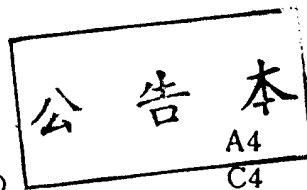


205040

申請日期	81.02.24
案 號	81101348
類 別	C07D401/12, A61K31/445 /C07D401/12, 211200, 209200

(以上各欄由本局填註)



發明專利說明書

一、發明名稱	中 文	3-六氫吡啶基甲基羧酸酯取代之吲哚
	英 文	"3-PIPERIDINYLMETHYLCARBOXYLATE SUBSTITUTED INDOLES"
二、發明人	姓 名	1. 亞歷山大·威廉·歐克斯佛 2. 約翰·威廉·法蘭克·懷特翰德 3. 約翰·克奈特
	籍 貫 (國籍)	英國
	住、居所	英國何特佛雪爾郡威爾市公園路葛蘭素集團研究有限公司
三、申請人	姓 名 (名稱)	英商葛蘭素集團有限公司
	籍 貫 (國籍)	英國
	住、居所 (事務所)	英國米德賽克斯郡格林福德市柏克力大道葛蘭素大廈
	代表人 姓 名	巴里·安東尼·紐聖

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

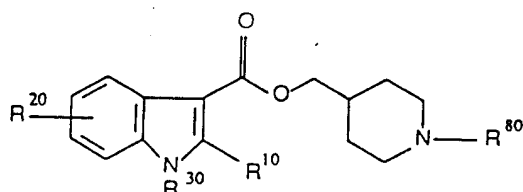
五、發明說明 (1)

技術範圍

本發明係關於吲哚衍生物，其製造方法，含此類衍生物之藥物組合物及其醫藥用途。

發明背景

英國專利說明書 2152049 描述化合物具此式



在其中

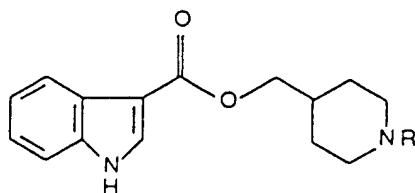
R^{10} 及 R^{20} 獨立代表氫，鹵素， C_{1-4} 烷基， C_{1-4} 烷氧基，羥基，胺基， C_{1-4} 烷胺基，二 C_{1-4} 烷胺基，巯基或 C_{1-4} 烷巯基；

R^{30} 代表氫， C_{1-4} 烷基， C_{3-5} 鏈烯基，芳基或芳烷基；及

R^{80} 代表氫， C_{1-7} 烷基， C_{3-5} 鏈烷基或苄基。

該專利說明書稱這些化合物展示血清素受體對抗劑效能。

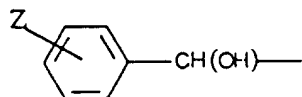
歐洲專利說明書 229,391 描述化合物具此式



在其中

五、發明說明 (2)

R 代表氫，低碳烷基，選擇性取代之苄基，選擇性取代之
苯甲醯基，吡啶基，2-羥乙基，吡啶基甲基或

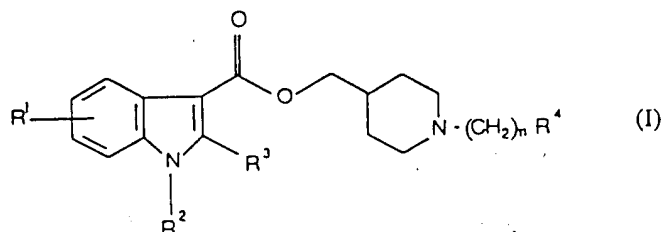


其中 Z 代表鹵素，該說明書聲稱這些化合物可以用於預防
痴呆症及腦血管病症之後遺症。

概要說明

本發明係關於新穎化合物其是 5-羥色胺 (5-HT; 血
清素) 之有效及特定的對抗劑。

於是，本發明提供一種吲哚衍生物具式 (I)



在其中 R¹ 代表一個氫或一個鹵原子，或一個 C₁-o 烷基，

C₁-o 烷氧基或羥基；

R² 代表一個氫原子或一個 C₁-o 烷基，-CH₂C₂-o 鏈烯基或
-CH₂C₂-o 鏈炔基；

R³ 代表一個氫原子或一個 C₁-o 烷基或 C₁-o 烷氧基；

n 代表 2 或 3；

R⁴ 代表一個基團選自氨基，羥基，C₁-o 烷氧基，苯氧基，
C(O)C₁-o 烷基，C(O)C₆H₅，-CONR⁵R⁶，-NR⁵COR⁶，

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝
訂
線

五、發明說明 (3)

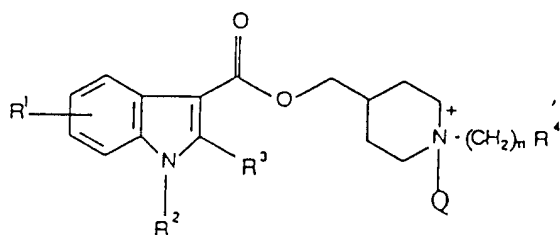
$-\text{SO}_2\text{NR}^5\text{R}^6$ 或 $-\text{NR}^5\text{SO}_2\text{R}^6$ (在其中 R^5 及 R^6 之每一個獨立代表一個氫原子，一個 C_{1-6} 烷基或苯基) ；

及第四銨衍生物，六氫吡啶 N - 氧化物及其藥物上可接受的鹽及溶合物。

通式 (I) 之化合物之藥物上可接受的鹽包括與藥物上可接受的有機或無機酸生成之酸加成鹽例如氫氯化物，氫溴化物，硫酸鹽，烷基-或芳基磺酸鹽 (例如甲磺酸鹽或對-甲苯磺酸鹽) ，磷酸鹽，乙酸鹽，檸檬酸鹽，丁二酸鹽，酒石酸鹽，反-丁烯二酸鹽及順-丁烯二酸鹽。

其他酸類，諸如草酸，雖然本身不是藥物上可接受的，可以用於製備鹽供用作中間物以獲得本發明之化合物及其藥物上可接受的酸加成鹽。溶合物可以是，例如，水合物。在此以後參照之根據本發明之化合物包括式 (I) 之化合物及其第四銨衍生物，六氫吡啶 N - 氧化物及藥物上可接受的酸加成鹽連同藥物上可接受的溶合物。

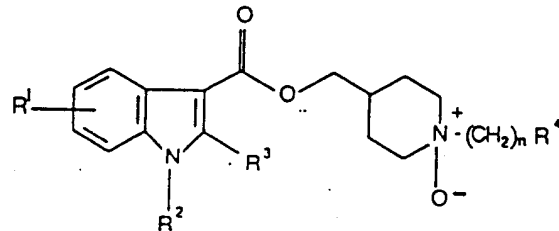
式 (I) 之化合物之第四銨衍生物是化合物具此式



其中 Q 代表 C_{1-6} 烷基 (例如甲基) 。

式 (I) 之化合物之六氫吡啶 N - 氧化物是化合物具此式

五、發明說明 (4)



本發明涵蓋通式 (I) 之化合物之全部旋光異構物及其混合物包括其外旋消混合物及通式 (I) 之化合物之全部幾何異構物。

詳細說明

參照通式 (I)，一個 C₁₋₆ 烷基可以是一個直鏈或支鏈烷基，例如，甲基，乙基，丙基，丙-2-基，丁基，丁-2-基，2-甲基丙-2-基，戊基，戊-3-基或己基。一個 -CH₂C₂₋₅ 直鏈烯基可以是，例如，一個丙烯基或丁烯基。一個 -CH₂C₂₋₅ 直鏈炔基可以是，例如，一個丙-2-炔基。至 R¹ 代表一個鹵原子時可以是，例如，一個氟，氯，溴或碘原子。R¹ 可以連接於此吲哚環之 4-，5-，6-或 7-（例如此 4-，5-，或 7-，5-或 7-為更佳，5-為最佳）之任何位置。

式 (I) 之化合物之一個較佳類是在其中 R⁴ 是一個基團選自氟基，C₁₋₆ 烷氧基，苯氧基，C(O)C₁₋₆ 烷基，C(O)C₆H₅，-CONR⁵R⁶，-NR⁵COR⁶，-SO₂NR⁵R⁶ 或 -NR⁵SO₂R⁶（在其中 R⁵ 及 R⁶ 之每一個獨立代表一個氫原子，一個 C₁₋₆ 烷基或苯基）者；

式 (I) 之化合物之另一個較佳類是在其中 R⁴ 代表一個

五、發明說明 (5)

基團 $-CN$ ，羟基， $-C_1-o$ 烷氧基（例如甲氧基）， $-CONR^5R^6$ （例如 $CONH_2$ ）， $-NR^5COR^6$ （例如 $NHCOMe$ ）， $-SO_2NR^5R^6$ （例如 SO_2NHMe ）或 $-NR^5SO_2R^6$ （例如 $NHSO_2Me$ 或 $NHSO_2Ph$ ）者。

式 (I) 之化合物之另一個較佳類是在其中 R^4 代表一個基團 $-CN$ ， $-C_1-o$ 烷氧基（例如甲氧基）， $-CONR^5R^6$ （例如 $CONH_2$ ）， $-NR^5COR^6$ （例如 $NHCOMe$ ）， $-SO_2NR^5R^6$ （例如 SO_2NHMe ）或 $-NR^5SO_2R^6$ （例如 $NHSO_2Me$ 或 $NHSO_2Ph$ ）者。

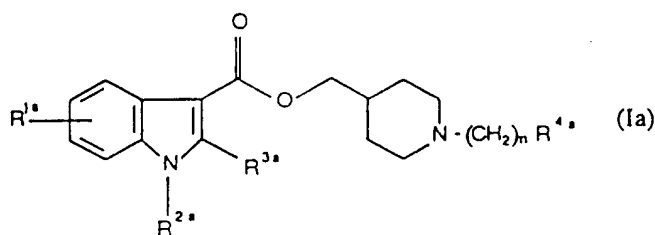
式 (I) 之化合物之另一個較佳類是在其中 R^1 代表一個氫原子，一個鹵（例如氟）原子或一個 C_1-o 烷基（例如甲基）者。此外，當 R^1 代表一個鹵（例如氟）原子或一個 C_1-o 烷基（例如甲基）是以連接於此吲哚環之 5 一或 7 一位置（例如 5 一位置）為佳。

此式 (I) 之化合物之另一個較佳例是在其中 R^2 代表一個氫原子或一個 C_1-o 烷基（例如甲基）者。

式 (I) 之化合物尚有另一個較佳類是在其中 R^3 代表一個氫原子或一個 C_1-o 烷氧基（例如甲氧基）者。

式 (I) 之化合物之另一個較佳類是在其中 n 代表 2 者。

在一個較佳方面，本發明提供化合物具此式 (Ia)



五、發明說明 (6)

