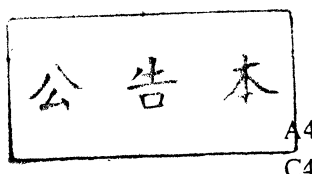


申請日期	88. 12. 6
案 號	88 12/321
類 別	C07D 295/155, 295/135, A61K 31/445, A61K 31/495



515796

(以上各欄由本局填註)

發 明 專 利 說 明 書

一、發明 新 型名稱	中 文	治療性苯甲醯胺衍生物
	英 文	"THERAPEUTIC BENZAMIDE DERIVATVES"
二、發明 人 創作	姓 名	亞利恩 克勞德-馬利 杜根
	國 籍	法國
	住、居所	法國勒茲厄利斯市魁北克街25號瑞契斯中心葛蘭素威廉實驗公司
三、申請人	姓 名 (名稱)	英商葛蘭素集團有限公司
	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	格拉罕 布瑞登

(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

英國 1998年12月03日 9826412.0 ☐有 ☒無主張優先權

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

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

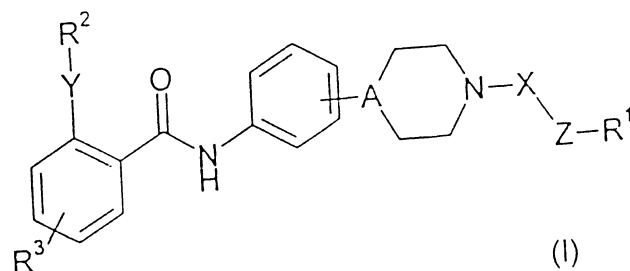
五、發明說明(1)

本發明係關於一種抑制肝製造脫輔基蛋白B-100 (apoB-100)之新穎化合物，其製法，含有此等化合物之醫藥組合物及其醫療用途。

ApoB-100為低密度脂蛋白-膽固醇(LDL-C)之主要蛋白質組份。LDL-C血漿濃度高為動脈粥腫樣硬化及冠狀動脈疾病之主要危險因子。ApoB-100血漿濃度與LDL-C血漿濃度彼此相關以及其本身亦構成心血管危險因子。ApoB-100全然由肝細胞製造，減低ApoB-100之肝產量應會降低LDL-C血漿濃度。

具有ApoB-100抑制性質之化合物曾被記載在WO96/40640中，其被納入本文以供參考。

本發明提供一種如式(I)之治療性苄醯胺衍生物或其生理上允許之鹽、媒合物或衍生物



[其中

A代表N或CH；

X選自下列基：

- (i) $-C_{1-6}$ 伸烷基-，其可選擇性地含有1或2個雙鍵以及可選擇性地被1個或以上羥基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧

五、發明說明(2)

基、C₁₋₆醯基或C₁₋₆醯氧基取代，

- (ii) 酮基、磺醯基或硫酮基，
- (iii) -C₁₋₆伸烷基羰基-、-C₁₋₆伸烷基磺醯基-、-C₁₋₆伸烷基硫酮基-，
- (iv) -C₂₋₆伸烷基氧基-、-C₂₋₆伸烷基硫基-、-C₂₋₆伸烷基(N-H或N-C₁₋₆烷基)胺基-，
- (v) -C₁₋₆伸烷基羧基-、-C₁₋₆伸烷基硫醯胺基-、-C₁₋₆伸烷基(N-H或N-C₁₋₆烷基)羧醯胺基-，以及
- (vi) -C₂₋₆伸烷基氧羰基-、-C₂₋₆伸烷基硫羰基-、-C₂₋₆伸烷基(N-H或N-C₁₋₆烷基)胺羰基-；

Z代表單鍵或-C₁₋₆伸烷基-，其可選擇性地含有一個雙鍵以及可選擇性地被一個或以上羥基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆醯基或C₁₋₆醯氧基取代；

R¹選自下列基：

- (i) 氫、C₁₋₃全氟烷基，
- (ii) C₆₋₁₀芳基、C₃₋₈環烷基及其之苯稠合衍生物、C₇₋₁₀多環烷基、C₄₋₈環烯基、C₇₋₁₀多環烯基，
- (iii) 選自單環基及稠合多環基所組成族群中之雜環基，其中該基總計含有5-14個環原子，該基總計含有1-4個各自選自氧、氮及硫之環雜原子，以及該基之個別環可各自為飽和、部分不飽和或芳族，以及
- (iv) 當X為C₁₋₆伸烷基且Z為單鍵時，或者Z為C₁₋₆伸烷基時，R¹另外可代表鹵素原子、氰基、硝基或C₁₋₆醯基，

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝
訂
線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明(3)

其中當 R^1 含有一個或以上環時，該環可各自攜帶0至4個取代基，此等取代基各自選自：

- (i) 鹵素原子、羥基、氰基、硝基、甲醯基、 C_{1-6} 烷磺醯胺基，
- (ii) C_{1-6} 烷基、 C_{3-8} 環烷基、 C_{1-3} 全氟烷基，
- (iii) C_{1-6} 烷氧基、亞甲二氧基、 C_{1-3} 全氟烷氧基、 C_{1-6} 烷硫基，
- (iv) 胺基、 C_{1-6} 烷胺基、二- C_{1-6} 烷基胺基，
- (v) 苯基、苯氧基、苯硫基、鹵代苯硫基、苄基、苄氧基，
- (vi) 羧基、 C_{1-6} 烷氧羰基，
- (vii) 胺羰基、 C_{1-6} 烷胺羰基、二- C_{1-6} 烷基胺羰基、二- C_{1-6} 烷基胺羰基- C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-3} 全氟烷胺羰基，
- (viii) C_{1-6} 醯基、 C_{1-6} 醯氧基、 C_{1-6} 醯氧基- C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 醯胺基，以及
- (ix) 由單環基組成之芳族雜環基，其中該基含有5-6個環原子，該基總計含有1-4個各自選自氧、氮及硫之環雜原子，以及該雜環基之各個可選擇性地被一個或以上基取代，此等基各自選自鹵素原子、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-3} 全氟烷基及 C_{1-3} 全氟烷氧基；

Y 代表單鍵或連氧鍵、 $-C_{1-6}$ 伸烷基-、-氧 C_{1-6} 伸烷基-或由單環基組成之雜環基，其中該基含有5個環原子，該基總計含有1-4個各自選自氧、氮及硫之環雜原子以及該環各自為飽和、部分不飽和或芳族；

五、發明說明(4)

R^2 代表苯基、 C_{3-8} 環烷基或由單環基組成之雜環基，其中該基總計含有5-6個環原子，該基總計含有1-4個各自選自氧、氮及硫之環雜原子，該環各自為飽和、部分不飽和或芳族，以及各 R^2 可選擇性地被一個或以上基取代，該取代基各自選自鹵素原子、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{3-8} 環烷基、 C_{1-3} 全氟烷基、 C_{1-3} 全氟烷氧基、羰基、 C_{1-6} 烷氧羰基、氰基、硝基或 C_{1-4} 烷胺磺醯基；

R^3 代表氫原子或者一個或以上各自選自鹵素原子、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-3} 全氟烷基或 C_{1-3} 全氟烷氧基之基]。

通式(I)化合物之適當生理上允許之鹽包括與醫藥上允許之有機酸或無機酸(例如檸檬酸、鹽酸、氫溴酸或硫酸)形成之酸加合鹽。特佳之鹽為檸檬酸鹽或鹽酸鹽。

媒合物例如可為水合物。

下文所謂之本發明化合物包括式(I)化合物及其生理上允許之鹽二者，連同其生理上允許之媒合物。

在通式(I)中，烷基、伸烷基及烷氧基包括直鏈及分枝鏈飽和烴基。烷基之例子包括甲基及乙基，伸烷基之例子包括亞甲基及伸乙基，而烷氧基之例子包括甲氧基及乙氧基。

在通式(I)中，鹵素原子可為氟、氯、溴或碘原子。

在通式(I)中，所謂雜環基，除了另有指定，意指含有至少一個各自選自O、N及S之環雜原子之單環或稠合雜環系統。因此，含有與一個或以上碳環稠合之飽和、部

五、發明說明(5)

分未飽和或芳族環(通常為苯環)之多環系稠合環系統，只要包含至少一個具有至少一個上述雜原子之稠合環，就在雜環之定義內。該雜環做為取代基時，可以碳環部份或雜環部分與分子之其餘部分連接。

在通式(I)中， R^1 含有一個或以上環時意指任何連接於Z之單個或複數個單環或稠合環部分。該環可為碳環或雜環，飽和或部分不飽和，以及芳族或非芳族。

所謂多環系統或基意指該系統中之所有環皆被稠合。

在通式(I)中，芳基意指環或取代基為碳環類以及包括苯基及萘基。

在通式(I)中，鹼基係指脂族或環形烴基連接在羰基上並經由羰基鍵結。

在通式(I)中，亞甲二氧基係指 x ， $x+1$ -亞甲二氧基，其中 x ， $x+1$ 為代表在環上取代模式之整數，例如 3,4-亞甲二氧基。

在通式(I)中， C_{1-3} 全氟烷基或 C_{1-3} 全氟烷氧基例如包括三氟甲基及三氟甲氧基。

式(I)中之六氫吡咩或六氫吡啶為在間位或對位被取代，最宜在對位被取代。A較佳代表N。

X宜為 $-C_{1-6}$ 烷基-(其可選擇性地含有一個雙鍵，例如亞甲基、伸乙基、伸丙基或伸丁-2-烯基)、酮基、磺醯基、 $-C_{2-6}$ 烷氧基-(例如伸乙氧基或伸丙氧基)、 $-C_{1-6}$ 羧基-例如(亞甲羧基)、或 $-C_{1-6}$ 伸烷基(N-H或N- C_{1-6} 烷基)羧醯胺基-(例如-亞甲基(N-H)羧醯胺基-)。

五、發明說明 (6)

X 同樣地宜為亞甲基、氧基或磺基。X 較佳為亞甲基。

Z 宜為單鍵或 C_{1-6} 伸烷基，例如亞甲基或伸乙基。Z 最宜為單鍵。

R^1 宜選自下列基：

- (i) 氫、氟基、 C_{1-3} 全氟烷基例如三氟甲基，
- (ii) 可選擇地被取代之苯基，其中可選擇的取代藉 1 或 2 個各自選自下列者之基實行： C_{1-6} 烷基(例如甲基)、氟基、鹵素原子(例如氟原子)、 C_{1-6} 烷氧基(例如甲氧基)、 C_{1-3} 全氟烷基(例如三氟甲基)、羧基、 C_{1-4} 烷氧羰基(例如甲氧羰基)、胺羰基、亞甲二氧基、硝基、 C_{1-6} 酯基(例如乙酯基)、苯基、或可選擇性地被取代之由單環基及稠合多環基組成之芳族雜環基，其中該基總計含有 5 個環原子(例如呋二唑基)，其中可選擇的取代藉 C_{1-4} 烷基(例如甲基)或 C_{1-3} 全氟烷基(例如三氟甲基)實行，或者
- (iii) 可選擇性地被取代之由單環基及稠合多環基組成之雜環基，其中該基總計含有 5-10 個環原子，例如吡啶基、吡咯基、噻吩基、呋喃基、咪唑基、吡唑基、噻唑基、吡啶基或吡嗪基，其中可選擇的取代藉 C_{1-4} 烷基(例如甲基)或鹵素原子(例如氟原子)實行。

當 R^1 為經取代之苯基時，該取代宜在 3-位。

當 R^1 為可選擇性地被取代之芳族雜環基時， R^1 較佳為

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(7)

可選擇性地被取代之吡咯基，其中可選擇的取代藉甲基實行。取代模式最佳者為 2-吡咯基。

R^1 更宜選自下列基：

- (i) 氫，
- (ii) 經取代之苯基，其中取代藉氰基或被甲基取代之噁二唑基實行，或
- (iii) 吡咯基。

X-Z 宜為亞甲基或酮基以及 R^1 宜為苯基，或雜環基例如吡咯基、呋喃基、C-鍵結之咪唑基、噻吩基、吡唑基、噻唑基、三唑基、吡啶基、N-甲基咪唑基或吡嗪基，其中各 R^1 可選擇性地被 1 個或以上選自下列者之基取代：C₁₋₆ 烷基(例如甲基)、氰基、鹵素原子(例如氟)、C₁₋₆ 烷氧基(例如甲氧基)、三氟甲基、羥羰基及 C₁₋₄ 烷氧羰基(例如甲氧羰基)。

R^1 較佳為被 3-氰基取代之苯基。

至於最佳取代模式，-X-Z- R^1 宜為胺羰甲基、吡咯甲基或者被氰基或甲基-噁二唑基取代之苄基。

Y 宜為單鍵、2,5-經取代之噁唑基或 $-(CH_2)_n-O-$ ，其中 n 為整數 0-3。Y 更宜為單鍵或氧鍵結。Y 較佳為單鍵。

R^2 宜為環己基，5-6 員芳族雜環基(例如吡咯基或吡啶基)，或者可選擇性地被 1 或 2 個下列基取代之苯基：鹵素原子(例如氟或氯)、C₁₋₄ 烷基(例如甲基、乙基或異丙基)、C₁₋₄ 烷氧基(例如甲氧基)或三氟甲基，其中取代宜位在苯環之 2-，3-或 4-位之一或二處。 R^2 較佳為被三氟甲

五、發明說明(8)

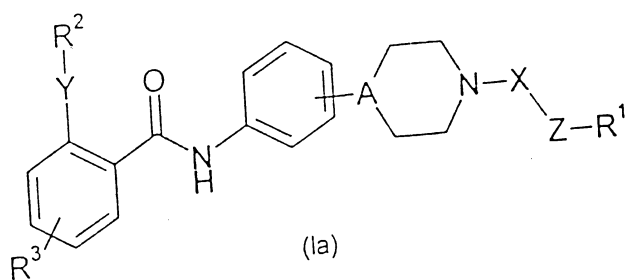
基取代(最佳在4-位取代)之苯基。同樣地， R^2 較佳為被異丙基取代(最佳在4-位取代)之苯基。

Y較佳為單鍵以及 R^2 為被三氟甲基或異丙基取代(最佳在4-位取代)之苯基。

R^3 宜為氫、鹵素原子(例如氯)、 C_{1-4} 烷基(例如甲基)、 C_{1-3} 全氟烷基(例如三氟甲基)或 C_{1-4} 烷氧基(例如甲氧基)。 R^3 更宜為氫、鹵素(例如氯)、 C_{1-4} 烷基(例如甲基)或 C_{1-4} 烷氧基(例如甲氧基)。 R^3 較佳為氫、甲基、甲氧基或氯。 R^3 同樣較佳為氫、甲氧基或氯。取代較佳在5或6位。

本發明之特佳化合物包括式(I)中各變數選自各變數之較佳基者。本發明之更佳化合物包括式(I)中各變數選自各變數之更佳或最佳基者。

式(I)化合物之適當亞群藉式(Ia)代表



[其中

A代表CH或N；

X宜為 C_{1-6} 伸烷基(可選擇性地含有1個雙鍵)、酮基、磺醯基、 $-C_{2-6}$ 伸烷氧基、 $-C_{1-6}$ 伸烷羧基、 $-C_{1-6}$ 伸烷(N-H或N- C_{1-6} 烷基)羧醯胺基；

五、發明說明(9)

