (2 - 羥乙基) 吡咯烷之合成

藉由實施例 2 · 3 · 1 之方法使用 (3 - (3 , 4 -

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

封

五、發明說明 (67)

二甲苯基) - 5 - 氧絡吡咯烷 - 3 基) 醋酸乙酯製得，以二氯甲烷／二乙醚再結晶而得標題化合物： $R_f = 0.35$ (矽膠，85／10／5的二氯甲烷／甲醇／醋酸)。

9.4 1 - (2 - 甲氧基 - 5 - (1H - 四唑 - 1 基) 苯甲醯) - 3 - (3, 4 - 二甲苯基) - 3 - (2 - 羥乙基) 吡咯烷之合成

3 - (3, 4 - 二甲苯基) - 3 - (2 - 羥乙基) 吡咯烷 (20 mmol) 與碳酸氫鈉 (8.4 g) 於丙酮 (50 mL)／水 (50 mL) 中混合。加入 2 - 甲氧基 - 5 - (1H - 四唑 - 1 基) 苯醯氯 (20 mmol) 之丙酮 (50 mL) 溶液。俟 3 小時後，以乙酸乙酯萃取反應混合物 3 次。以 $MgSO_4$ 乾燥有機層，過濾，於真空下濃縮而得標題化合物。

9.5 1 - (2 - 甲氧基 - 5 - (1H - 四唑 - 1 基) 苯甲醯) - 3 - (3, 4 - 二甲苯基) - 3 - (2 - 甲磺醯氧乙基) 吡咯烷之合成

藉由實施例 2.5.2 之方法使用 1 - (2 - 甲氧基 - 5 - (1H - 四唑 - 1 基) 苯甲醯) - 3 - (3, 4 - 二甲苯基) - 3 - (2 - 羥乙基) 吡咯烷製得標題化合物。

9.6 1 - (2 - 甲氧基 - 5 - (1H - 四唑 - 1 基) 苯

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 68)

甲醯) - 3 - (2 - (4 - 苯基 - 4 - 羧醯胺基哌
啉 - 1 基) 乙基) - 3 - (3 , 4 - 二甲苯基) 吡
咯烷之合成

藉由實施例 1 · 6 之方法使用 1 - (2 - 甲氧基 - 5
- (1 H - 四唑 - 1 基) 苯甲醯) - 3 - (3 , 4 - 二甲
苯基) - 3 - (2 - 甲磺醯氧乙基) 吡咯烷與鹽酸 4 - 苯
基哌啉 - 4 - 羧酸醯胺製得標題化合物。

配製例 7

3 - (1 H - 四唑 - 1 基) 苯甲酸

藉由配製例 1 之方法使用 3 - 氨基苯甲酸乙酯製得 3
- (1 H - 四唑 - 1 基) 苯甲酸乙酯； $R_1 = 0.51$ (矽
膠，1 / 1 的乙酸乙酯 / 己烷溶液)。

混合 3 - (1 H - 四唑 - 1 基) 苯甲酸乙酯 (
4.93 g, 22.6 mmol) 與四氫呋喃 / 水 (
100 mL / 25 mL)。加入氫氧化鋰 (1.9 g ,
45.2 mmol)，回流加熱。俟 2 小時後，冷卻至周
溫，以 1 M 的氫氧化鈉水溶液萃取反應混合物 5 次。混合
含水層，以乙酸乙酯萃取。以 1 M 的鹽酸 (pH 約為 1)
酸化含水層而得固體。藉由過濾收集固體狀之標題化合物
。

實施例 10

(R) - 1 - (3 - (1 H - 四唑 - 1 基) 苯甲醯) - 3

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

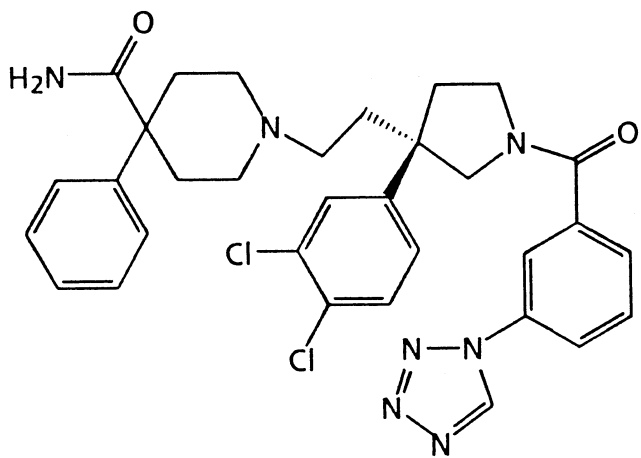
裝

訂

線

五、發明說明 (99)

— (2 — (4 — 苯基 — 4 — 羧醯胺基哌啶烷 — 1 基) 乙基) — 3 — (3 , 4 — 二氯苯基) 吡咯烷



(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (100)

1 0 · 1 (R) - 1 - (3 - (1 H - 四唑 - 1 基) 苯甲
醯) - 3 - (2 - (4 - 苯基 - 4 - 羧醯胺基哌
啉烷 - 1 基) 乙基) - 3 - (3 , 4 - 二氯苯基
) 吡咯烷之合成

藉由實施例 5 · 5 之方法使用鹽酸 (S) - 3 - (2
- (4 - 苯基 - 4 - 羧醯胺基哌啉烷 - 1 基) 乙基) - 3
- (3 , 4 - 二氯苯基) 吡咯烷與 3 - (1 H - 四唑 - 1
基) 苯甲酸製得標題化合物。

配製例 8

2 - 甲基 - 5 - (1 H - 四唑 - 1 基) 苯甲酸

2 - 甲基 - 5 - 硝基苯甲酸 (4 · 9 8 g , 2 7 · 5
m m o l) , 碳酸鉀 (1 · 9 3 g , 1 4 · 0 m o l) 與
甲基碘 (7 · 8 0 g , 5 5 · 0 m m o l) 於丙酮 (
1 0 0 m L) 中混合。回流加熱。俟 4 小時後, 冷卻反應
混合物, 以水稀釋, 以乙酸乙酯萃取 5 次。混合有機層,
依序以飽和碳酸氫鈉水溶液, 鹽水萃取。以 Na_2SO_4 乾
燥有機層, 過濾, 於真空下蒸發而得 2 - 甲基 - 5 - 硝基
苯甲酸甲酯: $R_f = 0 \cdot 61$ (矽膠, 1 / 1 的乙酸乙酯 /
己烷) 。

混合 2 - 甲基 - 5 - 硝基苯甲酸甲酯 (5 · 3 2 g ,
2 7 · 2 m m o l) 與甲醇 (1 0 0 m L) 。加入 5 % 的
鈀 / 碳 (0 · 2 7 g) 。於 5 0 p s i 之加壓裝置上進行
氫化。俟 1 8 小時後, 以寅式鹽過濾以移除觸媒, 於真空

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (101)

下蒸發濾液而得 2 - 甲基 - 5 - 氨基苯甲酸甲酯：R₁ = 0 · 3 4 (矽膠，1 / 1 的乙酸乙酯 / 己烷)。

2 - 甲基 - 5 - 氨基苯甲酸甲酯 (4 · 5 g，27 · 2 mmol) 與鄰甲酸三乙酯 (16 · 2 g，109 mmol) 於冰醋酸 (25 mL) 中混合。俟 12 小時後，部份部份地加入疊氮化鈉 (7 · 08 g，109 mmol)。加熱至 70 °C。俟 2 小時後，冷卻反應混合物至周溫，以水 (250 mL) 稀釋。藉由過濾收集固體，以水沖洗，乾燥得 2 - 甲基 - 5 - (1H - 四唑 - 1 基) 苯甲酸甲酯：R₁ = 0 · 13 (矽膠，1 / 4 的乙酸乙酯 / 己烷)。