在其中

R^1 代表一個氫或一個鹵原子，或一個 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 烷氧基；

R^2 代表一個氫原子或一個 C_{1-6} 烷基；

R^3 代表一個氫原子或一個 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 烷氧基；

n 代表 2 或 3；

R^4 代表一個基團選自 CN ， $-C_{1-6}$ 烷氧基， $-C(O)C_{1-6}$ 烷基， $CONR^5R^6$ ， $-NR^5COR^6$ ， $-SO_2NR^5R^6$ 或 $-NR^5SO_2R^6$ （在其中 R^5 及 R^6 之每一個獨立代表一個氫原子或一個 C_{1-6} 烷基）；及第四銨衍生物，六氫吡啶 N-氧化物及藥物上可接受的鹽及其溶合物。

式 (Ia) 之化合物之一個較佳類是在其中 R^1 是連接於此吡啶環之 4-，5-或 7-（例如 5-或 7-，以 5-為最佳）位置者。

式 (Ia) 之化合物之另一個較佳類是在其中 R^1 代表一個氫或一個鹵（例如氟）原子或一個 C_{1-6} 烷基（例如甲基）者。此外，當 R^1 代表一個鹵（例如氟）原子或一個 C_{1-6} 烷基（例如甲基）是以連接於此吡啶環之 5-或 7-位置（例如 5-位置）為佳。

式 (Ia) 之化合物之另一個較佳類是在其中 R^2 代表一個氫原子或一個甲基者。

式 (Ia) 之化合物尚有另一個較佳類是在其中 R^3 代表

五、發明說明 (7)

一個氫原子或一個 C_{1-6} 烷氧基 (例如甲氧基) 者。

式 (Ia) 之化合物之另一個較佳類是在其中 n 代表 2 者。

式 (Ia) 之化合物之另一個較佳類是在其中 R^{4a} 代表一個基團 $-CN$, $-C_{1-6}$ 烷氧基 (例如甲氧基) , $-CONR^{5a}R^{6a}$ (例如 $CONH_2$) , $-NR^{5a}COR^{6a}$ (例如 $NHCOMe$) , $-SO_2NR^{5a}R^{6a}$ (例如 SO_2NHMe) 或 $-NR^{5a}SO_2R^{6a}$ (例如 $NHSO_2Me$ 或 $NHSO_2Ph$) 者。

一組較佳的式 (Ia) 之化合物是在其中 R^{1a} 代表一個氫或鹵 (例如氟) 原子或一個 C_{1-6} 烷基 (例如甲基) (例如一個氟原子或一個甲基在吡啶環之 5 一位置) , R^{2a} 代表一個氫原子或一個 C_{1-6} 烷基 (例如甲基) , R^{3a} 代表一個氫原子或一個 C_{1-6} 烷氧基 (例如甲氧基) , n 代表 2 , 及 R^{4a} 代表一個基團 $-SO_2NR^{5a}R^{6a}$ (例如 SO_2NHMe) 或 $NR^{5a}SO_2R^{6a}$ (例如 $NHSO_2Me$ 或 $NHSO_2Ph$) 者。

根據本發明之特定化合物是

1 — 甲基 — 1H — 吡啶 — 3 — 甲酸 [1 — [2 — [(甲磺醯基) 胺基] 乙基] — 4 — 六氫吡啶基] — 甲酯 ;

1 — 甲基 — 1H — 吡啶 — 3 — 甲酸 [1 — (2 — 羥乙基) — 4 — 六氫吡啶基] 甲酯 ;

1 — 甲基 — 1H — 吡啶 — 3 — 甲酸 [1 — [2 — (甲胺基) 磺醯基] 乙基] — 4 — 六氫吡啶基] 甲酯 ;

1 — 甲基 — 1H — 吡啶 — 3 — 甲酸 [1 — (2 — 甲氧乙基) — 4 — 六氫吡啶基] 甲酯 ;

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝 訂 線

五、發明說明 (8)

1-甲基-1H-吡啶-3-甲酸〔1-(3-胺基-3-氧丙基)-4-六氫吡啶基〕甲酯；

1-甲基-1H-吡啶-3-甲酸〔1-(2-氟乙基)-4-六氫吡啶基〕甲酯；

1H-吡啶-3-甲酸〔1-[2-(甲磺醯基)胺基]乙基]-4-六氫吡啶基〕甲酯；

2-甲氧基-1H-吡啶-3-甲酸〔1-[2-(甲磺醯基)胺基]乙基]-4-六氫吡啶基〕甲酯；

1-甲基-1H-吡啶-3-甲酸〔1-[2-(乙醯胺基)乙基]-4-六氫吡啶基〕甲酯；

1-甲基-1H-吡啶-3-甲酸〔1-[3-[(甲磺醯基)胺基]丙基]-4-六氫吡啶基〕-甲酯；

5-氟-1H-吡啶-3-甲酸〔1-[2-[(甲磺醯基)胺基]乙基]-4-六氫吡啶基〕甲酯；

5-氟-2-甲氧基-1H-吡啶-3-甲酸〔1-[2-[(甲磺醯基)胺基]乙基]-4-六氫吡啶基〕甲酯；

2-甲氧基-1-甲基-1H-吡啶-3-甲酸〔1-[2-[(甲磺醯基)胺基]乙基]-4-六氫吡啶基〕甲酯；

1-甲基-1H-吡啶-3-甲酸〔1-[2-[(苯磺醯基)胺基]乙基]-4-六氫吡啶基〕-甲酯；

5-氟-1-甲基-1H-吡啶-3-甲酸〔1-[2-[(甲磺醯基)胺基]乙基]-4-六氫吡啶基〕甲酯；

5-甲基-1H-吡啶-3-甲酸〔1-[2-[(甲磺醯

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

.....裝.....訂.....線.....

五、發明說明 (9)

基) 胺基] 乙基] - 4 - 六氫吡啶基] - 甲酯;

2 - 甲氧基 - 5 - 甲基 - 1H - 吡啶 - 3 - 甲酸 [1 - [2 -
- [(甲磺醯基) 胺基] 乙基] - 4 - 六氫吡啶基] 甲酯
;

1 - 甲基 - 1H - 吡啶 - 3 - 甲酸 [1 - [2 - [甲基 (甲
磺醯基) 胺基] 乙基] - 4 - 六氫吡啶基] 甲酯;

5 - 氟 - 2 - 甲氧基 - 1H - 吡啶 - 3 - 甲酸 [1 - [2 -
[(甲磺醯基) 胺基] 乙基] - 4 - 六氫吡啶基] 甲酯 N
- 氧化物;

碘化 1 - 甲基 - 4 - [[[(1 - 甲基 - 1H - 吡啶 - 3 -
基) 胺基] 氧] 甲基] - 1 - (2 - [(甲磺醯基) 胺基
] 乙基] 六氫吡啶鎧;

碘化 4 - [[[(2 - 甲氧基 - 1H - 吡啶 - 3 - 基) 胺基
] 氧] 甲基] - 1 - 甲基 - 1 - 2 - [2 - [(甲磺醯基
) 胺基] 乙基] 六氫吡啶鎧; 及藥物上可接受的鹽, 尤其
是氫氧化物, 甲磺酸鹽及順 - 丁烯二酸鹽, 及其溶合物。

本發明之化合物在體外及在活體內是 5 - HT 之對抗劑及
於是用於治療由 5 - HT 中介之情況。

更特定言之, 本發明之化合物抑制天竺鼠結腸之 5 -
HT 誘發之收縮 (幾乎完全遵循 C.J. Elswood 等在 Br. J.
Pharmac., 1990, 100, (Proc. Suppl.) 495P 及 Eur.
J. Pharmac., 1991, 196, 149-155 中所述之一般程序
在 Ordansetron 及經甲丙基甲基麥角醯胺之存在下) 及在
鼠結腸中 5 - HT 誘發之分泌 (如由 KT Bunce 等在 Br. j.

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝 訂 線

五、發明說明 (10)

Pharmac. , 1991, 102 , 811-816 中所述) , 及是因此可用於治療 5-HT 中介之病症在其中胃腸功能失調。情況牽涉腸功能失調包括例如過敏的腸症候群及其關連的痛楚, 過量的胃腸分泌, 及 / 或腹瀉例如與過分的胃腸分泌關連之腹瀉, 霍亂感染及類癌瘤症候群。本發明之化合物也可能可用於治療嘔吐。

本發明之化合物已經在體外示知是 5-HT₄ 之對抗劑如藉其抑制鼠食管試樣之 5-HT-誘發之鬆弛之能力證明 (幾乎完全遵循由 JJ Reeves 等在 Br. J. Pharmac. , 1989, 98 , (Proc. Suppl.) , 800P 及 1991, 103 , 1067-1072 中所述之通用程序) 及因此是可用於治療病情藉對抗此類受體得到改善。經在例如哺乳動物包括人類之消化及泌尿道, 腦及心血管系統發現 5-HT₄ 受體及因此咸信為與情況包括消化及泌尿管 (例如小便失禁) , 心血管系統及 CNS 病症關連。

於是本發明之化合物也可用於治療運動病症 (例如帕金森症) , 精神病諸如精神分裂症, 躁狂, 痴呆, 其他認知疾病例如早老性痴呆; 沮喪; 及依賴藥品或毒品。

本發明之化合物在如由 B J Jones 等在 Br. J. Pharmac. , 1988, 93 , 985-93 中所述之鼠社會相互作用試驗中經顯示有效能及是以可用於治療焦慮。

在本發明之另一方面因此提供式 (I) 之一種化合物或一種第四銨衍生物, 六氫吡啶 N-氧化物或其一種藥物上可接受的鹽或溶合物供用於治療, 特別是在人類醫藥方面

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝
訂
線

五、發明說明 (11)

。可以察知用於治療涵蓋但不一定限於使用本發明之化合物作為一種有效的治療物質。

也提供作為本發明之另一方面使用式 (I) 之一種化合物或一種第四銨衍生物，六氫吡啶 N-氧化物或其一種藥物上可接受的鹽或溶合物供用於治療由 5-羥色胺中介之情況，特別是情況能由對抗 5-HT₄ 受體改善者。

在另一或其他方面提供一種方法供治療哺乳動物，包括人在內，包括施用式 (I) 之一種化合物或一種第四銨衍生物，六氫吡啶 N-氧化物或其一種藥物上可接受的鹽或溶合物之有效量，特別是在於治療由 5-羥色胺中介之情況，特別是情況能由對抗 5-HT₄ 受體改善者。

可以察知關於治療是擬包括預防以及已確立之症狀之減輕。根據本發明之化合物可以以原化學品施用但此有效成分以是作為一種藥物配劑存在為佳。

於是，本發明也提供一種藥物組合物包括式 (I) 之一種化合物或一種第四銨衍生物，六氫吡啶 N-氧化物或其一種藥物上可接受的鹽或溶合物及配裝為藉任何適當途徑施藥。此類組合物宜是以適合醫藥，特別是人類醫藥使用之形狀，及可以習用方式使用藥物上可接受的媒質簡便配製。