Z 代表單鍵或 $-C_{1-6}$ 伸烷基；

R^1 代表下列基之一：

- (i) 氫、 C_{1-3} 全氟烷基，
- (ii) 可選擇性地被取代之苯基，其中可選擇的取代藉 1 或 2 個各自選自下列者之基實行： C_{1-6} 烷基、氟基、鹵素原子、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-3} 全氟烷基、羥羰基及 C_{1-4} 烷氧羰基、胺羰基、 C_{1-3} 全氟烷胺羰基、甲二氧基、硝基、 C_{1-6} 酯基、苯基或可選擇性地被取代之由單環基及稠合多環基組成之芳族雜環基，其中該基總計含有 5 個環原子，該可選擇的取代藉 C_{1-4} 烷基或 C_{1-3} 全氟烷基實行，
- (iii) 可選擇性地被取代之由單環基及稠合多環基組成之芳族雜環基，其中該基總計含有 5-10 個環原子，該可選擇的取代藉 C_{1-4} 烷基或 C_{1-3} 全氟烷基實行，或
- (iv) 當 X 為 C_{1-6} 伸烷基且 Z 為單鍵時，或者 Z 為 C_{1-6} 伸烷基時， R^1 另外可代表氟基；

Y 代表單鍵或氧鍵結、5-員芳族雜環基、 $-C_{1-6}$ 伸烷基-或-氧 C_{1-6} 伸烷基-；

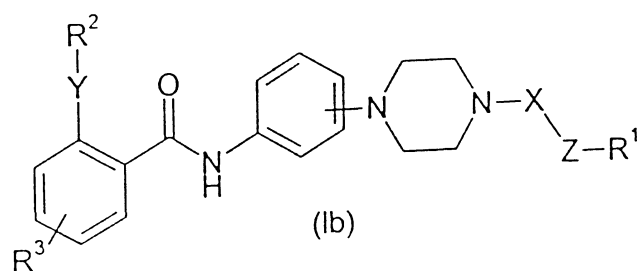
R^2 代表苯基、 C_{3-8} 環烷基、或含有 5-6 個環原子及 1-4 個環雜原子之芳族雜環基，其中各環可選擇性地被一個或以上各自選自下列者之基取代：鹵素原子、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基或 C_{1-3} 全氟烷基；

R^3 代表氫原子、鹵素原子、 C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 烷氧基]；

或其生理上允許之鹽、媒合物或衍生物。

五、發明說明(10)

式(I)化合物之更適當亞群以下列式(Ib)代表



[其中

X為亞甲基、酮基或磺基；

Z選自單鍵或NH，附帶條件為若X為亞甲基，則Z為單鍵；

R¹選自下列基：

(i) 氫，

(ii) C₁₋₆烷氧基或C₁₋₆烷硫基，

(iii) C₁₋₆烷胺基、二-C₁₋₆烷基胺基、C₆₋₁₀芳基C₁₋₆烷胺基，附帶條件為Z非為NH，

(iv) 未經取代之乙烯基、C₆₋₁₀芳基、C₃₋₈環烷基或C₃₋₈環烯基，

(v) C₆₋₁₀芳氧基，

(vi) 選自5-及6-員雜環基組成族群中之雜環基(其可為飽和、部分飽和或芳族)以及其之稠合苯環衍生物，其中該基總計含有1至3個各自選自氧、氮及硫之環雜原子，

附帶條件為若X為CH₂，則R¹選自(iv)及(vi)基，

五、發明說明 (11)

其中當 R^1 含有1個或以上環，該環可各攜帶0至3個各自選自下列者之取代基：鹵素原子、羥基、氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷胺羰基、二- C_{1-6} 烷基胺基、二- C_{1-6} 烷基胺羰基、二- C_{1-6} 烷基胺羰基 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 鹽基、 C_{1-6} 全氟烷氧基、 C_{1-6} 鹽氧基、羧基及 C_{1-6} 烷氧羰基；

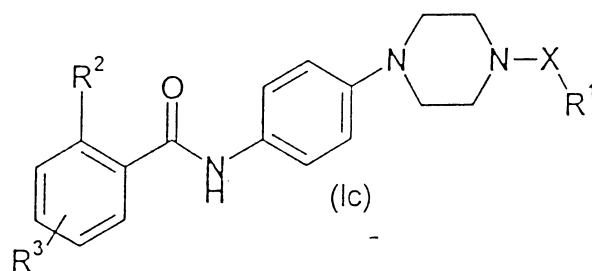
Y代表一鍵、呋唑基、-O-、- C_{1-6} 伸烷基、或-O- C_{1-6} 伸烷基-；

R^2 代表苯基、 C_{3-8} 環烷基或含5-6個環原子及1-4個環雜原子之雜環，其中各環可選擇性地被1個或以上各自選自下列者之基取代：鹵素原子、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{3-8} 環烷基、 C_{1-3} 全氟烷基、 C_{1-3} 全氟烷氧基、 C_{1-6} 烷氧羰基、氰基、苯基、苯氧基、苄基或苄氧基；

R^3 代表氫原子，或者1或2個各自選自鹵素原子、 C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 烷氧基之基]；

或其生理上允許之鹽、媒合物或衍生物。

本發明之另一適當的亞群藉式(Ic)之化合物代表



[其中

X為亞甲基、酮基或磺基，

五、發明說明 (12)

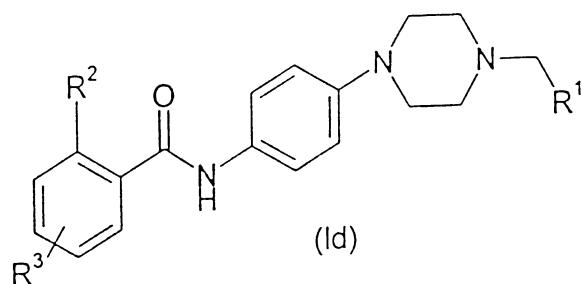
R^1 代表苯基或者5-6員芳族雜環基，該基可選擇性地被1或2個各自選自下列者之基取代：C₁₋₆烷基、氰基、鹵素原子、C₁₋₆烷氧基、三氟甲基、羥羰基及C₁₋₆烷氧羰基；

R^2 代表苯基且其被1或2個各自選自下列者之基取代：鹵素原子、三氟甲基、C₁₋₄烷基或C₁₋₄烷氧基；

R^3 代表氫，或1或2個各自選自鹵素原子、C₁₋₄烷基及C₁₋₄烷氧基之基]；

或其生理上允許之鹽、媒合物或衍生物。

本發明之再一適當的亞群藉式(Id)之化合物代表



[其中

R^1 代表苯基，其可選擇性地被1或2個各自選自下列者之基取代：C₁₋₆烷基、氰基、鹵素原子、C₁₋₆烷氧基、三氟甲基、羥羰基及C₁₋₆烷氧羰基；

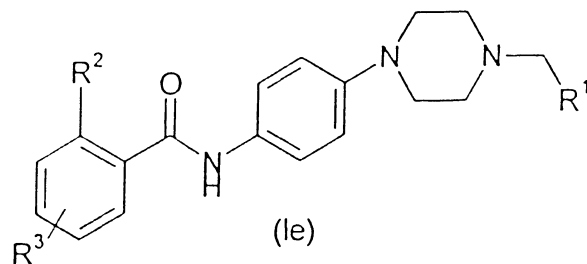
R^2 代表苯基且其被1或2個各自選自下列者之基取代：鹵素原子、三氟甲基、C₁₋₄烷基或C₁₋₄烷氧基；

R^3 代表氫，或1或2個各自選自鹵素原子、C₁₋₄烷基及C₁₋₄烷氧基之基]；

或其生理上允許之鹽、媒合物或衍生物。

五、發明說明 (13)

本發明之又一適當的亞群藉式(Ie)之化合物代表



[其中：

R^1 選自下列基：

- (i) 胺羰基，
- (ii) 苯基，其可選擇性地被下列基取代： C_{1-6} 烷基、氟基、鹵素原子、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-3} 全氟烷基、羥羰基、 C_{1-4} 烷氧羰基、胺羰基、亞甲二氧基、硝基、 C_{1-6} 鹽基、苯基或可選擇性地被取代之5-員芳族雜環基，其中可選擇的取代藉 C_{1-4} 烷基或 C_{1-3} 全氟烷基實行；或
- (iii) 可選擇性地被取代之由單環基及稠合多環基組成之芳族雜環基，其中該基總計含有5-10個環原子，該可選擇的取代藉 C_{1-4} 烷基實行；

R^2 代表苯基，其可選擇性地被1或2個各自選自下列者之基取代：鹵素原子、 C_{1-3} 全氟烷基、 C_{1-4} 烷基及 C_{1-4} 烷氧基；

R^3 代表氫原子、鹵素原子、 C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 烷氧基]；

或其生理上允許之鹽、媒合物或衍生物。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (14)

在本文對式(I)化合物提及者同樣地可應用於式(Ia)-(Ie)化合物。

本發明之特佳化合物包括式(I)中各變數選自各變數之適當基者。本發明之更佳化合物包括式(I)中各變數選自各變數之較佳或更佳基者。

按照本發明之適當化合物包括：

4'-三氟甲基-聯苯基-2-羧酸[4-[4-(3-氟基-苄基)-六氫吡啶-1-基]-苯基]-醯胺；

4'-異丙基-5-甲基-聯苯基-2-羧酸[4-[4-(3-氟基-苄基)-六氫吡啶-1-基]-苯基]-醯胺；

4'-異丙基-6-甲氧基-聯苯基-2-羧酸[4-[4-(3-氟基-苄基)-六氫吡啶-1-基]-苯基]-醯胺；

4'-異丙基-6-甲基-聯苯基-2-羧酸[4-[4-(3-氟基-苄基)-六氫吡啶-1-基]-苯基]-醯胺；

6-甲基-4'-三氟甲基-聯苯基-2-羧酸[4-[4-(3-氟基-苄基)-六氫吡啶-1-基]-苯基]-醯胺；

4'-異丙基-5-甲基-聯苯基-2-羧酸[4-{3-(3-甲基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-苄基}-六氫吡啶-1-基]-苯基]-醯胺；

5-氟-4'-異丙基-聯苯基-2-羧酸[4-[4-(3-氟基-苄基)-六氫吡啶-1-基]-苯基]-醯胺；

6-甲氧基-4'-三氟甲基-聯苯基-2-羧酸[4-[4-(3-氟基-苄基)-六氫吡啶-1-基]-苯基]-醯胺；

5-甲基-4'-三氟甲基-聯苯基-2-羧酸[4-[4-(3-氟基-苄基)-六氫吡啶-1-基]-苯基]-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 (15)

5- 氯 -4'-三 氟 甲 基 - 聯 苯 基 -2-羧 酸 [4-[4-(3- 氯 基 - 苄 基) - 六 氫 吡 咩 -1-基] - 苯 基] - 鹽 胺 ；
聯 苯 基 -2-羧 酸 [4-[4-(3- 氯 基 - 苄 基) - 六 氫 吡 咩 -1-基] - 苯 基] - 鹽 胺 ；
5- 甲 氧 基 - 聯 苯 基 -2-羧 酸 [4-[4-(3- 氯 基 - 苄 基) - 六 氫 吡 咩 -1-基] - 苯 基] - 鹽 胺 ；
4- 氯 -4'-三 氟 甲 基 - 聯 苯 基 -2-羧 酸 [4-[4-(3- 氯 基 - 苄 基) - 六 氫 吡 咩 -1-基] - 苯 基] - 鹽 胺 ；
N-[4-[4-(3- 氯 基 - 苄 基) - 六 氫 吡 咩 -1-基] - 苯 基] -2-苯 氧 基 - 苄 鹽 胺 ；
N-[4-[4-(3- 氯 基 - 苄 基) - 六 氫 吡 咩 -1-基] - 苯 基] -2-(5- 苯 基 - 噁 唑 -2-基) - 苄 鹽 胺 ；
4'-異 丙 基 - 聯 苯 基 -2-羧 酸 [4-[4-(3- 氯 基 - 苄 基) - 六 氫 吡 咩 -1-基] - 苯 基] - 鹽 胺 ；
5- 甲 氧 基 -4'-三 氟 甲 基 - 聯 苯 基 -2-羧 酸 [4-[4-(3- 氯 基 苄 基) - 六 氫 吡 咩 -1-基] - 苯 基] - 鹽 胺 ；
4- 甲 基 -4'-三 氟 甲 基 - 聯 苯 基 -2-羧 酸 [4-[4-(3- 氯 基 - 苄 基) - 六 氫 吡 咩 -1-基] - 苯 基] - 鹽 胺 ；
4- 甲 氧 基 -4'-三 氟 甲 基 - 聯 苯 基 -2-羧 酸 [4-[4-(3- 氯 基 - 苄 基) - 六 氫 吡 咩 -1-基] - 苯 基] - 鹽 胺 ；
4'-乙 基 - 聯 苯 基 -2-羧 酸 [4-[4-(3- 氯 基 - 苄 基) - 六 氫 吡 咩 -1-基] - 苯 基] - 鹽 胺 ；
4'-甲 氧 基 - 聯 苯 基 -2-羧 酸 [4-[4-(3- 氯 基 - 苄 基) - 六 氫 吡 咩 -1-基] - 苯 基] - 鹽 胺 ；

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝
訂
線

五、發明說明 (16)

3'-三氟甲基-聯苯基-2-羧酸[4-[4-(3-氟基-苄基)-六氫吡啶-1-基]-苯基]-醯胺；

4'-氟-聯苯基-2-羧酸[4-[4-(3-氟基-苄基)-六氫吡啶-1-基]-苯基]-醯胺；

3',4'-二甲基-聯苯基-2-羧酸[4-[4-(3-氟基-苄基)-六氫吡啶-1-基]-苯基]-醯胺；

2',4'-二甲基-聯苯基-2-羧酸[4-[4-(3-氟基-苄基)-六氫吡啶-1-基]-苯基]-醯胺；

3',4'-二甲氧基-聯苯基-2-羧酸[4-[4-(3-氟基-苄基)-六氫吡啶-1-基]-苯基]-醯胺；

N-[4-[4-(3-氟基-苄基)-六氫吡啶-1-基]-苯基]-2-(4-三氟甲基-苄氧基)苄醯胺；

N-[4-[4-(3-氟基-苄基)-六氫吡啶-1-基]-苯基]-3-甲氧基-2-(4-三氟甲基-苄氧基)苄醯胺；

N-[4-[4-(3-氟基-苄基)-六氫吡啶-1-基]-苯基]-2-(4-氟-苄氧基)-3-甲氧基-苄醯胺；

N-[4-[4-(3-氟基-苄基)-六氫吡啶-1-基]-苯基]-3-甲氧基-2-苯乙氧基-苄醯胺；

N-[4-[4-(3-氟基-苄基)-六氫吡啶-1-基]-苯基]-2-(2-環己基-乙氧基)-3-甲氧基-苄醯胺；

N-[4-[4-(3-氟基-苄基)-六氫吡啶-1-基]-苯基]-2-(2-環己基-乙氧基)-苄醯胺；

N-[4-[4-(3-氟基-苄基)-六氫吡啶-1-基]-苯基]-3-甲氧基-2-(3-苯基-丙氧基)-苄醯胺；

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝
訂
線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明 (17)