2 - 甲基 - 5 - (1H - 四唑 - 1 基) 苯甲酸甲酯 (5 · 2 g，23 · 9 mmol) 與氫氧化鋰水合物 (2 · 0 g，47 · 7 mmol) 於四氫呋喃 / 水 (50 mL / 50 mL) 中混合。回流加熱。俟 2 小時後，以二乙醚稀釋，分離諸層。以二乙醚萃取含水量 3 次。以 1 M 的氫氧化鈉溶液 (20 mL) 萃取已混合的二乙醚層 3 次。混合含水層，以 1 M 的鹽酸 (pH 約為 1) 酸化而得固體。藉由過濾收集固體，從水中再結晶而得標題化合物。

實施例 11

(R) - 1 - (2 - 甲基 - 5 - (1H - 四唑 - 1 基) 苯甲醯) - 3 - (2 - (4 - 苯基 - 4 - 羧醯胺基哌啶烷 - 1 基) 乙基) - 3 - (3, 4 - 二氯苯基) 吡咯烷

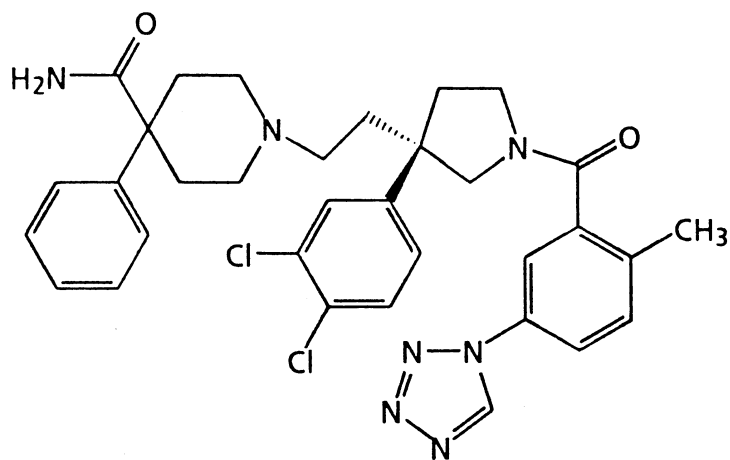
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (102)



1 1 · 1 (R) - 1 - (2 - 甲 基 - 5 - (1 H - 四 唑 - 1 基) 苯 甲 醯) - 3 - (2 - (4 - 苯 基 - 4 - 羧 醯 胺 基 哌 啶 烷 - 1 基) 乙 基) - 3 - (3 , 4 - 二 氯 苯 基) 吡 咯 烷 之 合 成

藉由實施例 5 · 5 之方法使用鹽酸 (S) - 3 - (2 - (4 - 苯 基 - 4 - 羧 醯 胺 基 哌 啶 - 1 基) 乙 基) - 3 - (3 , 4 - 二 氯 苯 基) 吡 咯 烷 與 2 - 甲 基 - 5 - (1 H - 四 唑 - 1 基) 苯 甲 酸 製 造 而 得 標 題 化 合 物 。

速激肽為神經肽（它們享有共同的 C - 終端序列 P h e - X a a - G l y - L e u - M e t - N H ₂ 之一類。速激肽係廣泛地分有於外圍及中樞神經系中，在那裏它們與至少三種型式的受體相結合。N K ₁ , N K ₂ , N K ₃ 受體係以分別對物質 P , 神經激肽 A (N K A) , 與神經激肽 B (N K B) 之偏好的結合親和力而加以界定。

速激肽拮抗劑之使用乃被指徵為下列各種速激肽所仲

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (103)

介的疾病及症狀之治療：膀胱炎；支氣管收縮；過敏反應；疼痛治療；外圍神經系病；疱疹後神經痛；逆免疫反應；呼吸病（如氣喘，支氣管炎，咳嗽，鼻炎，過敏等）；結膜炎（如結合膜炎及春炎結合膜炎）；皮膚病（如接觸性皮膚炎，異位性皮膚炎，蕁麻疹）；發炎（如風濕性關節炎及骨關節炎等）；胃腸症狀（如科隆氏（Crohn's）病，嘔吐，潰瘍性結腸炎）；血管舒張引起之症狀（如咽峽炎與偏頭痛）；中樞神經系疾病及症狀（如焦慮，抑鬱，精神病，早老性痴呆，痴呆）。

據瞭解：速激肽所仲介之疾病及症狀係於臨床上顯示有一部分，或全部牽涉到速激肽之疾病及症狀。此外，速激肽所牽涉者並不一定會引起特定的速激肽所仲介之疾病及症狀。速激肽拮抗劑可用於控制速激肽所仲介之疾病及症狀或使上述疾病及症狀減輕。

本發明提供新穎而有用的式（1）之速激肽拮抗劑及其立體異構物及藥學上可接受之鹽。尤其本發明提供為NK₁及NK₂受體拮抗劑之式（1）化合物。

在進一步的具體例中，本發明提供治療需速激肽所仲介的疾病及狀況治療之病患之方法，包括使前述之病患投服治療用有效份量之式（1）化合物。本文中所述之待受治療之各種疾病及症狀係精於此藝之人所熟知並瞭解的。精於此藝之士皆認知可藉用治療有效量之式（1）化合物來治療現受疾病或症狀所苦之病患，或來由預防性治療受該疾病或症狀所苦的病患，而能影響有關的疾病或症狀。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

線

五、發明說明 (104)

本文中所用的“病患”乃指溫血動物，如身受特定之速激肽所仲介之疾病或症狀所苦的哺乳動物。吾人應瞭解下列乃“病患”一詞意義之範圍內的動物：天竺鼠，狗，貓，鼠，鼯鼠，馬，牛，羊，以及人。當病患身受一種以上的本文所述的疾病或症狀所苦時，則病患所患的速激肽所仲介之疾病及症狀需受治療。

所患之速激肽所仲介之疾病或症狀需受治療之病患，其鑑定乃在精於此藝之人之知識及能力範圍內。精於此藝的臨床醫生可以輕易地加以辨別出（藉由應用臨床試驗，體格檢查，以及病歷／家族病史）需作這類治療的病患。

本文中所用的式（1）化合物之“治療用有效份量”乃指能有效抑制速激肽所仲介之疾病及症狀之份量。“抑制”意指可以減緩，中斷，制止，或終止本文所述的疾病及症狀之進展，但不一定是指將全部的疾病及症狀全數排除，而是指包括速激肽所仲介的疾病及症狀之預防處理。

治療用有效份量可輕易地由精於此藝的診斷主治醫師，藉由使用傳統方法，以及藉由在類似症狀下所得到的觀察結果而加以決定。要決定各藥劑之治療用有效份量，診斷主治醫師需考慮若干因素，包括（但不限於）：哺乳動物的種類；它的大小，年齡，及全身健康狀況；所牽涉的特種病；所牽涉之程度或疾病的苦楚；個別病患的反應；所投服的個別化合物；投服之方式；所投服之製劑之生物可利用特性；所選擇的劑量攝生法；伴行的藥療法之使用

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

終

五、發明說明 (105)

；以及其他有關的狀況。

式 (1) 化合物之治療用有效份量被期望為大約 $0.1 \text{ mg} / \text{kg}$ 體重 / 日 ($\text{mg} / \text{kg} / \text{日}$) 至 $100 \text{ mg} / \text{kg} / \text{日}$ 不等。合宜的份量能夠被精於此藝之人所決定。

在受上所述速激肽仲介之疾病及症狀所苦之病患之有效治療中，式 (1) 化合物可以任何使有效份量之化合物具生物可利用性之形式或方式而加以投服，包括：口服，吸入，腸胃外投服，及局部之途徑。舉例來說，式 (1) 化合物可以被施以：口服投服（藉由吸入氣凝膠或乾燥粉末），皮下投服，肌內投服，靜脈投服，鼻內投服，直腸投服，經由皮膚的投服，局部投服等。口服或吸入投服係一般適用於呼吸病況（例如氣喘，支氣管炎，與咳嗽）之治療。精於調和物之製造之人可輕易挑選出合適的投服形式及方式，此乃取決於：所選擇之化合物之特性，被處理之疾病或症狀，疾病或症狀之時期，以及其他有關的狀況。（Remington's Pharmaceutical Sciences，第 18 版，Mack 出版公司（1990））。