因此根據本發明之化合物可以配製為供口服，口腔的，腸胃外，局部的，植入或直腸施用或以一種形態適合於藉吸入或吹入（經由口或鼻）施用。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝訂線

五、發明說明 (13)

態及可以含配方劑諸如懸浮，穩定及 / 或分散劑。另一方式是此有效成分可以以粉末形態於使用之前與一種適當的媒質例如無菌的無熱原水組配。

本發明之化合物也可以配製為用於直腸之組合物諸如栓劑或保留灌腸劑，例如含習用栓劑基諸如可可脂或其他甘油脂。

本發明之化合物也可以配製為貯存製劑。此類長作用配方可以藉植入（例如皮下或肌內）或藉肌內注射施用。因此，例如，本發明之化合物可以與適當的聚合或疏水物料（例如在一種可接受的油中作為一種乳液）或離子交換樹脂配裝，或作為一種溶解緩慢的衍生物，例如，一種溶解緩慢的鹽。

供鼻內及肺部施用，根據本發明之化合物可以配裝為溶液或懸浮液經由一個適當的計量或單位劑量裝置施用或另一方式與一種適當的媒質作為一種粉末混合物使用一種適當的輸送裝置施用。

供局部及經皮的施用，根據本發明之化合物可以配製為溶液，懸浮液，乳膏，軟膏及可以包括系統其提供受控制之釋出者。

供施用至人（約70公斤體重）之本發明之化合物之擬用劑量是，毫克至100毫克之每單位劑量之有效成分以自由鹼之重量表示，每天可以施用，例如，1至4次。可以察知可能需要對劑量作經常性的變動，視患者之年齡及情況而定及正確的劑量最終將由主治醫師或獸醫決定。劑量也

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

.....裝.....訂.....線.....

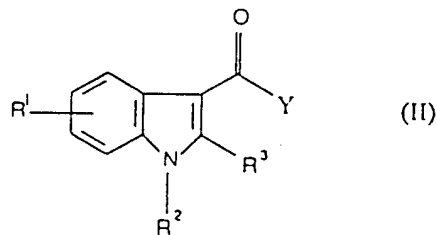
五、發明說明 (14)

將視施用之途徑而定。

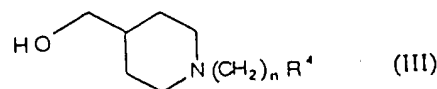
本發明之化合物，如有需要，可以與一或多種其他治療劑組配施用及配裝為藉任何適當的途徑以一種適當的方式施用。精於此技藝者將可迅速察知適當的劑量。

式 (I) 之化合物，及第四銨衍生物，六氫吡啶 N-氧化物及其藥物上可接受的鹽或溶合物，可以由下文概述之通用方法製備。在以次之說明中，除另有聲明者外基團 R^1 至 R^4 及 n 是如以前為式 (I) 之化合物所界定者。

依照第一通用方法 (A)，製備式 (I) 之一種化合物，可以藉式 (II) 之一種化合物：



或其一種受保護之衍生物，在其中 Y 代表一個離去原子或基團諸如一個鹵（例如氯）原子或一個咪唑基團，或一個基團 R^7CO_2- （在其中 R^7 代表一個烷基或氟烷基諸如三氟甲基或第三-丁基），與式 (III) 之一種化合物：

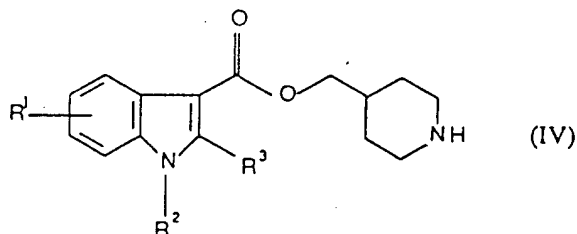


或其一種鹼金屬（例如鋰）醇鹽，選擇性在一種強酸諸如甲磺酸之存在下反應。

五、發明說明 (15)

此反應宜是在一種純性有機溶劑諸如一種醚（例如四氫呋喃）或一種鹵化烴（例如二氯甲烷）中於溫度介於 -80°C 及此溶劑之回流溫度進行。

依照另一種通用方法（B），製備式（I）之一種化合物可以藉式（IV）之一種化合物：



或其一種受保護之衍生物，以式（V）之一種化合物；



在其中 L 代表一個離去原子或基團諸如一個鹵（例如溴或碘）原子，或一個醯氧基（例如三氟乙醯氧基）或一個磺醯氧基（例如對一甲苯磺醯氧基）；或其一種受保護之衍生物，在一種鹼諸如一種第三胺（例如二異丙乙胺或三乙胺）之存在下烷基化。

此反應宜是在一種純性有機溶劑諸如乙腈，一種取代之醯胺（例如二甲基甲醯胺）或一種芳烴（例如甲苯）中，於提升之溫度，例如此溶劑之回流溫度進行。

依照另一通用方法（C），式（I）之一種化合物可以使用習用技術轉化為式（I）之另一種化合物。

五、發明說明 (16)

於是，例如，式 (I) 之一種化合物在其中 R^3 代表一個 C_{1-6} 烷氧基 (例如甲基) 之製備，可以藉式 (I) 之一種化合物在其中 R^3 代表一個氫原子與 N-氯丁二醯亞胺反應繼以與一種適當的醇 (例如甲醇)。此反應宜在一種適當的溶劑諸如氯化烴 (例如氯仿) 中於周遭溫度進行。

此外，式 (I) 之化合物在其中 R^2 是氫可以藉以一種適當的烷基化劑如烷基碘 (例如碘化甲烷) 轉化為式 (I) 之另一種化合物在其中 R^2 代表一個 C_{1-6} 烷基 (例如甲基)。

同樣地，式 (I) 之化合物在其中 R^4 代表一個基團含一個 -NH- 原子團可以如上述使用一種適當的烷基化劑轉化為式 (I) 之另一種化合物在其中 R^4 含一個 -N(C_{1-6}) 烷基原子團 (例如 -N(CH₃)-)。此反應宜是在一種適當的溶劑諸如一種醚 (例如四氫呋喃) 中於周遭溫度及在一種強鹼諸如氫化鈉之存在下進行。

製備式 (I) 之化合物之第四銨鹽，也是可以藉式 (I) 之一種非第四化合物與一種適當的第四劑諸如 Q-L (其中 L 是一個離去基團如以上所界定例如一個鹵 (例如碘) 原子及 Q 是如以上所界定) 反應。此反應宜是在一種適當的溶劑諸如氯化烴 (例如氯仿) 中於周遭溫度進行。

製備式 (I) 之化合物之六氫吡啶 N-氧化物可以藉式 (I) 之一種適當的六氫吡啶化合物與一種適當的氧化劑諸如 3-氯過氧苯甲酸反應。此氧化反應宜是在一種適當的溶劑諸如鹵化烴 (例如氯仿) 中於周遭溫度進行。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝訂線

五、發明說明 (17)

須察知在以上之轉變中可能需要或宜於保護被談論中之化合物之分子中之任何敏性基團以避免不受歡迎的副反應。例如，可能需要以，例如，一個芳基甲基（例如三苯甲基），烷基（例如第三—丁基），烷氧甲基（例如甲氧甲基），鹼基（例如苄氧羰基）或一個磺醯基（例如N，N—二甲胺基磺醯基或對—甲苯磺醯基）保護此吡啶氮原子。當R⁴代表一個羥基時可能需要以，例如，一個芳基甲基（例如苄基或三苯甲基）保護此羥基。

可能需要保護化合物在其中R⁴含一個敏性基團諸如一個胺基團。此類基團可以使用，例如，一個鹼基（例如苄氧羰基）或一個甲矽烷基（例如三甲矽烷基）保護之。

於是依照另一種通用方法（D），製備式（I）之一種化合物可以藉自式（I）之化合物之一種受保護形態移除任何保護基團。可以使用習用技術諸如T. W. Greene編著之'Protective Groups in Organic Synthesis'（John Wiley & Sons, 1981）中所述者去除保護。

例如，先考慮N—保護基團，一個三苯甲基可以藉酸解離（例如使用稀鹽酸或乙酸）。一個烷氧烷基可以使用一種無機酸（例如稀鹽酸）移除。一個鹼基（例如苄氧羰基）可以藉在酸性或鹼性條件下水解（例如使用溴化氫或氫氧化鈉或，當需要較溫和的條件，碳酸鈉或碳酸鉀）。一個磺醯基可以藉鹼解移除。一個芳基甲基OH—保護基團可以在酸性或鹼性條件下（例如以稀乙酸，溴化氫酸或三溴化硼）解離或在一種催化劑（例如Pd/C）之存在下藉氫

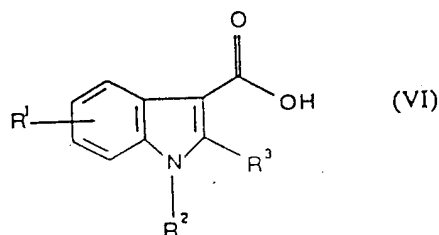
（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝
訂
線

五、發明說明 (18)

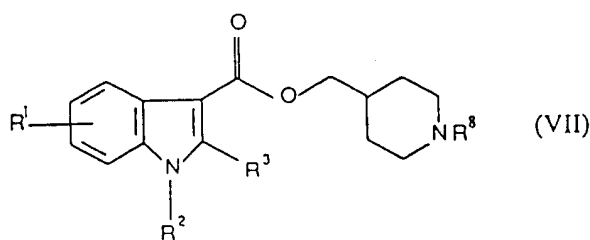
解解離。

製備式 (II) 之化合物可以藉，例如，式 (VI) 之一種化合物；



與一種適當的鹵化劑（草醯氯或亞磺醯氯），一種咪唑衍生物（例如 N, N-羰基二咪唑），或一種酐（例如三氟乙酸或第三-丁酐）反應。

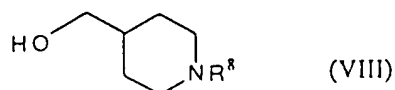
製備式 (IV) 之化合物可以藉，例如，一種式 (VII) 之化合物；



在其中 R⁵ 是一個 C₁-₆ 烷基（例如甲基）與一種氯甲酸酯（例如氯甲酸氯乙酯，氯甲酸乙烯酯或氯甲酸乙酯）於提升之溫度反應，隨後加熱此反應混合物與一種醇（例如甲醇）於回流溫度。

可以依照通用方法 (A) 之方法製備式 (VII) 之化合物，藉式 (II) 之一種化合物與式 (VIII) 之一種化合物

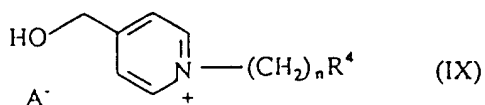
五、發明說明 (19)