N-[4-[4-(3-氟基-苄基)-六氫吡啶-1-基]-苯基]-2-(4-氟-苄氧基)苄醯胺；

4'-三氟甲基-聯苯基-2-羧酸[3-[4-(3-氟基-苄基)-六氫吡啶-1-基]-苯基]醯胺；

4'-三氟甲基-聯苯基-2-羧酸[4-(4-胺甲醯甲基-六氫吡啶-1-基)-苯基]醯胺；

4'-異丙基-6-甲氧基-聯苯基-2-羧酸[4-(4-胺甲醯甲基-六氫吡啶-1-基)-苯基]醯胺；

4'-異丙基-6-甲基-聯苯基-2-羧酸[4-(4-胺甲醯甲基-六氫吡啶-1-基)-苯基]醯胺；

6-甲基-4'-三氟甲基-聯苯基-2-羧酸[4-(4-胺甲醯甲基-六氫吡啶-1-基)-苯基]醯胺；

4'-三氟甲基-聯苯基-2-羧酸[4-(4-氟甲基-六氫吡啶-1-基)-苯基]醯胺；

4'-三氟甲基-聯苯基-2-羧酸[4-(4-乙氧羰甲基-六氫吡啶-1-基)-苯基]醯胺；

4'-三氟甲基-聯苯基-2-羧酸[4-(4-(2-乙氧-乙基)-六氫吡啶-1-基)-苯基]醯胺；

4'-三氟甲基-聯苯基-2-羧酸[4-(4-(3-羥基-丙基)-六氫吡啶-1-基)-苯基]醯胺；

4'-三氟甲基-聯苯基-2-羧酸[4-(4-(4,4,4-三氟丁基)-六氫吡啶-1-基)-苯基]醯胺；

4'-三氟甲基-聯苯基-2-羧酸[4-(4-(3-甲基-丁-2-烯基)-六氫吡啶-1-基)-苯基]醯胺；

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝
訂
線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明 (18)

4'-三氟甲基-聯苯基-2-羧酸[4-(4-(3-氟基-4-氟-苄基)-六氫吡咩-1-基)-苯基]醯胺；

4'-三氟甲基-聯苯基-2-羧酸[4-(4-(3,4-亞甲二氧基-苄基)-六氫吡咩-1-基)-苯基]醯胺；

4'-三氟甲基-聯苯基-2-羧酸[4-(4-(3-硝基-苄基)-六氫吡咩-1-基)-苯基]醯胺；

4'-三氟甲基-聯苯基-2-羧酸{4-[4-(3-胺甲醯基-苄基)-六氫吡咩-1-基]-苯基}醯胺；

4'-三氟甲基-聯苯基-2-羧酸[4-[4-(3-甲氧基-苄基)-六氫吡咩-1-基]-苯基]醯胺；

4'-三氟甲基-聯苯基-2-羧酸[4-[4-(4-氟-苄基)-六氫吡咩-1-基]-苯基]醯胺；

4'-三氟甲基-聯苯基-2-羧酸[4-[4-(3-氟-苄基)-六氫吡咩-1-基]-苯基]醯胺；

4'-三氟甲基-聯苯基-2-羧酸[4-(4-苄基)-六氫吡咩-1-基]-苯基]醯胺；

4'-三氟甲基-聯苯基-2-羧酸[4-[4-(3-羧甲氧基-苄基)-六氫吡咩-1-基]-苯基]醯胺；

4'-三氟甲基-聯苯基-2-羧酸[4-(4-吡啶-4-基甲基-六氫吡咩-1-基)-苯基]醯胺；

4'-三氟甲基-聯苯基-2-羧酸[4-(4-吡啶-2-基甲基-六氫吡咩-1-基)-苯基]醯胺；

4'-三氟甲基-聯苯基-2-羧酸[4-(4-吡咩-2-基甲基-六氫吡咩-1-基)-苯基]醯胺；

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝
訂
線

五、發明說明 (19)

- 4'-三氟甲基-聯苯基-2-羧酸[4-(4-噻唑-2-基甲基-六氫吡啶-1-基)-苯基]醯胺；
- 4'-三氟甲基-聯苯基-2-羧酸[4-[4-(1-甲基-1H-咪唑-2-基甲基)-六氫吡啶-1-基)-苯基]醯胺；
- 4'-異丙基-6-甲基-聯苯基-2-羧酸[4-(4-(3-(3-甲基-[1.2.4]噁二唑-5-基)-苄基)-六氫吡啶-1-基)-苯基]醯胺；
- 4'-三氟甲基-聯苯基-2-羧酸[4-(4-(1H-吡咯-2-基甲基)-六氫吡啶-1-基)-苯基]醯胺；
- 4'-異丙基-5-甲基-聯苯基-2-羧酸[4-(4-(1H-吡咯-2-基甲基)-六氫吡啶-1-基)-苯基]醯胺；
- 5-甲基-4'-三氟甲基-聯苯基-2-羧酸[4-(4-(1H-吡咯-2-基甲基)-六氫吡啶-1-基)-苯基]醯胺；
- 4'-三氟甲基-聯苯基-2-羧酸[4-(4-丙基-六氫吡啶-1-基)-苯基]醯胺；
- 4'-三氟甲基-聯苯基-2-羧酸[4-(4-(3-乙醯基-苄基)-六氫吡啶-1-基)-苯基]醯胺；
- 4'-三氟甲基-聯苯基-2-羧酸[4-(4-呋喃基-2-基甲基-六氫吡啶-1-基)-苯基]醯胺；
- 4'-異丙基-6-甲氧基-聯苯基-2-羧酸[4-(4-(1H-吡咯-2-基甲基)-六氫吡啶-1-基)-苯基]醯胺；
- 4'-三氟甲基-聯苯基-2-羧酸[4-(4-(1-甲基-1H-吡咯-2-基甲基)-六氫吡啶-1-基)-苯基]醯胺；
- 4'-三氟甲基-聯苯基-2-羧酸[4-(4-噻吩基-2-基甲基-六氫吡啶-1-基)-苯基]醯胺；

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝
訂
線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明 (20)

4'-三氟甲基-聯苯基-2-羧酸 {4-(4-(1H-吡唑-3-基甲基)-六
氫吡啶-1-基)-苯基} 鹽胺；
4'-三氟甲基-聯苯基-2-羧酸 [4-(4-噻吩-3-基甲基-六氫吡啶-
1-基)-苯基} 鹽胺；
4'-三氟甲基-聯苯基-2-羧酸 {4-[4-(5-氟-1H-吡唑-3-基甲
基)-六氫吡啶-1-基]-苯基} 鹽胺；
4'-異丙基-6-甲氧基-聯苯基-2-羧酸 (4-(4-(3-(3-甲基-[1,2,4]
噁二唑-5-基)-苄基)-六氫吡啶-1-基)-苯基) 鹽胺；
4'-三氟甲基-聯苯基-2-羧酸 (4-{4-[3-(5-三氟甲基-[1,2,4] 噁
二唑-5-基)-苄基)-六氫吡啶-1-基)-苯基} 鹽胺；
(4-{4-[(4'-三氟甲基-聯苯基-2-羧基)-胺基]-苯基}-六氫吡
啶-1-基) 乙酸；
4'-三氟甲基-聯苯基-2-羧酸 [4-(4-{[(聯苯-3-基甲基) 胺甲鹽
基] 甲基}-六氫吡啶-1-基)-苯基] 鹽胺；
3-(4-{4-[(4'-三氟甲基-聯苯基-2-羧基)-胺基] 苯基}-六氫
吡啶-1-基) 苄基) 甲酸；
4'-三氟甲基-聯苯基-2-羧酸 (4-{4-[3-(2,2,2-三氟乙基胺甲鹽
基) 苄基)-六氫吡啶-1-基]-苯基} 鹽胺；
4'-三氟甲基-聯苯基-2-羧酸 [4-[4-(3-氟基-苄鹽基)-六氫吡
啶-1-基]-苯基] 鹽胺；
4'-三氟甲基-聯苯基-2-羧酸 [4-(4-乙鹽基-六氫吡啶-1-基)-
苯基] 鹽胺；
4'-三氟甲基-聯苯基-2-羧酸 [4-[4-(3-氟基-苯磺鹽基)-六氫
吡啶-1-基]-苯基] 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 (21)

4'-三氟甲基-聯苯基-2-羧酸[4-(4-甲磺醯基-六氫吡啶-1-基)-苯基]醯胺；

4'-三氟甲基-聯苯基-2-羧酸[4-[1-(3-氟基-苄基)-六氫吡啶-4-基]-苯基]醯胺；

N-{4-[4-(3-氟基-苄基)-六氫吡啶-1-基]-苯基}-2-吡咯-1-基-苄醯胺；

N-{4-[4-(3-氟基-苄基)-六氫吡啶-1-基]-苯基}-2-吡啶-2-基-苄醯胺；

或其生理上允許之鹽、媒合物或衍生物。

較佳之本發明化合物包括：

4'-三氟甲基-聯苯基-2-羧酸[4-[4-(3-氟基-苄基)-六氫吡啶-1-基]-苯基]醯胺；

4'-異丙基-5-甲基-聯苯基-2-羧酸[4-[4-(3-氟基-苄基)-六氫吡啶-1-基]-苯基]醯胺；

4'-異丙基-6-甲氧基-聯苯基-2-羧酸[4-[4-(3-氟基-苄基)-六氫吡啶-1-基]-苯基]醯胺；

4'-異丙基-6-甲基-聯苯基-2-羧酸[4-[4-(3-氟基-苄基)-六氫吡啶-1-基]-苯基]醯胺；

6-甲基-4'-三氟甲基-聯苯基-2-羧酸[4-[4-(3-氟基-苄基)-六氫吡啶-1-基]-苯基]醯胺；

4'-異丙基-5-甲基-聯苯基-2-羧酸(4-{3-(3-甲基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-苄基}-六氫吡啶-1-基)-苯基)醯胺；

4'-三氟甲基-聯苯基-2-羧酸[4-(4-胺甲磺醯基甲基-六氫吡啶-1-基)-苯基]醯胺；

五、發明說明(22)

4'-異丙基-6-甲氧基-聯苯基-2-羧酸[4-(4-胺甲醯基甲基-六氫吡啶-1-基)-苯基]醯胺；

4'-異丙基-6-甲基-聯苯基-2-羧酸[4-(4-胺甲醯基甲基-六氫吡啶-1-基)-苯基]醯胺；

4'-異丙基-6-甲基-聯苯基-2-羧酸(4-(4-(3-(3-甲基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-苄基)六氫吡啶-1-基)-苯基)醯胺；

4'-三氟甲基-聯苯基-2-羧酸[4-(4-(1H-吡咯-2-基甲基)-六氫吡啶-1-基)-苯基]醯胺；

4'-異丙基-5-甲基-聯苯基-2-羧酸[4-(4-(1H-吡咯-2-基甲基)六氫吡啶-1-基)-苯基]醯胺；

5-甲基-4'-三氟甲基-聯苯基-2-羧酸[4-(4-(1H-吡咯-2-基甲基)-六氫吡啶-1-基)-苯基]醯胺；

或其生理上允許之鹽、媒合物或衍生物。

在本文中所用之「生理功能性衍生物」係指本發明化合物之任何生理允許衍生物，例如酯，當將其投給哺乳動物諸如人類時，能直接或間接提供該化合物或其活性代謝物。此等衍生物對於熟習本技藝人士而言，無需解釋，只要參考 Burger's Medicinal Chemistry And Drug Discovery, 5th Edition, Vol. 1: Principles and Practice (該文被列為本文參考文獻)即可明白。

本發明化合物為肝製造 apoB-100 之抑制劑，因此在治療 apoB-100 之循環濃度提高引起之病症上 useful。

本發明化合物在試管中抑制肝細胞製造 apoB-100 之能力用原發性人類肝細胞做為模型系統測定。本發明化合物之

五、發明說明 (23)

特異性藉著比較其對 apoB-100、脫輔基蛋白質 A-1 及纖維蛋白原三者之製造之作用而確立。特異性較佳至少為 100。

化合物在活體中之性質藉將本發明化合物短期經口投給 DBA/2 小鼠及威士達家鼠並測量 apoB-100 血漿濃度(以對照值之百分率表示)而決定。活性化合物尚在威士達家鼠中藉反覆口服(一日一次)評估，同時測量總膽固醇、低密度脂蛋白-膽固醇、三酸甘油脂、apoB-100 及 apoA-1 血漿濃度，彼等以對照值之百分率表示。

本發明化合物為肝製造 apoB-100 之特異性強效抑制劑，其尚顯示良好的口服生物可利用性及作用時間。

本發明化合物在治療動脈粥腫樣硬化、胰臟炎、非胰島素依賴性糖尿病(NIDDM)及冠狀動脈心臟疾病上有用。

本發明化合物亦在降低血清脂質濃度、膽固醇及/或三酸甘油脂上有用，以及在治療高脂血症、血內脂質過多、高脂蛋白血症、高膽固醇血症及/或高三酸甘油脂血症上有用。

所以本發明提供一種式(I)之化合物或其生理上允許之鹽、媒合物或衍生物以供治療，尤其是用於人類醫藥。

本發明之另一方面為提供一種式(I)之化合物或其生理上允許之鹽、媒合物或衍生物之用途，其係用於製備治療 apoB-100 之循環濃度提高所引起病症之藥劑。

本發明之又一方面為提供一種治療哺乳動物(包括人類)之方法，尤其是治療因 apoB-100 之循環濃度提高引起之病

(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)

症，其包含投與有效量之式(I)化合物或其生理上允許之鹽、媒合物或衍生物。

應了解所謂之治療包括預防及減輕已出現之症狀。式(I)之化合物可以化合物本身投與，但活性成分較佳以醫藥配方提供。

所以，本發明亦提供一種醫藥組合物，其包含至少一種式(I)化合物或其生理上允許之鹽、媒合物或衍生物，以及可被調配成供任何習用途徑投與。該組合物較佳為適於做為醫藥(尤其是人類醫藥)之形式，以及宜用一種或以上醫藥允許之載劑或賦形劑按習用方式調配。

因此，式(I)化合物可被調配成供口服、經頰、腸道外、穿皮、局部(包括經眼及鼻)、經貯庫或直腸投與，或者調配成可藉吸入或吹入(經由口或鼻)投與。

就口服言，醫藥組合物可做成例如錠劑或膠囊劑，其可按照習用方式藉醫藥上允許之賦形劑製備，此等賦形劑諸如黏合劑(例如預明膠化之玉米澱粉、聚乙烯吡咯啶酮或羥丙基甲基纖維素)；充填劑(例如乳糖、微晶纖維素或磷酸氫鈣)；潤滑劑(例如硬脂酸鎂、滑石粉或氧化矽)；崩散劑(例如馬鈴薯澱粉或澱粉羥乙酸鈉)；或潤濕劑(例如月桂基硫酸鈉)。該錠劑藉本技藝熟知之方法加錠衣。供口服之液體製劑例如採取溶液、糖漿或懸浮液形式，或者可做成乾燥產品形式而於使用前用水或其他適當溶劑重配。液體製劑可藉習用方式，用醫藥容許之添加劑製備，此等添加劑諸如助懸劑(例如山梨醇糖漿、纖維素衍生物

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (25)

或氫化食用脂肪)；乳化劑(例如卵磷脂或阿拉伯膠)；非水性溶媒(例如杏仁油、油性酯、乙醇或分餾之植物油)；以及保存劑(例如對羥基苄酸甲酯或丙酯，或者山梨酸)。適當時，該製劑亦可含有緩衝鹽、調味劑、著色劑及增甜劑。