本發明之化合物可單獨地被加以投服，或以藥學組成物與藥學上可接受的載體或賦形劑相配合的形式而加以投服，而其比例及性質乃由以下因素所決定：所選擇的化合物之溶解度及化學性質，所選擇的投服途徑，以及標準的藥學醫療。本發明之化合物（具有效用者）可以其藥學上可接受之鹽（如酸式鹽或鹼式鹽）之形式，為了穩定性

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

線

五、發明說明 (106)

，再結晶之便利，溶解度提昇等理由而加以調和以及投服。

在另一個具體例中，本發明提供含有治療用有效份量之式 (1) 化合物 (以混合物之形式，或以與一種以上的藥學上可接受的載體或賦形劑相配合之形式) 。

藥學組成物係以藥學界所熟知之方法加以製得。該載體或賦形劑可以是固體，半固體，或液體物質 (可以充作活性成份之賦形劑或媒質使用) 。合適的載體或賦形劑乃此藝中為人所熟知的。藥學組成物可以適用於：口服，吸入，腸胃外投服，或局部使用，也可以藥錠，膠囊，氣凝膠，吸入劑，栓劑，溶液，懸浮液等形式被投服給病患。

本發明之化合物可以口服方式加以投服，例如與惰性稀釋劑一起被投服，或與可食用的載體一起被投服。它們可以被包容在明膠膠囊內或被加以壓縮而成藥錠。為了口服治療之目的，式 (1) 化合物可以與賦形劑合併，而以藥錠，糖錠，膠囊，酏劑，懸浮液，糖漿，麵皮，口香糖等形式加以使用。這類製劑應含有至少 4 % 的式 (1) 化合物，活性成份，但可能視個別之形式而加以改變，而以佔單位重量之 4 % 至 70 % 左右為宜。活性成份存在於組成物內之份量係以獲得之適用於投服之單位劑量形式為原則。

藥錠，藥丸，膠囊，糖錠等亦含有一種以上的下列之佐藥：粘合劑 (如微晶型纖維素，西黃蓍膠或明膠) ；賦形劑 (如澱粉或乳糖) ；崩解劑 (如藻膠酸，初凝膠 (

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (107)

Primogel)，玉蜀黍粉等)；潤滑劑(如硬脂酸鎂或甾忒士(Sterotex)；滑移劑(如膠態二氧化矽)；可加入香化劑(如蔗糖或糖精)或調味劑(如薄荷，水楊酸甲酯或橙味劑)。當劑量單位形式為膠囊時，它除了含有上述類型之物質之外，還含有液體載體(如聚乙二醇或脂油)。其它的劑量單位形式可含有其他不同的物質(將劑量單位之物理形式修改為包衣(舉例))。因此，藥錠或藥丸可被糖，蟲膠，或其他腸衣劑所包覆。糖漿除了含有本化合物之外，還含有蔗糖(充作香化劑)與若干防腐劑，染劑及著色劑以及香料。製備這類不同的組成物所用的物質應為藥學上精純並且在使用之份量上為無毒的。

為了腸胃外治療性投服之目的，本發明之化合物可以被併入溶液或懸浮液中。這類製劑應含有至少0.1%之本發明之化合物，但可能是其重量之0.1%至50%左右不等。存在於這類組成物之活性成份，其量係以能獲得合宜之劑量為原則。合宜之組成物及製劑可以由精於此藝之人加以決定。

溶液或懸浮液亦可含有一種以上的下列佐藥：無菌的稀釋劑(如注射用的水，含鹽之溶液，固定油，聚乙二醇，甘油，丙二醇或其他人工合成之溶劑)；殺菌劑(如苯甲醇或對羥苯甲酸甲酯)；抗氧化劑(如維生素C或亞硫酸氫鈉)；螯合劑(如乙二胺四醋酸)；緩衝劑(如醋酸鹽，檸檬酸鹽或磷酸鹽)以及調整毒性用試劑(如氯化鈉或右旋糖)。腸胃外用製劑可以被下列容器加以包裝：安

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (108)

瓶，用完即丟的注射器或以玻璃或塑膠製成之多種藥劑小塊。

本發明之化合物亦也藉由吸入方式（如以氣溶膠或以乾燥粉末之形式）加以投服。本發明化合物可藉被液化或被壓縮之氣體，或藉合宜之泵送系統（可將本發明之化合物或其調和物加以分配）等之力而予以運送（至體內）。該吸入方式投服式（1）化合物用之調合物可以單相，二相，或三相系之形式被運送。多種系統可用來投服被調配或氣溶膠劑型之式（1）化合物。乾燥粉末調和物係藉將式（1）化合物製成碎片或磨碎成合宜之粒徑，或將製成丸狀或被磨碎之式（1）化合物與合宜之載體物質（如乳糖等）加以混合而製得。吸入之運送系統包括：必要的容器，活化劑，閥，副容器等。以吸入方式投服用之合適氣溶膠及乾燥粉末調和物可由精於此藝之人加以決定。

本發明之化合物亦可被局部投服，當如此做時載體可適當地包括溶液，軟膏或凝膠基質。該基質，舉例來說，可包含一種以上的下列物質：凡士林，羊毛脂，聚乙二醇，蜂蠟，礦物油，釋劑（如水及乙醇），乳化劑及安定劑。局部投服之調和物可含有式（1）化合物或其藥學可接受之鹽濃度為0.1至10% w/v（重量/單位體積）。

本發明之速激肽受體拮抗劑可藉由以下之步驟而予以評估。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

線

五、發明說明 (109)

實施例 A利用假定的拮抗劑來拮抗與 NK_1 NK_2 受體結合之經碘化的速激肽

精於此藝之人能以下文所述來決定試管內 NK_1 受體及 NK_2 受體親和力。速激肽拮抗劑之 NK_1 受體親和性乃以天竺鼠之肺 (Keystone Biologicals, Cleveland, OH) 加以評估，而對 NK_2 受體之親和性則以 HSKR-1 菌體 (用來表示人類空腸 NK_2 受體之鼯鼠 3T3 成纖維細胞) 加以評估。將組織或菌體於其 50 倍體積的 50 mM 的 Tris-HCl (三(羥甲基)胺甲烷鹽酸鹽) 緩衝劑 (pH 7.4, 4°C) 中以寶力冲 (Polytron) 加以勻化，再加以離心。將碎片於 Tris-HCl 緩衝劑再次予以懸浮，再進行離心，使碎片藉由再次懸浮被洗濯 2 次。將最終之碎片於培養用緩衝劑中以組織 40 g / mL，菌體 20 mg / mL 之濃度加以懸浮，並於使用前於室溫下保存至少 15 分鐘。藉由重覆地 (二次) 將 250 μ l 薄膜製劑加至 0.1 nM 的下列的放射性配位體中來起動受體結合作用：由 ^{125} I - Bolton Hunter Lys-3 標記的物質 P 與碘 125 組氨醯-1-神經激肽 A 溶於於含有下列物質之最終體積為 500 μ l 之緩衝液而成之溶液：50 nM 的三羥甲基胺甲烷鹽酸鹽 (Tris-HCl) (pH 7.4, 室溫)，0.1% 的牛血清白蛋白，2 mM 的二氯化錳，40 μ g / mL 的桿菌肽，4 μ g / mL 的亮肽素 (leupeptin) 及凝乳靜素 (chymostatin)，10

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (110)

μ M 的四氫噻吩 (thiorphan) 及各種劑量的假定的速激肽拮抗劑。於室溫進行培養 90 分鐘 (NK_1 受體試驗) 或 2 小時 (NK_2 受體試驗)；結合作用藉以加入 50 mM 的三氫甲基氨甲烷鹽酸鹽 (Tris-HCl) 緩衝劑 (pH 7.4, 4°C) 而以終結，於真空下使培養液濾過及 0.1% 的聚乙烯亞胺 (NK_1 受體試驗) 或 0.5% 的牛血清白蛋白 (NK_2 受體試驗) 預浸漬過的 GF/B 濾紙。使將受放射性結合之濾紙於珈瑪計數器中加以計量。