在其中 R^8 是一個 C_{1-6} 烷基 (例如甲基) 反應。

式 (III), (V), (VI) 及 (VIII) 之化合物是已知者或可以自已知之化合物藉習用程序製備。

此外, 製備式 (III) 之化合物, 可以藉還原對應的式 (IX) 之化合物



在其中 A^- 代表一個關連的陰離子諸如一個鹵化物 (例如溴化物) 陰離子。宜是在一種適當的催化劑 (諸如銨載於矽土上) 之存在下於一種適當的溶劑之存在下 (例如於水條件下) 藉氫化進行此還原反應。

製備式 (IX) 之化合物可以藉使用如在此以前所界定之一種適當的式 (V) 之烷基化劑烷基化 4-吡啶甲醇。宜是在碘化鈉之存在下在一種適當的溶劑諸如一種醇 (例如異丙醇) 中於此溶劑之回流溫度進行此反應。

當需要分離本發明之一種化合物作為一種鹽例如一種生理上可接受的鹽時, 可以將此式 (I) 之化合物以自由鹼之形態與一種適當的酸, 宜是以當量份量, 在一種適當的

五、發明說明 (20)

溶劑諸如一種醇（例如乙醇或甲醇），一種酯（例如醋酸乙酯）或一種醚（例如四氫呋喃）中反應達成之。

也可以自此式（I）之化合物之其他鹽，包括其他生理上可接受的鹽，使用習用方法製備生理上可接受的鹽。

本發明之化合物與溶劑分子締合可以簡易藉自一種適當的溶劑結晶或蒸發去一種適當的溶劑分離以得對應的溶合物。

本發明之化合物之個別鏡像物可以藉使用習用方式，諸如一種旋光性拆開酸，拆開鏡像物之一種混合物（例如外消旋混合物）獲得，見例如 E. L. Eliel 編著之 'Stereochemistry of Carbon Compounds' (McGraw Hill, 1962) 及 S. H. Wilen 之 'Tables of Resolving Agents'。

上述之各種通用方法可以用於在所需之化合物之逐步生成之任何階段導入所需之基團及可以察知這些通用方法可以在此類多一階段方法中以不同的方式組配。當然必須選擇此多一階段方法中之反應順序是以使用之反應條件不會影響分子中之基團其是在最終產物中所需者。

本發明藉以次之中間物及例作進一步說明。一切溫度是℃。在矽凝膠進行薄層層析法（t, l, c）及在矽凝膠（Merck 9385）進行閃蒸柱層析法（KCC）。用供層析法之溶劑系統 A 表示二氯甲烷 / 乙醇 / 0.88 氨溶液。當指示有機萃取物經乾燥時，是以硫酸鎂乾燥。

中間物 1

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝 · · · · · 訂 · · · · · 線 · · · · ·

五、發明說明 (21)

1-甲基-1H-吡啶-3-甲酸 (1-甲-4-六氫吡啶基) 甲酯

懸浮 1-甲基吡啶-3-甲酸 (1.74克) 於無水二氯甲烷 (50毫升) 中。加入草酸氯 (0.9 毫升) 及攪拌此混合物 1 小時。在真空中移除溶劑及留下此鹽基氯作為一種固體。在氮氣下冷卻 4-羥甲基-1-甲基六氫吡啶 (1.40克) 在無水 THF (20毫升) 中至 -78°C 。加入正丁基鋰 (1.64 莫耳; 6.0 毫升), 及攪拌此溶液 1 小時。加入在無水 THF (20毫升) 中之此鹽基氯, 及任由此混合物在 2 小時期間回至室溫。然後以乙醚 (200 毫升稀釋此混合物, 以 8% 碳酸氫鈉水溶液 (200 毫升) 洗滌, 經乾燥, 及在真空中移除溶劑餘留一種固體其是以乙醚研製以得此標題化合物 (1.25克), 熔點 $102-104^{\circ}$ 。

中間物 21-甲基-1H-吡啶-3-甲酸 4-六氫吡啶基甲酯

將 1-甲基-1H-吡啶-3-甲酸 (1-甲-4-六氫吡啶基) 甲酯 (2.40克) 與氯甲酸 2-氯乙酯 (15毫升) 一起於 50° 加熱為時 2 小時。然後加入甲醇 (20毫升), 及加熱此混合物於回流 0.5 小時。在真空中移除溶劑餘留一種固體其是藉 FCC 純化以系統 A (100 : 8 : 1) 溶離以得此標題化合物 (1.43克), 熔點 $126-130^{\circ}$ 。

中間物 3N-[2-[4-(羥甲基)-1-六氫吡啶基]乙基]甲磺醯胺

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝 . . . 訂 . . . 線 . . .

五、發明說明 (22)

溶解 4-六氫吡啶甲醇 (1.60克) 於無水乙腈 (40毫升) 中，加入 N, N-二異丙乙胺 (5 毫升)，繼以 N-(2-溴乙基) 甲磺醯胺 (2.95克) 在乙腈 (10毫升) 中，及加熱所得之混合物於回流 2 小時。於真空下移除溶劑餘留一種膠。此膠藉 FCC 純化及以系統 A (75: 8: 1) 溶離得此標題化合物 (1.80克) 作為固體，熔點 81-82°。

中間物 4

2-甲氧基-1H-吡啶-3-甲酸 [1-[2-[(甲磺醯基) [(苯甲氧基) 羰基] 胺基] 乙基]-4-六氫吡啶基] 甲酯

溶解 2-甲氧基-1H-吡啶-3-甲酸 [1-[2-[(甲磺醯基) 胺基] 乙基]-4-六氫吡啶基] 甲酯 (440 毫克) 於乙腈 (10毫升) 中及加入 4-N, N-二甲胺基吡啶 (654 毫克)，繼以氯甲酸苄酯 (0.61毫升) 及於室溫攪拌此混合物 18 小時。加入 6.5% 氨甲醇溶液 (10 毫升)，及攪拌此混合物 1 小時。倒此混合物至 2M 碳酸鈉溶液 (100 毫升) 中，以醋酸乙酯 (2 × 100 毫升) 萃取，經乾燥及在真空下蒸發至溶劑餘留一種淺黃色膠。FCC 以系統 A (300: 10: 1) 溶離得此標題化合物 (359 毫克)，一種白色泡沫。

T.l.c. (系統 A, 300: 10: 1) Rf 0.32

中間物 5

2-甲氧基-1-甲基-1H-吡啶-3-甲酸 [1-[2-[(甲磺醯基) [(苯氧基) 羰基] 胺基] 乙基]-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 (23)

一六氫吡啶基] 甲酯

溶解 2-甲氧基-1H-吡啶-3-甲酸 [1-[2-(
(甲磺基) [(苯甲氧基) 羰基] 胺基] 乙基]-4-
六氫吡啶基] 甲酯 (327 毫克) 於無水 THF (6 毫升) 中。
加入氟化四-正-丁基銨在 THF 中之 1M 溶液 (2.4 毫升)
)，繼以碘化甲烷 (0.15 毫升) 及攪拌所得之溶液 30 分鐘。
倒此溶液至 2M 碳酸鈉溶液 (100 毫升) 中，以醋酸乙酯
(2 × 100 毫升) 萃取，經乾燥及在真空下移除溶劑餘留
一種褐色泡沫。FCC 以乙醚 / 環己烷 / 三乙胺 (30 : 10 :
4) 溶離得此標題化合物 (130 毫克)，一種白色泡沫。

T.l.c. (乙醚 / 環己烷 / 三乙胺, 30 : 10 : 4) R_f 0.19
中間物 6

1H-吡啶-3-甲酸 [1-(苯甲基)-4-六氫吡啶基]
] 甲酯

在氮氣下懸浮 1H-吡啶-3-甲酸 (3.0 克) 於無水二
氯甲烷 (60 毫升) 中。加入草酸氯 (2 毫升)，及攪拌此
混合物 2 小時。在真空下移除溶劑餘留此鹽基氯作為一種
橙色固體。在氮氣下冷卻 1-苄基-4-羥甲基六氫吡啶
(4.11 克) 在無水四氫呋喃 (60 毫升) 中至 -78°，加入
正-丁基鋰 (11.3 毫升)，及攪拌此混合物 30 分鐘。一滴
一滴加入此鹽基氯在無水四氫呋喃中 (60 毫升)，及於
-78° 攪拌所得之溶液 1 小時然後任由其於 2 小時期間回
升至室溫。以二氯甲烷 (250 毫升) 稀釋此混合物，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 (24)

2M碳酸鉀溶液 (2 × 250 毫升) 洗滌，經乾燥，及在真空下移除溶劑得一種褐色膠。FCC 使用系統 A (300 : 8 : 1) 作為溶離劑得一種淺黃色固體其是以環己烷 / 乙醚 (2 : 1) 研製得此標題化合物 (4.5 克)，一種固體，熔點 106° - 107.5°。

中間物 71H-吡啶-3-甲酸 (4-六氫吡啶基) 甲酯

將 1H-吡啶-3-甲酸 [1-(苯甲基)-4-六氫吡啶基] 甲酯 (2.0 克) 在乙醇 (60 毫升) 中加入至 10% Pd/C (100 毫克) 在乙醇 (50 毫升) 中之一種預氫化懸浮液中及於氫之大氣下攪拌此混合物 24 小時。過濾此混合物，及在真空下蒸發濾液餘留此標題化合物 (1.45 克)，一種白色固體，熔點 185° - 187°。

中間物 8溴化 4-(羥甲基)-1-[2-[(甲磺醯基)胺基]乙基]吡啶鎧

在氮氣下加熱 4-吡啶甲醇 (90 克) 及 N-2-溴乙基甲磺醯胺 (207 克) 與碘化鈉 (12.6 克) 在異丙醇 (2000 毫升) 中之攪拌中之溶液於回流下為時 5 天。冷卻此混合物至室溫。收集固體物料，以異丙醇 (2 × 100 毫升) 洗滌及在真空中於 50-55° 乾燥。得此標題化合物，一種白色晶體。然後自甲醇再結晶此物料得此標題化合物 (219 克)，熔點 176-179°。

中間物 9

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝訂線

五、發明說明 (25)

N — [2 — [4 — (羥甲基) — 1 — 六氫吡啶基] 乙基]
甲磺醯胺

於 5 % 銻載於礬土上 (12克) 之存在下氫化溴化 4 — (羥甲基) — 1 — [2 — [(甲磺醯基) 胺基] 乙基] 吡啶鎂 (120 克) 在水 (1700 毫升) 中之溶液為時 (5 × 8 小時)。濾去催化劑及以水 (約 200 毫升) 洗滌。然後在真空下移除溶劑。然後藉 FCC 純化殘留油使用系統 A (50 : 8 : 1) 作為溶離劑。於收集小量之快速流出之物料後將此溶液比增加為一種 25 : 8 : 1 混合物。分離此標題化合物 (62克) 作為一種近無色油其於真空下結晶得一種無色晶體，熔點 86-88 °。