供口服之製劑宜被調配成能提供控制釋放之活性化合物。

就經口投與而言，該組合物可以習用方式做成錠劑或含錠形式。

就穿皮投與而言，將按照本發明之化合物調配成乳酪劑、凝膠、軟膏或洗劑，或者做成穿皮貼片。該組合物可用水性或油性基劑調配，同時添加適當的增稠劑、膠化劑、乳化劑、安定劑、分散劑、助懸劑及/或著色劑。

本發明之化合物可被調配成藉濃注或連續輸注而經腸道外投與。供注射之調配物可以單位劑型(例如裝在安瓿中)供應或裝在多劑量容器中(同時含有保存劑)供應。該組合物可做成諸如在油性或水性溶媒中之懸浮液、溶液或乳液，也及可以含有調配助劑諸如助懸劑、安定劑及/或分散劑。另一選擇為活性成分可為粉末形式，而於使用前用適當的溶媒(例如無菌、不含熱原之水)重配成液劑。

本發明之化合物可被做成軟膏、酪膏、凝膠、洗劑、陰道栓劑、噴霧劑或滴劑(例如眼、耳或鼻滴劑)。軟膏及酪膏例如可用水性或油性基劑調配且添加適當的增稠劑及/或膠化劑。供投與至眼睛之軟膏可用經滅菌之成分以無菌

五、發明說明(26)

方式製造。

洗劑可用水性或油性基劑調配以及通常亦含有一種或以上乳化劑、安定劑、分散劑、助懸劑、增稠劑或著色劑。滴劑可用可用水性或油性基劑調配以及亦包含一種或以上分散劑、安定劑、助溶劑或助懸劑。其亦可含有保存劑。

本發明之化合物亦可被調配成供直腸用之組合物諸如栓劑或滯留性灌腸劑，其可含有習用栓劑基劑諸如可可油脂或其他甘油酯類。

本發明之化合物亦被調配成貯庫製劑。該長期作用之調配物可藉植入(例如植入皮下或肌內)或肌內注射而投與。因此，舉例言之，本發明之化合物可用適當的聚合物或疏水物質(例如油性乳液)或離子交換樹脂或略溶之衍生物(例如略溶之鹽)調配。

就鼻內投與而言，本發明之化合物可被調配成經由適當計量裝置或單位劑量裝置投與之溶液，或者可被調配成與載劑混合之粉劑，以用適當的輸送裝置投與。

該組合物可含有0.1%以上(例如0.1-99%)之活性物質，其視投與方法而定。本發明化合物之建議劑量為每日0.25毫克/公斤至125毫克/公斤體重，例如每日20毫克/公斤至100毫克/公斤。應了解可能需要對劑量做例行之變化，此視病人之年齡及症狀而定以及精確之劑量最終由醫師或獸醫決定。劑量亦視投與途徑及所選之特殊化合物而定。

若期望，式(I)之化合物可與一種或以上之治療劑一起投與，以及可經由任何習知途徑以習知方式投與。熟習本

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

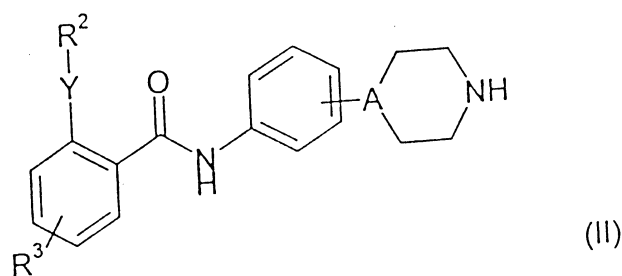
五、發明說明 (27)

技藝者顯而易知適當的劑量。舉例言之，式(I)化合物可與HMG CoA還原故抑制劑一起投與。

式(I)化合物或其生理上允許之鹽、媒合物或衍生物可藉下文所列之通用方法製備。

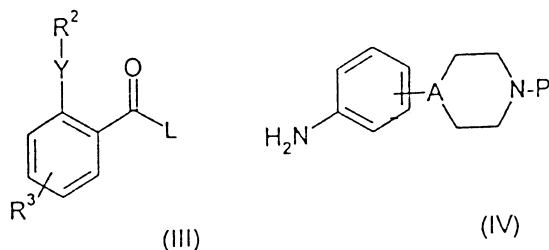
在下列說明中，除非另有指定，X，Y，Z，R¹，R²及R³基如前文對式(I)化合物之定義。

按照通用方法(A)，式(I)化合物可藉式(II)化合物與式R¹-Z-X-L之化合物



[式中L代表於標準置換條件下適當的鹵化物脫離基，例如氯，或在X為酮基時，L可另外代表羥基]反應而製備，該反應係於標準酸與胺之偶合條件下進行。

式(II)化合物可藉式(III)化合物與式(IV)化合物

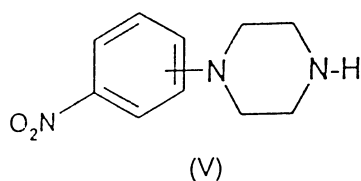


[式中L如前文界定及P為適當的胺保護基，例如第三丁氧

五、發明說明 (28)

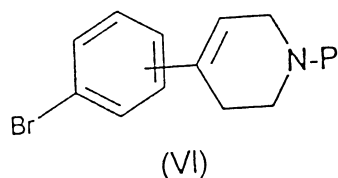
羰基(Boc)]於標準酸與胺之偶合條件下反應，繼而於適當條件下將保護基去除(例如Boc基之酸移除)而製備。

式(IV)中A代表N之化合物可藉式(V)化合物之二段反應而製備



其包含用標準方法納入保護基P，繼而例如於氫化條件下環原硝基。

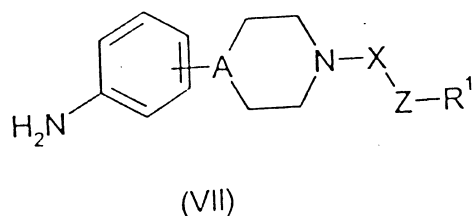
式(IV)中A代表CH之化合物可藉式(VI)化合物



與適當的式 H_2N-P' 化合物[其中 P' 為在氫化條件下不安定之適當保護基，諸如苄基]，用適當偶合劑諸如參(二亞苄基丙酮)二鈹、2,2'-貳(二苯基膦基)-1,1'-二萘基(binap)及第三丁氧鈉，在適當溶劑諸如甲苯中反應，繼而移除保護基及於氫化條件下還原雙鍵而製備。

按照第二方法(B)，式(I)化合物可藉式(III)化合物與式(VII)化合物

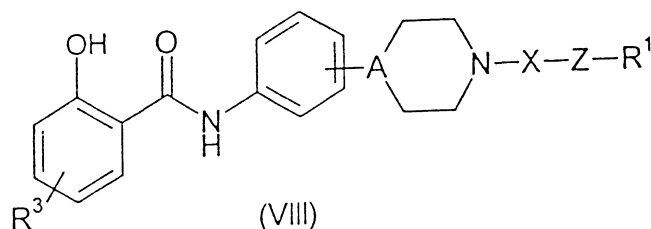
五、發明說明 (29)



[式 (VII) 中 L 如前文定義] 於標準偶合條件下反應而製備。

式 (VII) 化合物可藉式 (V) 化合物與式 $R^1-Z-X-L$ (其中 L 如前文定義) 化合物反應，繼而於氫化或還原性氯化錫條件下還原硝基而製備。

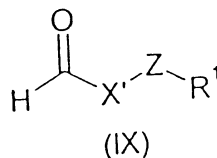
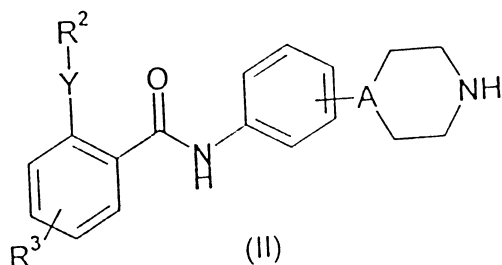
按照第三方法 (C)，式 (I) 中 Y 為 $-O-C_{1-4}$ 伸烷基之化合物可藉式 (VIII) 化合物與式 R^2-C_{1-4} 伸烷基-L 之化合物 (其中 L 如前文定義) 反應而製備，



式 (VIII) 化合物可按照方法 B 所述之方法製備。

按照第四種通用方法 (D)，式 (I) 中 X 之至少一部分代表與六氫吡啶或六氫吡啶基鍵結之伸烷基之化合物可藉式 (II) 化合物與式 (IX) 化合物

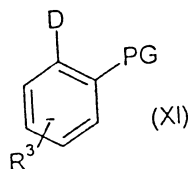
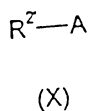
五、發明說明 (30)



[式中X'代表X減去亞甲基]於標準還原性胺化條件下，例如用三乙醯氧硼氫化鈉在溶劑(諸如二氯乙烷)中反應而製備。

按照第五種方法(E)，式(I)化合物可從不同的式(I)化合物用本技藝熟知之標準技術製備。舉例言之，式(I)中R¹為含有醯胺基之基之化合物可從式(I)中對應位置包含羧酸基之化合物製備，後者可從式(I)中對應位置包含羧酸酯基之化合物製備。可以使用本技藝熟知之方法促使酯轉換成酸，然後轉變成醯胺。

式(III)中Y為單鍵，R²為苯基或芳族雜環基及L為羥基之化合物可藉下法製備：首先將以式(X)化合物及式(XI)化合物代表之亞硼酸及適當脫離基加以偶合



[式中R^{2'}代表苯基或芳族雜環基，PG代表經保護之羧酸，以及A及D不是代表亞硼酸，就是適當脫離基諸如三氟甲

五、發明說明 (31)

磺酸鹽或溴化物]，繼而將保護基於標準條件下除保護，諸如酯基之鹼移除。當L代表鹵化物脫離基時，羧酸產物可用適當的試劑諸如硫鹼氯處理，以形成對應的氯化物脫離基]。

當 R^1 為被芳族雜環基取代之苯基時，該芳族雜環基可藉本技藝熟知之任何方法引進。舉例言之，當取代基為經甲基取代之嘮二唑基時，其可藉用適當的試劑諸如二甲基乙醯胺及二甲基乙縮醛於提高溫度下處理適當的苄醯胺衍生物，繼而將中間化合物用羥胺環化而製備。

上述各種通用方法被用於在逐步形成期望化合物之任何階段引進期望之基，以及應了解此等通用方法在該多段法中可以不同方式加以組合。在多段法中反應之順序當然應選擇所用之反應條件不會影響分子中期望存在於最終產物中之基者。

式 $R^1-Z-X-L$ 、(III)、(V)及(VI)、(IX)、(X)及(XI)之化合物為已知或可藉本技藝已知及/或本文記載之標準方法製備。

生理上允許之鹽亦可用習知方法從其他鹽(包括式(I)化合物之其他生理上允許之鹽)製備。

式(I)化合物可從適當的溶劑中結晶或蒸發而與溶劑分子以締合形式單離，藉此可輕易獲得對應之媒合物。

當通式(I)化合物之特異性對掌異構物被需要時，例如可藉習用方法解析式(I)化合物之對應對掌混合物而得到。

五、發明說明 (32)

因此，在一例中，適當的光學活性酸可被用於與通式(I)化合物之對掌異構混合物形成鹽。將所生成之異構物鹽之混合物，例如藉分段結晶分離成非對映異構物鹽；期望之通式(I)化合物之對掌異構物可藉轉變成所需之游離鹼而從該非對映異構物鹽中單離出。

或者，通式(I)化合物之對掌異構物可用本文所述之任何通用方法，從適當的光學活性中間物合成。

本發明尚藉下列中間物例及實例說明。

所有溫度皆係以攝氏度數表示。

簡寫：

MS-LCMS：質譜，HOBt - 1-羥基苯并三唑，AcOEt - 乙酸乙酯，EDCI - 1-(3-二甲胺丙基)-3-乙基碳化二亞胺鹽酸鹽，BINAP - 2,2'-貳(二苯膦基)-1,1'-二萘基，THF - 四氫呋喃，MeOH - 甲醇，EtOH - 乙醇，Et₃N - 三乙胺。

中間物 1

5-甲氧基-4'-三氟甲基-聯苯基-2-羧酸甲酯

在4-甲氧基-2-(三氟甲磺酰氧基)-苄酸甲酯(6.28公克)溶於甲苯(100毫升)之攪拌溶液中，加入LiCl(2.54公克)及Pd(PPh₃)₄(1.15公克)。於室溫進行數分鐘後，加入Na₂CO₃之2M溶液(26毫升)，繼而加入4-三氟甲基苯基亞硼酸(4.17公克)溶於EtOH(30毫升)之溶液。將生成之混合物於回流下攪拌6小時。將該混合物冷卻至室溫及將各相分離。然後將有機層經Na₂SO₄乾燥、過濾及於減壓下蒸發。殘餘物藉急速層析純化，其中使用己烷/AcOEt

五、發明說明 (33)

(90/10)，得到為白色結晶之標題化合物(5.7公克)。

熔點：93-94°C。

下列化合物被同樣地製備：

中間物 2

4'-異丙基-5-甲基-聯苯基-2-羧酸甲酯 為油(10公克)，

GCMS：m/z 268 (M+)

從4-甲基-2-(三氟甲磺醯氧基)苄酸甲酯(11.9公克)及4-異丙基苯基亞硼酸(7.2公克)製備。

中間物 3

5-甲基-4'-三氟甲基-聯苯基-2-羧酸甲酯 為淡黃色油(4.2公克)，

GCMS：m/z 294 (M+)

從4-甲基-2-(三氟甲磺醯氧基)苄酸甲酯(4.7公克)及4-三氟甲基苯基亞硼酸(3.3公克)製備。

中間物 4

6-甲氧基-4'-三氟甲基-聯苯基-2-羧酸甲酯 為油(6.8公克)，

GCMS：m/z 310 (M+)

從3-甲氧基-2-(三氟甲磺醯氧基)苄酸甲酯(8.6公克)及4-三氟甲基苯基亞硼酸(5公克)製備。

中間物 5

4'-異丙基-6-甲氧基-聯苯基-2-羧酸甲酯 為油(10公克)，

GCMS：m/z 284 (M+)

從3-甲氧基-2-(三氟甲磺醯氧基)苄酸甲酯(12.2公克)及

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (34)

4-異丙基苯基亞硼酸(7公克)製備。

中間物 6

4'-異丙基-6-甲基-聯苯基-2-羧酸甲酯 為無色油(15.3公克)，

GCMS : m/z 268 (M+)

從3-甲基-2-(三氟甲磺酰氧基)苄酸甲酯(15.7公克)及4-異丙基苯基亞硼酸(10公克)製備。

中間物 7

6-甲基-4'-三氟甲基-聯苯基-2-羧酸甲酯 為無色油(13.7公克)，

GCMS : m/z 294 (M+)

從3-甲基-2-(三氟甲磺酰氧基)苄酸甲酯(15.7公克)及4-三氟甲基苯基亞硼酸(10公克)製備。

中間物 8

2-(4'-異丙基-5-甲氧基-聯苯-2-基)-4,4-二甲基-4,5-二氫嘔唑

在鎂(0.69公克)懸浮於Et₂O (5毫升)之懸浮液(含有微量碘)中，逐滴加入1-溴-4-異丙基-苯(5.97公克)溶於Et₂O (50毫升)之溶液中。添加後，將該混合物於回流下加熱1小時。將生成之葛里納溶液小心加至2-(2,4-二甲氧基苯基)-4,4-二甲基-4,5-二氫嘔唑(3.52公克)溶於THF (60毫升)之溶液中並將該混合物於室溫攪拌16小時。然後將反應混合物倒入NH₄Cl之飽和水溶液中及將該混合物用Et₂O萃取，經硫酸鈉乾燥，過濾及於減壓下蒸發。殘餘物藉急速層析純化，其中使用CH₂Cl₂/AcOEt (85/15)溶析，得到為