非特定結合力之定義為於 1 μ M 的物質 P 或神經激肽 A 存在下所展現的結合力。結合力乃由總結合力扣除非特定結合力而算出。經碘化的物質 P 或神經激肽 A 與試驗化合物或標準品結合之競爭力 (受體與試驗化合物競爭與物質 P 或激肽 A 結合) 乃以最大結合之百分率加以表示。藉由非線性迴歸使用反覆曲線適用程式 (Graph PAD Inplot, San Diego, CA) 乃獲得各試驗化合物之 IC_{50} 值 (抑制 50% 的受體結合所需之濃度)。

實施例 B

利用假定的拮抗劑來拮抗試管內由速激肽誘發之磷脂醯基環己六醇 (PI) 轉換

精於此藝之人亦能以下文所述來決定試管內 NK_1 受體 + 及 NK_2 受體拮抗作用之效力。於 UC11 或 SKLB 82#3 菌體內，於 NK_1 或 NK_2 受體拮抗劑之存在不存在下測定速激肽所仲介之磷脂環肌醇之累積將組織於 Krebs

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (111)

-Henseleit 緩衝劑中在 37 °C 下充以 95 % 氧 - 5 % 二氧化碳氣體加以培養。之後於 37 °C 將組織以新鮮的含有 100 μ Ci 的肌 - [2 - ³H (N)] 環己六醇之緩衝劑 (施以和緩的通氣) 加以培養 60 分鐘。俟以 5 ml 室溫之含有 10 mM 氯化鋰之緩衝劑洗濯 2 次之後，將組織於室溫下培養 30 分鐘 (在 15 分鐘時變換緩衝劑)。將緩衝劑移除，加入含有試驗化合物之 Krebs-Henseleit 緩衝劑 (含有 40 μ g / mL 的桿菌肽，各 4 μ g / mL 的亮肽素 (leupeptin) 及凝乳靜素 (chymostatin)，0.1 % 的牛血清白蛋白及 10 μ M 的四氫噻吩 (thiorphan)，及 10 mM 的氯化鋰)。俟 15 分鐘後，將物質 P 加至 UC 11 菌體中或將神經激肽 A 加至 SKLKB82#3 菌體中，以各種不同的濃度來起動反應。俟於室溫下培養 60 分鐘後，藉由將 930 μ L 的三氯甲烷：甲醇 (體積比 1：2) 加至各試管中，接著將 310 μ L 的三氯甲烷以及 310 μ L 的蒸餾兩次的蒸餾水加入以終止該反應。將樣本渦動，離心，再將 0.9 mL 的含水 (頂部) 相予以移除，再加入 2 mL 的蒸餾兩次的蒸餾水。將該混合物渦動，再裝入 50 % Bio-Rad AG 1-X8 (甲酸鹽形式，100-200 篩網) 交換管柱 (Bio-Rad 實驗室，Hercules, CA) 中。將該管柱被依序以下列物質加以洗濯：1) 10 mL 的蒸餾兩次的蒸餾水，2) 5 mL 的 5 mM 四硼酸二鈉 / 60 mM 甲酸鈉，3) 5 mL 的 1 M 甲酸銨 / 0.1 M 甲酸。將第三次洗提液收集

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (112)

，取具 $m l$ ，於 $7 m L$ 閃爍流體中計數。將 $50 \mu L$ 的有機（底部）相整個移走，於閃爍管瓶中乾燥，再於 $7 m L$ 閃爍流體中予以計數。計算各樣本中含水相整除部份（磷酸環己六酯）中每分鐘之分解率對 $50 \mu L$ 的有機相整除部份（總 $[^3H]$ 環己六醇併入）每分鐘之分解率之比值。將數據以在基礎水準之上的催動劑所誘發的 $[^3H]$ 磷酸環己六酯之疊積百分率加以表示。將於試驗化合物及／或標準品存在下獲得之比值與對照樣本（即：無刺激性催動劑）下獲得之比值相比較。

畫出劑量－反應圖，而試驗化合物抑制速激肽所誘發之磷脂醯環己六醇轉換之能力則藉電腦程式之助來決定。將數據以在基礎水準之上的完全磷酸環己六酯疊積之刺激百分率加以表示，再加以正常化至由速激肽所造的最大反應。進行史氏（Schild）分析（使用劑量－反應曲線以得到競爭性拮抗劑之強度所表示的數值），而以 pA_2 加以表示， pA_2 係指能將催動劑之效果降低至在催動劑之該劑量下，催動劑之一半效果所需之拮抗劑之莫耳濃度之負對數值。當藉由史氏分析所得之線之斜率係實質不同於斜率（1）時，則化合物被當作競爭性拮抗體。

實施例 C

NK₁ 於活體內之拮抗作用之評估

精於此藝之人皆能藉由評估本發明化合物在天竺鼠氣管內抑制物質 P 所誘發之血漿蛋白質外滲之能力而決定本

五、發明說明 (113)

發明之化合物於活體內為 NK_1 受體拮抗劑。物質 P 所之誘發之蛋白質漏過毛細管後小靜脈之蛋白質乃藉於天竺鼠氣管中測量伊氏 (Evans Blue) 染料累積而加以評估。將動物以戊巴比妥予以麻醉，然後將伊氏 (Evans Blue) 染料 ($20 \text{ mg} / \text{kg}$ ，靜脈注射，於 0.9% 氯化鈉溶液中製造) 注入。於注入染料 1 分鐘後，依序注入拮抗劑 (靜脈注射) 物質 P ($1.0 \text{ nmol} / \text{kg}$ ，靜脈注射)，過 5 分鐘後，藉由心外灌注法 (用 50 mL 的 0.9% 氯化鈉溶液) 將過剩的染料利用循環予以移除。將氣管及主支氣管移出，以吸墨紙吸乾加以乾燥，加以稱重。

俟將組織浸漬於甲醯胺 29 小時後，以分光光度測定法，進行染料定量。由背景 (僅剩染料，無拮抗劑) 中扣除數值。由線性迴歸分析計算出 ED_{50} (能抑制物質 P 所誘發之血漿蛋白質外滲達 50% 所需之化合物劑量)。

實施例 D

活體內 NK_2 之拮抗作用之評估

精於此藝之人能藉由評估本發明化合物抑制由選擇性 NK_2 受體拮抗劑 [$\beta - \text{Ala}^8$]，神經激肽 A 4-10 於天竺鼠體內所造成的支氣管收縮之能力決定本發明之化合物於活體內為 NK_2 受體拮抗劑。將動物用氨基甲酸乙酯加以麻醉，然後經由頸靜脈，頸動脈，以及氣管插入插管。使頸動脈插管與史泰漢 (Statham) 壓力轉換器相連接俾能量測血壓，使用放置於頸靜脈中之導管來投服試驗化合

五、發明說明 (114)

物。將氣管插管插入 T 型連接器中。使 T 型連接器之一臂連接上呼吸泵，而另一臂則連接上另一個壓力轉換器。將呼吸泵調整為每分鐘輸送 64 下，而輸送之空氣體積係以使吹入壓為 10 公分的水柱為原則。使動物適應 15 分鐘左右，直到呼吸穩定，測量血壓。將假定的速激肽拮抗劑或賦形藥施以靜脈投服，以水沖洗管線。而後即得由 NK₂ 受體選擇性拮抗劑，[β -Ala⁸]神經激肽 A₄₋₁₀ 於靜脈內被投服 1-30 nmol/kg 的劑量範圍所產生之劑量反應曲線。依據與拮抗劑之劑量有關之肺吹入壓增加推論知支氣管收縮。試驗化合物之拮抗作用可由拮抗劑之劑量-反應曲線移向右方以及 [β -Ala⁸]神經激肽 A₄₋₁₀ 造成之最大吹入壓之抑制而得知。