例 1

1 — 甲基 — 1H — 吡啶 — 3 — 甲酸 [1 — [2 — [(甲磺醯基) 胺基] 乙基] — 4 — 六氫吡啶基] 甲酯

對 1 — 甲基 — 1H — 吡啶 — 3 — 甲酸 4 — 六氫吡啶基] 甲酯 (200 毫克) 在無水乙腈 (6 毫升) 中之溶液加入二異丙乙胺 (0.26 毫升) 繼以 N — (2 — 溴乙基) 甲磺醯胺 (178 毫克)，及加熱此混合物於回流 2 小時。此混合物於冷卻後將其倒入至 2M 氫氧化鈉溶液 (150 毫升) 中，以乙醚 (2 × 150 毫升) 萃取，經乾燥，及在真空下移除溶劑餘留一種膠其是藉 FCC 純化以系統 A (200 : 8 : 1) 溶離得此標題化合物 (86 毫克)，熔點 95-97 °。

分析 結果：C，5.78；H，7.0；N，10.4；

C₁₉H₂₇N₃O₄S 計算：C，58.0；H，6.9；N，10.7%

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝 · · · · · 訂 · · · · · 線 · · · · ·

五、發明說明 (26)

例 2

1-甲基-1H-吡啶-3-甲酸 [1-(2-羥乙基)-4-六氫吡啶基] 甲酯

對 1-甲基-1H-吡啶-3-甲酸 4-六氫吡啶基] 甲酯 (200 毫克) 在乙腈 (6 毫升) 中之溶液加入二異丙乙胺 (0.19 毫升) 繼以 2-碘乙醇 (0.07 毫升)，加熱此混合物於回流過夜。然後在真空下移除溶劑，及殘留物在乙醚 (80 毫升) 及 2M 氫氧化鈉 (50 毫升) 間分配。有機相經乾燥及在真空下移除溶劑餘留一種固體其是自乙醚結晶得此標題化合物 (51 毫克)，熔點 127-128 ° t.l.c. (系統 A, 200 : 8 : 1) Rf 0.10。

例 3

1-甲基-1H-吡啶-3-甲酸 [1-[2-(甲胺基)噻嗪基]乙基]-4-六氫吡啶基] 甲酯順-丁烯二酸酯

在氮氣下加熱 1-甲基-1H-吡啶-3-甲酸 4-六氫吡啶基] 甲酯 (200 毫克)，二異丙乙胺 (0.25 毫升)，及 N-亞甲噻嗪胺 (107 毫克)，在無水乙腈 (6 毫升) 中之混合物於回流為時 24 小時。然後在真空下移除溶劑得一種固體 (310 毫克) 其是藉 FCC 純化以系統 A (400 : 10 : 1) 溶離得此標題化合物之自由鹼 (250 毫克) 作為一種固體，熔點 128-129 ° t.l.c. (系統 A, 400 : 10 : 1) Rf 0.33。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

.....裝.....訂.....線.....

五、發明說明 (27)

溶解此自由鹼試樣 (220 毫克) 於二氯甲烷 (2 毫升) 中及以順一丁烯二酸 (68 毫克) 在無水乙醇 (1 毫升) 中之溶液處理。濾出所得之固體及以無水乙醚 (3 × 20 毫升) 洗滌得此標題化合物 (280 毫克), 溶點 178-171 °。

分析 結果: C, 54.3; H, 6.2; N, 8.2;

$C_{19}H_{27}N_3O_4S \cdot C_4H_4O_4$ 計算: C, 54.2; H, 6.1; N, 8.3 %。

例 4

1-甲基-1H-吡啶-3-甲酸 [1-(2-甲氧乙基)-4-六氫吡啶基] 甲酯

在氮氣下加熱 1-甲基-1H-吡啶-3-甲酸 4-六氫吡啶基甲酯 (200 毫克), 二異丙乙胺 (0.25 毫升), 及溴乙基甲基醚 (0.08 毫克) 在無水乙腈 (6 毫升) 中之混合物於回流為時 2 小時。然後在真空下移除溶劑得一種油 (340 毫克), 其是藉 FCC 純化以系統 A (400 : 8 : 1) 溶離得此標題化合物, 一種固體, 熔點 151-153 °。

t.l.c. (系統 A, 400 : 10 : 1) Rf 0.35。

例 5

1-甲基-1H-吡啶-3-甲酸 [1-(3-胺-3-氧丙基)-4-六氫吡啶基] 甲酯

在氮氣下加熱 1-甲基-1H-吡啶-3-甲酸 4-六氫吡啶基甲酯 (250 毫克), 二異丙乙胺 (0.32 毫升), 及丙烯醯胺 (78 毫克), 在無水乙腈 (7.5 毫升) 中之混合

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝訂線

五、發明說明(28)

物於回流為時 24 小時。然後在真空下移除溶劑得一種油 (355 毫克) 其是藉 FCC 純化以系統 A (200 : 10 : 1) 溶離得此標題化合物 (295 毫克)，一種固體，熔點 126-127 °。

分析 結果：C，66.1；H，7.6；N，11.8；

$C_{10}H_{25}N_3O_3$ 計算：C，66.5；H，7.3；N，12.2%。

例 6

1-甲基-1H-吡啶-3-甲酸 [1-(2-氯乙基)-4-六氫吡啶基] 甲酯順丁二烯二酸酯

於氮氣下加熱 1-甲基-1H-吡啶-3-甲酸 4-六氫吡啶基甲酯 (750 毫克)，二異丙乙胺 (0.96 毫升) 及丙烯腈 (0.22 毫升) 在無水乙腈 (20 毫升) 中之混合物於回流為時 24 小時。然後在真空下移除溶劑得一種油 (880 毫克) 其是藉 FCC 純化以系統 A (500 : 10 : 1) 溶離得此標題化合物之自由鹼 (825 毫克) 作為一種固體，熔點 94-95 °。

溶解此自由基之試樣 (175 毫克) 於二氯甲烷 (2 毫升) 中及以順-丁烯二酸 (68 毫克) 在無水乙醇 (1 毫升) 中之溶液處理。在真空下移除溶劑及以無水乙醚 (3 × 5 毫升) 研製殘留物得此標題化合物 (235 毫克)，一種固體，熔點 174-175 °。

分析 結果：C，62.7；H，6.2；N，

9.4；

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

打

線

五、發明說明 (29)

$C_{19}H_{23}N_3O_2 \cdot C_4H_4O_4$ 計算：C，62.6；H，6.2；N，
5.9 %。

例 7

1H-吡啶-3-甲酸 [1- [2- (甲磺醯基) 胺基] 乙基] -4-六氫吡啶基] 甲酯

溶解 1H-吡啶-3-甲酸 4-六氫吡啶基] 甲酯 (1.31克) 於熱乙腈 (50毫升) 中。加入二異丙乙胺 (1.76毫升) 繼以 N- (2-溴乙基甲磺醯胺) (1.0 克) 及於室溫攪拌此所得之混合物約 72 小時。在真空下移除溶劑及溶解殘留物於二氯甲烷 (250 毫升) 中。然後以 2M 碳酸鉀溶液 (2 × 250 毫升) 洗滌此溶液，經乾燥，及在真空下移除溶劑餘留一種膠，其是藉 FCC 純化以系統 A (150 : 8 : 1) 溶離得此標題化合物，一種固體，熔點 114-116 °。

分析 結果：C，57.2；H，6.7；N，10.9；
 $C_{19}H_{25}N_3O_4S$ 計算：C，57.0；H，6.6；N，11.1%。

例 8

2-甲氧基-1H-吡啶-3-甲酸 [1- [2- (甲磺醯基) 胺基] 乙基] -4-六氫吡啶基] 甲酯

對 1H-吡啶-3-甲酸 [1- [2- (甲磺醯基) 胺基] 乙基] -4-六氫吡啶基] 甲酯 (1.0 克) 在氯仿 (30 毫升) 中之溶液加入 N-氯丁二醯亞胺 (525 毫克) 及攪拌此所得之溶液 3 小時。加入甲醇 (5 毫升) 及攪拌此

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝訂線

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

例 9

於氮氣下加熱 1-甲基-1H-吡啶-3-甲酸 4-六氫吡啶基甲酯 (250 毫克)，二異丙乙胺 (0.32 毫升)，及 N-(2-氯乙基)乙醯胺 (0.11 毫升) 在無水乙腈 (7.5 毫升) 中之混合物於回流為時 48 小時。在真空下移除溶劑得一種油 (約 550 毫克) 其是藉 FCC 純化以系統 A (200 : 10 : 1) 溶離得一種油 (127 毫克)。溶解此物料於二氯甲烷 (2 毫升) 中及以順-丁烯二酸 (43 毫克) 在無水乙醇 (1 毫升) 中之溶液處理。在真空下移除溶解及以無水乙醚 (5 × 5 毫升) 研製殘留物得此標題化合物 (150 毫克)，一種固體，熔點 151-152 °。

$$\text{C}_{20}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_3 \cdot \text{C}_4\text{H}_4\text{O}_4 \quad \text{計算：C, 60.9; H, 6.6; N, 8.9\%。}$$

例 10

五、發明說明 (31)

1-甲基-1H-吡啶-3-甲酸〔1-〔3-〔(甲磺醯基)胺基〕丙基〕-4-六氫吡啶基〕甲酯順-丁烯二酸酯

於氮氣下加熱 1-甲基-1H-吡啶-3-甲酸 4-六氫吡啶基甲酯 (250 毫克)，二異丙乙胺 (0.32 毫升) 及 N-(3-溴丙基)甲磺醯胺 (238 毫克) 在無水乙腈 (7.5 毫升) 中之混合物於回流為時 2.5 小時。在真空下移除溶劑得一種油 (約 625 毫克)，其是藉 FCC 純化以系統 A (200 : 10 : 1) 溶離得一種油 (200 毫克)。溶解此物料於二氯甲烷 (3 毫升) 中及以順-丁烯二酸 (60 毫克) 在無水乙醇 (1 毫升) 中之溶液處理。在真空下移除溶劑及以無水乙醚 (3 × 10 毫升) 研製殘留物得此標題化合物 (250 毫克)，一種固體，熔點 159-160 °。

分析 結果：C，55.1；H，6.4；N，7.9；

$C_{20}H_{27}N_3O_3S \cdot C_4H_4O_4$ 計算：C，55.1；H，6.4；N，8.0 %。

例 11

5-氟-1H-吡啶-3-甲酸〔1-〔2-〔(甲磺醯基)胺基〕乙基〕-4-六氫吡啶基〕甲酯

於氮氣下將三氟乙酐一滴一滴加入至 5-氟吡啶-3-甲酸 (500 毫克) 在無水二氯甲烷 (25 毫升) 之攪拌中之懸浮液中。1 小時後以甲磺酸 (0.22 毫升) 處理此懸浮液，立即繼以 N-〔2-〔4-(經甲基)-1-六氫吡啶

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

.....裝.....訂.....線.....