五、發明說明 (35)

淡黃色油之標題化合物(3.5公克)。

MS : m/z 324 (M+1)

下列化合物被同樣地製備：

中間物 9

2-(5-氯-4'-異丙基-聯苯-2-基)-4,4-二甲基-4,5-二氫呔

為黃色油(7.5公克)，

MS : m/z 326 (M-1)

從 2-(4-氯-2-甲氧基-苯基)-4,4-二甲基-4,5-二氫呔(10.2公克)及 1-溴-4-異丙基苯(17.3公克)製備。

中間物 10

5'-氯-2'-甲基-4-三氟甲基-聯苯

在 2-溴-4-氯-甲苯(20.5公克)溶於甲苯(100毫升)之溶液中加入 Pd(PPh₃)₄ (1公克)以及將混合物於室溫及 N₂ 下攪拌 0.25 小時。然後加入 Na₂CO₃ 之 2 M 溶液(100 毫升)，繼而逐滴加入 4-三氟甲基苯基亞硼酸(19公克)溶於 MeOH (100 毫升)之溶液中。將生成之混合物於回流加熱 48 小時。然後將該混合物冷卻至室溫以及將各相分離。然後將有機層經硫酸鈉乾燥，過濾及於減壓下蒸發。該殘餘物藉急速層析純化，其中使用石油醚 / AcOEt (90/10) 溶析，得到為無色液體之標題化合物(25.3公克)。

GCMS : m/z 270 (M+)。

中間物 11

5-甲氧基-4'-三氟甲基-聯苯基-2-羧酸

將 5-甲氧基-4'-三氟甲基-聯苯基-2-羧酸甲酯(5.6公克)

(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)

懸浮於EtOH (80 毫升) 中以及加入NaOH (2.9 公克) 溶於水 (40 毫升) 之溶液。將該混合物於回流下攪拌2小時以及於減壓下蒸去EtOH。然後將水層用濃鹽酸酸化以及將形成之固體過濾，用水沖洗及乾燥，得到為白色結晶之標題化合物 (5.1 公克)。

熔點：232-234°C。

下列化合物被同樣地製備：

中間物 12

4'-異丙基-5-甲基-聯苯基-2-羧酸，為白色結晶 (9 公克)，

熔點：109-111°C

從4'-異丙基-5-甲基-聯苯基-2-羧酸甲酯製備 (10 公克)。

中間物 13

5-甲基-4'-三氟甲基-聯苯基-2-羧酸，為白色結晶 (3.7 公克)，

熔點：176-178°C

從5-甲基-4'-三氟甲基-聯苯基-2-羧酸甲酯 (4.2 公克) 製備。

中間物 14

6-甲氧基-4'-三氟甲基-聯苯基-2-羧酸，為白色結晶 (2.5 公克)，

熔點：207-209°C

從6-甲氧基-4'-三氟甲基-聯苯基-2-羧酸甲酯 (6.8 公克) 製備。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (37)

中間物 15

4'-異丙基-6-甲氧基-聯苯基-2-羧酸，為白色結晶(8.4 公克)，

熔點：132-134°C

從 4'-異丙基-6-甲氧基-聯苯基-2-羧酸甲酯(10 公克)製備。

中間物 16

4'-異丙基-6-甲基-聯苯基-2-羧酸，為白色結晶(10 公克)，

熔點：145-146°C

從 4'-異丙基-6-甲基-聯苯基-2-羧酸甲酯(15.3 公克)製備。

中間物 17

6-甲基-4'-三氟甲基-聯苯基-2-羧酸，為白色結晶(8.5 公克)，

熔點：206-208°C

從 6-甲基-4'-三氟甲基-聯苯基-2-羧酸甲酯(10 公克)製備。

中間物 18

4'-異丙基-5-甲氧基-聯苯基-2-羧酸

將 2-(4'-異丙基-5-甲氧基-聯苯-2-基)-4,4-二甲基-4,5-二氫呋唑(3.4 公克)溶於 4.5N HCl (200 毫升)之溶液於回流攪拌 48 小時。然後將該混合物冷卻至室溫及用 Et₂O 萃取。然後將有機相用鹽水沖洗，經硫酸鈉乾燥，過濾及於減壓下蒸發，得到為灰白色固體之標題化合物(2.5 公克)。

熔點：188-190°C。

下列化合物可被同樣地製備：

五、發明說明 (38)

中間物 19

5-氯-4'-異丙基-聯苯基-2-羧酸，為白色結晶(2.2公克)，

熔點：145-147°C

從2-(5-氯-4'-異丙基-聯苯-2-基)-4,4-二甲基-4,5-二氫-嘔唑
(7.5公克)製備。

中間物 20

5-氯-4'-三氟甲基-聯苯基-2-羧酸

在5'-氯-2'-甲基-4-三氟甲基-聯苯基(27公克)溶於第三-
丁醇(100毫升)與H₂O(200毫升)之混合物之溶液中，分
次加入KMnO₄(46.9公克)。於添加結束時，將該混合物於
回流下加熱16小時，然後冷卻至室溫及在寅式鹽上過
濾。然後將濾液用濃鹽酸酸化並將水層用AcOEt萃取。將
合併之有機萃取液用鹽水沖洗，經硫酸鈉乾燥，過濾及於
減壓下蒸發，得到為白色結晶之標題化合物(24公克)。

熔點：174-176°C。

中間物 21

1-(3-氯基-苄基)-4-(4-硝基-苯基)-六氫吡啶

在1-(4-硝基-苯基)-六氫吡啶(35.9公克)及碳酸鉀(71.6
公克)溶於丙酮(500毫升)之攪拌溶液中，於室溫逐滴加入
3-氯基-苄基溴(34公克)並將該混合物於回流下加熱。4
小時後，該鹽藉過濾移除，用丙酮沖洗及將濾液蒸發至
乾。將殘餘物以CH₂Cl₂溶取及將溶液用水沖洗，經硫酸鈉
乾燥，過濾及蒸發。將油性殘餘物從AcOEt/異丙醚中結
晶，得到為橙色結晶之標題化合物(52公克)。

五、發明說明 (39)

熔點：120-122°C。

中間物 22

4-[4-(3-氟基-苄基)-六氫吡啶-1-基]-苯胺

在 1-(3-氟基-苄基)-4-(4-硝基-苄基)-六氫吡啶 (52 公克) 溶於 EtOH (1.2 公升) 及 THF (300 毫升) 之攪拌溶液中，於室溫分次加入 $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (145.6 公克) 並將該混合物於 55°C 加熱 16 小時。將溶劑蒸發後，殘餘物用水溶取，用 NaOH (pH 14) 鹼化及用 CH_2Cl_2 萃取。然後將有機層用水沖洗，經硫酸鈉乾燥及蒸發。將殘餘物從異丙醚中結晶，得到為淡黃色結晶之標題化合物 (40.5 公克)。

熔點：99-101°C。

中間物 23

N-[4-(3-氟基-苄基)-六氫吡啶-1-基]-苄基]-2-羥基苄胺

在 4-[4-(3-氟基-苄基)-六氫吡啶-1-基] 苄胺 (2.24 公克)，2-羥基苄酸 (1.08 公克)，HOBt (1.35 公克) 及 Et_3N (1 公克) 溶於 CH_2Cl_2 (70 毫升) 之攪拌溶液中，於室溫加入 EDCI (1.9 公克) 並將該混合物於室溫攪拌 4 小時。然後將有機溶液用水、飽和碳酸氫鈉溶液及鹽水沖洗以及經硫酸鈉乾燥。將濾液過濾及蒸發後，殘餘物藉急速層析純化，其中使用 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (98/2) 溶析，得到為黃色固體之標題化合物 (1.85 公克)。

熔點：79-81°C。

下列化合物可被同樣地製備：

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (40)

中間物 24

N-[4-(3-氟基-苄基)-六氫吡啶-1-基]-苄基]-2-羥基-3-甲氧基-苄醯胺 為淡黃色結晶(3.4公克)，

熔點：160-162°C

從 4-[4-(3-氟基-苄基)-六氫吡啶-1-基]-苄胺(4.39公克)及 2-羥基-3-甲氧基-苄酸(2.56公克)製備。

中間物 25

4-(4-硝基-苄基)-六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯

在 1-(4-硝基-苄基)-六氫吡啶(15.5公克)溶於 CH_2Cl_2 (250毫升)之溶液中加入 Et_3N (8.3公克)。將該溶液冷卻至 0°C 及分次加入二碳酸(第三丁基)酯(17.1公克)。於室溫進行16小時後，將該溶液用水、飽和碳酸氫鈉溶液及鹽水沖洗。有機相經硫酸鈉乾燥、過濾及於減壓下蒸發，以及將生成之固體從甲醇中再結晶，得到為淡黃色結晶之標題化合物(21.5公克)。

熔點：149-151°C。

中間物 26

4-(3-硝基-苄基)-六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯

在 1-碘-3-硝基-苄(9公克)，六氫吡啶-1-羧酸第三丁酯(13.5公克)及第三丁氧化鈉(9.7公克)溶於二噁烷(150毫升)之溶液中，加入參(二亞苄基-丙酮)二鉍(2公克)及三-鄰甲苯膦(2.2公克)並將該混合物於回流下加熱24小時。然後將該溶液冷卻至室溫，以 Et_2O 溶取及用鹽水沖洗。有機層經硫酸鈉乾燥，過濾及於減壓下濃縮。將粗製之殘餘

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (41)

物從異丙醚中再結晶得到為黃色固體之標題化合物(6公克)。

熔點：126-128°C。

中間物 27

4-(4-胺基-苯基)-六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯

將4-(4-硝基-苯基)-六氫吡啶-1-羧酸第三丁酯(21.4公克)溶於EtOH(250毫升)且含有Pd/C 10%(0.5公克)之溶液於室溫氫化。16小時後，觸媒藉過濾移除以及濾液於減壓下蒸發。然後將油性殘餘物從環己烷結晶，得到為粉紅色結晶之標題化合物(17.8公克)。

熔點：95-96°C。

下列化合物以同樣方式製備：

中間物 28

4-(3-胺基-苯基)-六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯 為油(2.5公克)，

MS：m/z 278 (M+1)

從4-(3-硝基-苯基)-六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯(6公克)製備。

中間物 29

4-{4-[(4'-三氟甲基-聯苯基-2-羧基)-胺基]-苯基}-六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯

方法 A：

在4-(4-胺基-苯基)-六氫吡啶-1-羧酸第三丁酯(1.38公克)，4'-三氟甲基-聯苯基-2-羧酸(1.33公克)，HOBt(0.81

五、發明說明 (42)

公克)及 Et_3N (0.6公克)溶於 CH_2Cl_2 (30毫升)之攪拌溶液中加入EDCI (1.15公克)，並將該混合物於室溫攪拌6小時。然後將有機溶液用水及飽和碳酸氫鈉溶液沖洗，以及經硫酸鈉乾燥。過濾及將濾液蒸發後，殘餘物藉急速層析純化，其中用 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{AcOEt}$ (90/10)溶析，以及將生成之油性化合物從 EtOH 結晶，得到為白色結晶之標題化合物 (2.3公克)。

熔點：214-215°C。

方法B：

在4-(4-胺基-苯基)-六氫吡啶-1-羧酸第三丁酯 (8.1公克) 溶於 CH_2Cl_2 (150毫升)之攪拌溶液中加入 Et_3N (3.33公克)，並將該混合物冷卻至0°C。在該溶液中，逐滴加入4'-三氟甲基-聯苯基-2-羰基氯 (8.53公克) 溶於 CH_2Cl_2 (80毫升)之溶液並將該混合物於室溫攪拌1小時。然後將有機溶液用水、飽和碳酸氫鈉溶液及鹽水沖洗，然後經硫酸鈉乾燥，過濾及蒸發。油性殘餘物藉用異丙醚研磨，得到為白色結晶之標題化合物 (13.6公克)。

熔點：213-215°C。

中間物30

4-{4-[(4'-異丙基-5-甲基-聯苯基-2-羰基)-胺基]-苯基}-六
氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯

在4-(4-胺基-苯基)-六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯 (4.15公克)，4'-異丙基-5-甲基-聯苯基-2-羧酸 (3.81公克)， HOBt (2.36公克)及 Et_3N (1.97公克)溶於 CH_2Cl_2 (50毫升)之攪

五、發明說明 (43)

拌溶液中加入EDCI (3.72 公克)，並將該混合物於室溫攪拌16小時。然後將有機溶液用水、飽和碳酸氫鈉溶液及鹽水沖洗，以及經硫酸鈉乾燥。過濾及將濾液蒸發後，殘餘物藉從異丙醚中結晶，得到為白色結晶之標題化合物 (4 公克)。

熔點：173-175°C。

下列化合物被同樣地製備：

中間物 31

4-{4-[(4'-異丙基-6-甲氧基-聯苯基-2-羰基)-胺基]-苯基}-六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯，白色結晶 (1.9 公克)，

熔點：155-157°C。

從4'-異丙基-6-甲氧基-聯苯基-2-羧酸 (1.94 公克) 及 4-(4-胺基苯基)-六氫吡啶-1-羧酸第三丁酯 (2 公克) 製備。

中間物 32

4-{4-[(6-甲基-4'-三氟甲基-聯苯基-2-羰基)-胺基]-苯基}-六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯，白色結晶 (1.5 公克)，

熔點：163-165°C

從6-甲基-4'-三氟甲基-聯苯基-2-羧酸 (2 公克) 及 4-(4-胺基苯基)-六氫吡啶-1-羧酸第三丁酯 (2 公克) 製備。

中間物 33

4-{4-[(4'-異丙基-6-甲基-聯苯基-2-羰基)-胺基]-苯基}-六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯，白色結晶 (1.8 公克)，

熔點：140-142°C

從4'-異丙基-6-甲基-聯苯基-2-羧酸 (1.83 公克) 及 4-(4-胺基

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(44)

苯基)-六氫吡啶-1-羧酸第三丁酯(2公克)製備。

中間物 34

4-{4-[2-(4-氟-苄氧基)-苄醯胺基]-苯基}-六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯，白色結晶(6.7公克)，

熔點：170-171°C

從4-(4-胺基苯基)-六氫吡啶-1-羧酸第三丁酯(4.15公克)及2-(4-氟-苄氧基)-苄酸(3.69公克)製備。

中間物 35

4-{3-[(4'-三氟甲基-聯苯基-2-羰基)胺基]-苯基}-六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯，白色固體(3.3公克)

熔點：160°C

從4-(3-胺基苯基)-六氫吡啶-1-羧酸第三丁酯(2.5公克)及4'-三氟甲基-聯苯基-2-羧酸(2.5公克)製備。

中間物 36

4'-三氟甲基-聯苯基-2-羧酸(4-六氫吡啶-1-基-苯基)醯胺

在4-{4-[(4'-三氟甲基-聯苯基-2-羰基)-胺基]-苯基}-六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯(11.7公克)溶於CH₂Cl₂(50毫升)之溶液中加入三氟乙酸(25毫升)並將該溶液於室溫攪拌2小時。然後將該混合物於減壓下蒸發以及將殘餘物用水溶取。然後將生成之固體懸浮在水中，用飽和碳酸鈉溶液鹼化及用CH₂Cl₂萃取。然後將有機相用水沖洗，經硫酸鈉乾燥，過濾及蒸發，得到為白色結晶之標題化合物(9公克)。