實施例 E

活體內 NK₁ 及 NK₂ 拮抗作用之評估

精於此藝之人能藉由評估本發明化合物抑制辣椒素所誘發之呼吸效應（吾人已知由氣道感覺神經釋放出物質 P 及神經激肽 A）之能力而決定本發明之化合物於活體內為 NK₂ 受體拮抗劑。依下文所述之方式，於有意識之天竺鼠體內，進行辣椒素誘發之呼吸效應之拮抗作用。使用雄性 Dunkin Hartley 天竺鼠（250-350 g），進行活體內試驗。使用改良型全身體積描述法（所用之儀器係由四只小型樹脂玻璃箱構成，各箱分別經由 Volidyne DP45-16 微分壓力功能轉換器而連接至參考箱），同時在 4 隻動物內

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

線

五、發明說明 (15)

監視有意識之呼吸樣式之改變。於該 4 只箱子裝備以空氣供應管線（也被用來輸送氣溶膠）以及排氣管線。進氣管線與排氣管線具相同的長度與狹窄口徑，且起源於共同的供氣室牽出，而排放至共同的排氣室。該系統被用於確保供應空氣及氣壓之波動保持一致，並藉微分壓力轉換器自淨訊號中被排出。類比式壓力訊號乃經由數據轉換 D T 2 8 2 1 A 至 D 布告而被數位化。將數據以每隻動物每秒取 1 0 0 個樣本之速率予以蒐集。每個壓力循環變化則利用以下的參數予以分析：介於最大壓力和最大壓力之間所決定出的上昇斜率及下降斜率，上昇斜率對下降斜率之比值，介於初始通過壓力與尖峰週期壓力之間之變化大小。利用這些數值（並觀察天竺鼠）藉運作 system V UNIX 操作系統之 P C A T 2 8 6 之力將壓力週期之特徵歸入正常呼吸，強迫呼出（由明顯的腹部隆起觀察出），明顯呼吸（S R E s；經常咳嗽，較不常打噴嚏或喘氣，其特徵在於短暫的，極大的壓力增加，此現象可與雜訊區別）以及振動／雜音。呼吸困難乃指天竺鼠之體積變更描記器壓力明顯的，持續的增加（與明顯地移往動物內困難的呼吸有關）。

在典型的實驗（測試乃各種支氣管收縮藥劑之氣道反應）進行期間，使用 Devilbiss Ultraned 9 9 超音速噴霧器將氣溶膠輸送（0 . 3 3 m L / m i n）1 9 分鐘，並於這段時間內監視天竺鼠。在未噴霧之前，將 1 分鐘的靜態呼吸聲加以蒐集以估計出基礎線壓力。在初步實驗中，將

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

線

五、發明說明 (116)

不同濃度的辣椒素加以評定，而選擇 0 . 0 0 1 % 濃度，並因該濃度使顯示出呼吸困難之天竺鼠數目最多而反應之劇烈度則最少。將假定的速激肽拮抗劑於支氣管收縮劑氣溶膠藥效發作前施以靜脈投服 2 0 分鐘，或於相同氣凝膠藥效發作前施以口服 1 小時。

對本發明之代表性化合物而言，速激肽受體結合 (I C ₅₀ 值) 乃示於表 1 之中。詳言之，N K ₁ 及 N K ₂ 受體結合之值乃藉由本實施例 A 之方法加以決定。這些數值代表數個實驗之意義。在表 1 中，化合物 A 與 B 分別為本文實施例 5，6 及 8 . 2 之化合物，而化合物 C 為鹽酸 (+) - 1 - (2 - (3 - (3，4 - 二氯 - 苯基) - 1 - (3，4，5 - 三甲氧基 - 苯甲醯) - 吡咯烷 - 3 基) - 乙基) - 4 - 苯基 - 哌啶 - 4 - 羧酸醯胺，它為 P C T 公告 W O 9 4 / 2 6 7 3 5 號之實施例 2 0 A . 1 中所述及之化合物。

表 1

化 合 物	速激肽受體結合	
	N K ₁ I C ₅₀	N K ₂ I C ₅₀
	(n M)	(n M)
A	2 . 7 9	1 6 . 3
B	3 . 1 5	2 3 2
C	3 . 0 4	8 . 1 7

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (117)

實施例 F

人類與天竺鼠之肝藏代謝作用之評估

精於此藝之人能藉由測量肝藏提取物中試驗化合物於活體內消失之速率而決定本發明之化合物之代謝穩定度。代謝穩定度與代謝速率（後者可藉由測量試驗化合物於此試驗之初始線型階段期間內的消失速率而加以估計）成相反關係。

本方法係使用得自天竺鼠或人類之肝藏之 S 9 或 S 1 0 肝臟浮面澄清液來進行。天竺鼠肝藏 S 9 可自 Vitro Technologies, Baltimore, Md 處購得，而人類肝藏 S 9 可自 IIAM, Eaton Pa 處購得。天竺鼠與人類之 S 1 0 浮面澄清液可以下列方法加以製得：將稱重過的肝藏（新鮮的，或於 -80°C 貯存至使用前）與 1 · 1 5 % 氯化鉀水溶液（1 0 - 1 5 m L）加以混合，並使用 P C U 寶冲（Poltron）（Kinematics of Switzerland 產品）或同等物加以勻化。將勻漿與 1 · 1 5 % 氯化鉀水溶液加以混合，其用量為於每毫克之肝藏上使用 3 m L（總共）的溶液，再加以混合。於使用前使上述之勻漿一直於冰上加以貯藏，而於 -80°C 下長期貯藏。

於 3°C 下以 1 2 , 5 0 0 r p m（1 0 , 0 0 0 倍重力）將體積為 2 0 m L 的勻漿加以離心。俟 2 0 分鐘後，將白色脂蛋白之覆蓋物（如果存在的話）移走，並將浮面澄清液移至清潔的離心用試管。在移至清潔的貯存容器之

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

線

五、發明說明 (118)

前將浮面澄清液於 3 °C 下施以 12,500 rpm (10,000 倍重力) 之離心而得 S10 浮面澄清液。將該 S10 浮面澄清液貯存於冰上，或於 -80 °C 下長期貯存。配製試驗化合物之甲醇製就溶液，將 0.1 mL 的製就溶液注入 16 mL 的培養混合物中生成初濃度 10 μ M 之試驗化合物。使用本法，最終培養混合物之甲醇內容物不會大於 1 %。

將培養燒杯中的 S9 或 S10 浮面澄清液 (4 mL)；含有 1.1 mM NADP，6.4 nM 6-磷葡萄糖，及 1.3 mM 硫酸鎂 (4 mL) 之水溶液；6-磷葡萄糖之水溶液 (4 單位 / 2 mL) (0.32 mL)；以及 0.1 M 磷酸氫二鉀 (7.58 mL) 混合而得培養混合物。藉由將 0.1 mL 的試驗化合物之製就溶液加入培養混合物中，置於 37 °C 的搖盪水浴中以培養試驗化合物。

為欲測量本試驗中試驗化合物消失之速率，乃於 1, 3, 5, 10, 15, 30, 以及 60 分鐘時自培養燒杯中移出三等份整移除部份 (0.5 mL)。將全部整除部份於己烷 / 乾冰漿液中冷凍以使酵素立刻失去活性。於 -70 °C 貯存直至試驗。俟配製完成後各整除部份中試驗化合物之濃度以高效能液相層析予以測得，而與試驗化合物之標準濃度相比較，這類配製與測定乃此藝中為人熟知並知曉的。消失速率可藉由劃出試驗化合物濃度對間之改變，由本試驗之初始線型之斜率加以決定。

化合物 A 與 B (各為本文中實施例 5, 6 與 8.2 之

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (119)