五、發明說明 (32)

基〕乙基〕甲磺醯胺 (792 毫克) 在無水二氯甲烷 (20 毫升) 中之懸浮液。攪拌此溶液 2.5 小時然後至 8% 碳酸氫鈉溶液 (100 毫升) 中。分離有機層及以二氯甲烷 (2 × 50 毫升) 萃取水相。併合之有機萃取物經乾燥，過濾及蒸發得一種油 (21.1 克)。此油藉 FCC 純化以系統 A (250 : 10 : 1) 溶離得此標題化合物 (635 毫克) 作為一種泡沫，t.l.c. (系統 A, 250 : 10 : 1) Rf 0.17。

分析 結果：C, 53.9; H, 6.2; N, 10.1%
 $C_{18}H_{24}FN_3O_4S$ 計算：C, 54.4; H, 6.1; N, 10.6%

例 12

5-氟-1H-吡啶-3-甲酸〔1-〔2-〔(甲磺醯基)胺基〕乙基〕-4-六氫吡啶基〕甲酯氫氧化物

於氮氣下將 N-氟丁二醯亞胺 (302 毫克) 加入至 5-氟-1H-吡啶-3-甲酸〔1-〔2-〔(甲磺醯基)胺基〕乙基〕-4-六氫吡啶基〕甲酯 (600 毫克) 在氮仿 (20 毫升) 之攪拌中之懸浮液。3 小時後在真空下移除溶劑及以甲醇 (10 毫升) 處理殘留物。於氮氣下攪拌此溶液 1 小時及在真空下移除溶劑得一種油 (950 毫克)。此油藉 FCC 純化以系統 A (200 : 10 : 1) 溶離得一種泡沫 (395 毫克)。溶解此物料於二氯甲烷 / 乙醇 (5 毫升) 中及以過量的氯化氫乙醚溶液處理。在真空下移除溶劑及以無水乙醚 (5 × 10 毫升) 研製殘留物得此標題化合物 (400 毫克)，一種固體，熔點 207-209°。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝訂線

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

$C_{19}H_{26}FN_3O_5S \cdot HCl$ 計算：C，49.2；H，5.9；N，9.1%

2-甲氧-1-甲-1H-咪唑-3-甲酸〔1-〔2-〔
(甲磺酰基)胺基〕乙基〕-4-六氢吡啶基〕甲酯

T.l.c. (系統 A, 300 : 8 : 1) Rf 0.26。

1-甲-1H-吡啶-3-甲酸[1-[2-[(甲磺酰基)氨基]乙基]-4-六氫吡啶基]甲酯

對 1-甲-1H-吡啶-3-甲酸 4-六氫吡啶基] 甲酯
(0.5 克) 在乙腈 (30 毫升) 中加入二異丙乙胺 (0.48 毫
升) 繼以 N-(2-溴乙基) 苯磺醯胺 (0.48 克) 及加熱
此反應混合物於回流 3 小時。於冷卻後以二氯甲烷 (200

五、發明說明(34)

毫升) 稀釋此反應混合物及以 2M 碳酸鈉溶液 (200 毫升洗滌, 經乾燥及在真空下移除溶劑得一種黃色油。此黃色油藉 FCC 純化以系統 A (200 : 8 : 1) 溶離。在真空中移除溶劑得此自由鹼以一種非晶白色泡沫形態 (0.64 克)。加入醋酸乙酯 (20 毫升) 於是發生結晶, 以乙醚稀釋此混合物, 過濾及在真空中乾燥得此標題化合物 (0.508 克), 一種白色泛黃晶體, 熔點 $> 240^{\circ}$ 。

$\gamma_{\max}$ (石蠟糊) 3125, 1691, 1536, 953, 745, 694 cm^{-1}

分析 結果: C, 63.6; H, 6.4; N, 9.2;
 $\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$ 計算: C, 63.3; H, 6.4; N, 9.2%

例 15

5-氟-1-甲-1H-吡啶-3-甲酸 [1-[2-[(甲磺醯基) 胺基] 乙基]-4-六氫吡啶基] 甲酯氫氣化物

於氮氣下將三氟乙酐 (0.32 毫升) 一滴一滴加入至 5-氟-1-甲-1H-吡啶-3-甲酸 (220 毫克) 在無水二氯甲烷 (10 毫升) 中之攪拌中之懸浮液。於 10 分鐘後以甲磺酸 (0.15 毫升) 處理此褐色溶液立即繼以 N-[2-[4-(羥甲基)-1-六氫吡啶基] 乙基] 甲磺醯胺 (539 毫克) 在無水二氯甲烷 (15 毫升) 中之懸浮液。攪拌此溶液 1 小時, 倒至 8% 碳酸氫鈉溶液 (50 毫升) 中及以二氯甲烷 (3 × 25 毫升) 萃取。併合之萃取物經乾燥, 過濾及蒸發得一種褐色油 (550 毫克)。FCC 純化以系統 A

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(35)

(250 : 10 : 1) 作為溶離劑得一種桃紅色泡沫 (300 毫克)。溶解此物料於二氯甲烷 (5 毫升) 中及以過量的氯化氫乙醚溶液處理。在真空下移除溶劑及以無水乙醚 (5 × 10 毫升) 研製殘留物得此標題化合物 (320 毫克)，一種桃紅色固體，熔點 223-224 °。

T.l.c. (系統 A, 250 : 10 : 1), $R_f = 0.22$

水分析結果：0.44% 重量 / 重量 = 0.11 莫耳水

相同方式製備：

例 16

5-甲-1H-吡啶-3-甲酸 [1- [2- [(甲磺醯基) 胺基] 乙基] -4-六氫吡啶基] 甲酯 (1.28 克)，

t.l.c. 系統 A (75 : 8 : 1), $R_f 0.53$

分析 結果：C, 57.0; H, 7.2; N, 10.3;

$C_{19}H_{27}N_3O_4S \cdot 0.40H_2O$ 計算：C, 57.0; H, 7.0; N, 10.5%

水分析指示 0.8 莫耳當量之水存在。

自 5-甲-1H-吡啶-3-甲酸 (1.00 克)。

例 17

2-甲氧-5-甲-1H-吡啶-3-甲酸 [1- [2- [(甲磺醯基) 胺基] 乙基] -4-六氫吡啶基] 甲酯

於氮氣下加入 N-氯丁二醯亞胺 (0.18 克) 至 5-甲-1H-吡啶-3-甲酸 [1- [2- [(甲磺醯基) 胺基] 乙基] -4-六氫吡啶基] 甲酯 (0.35 克) 在氯仿 (10 毫

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(36)

升)中之攪拌中之溶液。於室溫攪拌4.75小時後，在真空下移除溶劑及以甲醇(5毫升)處理殘留物。在氮氣下於室溫攪拌此溶液1.5小時，然後在真空下移除溶劑得一種黃色殘留物。於儲放冰箱過夜後，藉FCC純化此殘留物以系統A(100:8:1)溶離。將適當的溶離份併合及在真空下濃縮得此標題化合物(0.16克)，一種泛黃的白色晶體，熔點167-169°。

T.l.c.(系統A 100:8:1), Rf 0.20

分析 結果: C, 56.5; H, 7.1; N, 9.6;
C₂₀H₂₉N₃O₄S 計算: C, 56.7; H, 6.9; N, 9.9%

例18

碘化1-甲-4-[[[(1-甲-1H-吡啶-3-基)胺基]氧]甲基]-1-[2-[(甲磺醯基)胺基]乙基]六氫吡啶鎧

1-甲-1H-吡啶-3-甲酸[1-[2-[(甲磺醯基)胺基]乙基]-4-六氫吡啶基]-甲酯順-丁烯二酸酯之一個試樣在2N氫氧化鈉(30毫升)及氯仿(15毫升)間分配。分離出有機層，以氯仿萃取水相兩次及將併合之有機溶液乾燥。於過濾後以碘化甲烷(1毫升)處理此氯仿溶液及於室溫攪拌2天。藉t.l.c.(系統A 75:8:1)仍有起始物料存在。在溫和回流下攪拌此含媒質的混合物5小時。於其仍溫時過濾此反應混合物，以氯仿洗滌固體及在真空中乾燥得此標題化合物(0.31克)，一種白色固體，熔點186-189°。

五、發明說明 (37)

分析 結果：C，44.8；H，5.65；N，7.7；
 $C_{20}H_{30}IN_3O_4S$ 計算：C，44.8；H，5.65；N，7.85%

例 19

碘化 4 - [[[(2 - 甲 氧 - 1H - 吡 啶 - 3 - 基) 胺 基]
 氧] 甲 基] - 1 - 甲 - 1 - 2 - [2 - [(甲 磺 醯 基) 胺
 基] 乙 基] 六 氫 吡 啶 鎂

以 8 % 碳酸氫鈉 (10 毫升) 處理 2 - 甲 - 1H - 吡 啶 - 3 -
 一 甲 酸 [1 - [2 - [(甲 磺 醯 基) 胺 基] 乙 基] - 4 -
 六 氫 吡 啶 基] - 甲 酯 氫 氯 化 物 (250 毫克) 及 以 氯 仿 (3
 $\times$ 10 毫升) 萃取。併合之有機萃取物經乾燥及過濾。以碘
 化 甲 烷 (1 毫升) 處理此溶液及在氮氣下於 50° 至 55° 攪
 拌 18 小時。再加入碘化甲烷 (1 毫升) 及於回流攪拌此溶
 液 8 小時。任由此混合物靜置 16 小時及然後在真空下濃縮
 。將所得之膏狀泡沫溶解於熱異丙醇 (約 60 毫升) 及靜置
 過夜。在真空下濃縮此溶液 (至約 10 毫升) 及藉過濾收集
 殘留物。於在真空中乾燥後得此標題化合物 (0.232 克)
 ，一種膏狀泡沫。 $\gamma_{\max}$ (石油糊) 3415, 3154, 1675,
 1557 cm^{-1} 。

分析結果： C，42.9；H，5.7；N，7.0；
 $C_{20}H_{13}IN_3O_5S \cdot 0.35C_3H_8O \cdot 0.72H_2O$ 計算：
 C，43.2；H，5.9；N，7.2%

水分析結果 2.24% 重量 / 重量 (0.7 莫耳當量)

例 20

五、發明說明 (38)