熔點：119-124°C

(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)

中間物 37

4'-異丙基-5-甲基-聯苯基-2-羧酸(4-六氫吡啶-1-基-苯基)

醯胺

在 4-{4-[(4'-異丙基-5-甲基-聯苯基-2-羧基)-胺基]-苯基}-六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯(4 公克)溶於 CH_2Cl_2 (20 毫升)之溶液中加入三氟乙酸(15 毫升)，並將該溶液於室溫攪拌 16 小時。然後將該混合物於減壓下蒸發以及將殘餘物用水溶取及用 1N NaOH 水溶液鹼化。然後將生成之沉澱物用 CH_2Cl_2 萃取及將有機相用水沖洗，經硫酸鈉乾燥，過濾及蒸發，得到為白色結晶之標題化合物(3 公克)。

熔點：131-133°C

下列化合物被同樣地製備：

中間物 38

4'-異丙基-6-甲氧基-聯苯基-2-羧酸(4-六氫吡啶-1-基-苯基)醯胺，為白色結晶(1.3 公克)，

熔點：157-159°C

從 4-{4-[(4'-異丙基-6-甲氧基-聯苯基-2-羧基)-胺基]-苯基}-六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯(1.9 公克)製備。

中間物 39

6-甲基-4'-三氟甲基-聯苯基-2-羧酸(4-六氫吡啶-1-基-苯基)醯胺，為白色結晶(0.9 公克)，

熔點：155-157°C

從 4-{4-[(6-甲基-4'-三氟甲基-聯苯基-2-羧基)-胺基]-苯基}-六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯(1.5 公克)製備。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (46)

中間物 40

4'-異丙基-6-甲基-聯苯基-2-羧酸(4-六氫吡啶-1-基-苯基) 醯胺，為白色結晶(1.2公克)，

熔點：130°C

從4-{4-[(4'-異丙基-6-甲基-聯苯基-2-羰基)-胺基]-苯基}-六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯(1.8公克)製備。

中間物 41

2-(4-氟-苄氧基)-N-(4-六氫吡啶-1-基-苯基)苄醯胺，為白色結晶(3.6公克)，

熔點：143-146°C

從4-{4-[2-(4-氟-苄氧基)苄醯胺]-苯基}-六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯(6公克)製備。

中間物 42

4'-三氟甲基-聯苯基-2-羧酸(3-六氫吡啶-1-基-苯基) 醯胺，為白色結晶(2.5公克)，

熔點：101-103°C

從4-{3-[(4'-三氟甲基-聯苯基-2-羰基)-胺基]-苯基}-六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯(3.3公克)製備。

中間物 43

4-(4-溴-苯基)-3,6-二氫-2H-吡啶-1-羧酸第三丁酯

在4-(4-溴-苯基)-1,2,3,6-四氫-吡啶(2.39公克)溶於CH₂Cl₂(30毫升)之溶液中加入Et₃N(2公克)。將該溶液冷卻至0°C以及加入二碳酸二(第三丁基)酯(2.29公克)。在室溫下反應16小時後，將溶液用水、飽和碳酸氫鈉溶液

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(47)

及鹽水沖洗。將有機相經硫酸鈉乾燥，過濾及於減壓下蒸發，以及殘餘物藉急速層析純化，其中使用 CH_2Cl_2 溶析，得到為白色固體之標題化合物(2公克)。

熔點：68-70°C。

中間物 44

4-(4-苄胺基-苯基)-3,6-二氫-2H-吡啶-1-羧酸第三丁酯

在4-(4-溴-苯基)-3,6-二氫-2H-吡啶-1-羧酸第三丁酯(0.34公克)，苄胺(0.12公克)及第三丁氧化鈉(0.13公克)溶於甲苯(8毫升)之溶液中，加入參(二亞苄基丙酮)二鈹(2.2毫克)及Binap(4.6毫克)，並將該混合物於80°C加熱16小時。然後讓該溶液冷卻至室溫，過濾及將濾液於減壓下蒸發至乾。殘餘物藉急速層析純化，其中使用石油醚/AcOEt(90/10)溶析，以及將油性殘餘物從異丙醚中結晶，得到為白色結晶之標題化合物(0.27公克)。

熔點：120-121°C。

中間物 45

4-(4-胺基苯基)-六氫吡啶-1-羧酸第三丁酯

在4-(4-苄胺基-苯基)-3,6-二氫-2H-吡啶-1-羧酸第三丁酯(0.27公克)溶於EtOH(10毫升)且含有Pd/C 10%(50毫克)之溶液於室溫氫化。1小時後，觸媒藉過濾移除以及濾液於減壓下蒸發，得到為粉紅色油之標題化合物(0.18公克)。

MS：m/z 277 (M+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 (48)

中間物 46

4-{4-[(4'-三氟甲基-聯苯基-2-羧基)-胺基]-苯基}-六氫吡啶-1-羧酸第三丁酯

在 4-(4-胺基苯基)-六氫吡啶-1-羧酸第三丁酯 (0.18 公克)，4'-三氟甲基-聯苯基-2-羧酸 (0.17 公克)，HOBt (0.1 公克) 及 Et₃N (80 毫克) 溶於 CH₂Cl₂ (10 毫升) 之攪拌溶液中，於室溫加入 EDCI (0.15 公克) 並將該混合物於室溫攪拌 16 小時。然後將有機溶液用水及飽和碳酸氫鈉溶液沖洗以及經硫酸鈉乾燥。將濾液過濾及蒸發後，殘餘物藉急速層析純化，其中使用石油醚/AcOEt (70/30) 溶析，得到為澄色油之標題化合物 (0.25 公克)。

MS : m/z 523 (M-1)。

中間物 47

4'-三氟甲基-聯苯基-2-羧酸 (4-六氫吡啶-4-基-苯基) 鹽胺之三氟乙酸鹽

在 4-{4-[(4'-三氟甲基-聯苯基-2-羧基)-胺基]-苯基}-六氫吡啶-1-羧酸第三-丁酯 (0.22 公克) 溶於 CH₂Cl₂ (5 毫升) 之溶液中加入三氟乙酸 (1 毫升) 並將該溶液於室溫攪拌 1 小時。然後將該混合物於減壓下蒸發以及將殘餘物用水溶取。然後將生成之沉澱物過濾，用水沖洗及乾燥，得到為白色結晶之標題化合物 (0.23 公克)。

熔點：223-225°C。

中間物 48

3-[1,3]二氧戊環-2-基-苄鹽胺

五、發明說明 (49)

在 3-(1,3-二氧戊環-2-基)苄腈(5.86 公克)溶於 EtOH (140 毫升)與 H₂O (60 毫升)之混合物之溶液中加入氫氧化鈉(6.46 公克)，以及將該混合物於回流下加熱 2 小時。將溶劑於減壓下蒸發以及將水層用 CH₂Cl₂萃取。將有機相用水沖洗，經硫酸鈉乾燥，過濾及蒸發，得到為白色固體之標題化合物(4.5 公克)。

熔點：92-94°C。

中間物 49

3-(3-甲基-[1,2,4]嘔二唑-5-基)苄醛

將 3-[1,3]嘔二唑-2-基苄醯胺(2.3 公克)與二甲基乙醯胺二甲基乙縮醛(4 公克)之混合物於回流下加熱 1 小時，然後蒸發至乾。將油性殘餘物溶於二噁烷(20 毫升)以及加入羥胺鹽酸鹽(1.18 公克)，乙酸(20 毫升)及 2N 氫氧化鈉水溶液(9 毫升)，並將該混合物於 90°C 加熱 2 小時。蒸發後，將殘餘物溶於甲苯(100 毫升)及加入 1N 鹽酸溶液(50 毫升)，並將該混合物於回流攪拌 2 小時。於室溫冷卻後，澤析出有機相，用水沖洗，經硫酸鈉乾燥，過濾及蒸發得到為白色固體之標題化合物(2.3 公克)。

熔點：114-116°C。

中間物 50

[4-(4-苄基-六氫吡啶-1-基)-苄基]-胺基甲酸第三丁酯

在 4-(4-苄基-六氫吡啶-1-基)-苄胺(32 公克)溶於 CH₂Cl₂(500 毫升)且含有 Et₃N (18.4 毫升)之溶液中，於 0°C 逐滴加入二碳酸二(第三丁基)酯(28.8 公克)。在室溫下反應 20 小

五、發明說明 (50)

時後，將溶液用水、飽和碳酸氫鈉溶液及鹽水沖洗。將有機相經硫酸鈉乾燥，過濾及於減壓下蒸發，得到為固體之標題化合物(43.5公克)。

GCMS: m/z 367 (M^+)。

中間物 51

(4-六氫吡啶-1-基-苯基)胺基甲酸第三丁酯

將[4-(4-苄基-六氫吡啶-1-基)-苯基]-胺基甲酸第三丁酯(43.5公克)溶於EtOH(1公升)且含有Pd/C 10%(4公克)之溶液於室溫氫化。72小時後，觸媒藉過濾移除以及濾液於減壓下蒸發。然後將油性殘餘物藉急速層析純化，其中用AcOEt/異丙胺(90/10)溶析及將所得到之固體從AcOEt中再結晶，得到為白色結晶之標題化合物(17.5公克)。

熔點: 155-157°C。

中間物 52

(4-{4-[3-(3-甲基-[1,2,4]嘔二唑-5-基)-苄基]-六氫吡啶-1-基}-苯基)胺基甲酸第三丁酯

在(4-六氫吡啶-1-基-苯基)胺基甲酸第三丁酯(2公克)溶於1,2-二氯乙烷(80毫升)之溶液中加入3-(3-甲基-[1,2,4]嘔二唑-5-基)苄醛(1.4公克)及乙酸(0.67公克)。將該溶液冷卻至0°C及分次加入三乙醯氧硼氫化鈉(3.15公克)以及將該混合物於室溫攪拌16小時。然後將該溶液用飽和碳酸氫鈉溶液及鹽水沖洗，經硫酸鈉乾燥，過濾及於減壓下蒸發。殘餘物藉急速層析純化，其中使用CH₂Cl₂/MeOH(98/2)溶析，得到為白色固體之標題化合物(2.5公克)。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (51)

熔點：159-161°C。

中間物 53

4-{4-[3-(3-甲基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-苄基]-六氫吡啶-1-基}-苯胺

在(4-{4-[3-(3-甲基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-苄基]-六氫吡啶-1-基}苯基)-胺基甲酸第三丁酯(2.5公克)溶於CH₂Cl₂(4毫升)之攪拌溶液中，加入三氟乙酸(6毫升)，並將該混合物於室溫攪拌16小時。於減壓下蒸發後，殘餘物用水溶取，用1N NaOH水溶液鹼化及用CH₂Cl₂萃取。然後將有機相用水沖洗及經硫酸鈉乾燥，過濾及蒸發。將油性殘餘物從MeOH/H₂O中結晶，得到為固體之標題化合物(1.35公克)。

熔點：106-108°C。

中間物 54

3-(5-三氟甲基-[1,2,4]噁二唑-3-基)-苄醛

在3-(1,3-二氧戊環-2-基)苄腈(4公克)溶於EtOH(130毫升)之攪拌溶液中加入羥胺鹽酸鹽(7.9公克)及碳酸鉀(15.7公克)並將該混合物回流4小時。將熱混合物過濾及將留下之固體用EtOH沖洗及將濾液於減壓下蒸發。將粗製之醯胺肟(4.2公克)溶於三氟乙酸(20毫升)及加入Et₃N(2公克)並將該混合物於室溫攪拌3小時。將該溶液蒸發至乾以及將殘餘物用CH₂Cl₂萃取。將有機相用水沖洗，經硫酸鈉乾燥，過濾及蒸發。然後將殘餘物溶於甲苯(100毫升)以及加入1N鹽酸水溶液(30毫升)，並將該混合物回流

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (52)

加熱1小時。將該混合物冷卻至室溫，澤析出有機相及用鹽水沖洗，經硫酸鈉乾燥，過濾及蒸發。殘餘物藉急速層析純化，其中用CH₂Cl₂溶析，得到為淡黃色油之標題化合物(2公克)。

GCMS : m/z 242 (M+)。

實例 1

4'-三氟甲基-聯苯基-2-羧酸[4-[4-(3-氟基-苄基)-六氫吡啶-1-基]-苯基]醯胺(方法1)

在4-[4-(3-氟基-苄基)-六氫吡啶-1-基]苯胺(0.29公克)，4'-三氟甲基-聯苯基-2-羧酸(0.26公克)，HOBt(0.16公克)及Et₃N(0.12公克)溶於CH₂Cl₂(15毫升)之攪拌溶液中，於室溫加入EDCl(0.23公克)並將該混合物於室溫攪拌4小時。然後將有機溶液用水及飽和碳酸氫鈉溶液沖洗以及經硫酸鈉乾燥。將濾液過濾及蒸發後，殘餘物藉急速層析純化，其中使用CH₂Cl₂/AcOEt(90/10)溶析，以及將得到之固體從EtOH中再結晶，得到為白色結晶之標題化合物(0.48公克)。

熔點：149-150°C。

C₃₂H₂₇F₃N₄O之元素分析

計算值：C, 71.10；H, 5.03；N, 10.36；

實測值：C, 70.82；H, 5.35；N, 10.19%。

實例 2

4'-異丙基-5-甲基-聯苯基-2-羧酸[4-[4-(3-氟基-苄基)-六氫吡啶-1-基]-苯基]醯胺(方法1)

五、發明說明 (53)

在 4-[4-(3-氟基-苄基)-六氫吡啶-1-基]苯胺(150 毫克)，4'-異丙基-5-甲基-聯苯基-2-羧酸(127 毫克)，HOBt (87 毫克)及 Et₃N (64 毫克)溶於 CH₂Cl₂ (10 毫升)之攪拌溶液中，於室溫加入 EDCI (124 毫克)並將該混合物於室溫攪拌 16 小時。然後將有機溶液用水及飽和碳酸氫鈉溶液沖洗以及經硫酸鈉乾燥。將濾液過濾及蒸發後，將油性殘餘物從 EtOH 中結晶，得到為白色結晶之標題化合物(160 毫克)。

熔點：167-169°C。

C₃₅H₃₆N₄O 之元素分析

計算值：C, 79.51；H, 6.86；N, 10.60；

實測值：C, 79.41；H, 6.61；N, 10.81%。

實例 3

4'-異丙基-6-甲氧基-聯苯基-2-羧酸[4-[4-(3-氟基-苄基)-六氫吡啶-1-基]-苯基]-醯胺

在 4-[4-(3-氟基-苄基)-六氫吡啶-1-基]-苯胺(400 毫克)，4'-異丙基-6-甲氧基-聯苯基-2-羧酸(444 毫克)，HOBt (222 毫克)及 Et₃N (166 毫克)溶於 CH₂Cl₂ (20 毫升)之攪拌溶液中，於室溫加入 EDCI (315 毫克)並將該混合物於室溫攪拌 16 小時。然後將有機溶液用水及飽和碳酸氫鈉溶液沖洗以及經硫酸鈉乾燥。將濾液過濾及蒸發後，殘餘物藉急速層析純化，其中使用 CH₂Cl₂/MeOH (95/5) 溶析，得到為白色結晶之標題化合物(279 毫克)。