化合物)，以及化合物 C (鹽酸 (+) - 1 - (2 - (3 - (3, 4 - 二氯 - 苯基) - 1 - (3, 4, 5 - 三甲氧基 - 苯甲醯) - 吡咯烷 - 3 基) - 乙基) - 4 - 苯基 - 哌啶 - 4 - 羧酸鹽胺，PCT 公告 WO 94 / 26735 號之實施例 10A · 1 中有加以敘述) 之代謝穩定度可利用實施例 F 之方法加以決定。這些研究顯示本發明之化合物並不會被肝氧化酶實質地代謝。

化合物 A 校正用標準品乃以下述之方法製得：取 10 mg 的化合物 A (游離鹼) 溶於甲醇 (10 mL) 中而得 1 mg / mL 的製就溶液。以乙腈稀釋 1 mL 的製就溶液成 10 mL 而得 100 μ g / mL 的固定標準品，再繼續以乙腈將 100 μ g / mL 溶液稀釋而得具有 50, 25, 10, 5, 2.5, 與 1.0 μ g / mL 的濃度之固定標準品。具有 10, 000 ; 5, 000 ; 2, 500 ; 1, 000 ; 500 ; 250 ; 及 100 μ g / mL 之濃度之校正用標準品則藉由將 20 μ L 之各固定本標準品加至 0.2 mL 的對照 S9 浮面澄清液中以雙份形式予以製得。令空白品與樣本各接收 20 μ L 的乙腈。校正用標準品與來自化合物分析整除部份乃以下述之方法加以配製及評估：將紅紫色的磺酸固體相提取筒殼 (Varian Inc 產品，哈伯市，Ca.) 充填以甲醇 (1 mL) 以及 0.5 % 氯醋酸水溶液 (1 mL)。將 0.2 mL 的校正用標準品或來自培養之整除部份 5 % 的乙腈水溶液 (0.5 mL) 加以稀釋，將稀釋液加至被充填的筒殼中。利用真空使樣本受

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (120)

拉力而通過筒殼，以 0.5 % 氯醋酸水溶液 (1 m L)，50 % 乙腈水溶液 (50 m M 氫氧化鉀) (1 m L) 加以沖洗。以 60 % 甲醇，38 % 水，1 % 醋酸，1 % 三乙胺 (0.4 m L) 沖洗高效能液相層析管瓶。藉由高效能液相層析法，使用 T S K 超級 O D S 管柱 (2 微米，5 c m × 4.6 m m) (Tosohaas Inc. Montgomeryville, Pa)，管柱溫度 60 °C，0.15 m L 注射，於 210 n m 加以偵測，然後使用 60 % (10 % 乙腈，90 % 水 (25 m M 磷酸二氫鉀，p H 3)) 及 40 % (60 % 乙腈，40 % 水 (25 m M 磷二氫鉀，p H 3)) 以 1.25 m L / m i n 速率加以洗提而進行分析。

化合物 B 校正用標準品乃以下述之方法製得：取 1.1 m g 的化合物 B 與乙腈 (9 m L) 於 10 m L 容積的燒瓶中相混合。施以約 5 分鐘的超音波處理使之溶解。稀釋或 10 m L，加以混合而得 110 μ g / m L 的固定標準品。以等體積之乙腈將 2 m L 的製就溶液 (上述之固定標準品) 加以稀釋而得 55 μ g / m L 固定標準品。類似的稀釋得到 25，12.5，6.25，3.125，1.56，以及 0.78 μ g / m L 的固定標準品。具有 10，5，2.5，1.25，0.625，0.313，0.156，0.078 μ g / m L 濃度之校正用標準品乃藉由將 50 μ L 的各固定標準品加至 0.5 m L 之對照 S 9 浮面澄清液中而製得。校正用標準品與化合物 B 之試驗整除部份乃以下述之方法加以配製及評估：將 20 %

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (121)

三氯醋酸之乙腈溶液 (0 . 1 m L) 加至 0 . 5 m L 培養
 整除部份 (樣本或對照品) 中。將 5 0 μ L 之各固定標準
 品或將 5 0 μ L 之乙腈加至樣本及空白品中，於離心 (
 1 2 , 0 0 0 r p m) 5 至 6 分鐘之前先施以渦流動處理
 3 0 秒。將 3 0 0 μ L 之浮面液移至高效能液相層析管瓶
 ，使用 Rainin Microsorb 管柱 (3 微米，1 0 0 m m $\times$
 4 . 6 m m) (Rainin, Inc., Woborn, Mass.) ，以管柱溫
 度為 6 0 $^{\circ}$ C ， 0 . 1 5 m L 注射，2 1 6 n m 偵測，以及
 使用 8 8 % (2 0 % 乙腈，7 9 . 1 5 % 水，0 . 6 % 醋
 酸，0 . 2 5 三乙胺) 及 1 2 % (8 0 % 乙腈，1 9 . 5
 % 水，0 . 6 % 醋酸，0 . 2 5 三乙胺) 以 1 . 0 m L /
 m i n 速率加以洗提之高效能液相層析法加以分析。

化合物 C 校正用標準品乃以下述之方法製得：將
 1 . 0 m g 之化合物 C (游離鹼) 溶於乙腈 (1 0 m L)
 中而得 1 0 0 μ g / m L 之製就溶液。用乙腈連續地將
 1 0 0 μ g / m L 之溶液加以稀釋而得固定標準品 (濃度
 為 5 0 , 2 5 , 1 0 , 5 , 2 . 5 及 1 . 0 μ g / m L)
 。具有 1 0 , 0 0 0 ; 5 , 0 0 0 ; 2 . 5 0 0 ;
 1 , 0 0 0 ; 5 0 0 ; 2 5 0 ; 及 1 0 0 μ g / m L 之校
 正用標準品係藉由將 2 0 μ L 之各固定標準品加至 0 . 2
 m L 之對照 S 9 浮面澄清液中而以雙份形式製得。令空白
 品與樣本接收 2 0 μ L 之乙腈。校正用標準品與化合物 C
 之試驗份乃以下述方法加以配製及評估：將紅紫色磺酸固
 相提取筒殼 (Varian Inc., 哈伯市，Ca.) 充填以甲醇 (

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (122)

1 m L 0 與 0 . 5 % 氯醋酸水溶液 (1 m L) 。 將 0 . 5 m L 之校正用標準品或培養整除份用 5 % 之乙腈水溶液 (0 . 5 m l) 加以稀釋，再加至被充填的筒殼中。利用真空使樣本受拉力作用而通過筒殼，以 0 . 5 % 氯醋酸水溶液 (1 m L) ， 5 0 % 乙腈水溶液 (1 m L) 加以沖洗。以 6 0 % 甲醇， 3 8 % 水， 1 % 醋酸， 1 % 三乙胺 (0 . 4 m L) 沖洗高效能相層析管瓶。藉由高效能液用層析，使用 T S K 超級 O D S 管柱 (2 微米， 5 c m × 4 . 6 m m) (Tosohaas Inc. Montgomeryville, Pa) ，管柱溫度 6 0 ° C ， 0 . 2 m L 注射， 2 1 0 n m 偵測，以及使用 6 0 % (1 0 % 乙腈， 9 0 % 水 (2 5 m M 磷酸二氫鉀， p H 3)) 及 4 0 % (6 0 % 乙腈， 4 0 % 水 (2 5 M m 磷酸二氫鉀， p H 3)) 以 1 . 2 5 m L / m i n 速率加以洗提之高效能層析法加以分析。

本發明化合物之代謝穩定度乃藉由本發明之代表性化合物於天竺鼠 S 9 肝臟浮面澄清液及人類 S 9 肝臟浮面澄清液中代謝速率研究數據而予以表示。該結果見於表 2 及表 3 中。在表 2 中，化合物 A 與 B 各為本文實施例 5， 6 及 8 . 2 之化合物，即化合物 C 為 (+) - 1 - (2 - (3 - (3 , 4 - 二氯 - 苯基) - 1 - (3 , 4 , 5 - 三甲氧基 - 苯甲醯) - 吡咯烷 - 3 基) - 乙基) - 4 - 苯基 - 哌啶 - 4 - 羧酸醯胺它於 P C T 公告 W O 9 4 / 2 6 7 3 5 號之實施例 2 0 A . 1 中有敘述) 。 本發明之化合物可藉由實質未被代謝而加以區分，此事實乃如在初