1-甲-1H-吡啶-3-甲酸 [1-[2-[甲基(甲磺基)胺基]乙基]-4-六氫吡啶基]甲酯

溶解 1-甲-1H-吡啶-3-甲酸 [1-[2-[(甲磺基) 胺基] 乙基] -4-六氫吡啶基] 甲酯 (700 毫克) 於無水四氫呋喃 (50 毫升) 中。加入氫化鈉在礦物油中之 70% 分散體及攪拌此混合物 1 小時。加入碘化甲烷 (0.11 毫升) 及於氮氣下攪拌所得之混合物 5 小時。倒此混合物至 2M 碳酸鈉溶液 (200 毫升) 中，以乙醚 (2 × 200 毫升) 萃取，經乾燥及在真空下移除溶劑餘留此標題化合物 (420 毫克)，一種白色固體，熔點 144-145.5 °。

T.l.c. 系統 A (300 : 8 : 1) , Rf 0.30

例 21

5-氟-2-甲氧-1H-吡啶-3-甲酸 [1-[2-[(甲磺基) 胺基] 乙基] -4-六氫吡啶基] 甲酯甲磺酸酯

以甲磺酸 (113 毫克) 在無水乙醇 (2 毫升) 中之溶液處理 5-氟-2-甲氧-1H-吡啶-3-甲酸 [1-[2-[(甲磺基) 胺基] 乙基] -4-六氫吡啶基] 甲酯 (500 毫克) 在無水乙醇 (15 毫升) 中之溶液。在真空下移除溶劑及以無水乙醚 (3 × 50 毫升) 研製油性殘留物得此標題化合物 (610 毫克)，一種白色固體，熔點 184-185 °。

T.l.c. 系統 A (150 : 10 : 1) , Rf 0.24

例 22

五、發明說明 (39)

5-氟-2-甲氧-1H-吡啶-3-甲酸 [1-[2-[(甲磺醯基)胺基]乙基]-4-六氫吡啶基]甲酯順-丁烯二酸酯

以順-丁烯二酸 (137 毫克) 在無水乙醇 (2 毫升) 中之溶液處理 5-氟-2-甲氧-1H-吡啶-3-甲酸 [1-[2-[(甲磺醯基)胺基]乙基]-4-六氫吡啶基]甲酯 (500 毫克) 在無水乙醇 (15 毫升) 中之溶液。在真空下移除溶劑及以無水乙醚 (3 × 50 毫升) 研製油性殘留物得此標題化合物 (635 毫克)，一種白色固體，熔點 96-97°。

T.l.c. 系統 A (150 : 10 : 1)，Rf 0.24

例 23

5-氟-2-甲氧-1H-吡啶-3-甲酸 [1-[2-[(甲磺醯基)胺基]乙基]-4-六氫吡啶基]甲酯 N-氯化物

於氮氣下加入 3-氯過氧苯甲酸 (505 毫克) 至 5-氟-1H-吡啶-3-甲酸 [1-[2-[(磺醯胺基)乙基]-4-六氫吡啶基]甲酯 (500 毫克) 在無水氯仿 (25 毫升) 中之攪拌中之溶液。16 小時後加入 0.1N 鹽酸 (25 毫升) 及分離有機層。以氯仿 (25 毫升) 洗滌水相及然後在真空下蒸發以得一種黃色油 (約 600 毫克)。FCC 以系統 A (25 : 10 : 1) 作為溶離劑得一種黃色油其是以無水乙醚 (3 × 25 毫升) 研製得不純的標題化合物 (150 毫克)，一種淺黃色固體，熔點 113-116° (起泡沫)。

五、發明說明 (40)

以上物料自異丙醇再結晶得此標題化合物 (48毫克) ,
一種淺褐色固體。

分析結果： C , 52.3 ; H , 6.8 ; N , 8.3 ;

$C_{19}H_{26}FN_3O_6S \cdot 0.75$ 異丙醇計算：

C , 52.2 ; H , 6.6 ; N , 8.6%

藥劑例例 1 一錠片

a) 本發明之化合物	5.0 毫克
乳糖	95.0 毫克
微晶纖維素	90.0 毫克
交連之聚乙炔基吡咯啉酮	8.0 毫克
硬脂酸鎂	<u>2.0 毫克</u>
壓縮重量	200.0 毫克

將本發明之化合物，微晶纖維素，乳糖及交連之聚乙炔基吡咯啉酮篩經一個 500 微米篩及在一台適當的混合機中摻合。硬脂酸鎂是篩經一個 250 微米篩及與有效摻合物摻合。使用適當的沖壓機將此摻合物壓成錠片。

b) 本發明之化合物	5.0 毫克
乳糖	165.0 毫克
預凝膠化之澱粉	20.0 毫克
交連之聚乙炔基吡咯啉酮	8.0 毫克

五、發明說明 (41)

硬脂酸鎂	<u>2.0 毫克</u>
壓縮重量	200.0 毫克

將本發明之化合物，乳糖及預凝膠化之澱粉摻合及以水結粒。將此濕物體乾燥及輾研。將硬脂酸鎂與交連之聚乙炔基吡咯啉酮篩經一個 250 微米篩及與此類粒物摻合。使用適當的錠片沖壓機所得之摻合物。

例 2 — 膠囊

a) 本發明之化合物	5.0 毫克
預凝膠化之澱粉	193.0 毫克
<u>硬脂酸鎂</u>	<u>2.0 毫克</u>
裝填物重量	200.0 毫克

將本發明之化合物與預凝膠化之澱粉篩經一個 500 微米篩，摻合在一起及以硬脂酸鎂（篩經 250 微米篩）潤滑。將摻合物裝入至適當大小的硬動物膠囊中。

b) 本發明之化合物	5.0 毫克
乳糖	177.0 毫克
聚乙炔基吡咯啉酮	8.0 毫克
交連之聚乙炔基吡咯啉酮	8.0 毫克
<u>硬脂酸鎂</u>	<u>2.0 毫克</u>
裝填物重量	200.0 毫克

(請先閱讀背而之注意事項再填寫本頁)

裝
訂
線

五、發明說明 (42)

將本發明之化合物與乳糖摻合在一起及以聚乙基吡咯啉酮之溶液結粒。乾燥此濕物體及輾研。將硬脂酸鎂與交連之聚乙基吡咯啉酮篩經一個250微米篩及與此顆粒物摻合。將所得之摻合物裝入至適當大小的硬動物膠膠囊中。

例 3 — 糖漿

本發明之化合物	5.0 毫克
羥丙基甲基纖維素	45.0 毫克
羥基苯甲酸丙酯	1.5 毫克
羥基苯甲酸丁酯	0.75 毫克
鈉糖精	5.0 毫克
山梨糖醇溶液	1.0 毫升
適當的緩衝劑	適量
適當的香料	適量
純化水配成	10 毫升

將羥丙基甲基纖維素分散於一部分之熱純化水連同這些羥基苯甲酸酯中及任由此溶液冷卻至室溫。將鈉糖精，香料及山梨糖醇溶液加入至此主體溶液。將本發明之化合物溶解於餘留之水之一部分中及加入至此主體溶液。可以加入適當的緩衝劑以控制 pH 在最高穩定性之範圍內。將此溶液成所需之容積，過濾及裝至適當的容器中。

五、發明說明 (43)

例 4 — 注射配方

	% 重量 / 容 積
本發明之化合物	1.00
英國藥局方用於注射之水配成	100.00

可以加入氯化鈉以調節此溶液之滋養性及也可以使用稀酸或鹼或藉加入適當的緩衝鹽以調節 pH 以得最高穩定性及 / 或利助本發明之化合物溶解。也可以加入抗氧化劑及金屬螯合鹽。

製備此溶液，澄清及裝入至適當大小的安瓿中藉熔融玻璃封口。注射劑是在一個高壓釜中使用可接受的週期之一殺菌。另一方式是此溶液可以藉過濾殺菌及在無菌的條件下裝入至無菌的安瓿中。此溶液可以在氮之鈍性大氣下裝充。

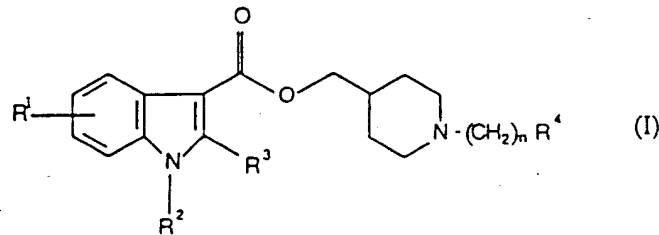
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝
訂
線

四、中文發明摘要(發明之名稱：

3-六氫吡啶基甲基羧酸酯取
代之吲哚

式(I)之吲哚衍生物：



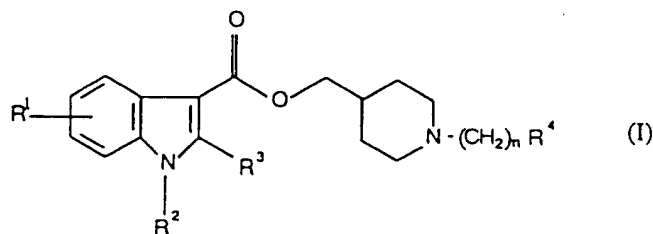
在其中 R^1 代表一個氫或一個鹵原子，或一個 C_{1-6} 烷基，
 C_{1-6} 烷氧基或羥基；

R^2 代表一個氫原子或一個 C_{1-6} 烷基， $-CH_2C_2-5$ 鏈烯基或
 $-CH_2C_2-5$ 鏈炔基；

英文發明摘要(發明之名稱：

3-PIPERIDINYL METHYL CARBOXYLATE
SUBSTITUTED INDOLES

Indole derivatives of formula (I):



wherein R^1 represents a hydrogen or a halogen atom, or a C_{1-6} alkyl,
 C_{1-6} alkoxy or hydroxy group;

附註：本案已向 英國 國(地區) 申請專利，申請日期：1992.2.25 案號：9103862.0

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

裝 裝

四、中文發明摘要(發明之名稱：)

R^3 代表一個氫原子或一個 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 烷氧基；

n 代表 2 或 3；

R^4 代表一個基團選自氰基，羥基， C_{1-6} 烷氧基，苯氧基， $C(=O)C_{1-6}$ 烷基， $C(=O)C_6H_5$ ， $-CONR^5R^6$ ， $-NR^5COR^6$ ，

$-SO_2NR^5R^6$ 或 $-NR^5SO_2R^6$ (在其中 R^5 及 R^6 之每一個獨立代表一個氫原子，一個 C_{1-6} 烷基或苯基)；

及第四銨衍生物，六氫吡啶 N-氧化物及其藥物上可接受的鹽及溶合物；這些化合物是 5-羥色胺 (5-HT; serotonin) 是有效及特殊的對抗劑。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

裝 裝

英文發明摘要(發明之名稱：)

R^2 represents a hydrogen atom or a C_{1-6} alkyl, $-CH_2C_{2-5}$ alkenyl or $-CH_2C_{2-5}$ alkynyl group;

R^3 represents a hydrogen atom or a C_{1-6} alkyl or C_{1-6} alkoxy group;

n represents 2 or 3;

R^4 represents a group selected from cyano, hydroxyl, C_{1-6} alkoxy, phenoxy, $C(=O)C_{1-6}$ alkyl, $C(=O)C_6H_5$, $-CONR^5R^6$, $-NR^5COR^6$, $-SO_2NR^5R^6$ or $-NR^5SO_2R^6$ (wherein each of R^5 and R^6 independently represent a hydrogen atom, a C_{1-6} alkyl or phenyl group);

and quaternary ammonium derivatives, piperidine N-oxides and pharmaceutically acceptable salts and solvates thereof; which compounds are potent and specific antagonists of 5-hydroxytryptamine (5-HT; serotonin).