熔點：179°C。

五、發明說明 (54)

C₃₅H₃₆N₄O₂(0.5H₂O)之元素分析

計算值：C, 75.92；H, 6.73；N, 10.12；

實測值：C, 75.65；H, 6.48；N, 10.35%。

實例 4

4'-異丙基-6-甲基-聯苯基-2-羧酸[4-[4-(3-氟基-苄基)-六氫吡啶-1-基]-苯基]-醯胺

在 4-[4-(3-氟基-苄基)-六氫吡啶-1-基]-苯胺 (400 毫克)，4'-異丙基-6-甲基-聯苯基-2-羧酸 (418 毫克)，HOBt (222 毫克) 及 Et₃N (166 毫克) 溶於 CH₂Cl₂ (20 毫升) 之攪拌溶液中，於室溫加入 EDCI (315 毫克) 並將該混合物於室溫攪拌 16 小時。然後將有機溶液用水及飽和碳酸氫鈉溶液沖洗以及經硫酸鈉乾燥。將濾液過濾及蒸發後，殘餘物藉急速層析純化，其中使用 CH₂Cl₂/MeOH (98/2) 溶析，得到為白色結晶之標題化合物 (304 毫克)。

熔點：137°C。

C₃₅H₃₆N₄O 之元素分析

計算值：C, 79.51；H, 6.86；N, 10.60；

實測值：C, 79.31；H, 6.36；N, 10.78 %。

實例 5

6-甲基-4'-三氟甲基-聯苯基-2-羧酸[4-[4-(3-氟基-苄基)-六氫吡啶-1-基]-苯基]-醯胺

在 4-[4-(3-氟基-苄基)-六氫吡啶-1-基]-苯胺 (400 毫克)，6-甲基-4'-三氟甲基-聯苯基-2-羧酸 (460 毫克)，HOBt (222 毫克) 及 Et₃N (166 毫克) 溶於 CH₂Cl₂ (20 毫升) 之

五、發明說明 (55)

攪拌溶液中，於室溫加入EDCI (315毫克)並將該混合物於室溫攪拌16小時。然後將有機溶液用水及飽和碳酸氫鈉溶液沖洗以及經硫酸鈉乾燥。將濾液過濾及蒸發後，殘餘物藉急速層析純化，其中使用CH₂Cl₂/MeOH (98/2)溶析及從AcOEt中結晶，得到為白色結晶之標題化合物(122毫克)。

熔點：192°C。

C₃₃H₂₉F₃N₄O之元素分析

計算值：C, 71.47；H, 5.27；N, 10.10；

實測值：C, 71.32；H, 5.23；N, 10.17 %。

實例 6

4'-異丙基-5-甲基-聯苯基-2-羧酸(4-{3-(3-甲基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-苄基}-六氫吡啶-1-基}-苯基)-醯胺

在(4-{4-[3-(3-甲基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-苄基]-六氫吡啶-1-基}-苯胺(175毫克)，4'-異丙基-5-甲基-聯苯-2-羧酸(127毫克)，HOBt (87毫克)及Et₃N (67毫克)溶於CH₂Cl₂ (20毫升)之攪拌溶液中，於室溫加入EDCI (124毫克)並將該混合物於室溫攪拌16小時。然後將有機溶液用水及飽和碳酸氫鈉溶液沖洗以及經硫酸鈉乾燥。將濾液過濾及蒸發後，殘餘物藉急速層析純化，其中使用CH₂Cl₂/MeOH (98/2)溶析及從CH₂Cl₂/異丙醚中結晶，得到為白色結晶之標題化合物(110毫克)。

熔點：145-147°C。

C₃₇H₃₉N₅O₂之元素分析

計算值：C, 75.87；H, 6.71；N, 11.96；

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (56)

實測值：C, 75.79；H, 7.02；N, 11.81 %。

下列化合物被同樣地製備：

實例 7

5-氯-4'-異丙基-聯苯基-2-羧酸 [4-[4-(3-氰基-苄基)-六氫吡啶-1-基]-苯基]-醯胺，為白色結晶(280毫克)，

熔點：188-190°C

從5-氯-4'-異丙基-聯苯基-2-羧酸(274毫克)及4-[4-(3-氰基-苄基)-六氫吡啶-1-基]-苯胺(292毫克)製備。

C₃₄H₃₃ClN₄O 之分析

計算值：C, 74.37；H, 6.06；N, 10.20；

實測值：C, 74.56；H, 6.20；N, 10.05%。

實例 8

6-甲氧基-4'-三氟甲基-聯苯基-2-羧酸 [4-[4-(3-氰基-苄基)-六氫吡啶-1-基]-苯基]-醯胺，為白色結晶(225毫克)，

熔點：215-217°C

從6-甲氧基-4'-三氟甲基-聯苯基-2-羧酸(150毫克)及4-[4-(3-氰基-苄基)-六氫吡啶-1-基]-苯胺(150毫克)製備。

C₃₃H₂₉F₃N₄O₂ (0.4H₂O) 之分析

計算值：C, 68.60；H, 5.20；N, 9.70；

實測值：C, 68.50；H, 5.19；N, 9.56 %。

實例 9

5-甲基-4'-三氟甲基-聯苯基-2-羧酸 [4-[4-(3-氰基-苄基)-六氫吡啶-1-基]-苯基]-醯胺，為白色結晶(240毫克)，

熔點：166-168°C

五、發明說明 (57)

從 5-甲基-4'-三氟甲基-聯苯-2-羧酸 (210 毫克) 及 4-[4-(3-氟基-苄基)-六氫吡啶-1-基]-苯胺 (219 毫克) 製備。

C₃₃H₂₉F₃N₄O 之分析

計算值：C, 71.47；H, 5.27；N, 10.10；

實測值：C, 71.89；H, 5.72；N, 10.18 %。

實例 10

5-氯-4'-三氟甲基-聯苯基-2-羧酸 [4-[4-(3-氟基-苄基)-六氫吡啶-1-基]-苯基]-鹽胺，為白色結晶 (0.25 公克)，

熔點：164-165°C

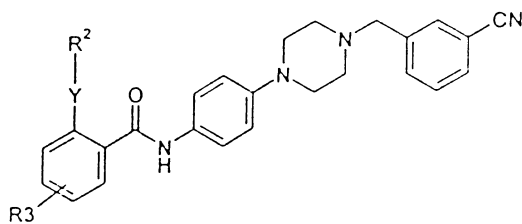
從 5-氯-4'-三氟甲基-聯苯基-2-羧酸 (0.19 公克) 及 4-[4-(3-氟基-苄基)-六氫吡啶-1-基]-苯胺 (0.18 公克) 製備。

C₃₂H₂₆ClF₃N₄O (0.5H₂O) 之分析

計算值：C, 65.81；H, 4.66；N, 9.59；

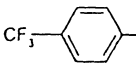
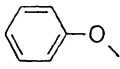
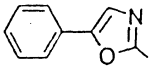
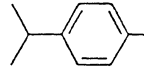
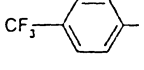
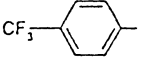
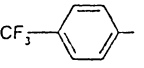
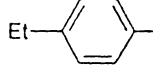
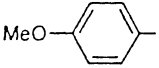
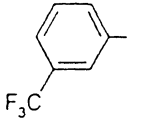
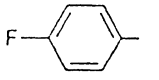
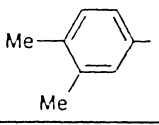
實測值：C, 65.49；H, 4.79；N, 9.75 %。

下列化合物被同樣地製備：



實例	-Y-R ²	R ³	分子式： CHN計算值： CHN實測值： 或質譜m/z	m.p.°C
Ex 11	Ph	H	C ₃₁ H ₂₈ N ₄ O(1.2 H ₂ O) C, 75.34; H, 6.20; N, 11.34; C, 75.07; H, 5.97; N, 11.24%.	169-171

五、發明說明 (58)

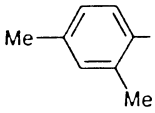
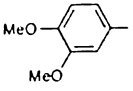
Ex 12	Ph	5-OMe	C32H30N4O2 C,76.47; H,6.02; N,11.15 ; C,76.71; H,5.90; N,10.95%.	159-161
Ex 13		4-Cl	C32H26ClF3N4O C,66.84; H,4.56; N,9.74; C,66.31; H, 4.58; N,9.75%.	143-145
Ex 14		H	C31H28N4O2(0.5H2O) C,74.83; H,5.87; N,11.26; C,74.59; H,5.68; N,11.63%.	133-134
Ex 15		H	C34H29N5O2(0.5H2O) C,74.43; H,5.51; N,12.76; C,74.07; H,5.36; N,12.70%.	209-211
Ex 16		H	515(M+1)	133-135
Ex 17		5-OMe	571(M+1)	160-164
Ex18		4-Me	555(M+1)	120-124
Ex19		4-OMe	571(M+1)	151-155
Ex20		H	501(M+1)	118-122
Ex21		H	503(M+1)	124-128
Ex22		H	541(M+1)	117-121
Ex23		H	491(M+1)	200-202
Ex24		H	501(M+1)	140-144

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝
訂
線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明 (59)

Ex25		H	501(M+1)	72-76
Ex26		H	533(M+1)	116-120

實例 27

N-[4-[4-(3-氟基-苄基)-六氫吡啶-1-基]-苄基]-2-(4-三氟甲基-苄氧基)苄醯胺

在 N-[4-(3-氟基-苄基)-六氫吡啶-1-基]-苄基]-2-羥基苄醯胺 (0.309 公克) 及 K_2CO_3 (0.135 公克) 溶於丙酮 (10 毫升) 之攪拌懸浮液中，逐滴加入 4-三氟甲基-苄基氯 (0.14 公克) 並將該混合物於回流下加熱。16 小時後，將該混合物於室溫冷卻，濾除鹽，用丙酮沖洗及將濾液於減壓下蒸發。殘餘物然後藉急速層析純化，其中使用 $CH_2Cl_2/AcOEt$ (85/15) 溶析，並將得到之白色固體從 EtOH 中再結晶，得到為白色結晶之標題化合物 (0.31 公克)。

熔點：190-191°C。

C₃₃H₂₉F₃N₄O₂ 之元素分析

計算值：C, 69.46；H, 5.12；N, 9.82；

實測值：C, 69.49；H, 5.03；N, 9.80%。

實例 28

N-[4-[4-(3-氟基-苄基)-六氫吡啶-1-基]-苄基]-3-甲氧基-2-(4-三氟甲基-苄氧基)苄醯胺

在 N-[4-(3-氟基-苄基)-六氫吡啶-1-基]-苄基]-2-羥基-3-

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝
訂
線

五、發明說明(60)

甲氧基苄醯胺(0.33公克)及 K_2CO_3 (0.134公克)溶於丙酮(15毫升)之攪拌懸浮液中，逐滴加入4-三氟甲基-苄基氯(0.146公克)並將該混合物於回流下加熱。16小時後，將該混合物冷卻至室溫，濾除鹽，用丙酮沖洗及將濾液於減壓下蒸發。殘餘物然後從乙醇中結晶，得到為淡黃色結晶之標題化合物(0.29公克)。

熔點：118-119.5°C。

C₃₄H₃₁F₃N₄O₃之元素分析

計算值：C, 67.99；H, 5.20；N, 9.33；

實測值：C, 67.98；H, 5.07；N, 9.32%。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

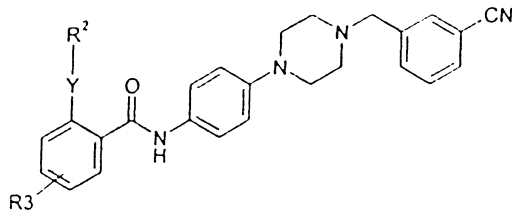
裝

訂

線

五、發明說明 (61)

下列化合物被同樣地製備：



實例	Y-R ²	R ³	分子式： CHN計算值： CHN實測值：	m.p. °C
Ex 29		3-OMe	C ₃₃ H ₃₁ FN ₄ O ₃ C, 71.98; H, 5.67; N, 10.18; C, 72.50; H, 5.68; N, 10.06%.	118-120
Ex 30		3-OMe	C ₃₄ H ₃₄ N ₄ O ₃ C, 74.70; H, 6.27; N, 10.25; C, 74.73; H, 6.37; N, 10.10%.	140-142
Ex 31		3-OMe	C ₃₄ H ₄₀ N ₄ O ₃ C, 73.88; H, 7.29; N, 10.14; C, 74.30; H, 6.91; N, 9.97%.	102-104
Ex 32		H	C ₃₃ H ₃₈ N ₄ O ₂ C, 75.83; H, 7.33; N, 10.72; C, 76.34; H, 7.19; N, 10.52%.	119-121
Ex 33		3-OMe	C ₃₅ H ₃₆ N ₄ O ₃ C, 74.98; H, 6.47; N, 9.99; C, 74.57; H, 6.42; N, 9.70%.	134-136

實例 34

4'-三氟甲基-聯苯基-2-羧酸 [4-[4-(3-氟基-苄基)-六氫吡啶-1-基]-苯基]-醯胺 (方法 2)

在 4'-三氟甲基-聯苯基-2-羧酸 (4-六氫吡啶-1-基-苯基)-

五、發明說明 (62)

鹽胺 (0.58 公克) 溶於 CH_2Cl_2 (35 毫升) 且含有 Et_3N (0.152 公克) 之溶液中，加入 3-氟基-苄基溴 (0.267 公克) 並將該混合物於回流加熱 2 小時。將該溶液用水沖洗，經硫酸鈉乾燥，過濾及蒸發。殘餘物藉急速層析純化，其中使用 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (98/2) 溶析及將得到之固體從 $\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O}$ 再結晶，得到為白色結晶之標題化合物 (0.67 公克)。

熔點：153-155°C。

$\text{C}_{32}\text{H}_{27}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}$ 之元素分析

計算值：C, 71.10；H, 5.03；N, 10.36；

實測值：C, 70.86；H, 4.98；N, 10.27 %。

實例 35

N-4-[4-(3-氟基-苄基)-六氫吡咩-1-基]-苄基]-2-(4-氟-苄氧基)苄鹽胺

在 2-(4-氟-苄氧基)-N-(4-六氫吡咩-1-基-苄基)-苄鹽胺 (0.31 公克) 溶於 CH_2Cl_2 (10 毫升) 且含有 Et_3N (84 毫克) 之溶液中，加入 3-氟基-苄基溴 (0.147 公克) 並將該混合物於回流加熱 2 小時。將該溶液用水沖洗，經硫酸鈉乾燥，過濾及蒸發。將殘餘物從異丙醚中結晶，得到為白色結晶之標題化合物 (0.21 公克)。

熔點：114-116°C。

$\text{C}_{32}\text{H}_{29}\text{FN}_4\text{O}_2$ 之元素分析

計算值：C, 73.83；H, 5.61；N, 10.76；

實測值：C, 74.10；H, 5.89；N, 10.68%。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (63)

實例 36

4'-三氟甲基-聯苯基-2-羧酸[3-[4-(3-氟基-苄基)-六氫吡啶-1-基]-苯基]-醯胺

在 4'-三氟甲基-聯苯基-2-羧酸(3-六氫吡啶-1-基-苯基)-醯胺(0.5 公克)溶於丙酮(20 毫升)且含有 K_2CO_3 (0.19 公克)之溶液中，加入 3-氟基-苄基溴(0.23 公克)並將該混合物於回流加熱 2 小時。將該溶液於室溫冷卻，然後濾除鹽，用丙酮沖洗及將濾液於減壓下蒸發。殘餘物藉從 AcOEt 結晶而純化，得到為白色結晶之標題化合物(0.17 公克)。