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (123)

相線型期間其近乎不變的濃度所顯示者，尤其與 P C T 公告 W O 9 4 / 2 6 7 3 5 號之化合物之比較時為然，它可由下表 2 中看出。

表 2

時間(分鐘)	天竺鼠肝臟 S9 之代謝穩定度 (μ g/M l)		
	化合物 A	化合物 B	化合物 C
空白			
1	6 . 1	6 . 2	6 . 3
3	6 . 6	6 . 4	6 . 0
5	6 . 3	6 . 4	5 . 3
1 0	6 . 1	6 . 3	4 . 8
1 5	6 . 1	6 . 3	4 . 0
3 0	6 . 3	6 . 3	3 . 8
6 0	6 . 9	6 . 2	3 . 5

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

A7
B7

五、發明說明 (124)

表 3

時間 (分鐘)	人類肝臟 S9 之代謝穩定度 (μ g/M l)		
	化合物 A	化合物 B	化合物 C
空白			
1	6 · 6	6 · 4	6 · 2
3	6 · 5	6 · 6	5 · 6
5	6 · 6	6 · 1	5 · 9
1 0	6 · 7	6 · 1	5 · 2
1 5	6 · 6	5 · 7	4 · 5
3 0	6 · 8	5 · 3	3 · 2
6 0	6 · 9	4 · 4	2 · 5

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

附件 A：第 86119004 號專利申請案

中文補充物化數據 民國 89 年 12 月呈

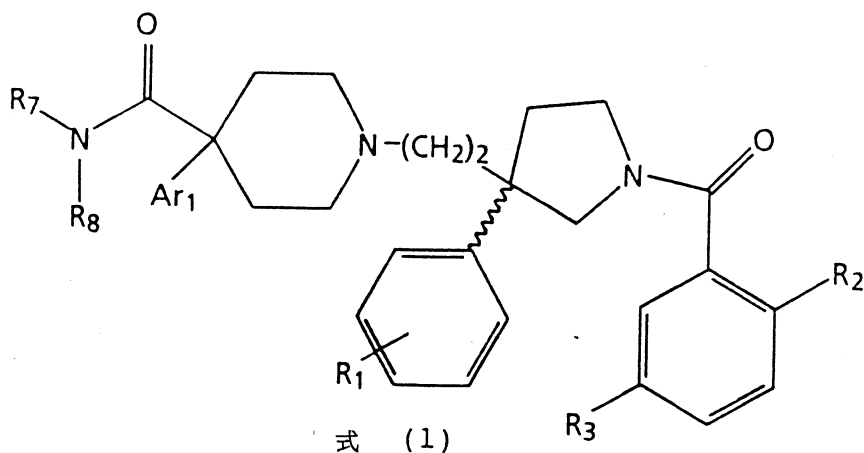
實例 5.6： ^1H NMR 光譜（ 400MHz , $\text{DMSO}-\text{D}_6$ ） δ 10.47, 10.36, 10.26 與 10.14 寬峰（總共 1H；烷基吡啶鎘 NH 質子），10.09 單峰（1H，四唑質子），8.02-6.96 多重峰系列（總共 13H；芳族與羧醯胺 NH 質子），3.98-1.92 多重峰系列（總共 21H；芳族甲氧基與脂族質子）。

實例 6.2： ^1H NMR 光譜（ 300MHz , CD_3OD ） δ 9.90 與 9.88 寬峰（總共 2H；三唑質子），7.90-7.17 多重峰系列（總共 11H；芳族質子），4.02-2.04 多重峰系列（總共 21H；芳族甲氧基與脂族質子）。

實例 8.2： ^1H NMR 光譜（ 400MHz , $\text{DMSO}-\text{D}_6$ ） δ 11.02, 10.96, 10.86 與 10.76 寬峰（總共 1H；烷基吡啶鎘 NH 質子），10.11 單峰（1H，四唑質子），8.92-7.21 多重峰系列（總共 12H；芳族與羧醯胺 NH 質子），3.95-2.05 多重峰系列（總共 21H；芳族甲氧基與脂族質子）。

四、中文發明摘要（發明之名稱：新穎之雜環型經取代之吡咯烷醯胺衍生物）

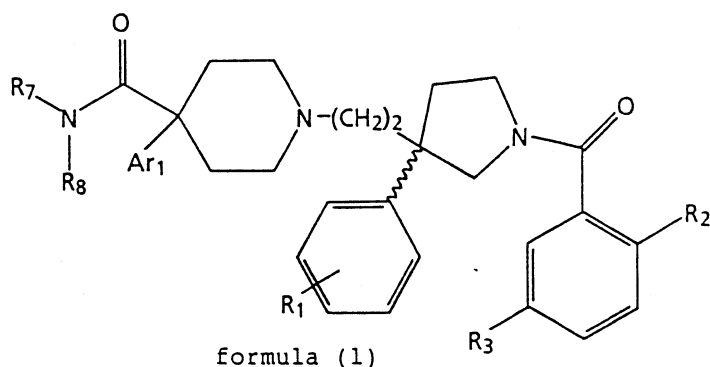
本發明與如式（I）所示之新穎雜環型經取代之吡咯烷醯胺衍生物，



及其立體異構物以及其藥學上可接受的鹽有關，而它們被

英文發明摘要（發明之名稱：NOVEL HETEROCYCLIC SUBSTITUTED PYRROLIDINE AMIDE DERIVATIVES）

The present invention relates to novel heterocyclic substituted pyrrolidine amide derivatives of formula (1),



and stereoisomers and pharmaceutically acceptable salts thereof and their use as tachykinin receptor antagonists. Such antagonists are useful in the treatment of tachykinin-mediated diseases and conditions disclosed herein including: asthma, cough, and bronchitis.

四、中文發明摘要 (發明之名稱：)

充作速激肽 (tachykinin) 受體拮抗劑使用。這類拮抗劑係用來治療速激肽 (tachykinin) 所仲介的疾病，而本文中所探討的症狀包括：氣喘，咳嗽以及支氣管炎。

英文發明摘要 (發明之名稱：)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

裝

訂

線

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

六、申請專利範圍

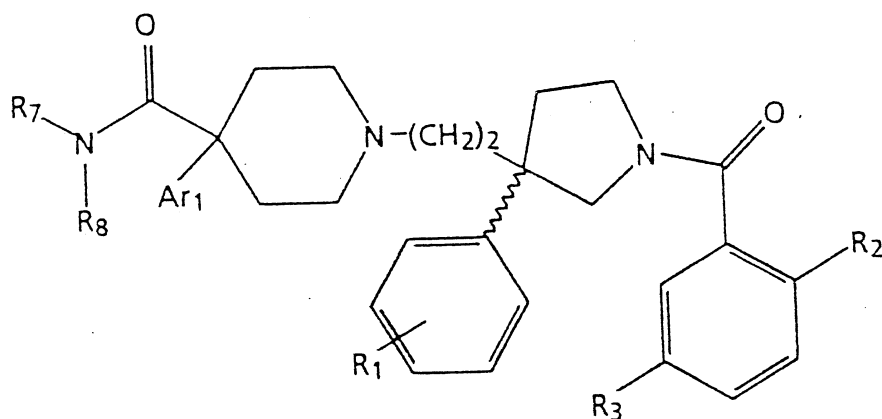
附件 A

第 86119004 號專利申請案

中文申請專利範圍修正本

民國 90 年 6 月修正

1. 一種如下式所示之化合物，

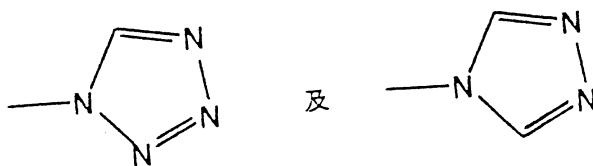


其中

R_1 係 1 - 3 個各獨立地選自下列基團之取代基：氫，
以及鹵素；

R_2 係 $C_1 - C_4$ 烷氧基；

R_3 係選自下列基團之基團：



Ar_1 係選自下列基團之基團：

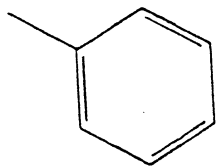
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