訂

線

附註：本案已向

國(地區) 申請專利，申請日期：

案號：

205040

公告本

修正 81.9.23

本 年 月 日

補充

A7

B7

C7

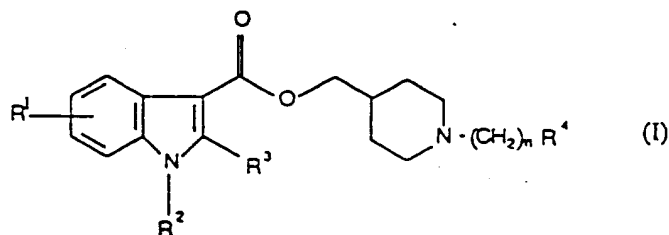
D7

第 81101348 號專利申請案

申請專利範圍修正本(81年9月)

六、申請專利範圍

1 一種式 (I) 之化合物



在其中 R^1 代表一個氫或一個鹵原子，或一個 C_{1-6} 烷基；

R^2 代表一個氫原子或一個 C_{1-6} 烷基；

R^3 代表一個氫原子或一個 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 烷氧基；

n 代表 2 或 3；

R^4 代表一個基團，選自氨基、羥基、 C_{1-6} 烷氧基、

$-CONR^5R^6$ 、 $-NR^5COR^6$ 、 $-SO_2NR^5R^6$ 或 $-NR^5SO_2R^6$ （在其中 R^5 及 R^6 之每一個獨立代表一個氫原子，一個 C_{1-6} 烷基或苯基）；

及其四級銨衍生物，六氫吡啶 N-氧化物及藥物上可接受的鹽及溶合物。

2 根據申請專利範圍第 1 項之化合物，其中 R^1 是在此吲哚環之 5-位置。

3 根據申請專利範圍第 1 或 2 項之化合物，其中 R^1 是一個氫或氟原子或一個甲基。

4 根據申請專利範圍第 1 之化合物，其中 R^2 是一個氫原子或一個甲基。

5 根據申請專利範圍第 1 項之化合物，其中 R^3 是一個氫原

(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

- 子或一個甲氧基。
6. 根據申請專利範圍第1項之化合物，其中n是2。
7. 根據申請專利範圍第1項之化合物，其中R⁴是一個NR⁵SO₂R⁶基團。
8. 根據申請專利範圍第1項之化合物，其中R¹係一氫原子或氟原子或甲基，較佳者係在喹啉之5-位上，R²係一氫原子或甲基，R³係氫原子或甲氧基，n為2，且R⁴為NR⁵SO₂R⁶基團。
9. 1-甲-1H-喹啉-3-甲酸〔1-〔2-〔(甲磺醯基)胺基〕乙基〕-4-六氫吡啶基〕-甲酯；
 1-甲-1H-喹啉-3-甲酸〔1-〔2-經乙基〕-4-六氫吡啶基〕甲酯；
 1-甲-1H-喹啉-3-甲酸〔1-〔2-〔(甲胺基)磺醯基〕乙基〕-4-六氫吡啶基〕甲酯；
 1-甲-1H-喹啉-3-甲酸〔1-〔2-甲氧乙基〕-4-六氫吡啶基〕甲酯；
 1-甲-1H-喹啉-3-甲酸〔1-〔3-胺-3-氧丙基〕-4-六氫吡啶基〕甲酯；
 1-甲-1H-喹啉-3-甲酸〔1-〔2-氟乙基〕-4-六氫吡啶基〕甲酯；
 1H-喹啉-3-甲酸〔1-〔2-〔(甲磺醯基)胺基〕乙基〕-4-六氫吡啶基〕甲酯；
 2-甲氧-1H-喹啉-3-甲酸〔1-〔2-〔(甲磺醯基)胺基〕乙基〕-4-六氫吡啶基〕甲酯；

(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

1-甲-1H-吡啶-3-甲酸〔1-〔2-〔乙醯胺基〕乙基〕-4-六氫吡啶基〕甲酯；

1-甲-1H-吡啶-3-甲酸〔1-〔3-〔(甲磺醯基)胺基〕丙基〕-4-六氫吡啶基〕-甲酯；

5-氟-2-甲氧-1H-吡啶-3-甲酸〔1-〔2-〔(甲磺醯基)胺基〕乙基〕-4-六氫吡啶基〕甲酯；

2-甲氧-1-甲基-1H-吡啶-3-甲酸〔1-〔2-〔(甲磺醯基)胺基〕乙基〕-4-六氫吡啶基〕甲酯；

1-甲-1H-吡啶-3-甲酸〔1-〔2-〔(苯磺醯基)胺基〕乙基〕-4-六氫吡啶基〕-甲酯；

5-氟-1-甲-1H-吡啶-3-甲酸〔1-〔2-〔(甲磺醯基)胺基〕乙基〕-4-六氫吡啶基〕甲酯；

5-甲-1H-吡啶-3-甲酸〔1-〔2-〔(甲磺醯基)胺基〕乙基〕-4-六氫吡啶基〕-甲酯；

2-甲氧-5-甲基-1H-吡啶-3-甲酸〔1-〔2-〔(甲磺醯基)胺基〕乙基〕-4-六氫吡啶基〕甲酯；

1-甲-1H-吡啶-3-甲酸〔1-〔2-〔甲基(甲磺醯基)胺基〕乙基〕-4-六氫吡啶基〕甲酯；5-氟-2-甲氧-1H-吡啶-3-甲酸〔1-〔2-〔(甲磺醯基)胺基〕乙基〕-4-六氫吡啶基〕甲酯 N-

(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

氧化物；

碘化 1-甲-4-[[[(1-甲基-1H-吡啶-3-基)羰基]氧]甲基]-1-(2-1(甲磺醯基)胺基)乙基]六氫吡啶鎔；

碘化 4-[[[(2-甲氧-1H-吡啶-3-基)羰基]氧]甲基]-1-甲-1-2-[2-[(甲磺醯基)胺基]乙基]六氫吡啶鎔；及藥物上可接受的鹽及溶合物。

10. 5-氟-2-甲氧-1H-吡啶-3-甲酸[1-[2-[(甲磺醯基)胺基]乙基]-4-六氫吡啶基]乙酯及其藥物上可接受的鹽及溶合物。
11. 根據申請專利範圍第10項之化合物，係呈氫氯化物鹽之形態。
12. 根據申請專利範圍第10項之化合物，係呈甲磺酸酯鹽之形態。
13. 根據申請專利範圍第10項之化合物，係呈順-丁烯二酸酯鹽之形態。
14. 根據申請專利範圍第1項之化合物，供用於治療涉及消化道及泌尿道，心臟血管系統及中樞神經系統病症。
15. 一種製備根據申請專利範圍第1項之式(I)化合物之方法，該方法包括：

(A) 式(II)之一種化合物：

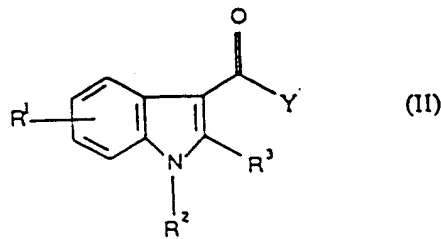
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

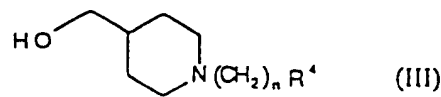
訂

線

六、申請專利範圍



或其一種受保護之衍生物，在其中 Y 代表一個離去原子或基團，與式 (III) 之一種化合物：

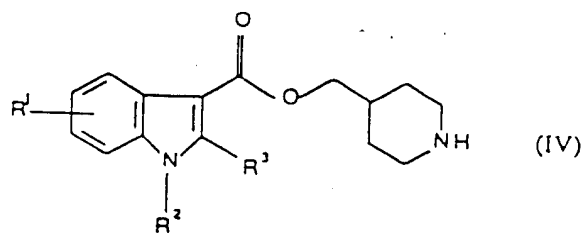


或其一種鹼金屬醇鹽反應（在其中 R¹，R²，R³，R⁴ 及 n 是根據申請專利範圍第 1 項所界定；

(B) 在一種鹼之存在下，以式 (V) 之一種化合物



在其中 L 代表一個離去原子或基團，或其一種受保護之衍生物，烷基化式 (IV) 之一種化合物：



或其一種受保護之衍生物)（在其中 R¹，R²，R³，R⁴ 及 n 是根據申請專利範圍第 1 項所界定）；

(C) 轉化式 (I) 之一種化合物成為式 (I) 之另一種化合物；

（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

(D) 自式 (I) 之一種化合物之一種受保護之形態移除任何保護基團。

16. 一種用於治療涉及消化道及泌尿道，心臟血管系統及中樞神經系統病症之藥學組合物，其包括根據申請專利範圍第 1 項之化合物，連同一種藥物上可接受的載劑。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

205040

修正	81.8.-3
補充	本 月 日

第八一一〇一三四八號專利申請案

補充說明書(八十一年八月)

本發明化合物拮抗5-HT₃接受體之5-HT拮抗作用可依G. Kilpatrick等人發表於Nature. 1987, 330(46)之方法，於活體外測量其抑制3-(5-甲基-1H-咪唑-4-基)-1-1-(甲基-t₃)-1H-吡啶-3-基)-1-丙酮結合於大老鼠內鼻皮質勻漿內之活性。此試驗之結果以pki表示。

本發明化合物拮抗5-HT₄接受體之5-HT拮抗作用則可依說明書第13頁所述之方法，使用大老鼠食道於活體外測得。除所示為pkb外，此試驗結果以pA2表示。

實例	5-HT ₃	5-HT ₄
1	9.5	6.5
2	8.9	8.2
3	9.1	6.0
4	8.7	6.9
5	8.8	7.1
6	8.2	6.9
7	9.1	-
8	8.2	5.9
9	8.3	7.2
10	8.5	6.6
11	7.7*	-
12	9.7*	<6.0
13	8.8	-
15	8.7	<5.0
17	8.0	<6.0
18	7.5*	-
19	8.6	-