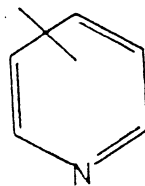
訂

線

六、申請專利範圍



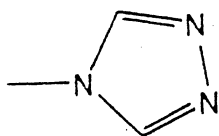
及



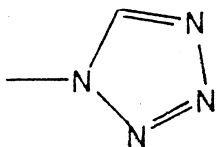
R_7 及 R_8 為氫；

及其立體異構物及藥學上可接受之鹽。

2. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中 R_3 為



3. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中 R_3 為



4. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中 R_2 為甲氧基。

5. 如申請專利範圍第 4 項之化合物，其中 R_1 為 3, 4 - 二氯基。

6. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中該化合物係 (R) - 或 (S) - 1 - (2 - 甲氧基 - 5 - (1H - 四唑 - 1 基) 苯甲醯) - 3 - (2 - (4 - 苯基 - 4 - 羧醯胺基哌啶烷 - 1 基) 乙基) - 3 - (3, 4 - 二氯苯基) 吡咯烷或其混合物。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

裝

六、申請專利範圍

7 . 如申請專利範圍第 6 項之化合物，其中該化合物係 (R) - 1 - (2 - 甲氧基 - 5 - (1 H - 四唑 - 1 基) 苯甲醯) - 3 - (2 - (4 - 苯基 - 4 - 羧醯胺基哌啶烷 - 1 基) 乙基) - 3 - (3 , 4 - 二氯苯基) 吡咯烷。

8 . 如申請專利範圍第 1 項所述之化合物，其中該化合物係 (R) - 或 (S) - 1 - (2 - 甲氧基 - 5 - (1 H - 四唑 - 1 基) 苯甲醯) - 3 - (2 - (4 - 吡啶 - 3 基) - 4 - 羧醯胺基哌啶烷 - 1 基) 乙基) - 3 - (3 , 4 - 二氯苯基) 吡咯烷或其混合物。

9 . 如申請專利範圍第 8 項所述之化合物，其中該化合物係 (R) - 1 - (2 - 甲氧基 - 5 - (1 H - 四唑 - 1 基) 苯甲醯) - 3 - (2 - (4 - (吡啶 - 3 基) - 4 - 羧醯胺基哌啶烷 - 1 基) 乙基) - 3 - (3 , 4 - 二氯苯基) 吡咯烷。

10 . 一種用作爲速激肽受體拮抗劑之醫藥組成物，包括如申請專利範圍第 1 項之化合物以及藥學上可接受的載體。

11 . 一種用於治療氣喘之醫藥組成物，包括如申請專利範圍第 1 項之化合物以及藥學上可接受的載體。

12 . 一種用於治療咳嗽之醫藥組成物，包括如申請專利範圍第 1 項之化合物以及藥學上可接受的載體。

13 . 一種用於治療支氣管炎之醫藥組成物，包括如申請專利範圍第 1 項之化合物以及藥學上可接受的載體。

14 . 一種用於治療疼痛之醫藥組成物，包括如申請

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

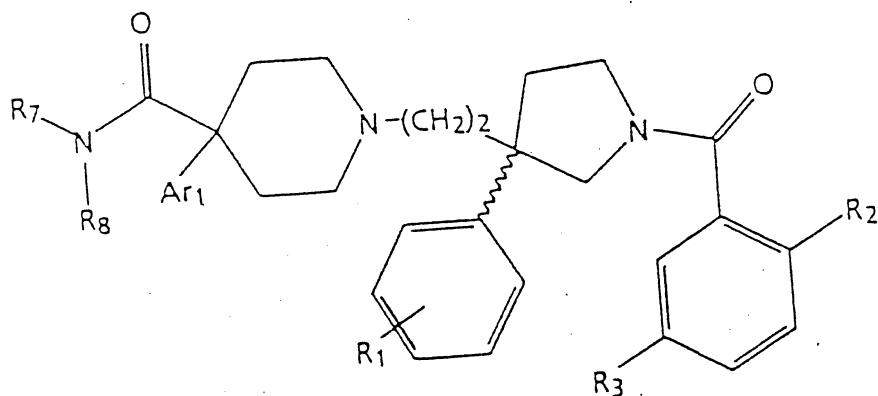
訂

線

六、申請專利範圍

專利範圍第 1 項之化合物以及藥學上可接受的載體。

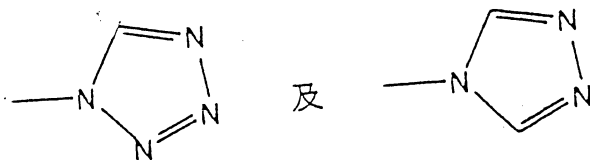
1 5 . 一種製造如下式所示之化合物的方法，



其中 R₁ 係 1 - 3 個各獨立地選自下列基團之取代基：氫，以及鹵素；

R₂ 係 C₁ - C₄ 烷氧基；

R₃ 係選自下列基團之基團：



A r₁ 係選自下列基團之基團：



(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

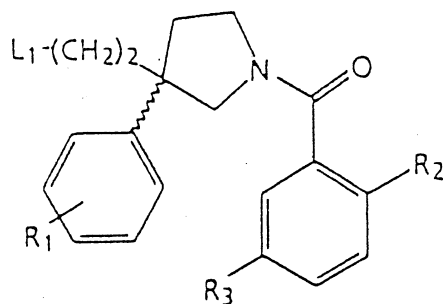
訂

線

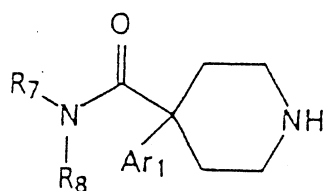
六、申請專利範圍

R₇ 及 R₈ 為氫；

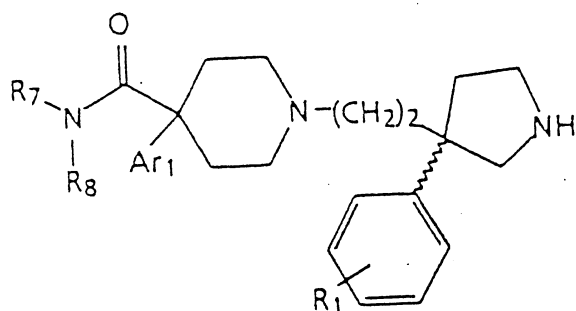
以及其立體異構物及藥學上可接受之鹽，包括將如下式之化合物，



其中 R₁，R₂ 及 R₃ 乃如上文所述，而 L₁ 為選自下列基團之離去基：氯基，溴基，碘基，甲基磺酸根，以及甲苯磺酸根與如下式所用之化合物，



其中 A₁，R₇ 及 R₈ 乃如上文所述及隨意的藥學上可接受之鹽之組成物加以反應；或者，將如下式所示之化合物，



(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

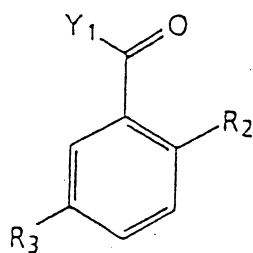
裝

訂

約

六、申請專利範圍

其中 R_1 ， $A r_1$ ， R_7 ，及 R_8 乃如上文所述與如下式所示之化合物，



其中 R_2 及 R_3 乃如上文所述，而 Y_1 為羥基；經活化的酯，它乃選自以下基團：O-羥基琥珀醯亞胺與 O-羥基苯並三唑；經活化的離去基，它乃選自以下基團：氨基，溴基及酞；或混合酞，以及隨意的藥學上可接受之鹽之組成物加以反應。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線