熔點：170-172°C。

C₃₂H₂₇F₃N₄O 之元素分析

計算值：C, 71.10；H, 5.03；N, 10.36；

實測值：C, 70.69；H, 5.15；N, 10.18%。

實例 37

4'-三氟甲基-聯苯基-2-羧酸[4-(4-胺甲醯甲基-六氫吡啶-1-基)-苯基]-醯胺

在 4'-三氟甲基-聯苯基-2-羧酸(4-六氫吡啶-1-基-苯基)-醯胺(0.31 公克)溶於丙酮(10 毫升)且含有 K_2CO_3 (0.31 公克)之溶液中，加入 2-溴-乙醯胺(0.124 公克)並將該混合物於回流加熱 3 小時。將該溶液於室溫冷卻，然後濾除鹽，用丙酮沖洗及將濾液於減壓下蒸發。殘餘物藉急速層析純化，其中用 $CH_2Cl_2/MeOH$ (95/5) 溶析以及將得到之固體從 EtOH 中再結晶，得到為白色結晶之標題化合物(0.23 公克)。

五、發明說明 (64)

熔點：226-228°C。

C₂₆H₂₅F₃N₄O₂之元素分析

計算值：C, 64.72；H, 5.22；N, 11.61；

實測值：C, 64.69；H, 5.45；N, 11.59%。

實例 38

4'-異丙基-6-甲氧基-聯苯基-2-羧酸[4-(4-胺甲醯甲基-六氫吡啶-1-基)-苯基]-醯胺

在4'-三氟甲基-6-甲氧基-聯苯基-2-羧酸(4-六氫吡啶-1-基-苯基)-醯胺(214毫克)溶於丙酮(20毫升)且含有K₂CO₃(206毫克)之溶液中，加入2-溴-乙醯胺(100毫克)並將該混合物於回流加熱16小時。將該溶液於室溫冷卻，然後濾除鹽，用丙酮沖洗及將濾液於減壓下蒸發。殘餘物藉急速層析純化，其中用CH₂Cl₂/MeOH (92/8)溶析以及將得到之固體從CH₂Cl₂/異丙醚中再結晶，得到為白色結晶之標題化合物(120毫克)。

熔點：207-209°C。

C₂₉H₃₄N₄O₃之元素分析

計算值：C, 71.58；H, 7.04；N, 11.51；

實測值：C, 71.68；H, 6.47；N, 11.44%。

實例 39

4'-異丙基-6-甲基-聯苯基-2-羧酸[4-(4-胺甲醯甲基-六氫吡啶-1-基)-苯基]-醯胺

在4'-異丙基-6-甲基-聯苯基-2-羧酸(4-六氫吡啶-1-基-苯基)-醯胺(206毫克)溶於丙酮(20毫升)且含有K₂CO₃(206

五、發明說明 (65)

毫克)之溶液中，加入2-溴-乙醯胺(100毫克)並將該混合物於回流加熱16小時。將該溶液於室溫冷卻，然後濾除鹽，用丙酮沖洗及將濾液於減壓下蒸發。殘餘物藉急速層析純化，其中用CH₂Cl₂/MeOH (93/7)溶析以及將得到之固體從CH₂Cl₂/異丙醚中再結晶，得到為白色結晶之標題化合物(190毫克)。

熔點：181-183°C。

C₂₉H₃₄N₄O₂之元素分析：

計算值：C, 74.01；H, 7.28；N, 11.91；

實測值：C, 73.87；H, 6.69；N, 11.84%。

下列化合物被同樣地製備：

實例 40

6-甲基-4'-三氟甲基-聯苯基-2-羧酸[4-(4-胺甲醯甲基-六氫吡啶-1-基)-苯基]-醯胺 為白色結晶(100毫克)，

熔點：196-198°C

從6-甲基-4'-三氟甲基-聯苯基-2-羧酸(4-六氫吡啶-1-基-苯基)-醯胺(220毫克)及2-溴-乙醯胺(100毫克)製備。

C₂₇H₂₇F₃N₄O₂(0.25H₂O)之元素分析

計算值：C, 64.73；H, 5.53；N, 11.18；

實測值：C, 64.44；H, 4.93；N, 10.98%。

實例 41

4'-三氟甲基-聯苯基-2-羧酸[4-(4-氟基甲基-六氫吡啶-1-基)-苯基]-醯胺 為白色結晶(1.3公克)，

熔點：244-246°C

五、發明說明(66)

從 4'-三氟甲基-聯苯基-2-羧酸(4-六氫吡啶-1-基-苯基)-醯胺(2.12 公克)及氯-乙腈(396 毫克)製備。

C₂₆H₂₃F₃N₄O (0.25H₂O) 之元素分析：

計算值：C, 66.59；H, 5.05；N, 11.95；

實測值：C, 66.51；H, 4.89；N, 11.81 %。

實例 42

4'-三氟甲基-聯苯基-2-羧酸[4-(4-乙氧羰甲基-六氫吡啶-1-基)-苯基]-醯胺 為白色結晶(5.1 公克)，

熔點：167-169°C

從 4'-三氟甲基-聯苯基-2-羧酸(4-六氫吡啶-1-基-苯基)-醯胺(4.25 公克)及溴-乙酸乙酯(1.83 公克)製備。

C₂₈H₂₈F₃N₃O₃ 之元素分析

計算值：C, 65.74；H, 5.52；N, 8.21；

實測值：C, 65.76；H, 5.09；N, 8.16%。

實例 43

4'-三氟甲基-聯苯基-2-羧酸[4-(4-(2-乙氧乙基)-六氫吡啶-1-基)-苯基]-醯胺 為白色結晶(210 毫克)，

熔點：176-178°C

從 4'-三氟甲基-聯苯基-2-羧酸(4-六氫吡啶-1-基-苯基)-醯胺(318 毫克)及 1-溴-2-乙氧基乙烷(126 毫克)製備。

C₂₈H₃₀F₃N₃O₂ 之元素分析：

計算值：C, 67.59；H, 6.08；N, 8.45；

實測值：C, 67.63；H, 6.05；N, 8.49 %。

(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)

實例 44

4'-三氟甲基-聯苯基-2-羧酸[4-(4-(3-羥基丙基)-六氫吡啶-1-基)-苯基]-醯胺 為白色結晶(160毫克),

熔點: 208-210°C

從4'-三氟甲基-聯苯基-2-羧酸(4-六氫吡啶-1-基-苯基)-醯胺(318毫克)及3-溴-丙-1-醇(125毫克)製備。

C₂₇H₂₈F₃N₃O₂(0.5H₂O)之元素分析

計算值: C, 65.84; H, 5.93; N, 8.53;

實測值: C, 65.66; H, 6.23; N, 8.40%。

實例 45

4'-三氟甲基-聯苯基-2-羧酸[4-(4-(4,4,4-三氟丁基)-六氫吡啶-1-基)-苯基]-醯胺 為白色結晶(240毫克),

熔點: 198-200°C

從4'-三氟甲基-聯苯基-2-羧酸(4-六氫吡啶-1-基-苯基)-醯胺(297毫克)及4-溴-1,1,1-三氟丁烷(143毫克)製備。

C₂₈H₂₇F₆N₃O (0.5 H₂O)之元素分析:

計算值: C, 61.76; H, 5.18; N, 7.72;

實測值: C, 61.53; H, 4.88; N, 7.55%。

實例 46

4'-三氟甲基-聯苯基-2-羧酸[4-(4-(3-甲基-丁-2-烯基)-六氫吡啶-1-基)-苯基]-醯胺 為白色結晶(180毫克),

熔點: 203-205°C

從4'-三氟甲基-聯苯基-2-羧酸(4-六氫吡啶-1-基-苯基)-醯胺(318毫克)及1-溴-3-甲基丁-2-烯(122毫克)製備。

(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)

C₂₉H₃₀F₃N₃O(0.4H₂O)之元素分析

計算值：C, 69.56；H, 6.20；N, 8.39；

實測值：C, 69.34；H, 5.62；N, 8.55%。

實例 47

4'-三氟甲基-聯苯基-2-羧酸[4-(4-(3-氟基-4-氟-苄基)-六氫吡啶-1-基)-苯基]-醯胺 為白色結晶(440毫克)，

熔點：168-170°C

從4'-三氟甲基-聯苯基-2-羧酸(4-六氫吡啶-1-基-苯基)-醯胺(425毫克)及3-氟基-4-氟苄基溴(214毫克)製備。

C₃₂H₂₆F₄N₄O之元素分析

計算值：C, 68.81；H, 4.69；N, 10.03；

實測值：C, 68.83；H, 4.55；N, 9.98%。

實例 48

4'-三氟甲基-聯苯基-2-羧酸[4-(4-(3,4-亞甲二氧基-苄基)-六氫吡啶-1-基)-苯基]-醯胺 為白色結晶(180毫克)，

熔點：189-191°C

從4'-三氟甲基-聯苯基-2-羧酸(4-六氫吡啶-1-基-苯基)-醯胺(318毫克)及3,4-亞甲二氧苄基氯(140毫克)製備。

C₃₂H₂₈F₃N₃O₃之元素分析

計算值：C, 68.68；H, 5.04；N, 7.51；

實測值：C, 68.44；H, 5.04；N, 7.54%。

實例 49

4'-三氟甲基-聯苯基-2-羧酸[4-(4-(3-硝基-苄基)-六氫吡啶-1-基)-苯基]-醯胺 為淡黃色結晶(900毫克)，

(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)

熔點：152-154°C

從4'-三氟甲基-聯苯基-2-羧酸(4-六氫吡啶-1-基-苯基)-醯胺(1.06公克)及3-硝基苄基溴(538毫克)製備。

C₃₁H₂₇F₃N₄O₃之元素分析

計算值：C, 66.42；H, 4.85；N, 9.99；

實測值：C, 66.02；H, 5.03；N, 9.95 %。

實例 50

4'-三氟甲基-聯苯基-2-羧酸{4-[4-(3-胺甲醯基-苄基)-六氫吡啶-1-基]-苯基}-醯胺 為白色結晶(1.5公克)，

熔點：199-201°C

從4'-三氟甲基-聯苯基-2-羧酸(4-六氫吡啶-1-基-苯基)-醯胺(1.7公克)及3-氯甲基苄基醯胺(676毫克)製備。

C₃₂H₂₉F₃N₄O₂之元素分析

計算值：C, 68.81；H, 5.23；N, 10.03；

實測值：C, 68.84；H, 5.52；N, 9.99 %。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

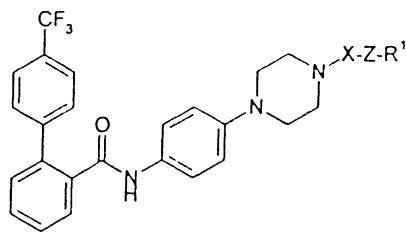
裝

訂

線

五、發明說明 (70)

下列化合物被同樣地製備：



實例	-X-Z-R ¹	分子式： CHN計算值： CHN實測值：	m.p. °C
Ex 51		C32H30F3N3O2(1H ₂ O) C, 68.19; H, 5.72; N, 7.46 ; C, 68.39; H, 6.03; N, 7.07%.	168-170
Ex 52		C31H27F4N3O C, 69.78; H, 5.10; N, 7.88 ; C, 69.37; H, 5.17; N, 7.84%.	198-200
Ex 53		C31H27F4N3O(0.6H ₂ O) C, 68.40; H, 5.22; N, 7.72 ; C, 68.39; H, 5.14; N, 7.70%.	189-190.5
Ex 54		C31H28F3N3O(0.2H ₂ O) C, 71.72; H, 5.51; N, 8.09; C, 71.43; H, 5.51; N, 8.02%.	191-193

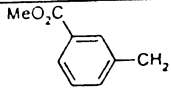
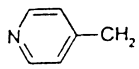
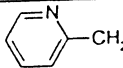
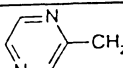
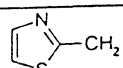
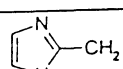
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (71)

實例	-X-Z-R ¹	分子式： CHN計算值： CHN實測值：	m.p.°C
Ex 55		C ₃₃ H ₃₀ F ₃ N ₃ O ₃ C,69.10; H,5.27; N,7.33; C,68.70; H,5.13; N,7.10%.	190-192
Ex 56		C ₃₀ H ₂₇ F ₃ N ₄ O C,69.76; H,5.27; N,10.85; C,69.67; H,5.28; N,10.86%.	194-196
Ex 57		C ₃₀ H ₂₇ F ₃ N ₄ O(0.5H ₂ O) C,68.56; H,5.37; N,10.66; C,68.46; H,5.21; N, 10.58%.	168-170
Ex 58		C ₂₉ H ₂₆ F ₃ N ₅ O C,67.30; H,5.06; N,13.53; C,66.84; H,5.07; N,13.30%.	183-185
Ex 59		C ₂₈ H ₂₅ F ₃ N ₄ OS(0.25H ₂ O) C,63.80; H,4.88; N,10.63 ; C,63.69; H,4.97; N,10.65%.	187-189
Ex 60		C ₂₉ H ₂₈ F ₃ N ₅ O C,67.04; H,5.43; N,13.48 ; C,66.52; H,5.64; N, 13.28%.	118-120

實例 61

4'-異丙基-6-甲基-聯苯基-2-羧酸(4-(4-(3-(3-甲基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-苄基)-六氫吡啶-1-基)-苯基}-醯胺

在 4'-異丙基-6-甲基-聯苯基-2-羧酸(4-六氫吡啶-1-基)-苯基}-醯胺(309 毫克)溶於 1,2-二氯乙烷(20 毫升)之溶液中加入 3-(3-甲基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-苄醛(154 毫克)及乙酸(67 毫克)。將該溶液冷卻至 0°C 以及分次加入三乙醯氧

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝
訂
線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明 (72)

基硼氫化鈉(317毫克)並將該混合物於室溫攪拌16小時。然後將該溶液用飽和碳酸氫鈉溶液及鹽水沖洗，經硫酸鈉乾燥，過濾及於減壓下蒸發。該殘餘物藉急速層析純化，其中用CH₂Cl₂/MeOH (98/2)溶析以及將得到之固體從CH₂Cl₂/己烷中再結晶，得到為白色結晶之標題化合物(140毫克)。

熔點：74°C

C₃₇H₃₉N₅O₂(0.5H₂O)之元素分析

計算值：C, 74.72；H, 6.78；N, 11.78；

實測值：C, 74.39；H, 6.74；N, 11.73%。

實例 62

4'-三氟甲基-聯苯基-2-羧酸[4-(4-(1H-吡咯-2-基-甲基)-六
氫吡啶-1-基)-苯基]-醯胺

在4'-三氟甲基-聯苯基-2-羧酸(4-六氫吡啶-1-基)-苯基)-醯胺(310毫克)溶於1,2-二氯乙烷(20毫升)之溶液中加入1H-吡咯-2-甲醛(95毫克)及乙酸(67毫克)。將該溶液冷卻至0°C以及分次加入三乙醯氧基硼氫化鈉(317毫克)並將該混合物於室溫攪拌16小時。然後將該溶液用飽和碳酸氫鈉溶液及鹽水沖洗，經硫酸鈉乾燥，過濾及於減壓下蒸發。該殘餘物藉急速層析純化，其中用CH₂Cl₂/MeOH (95/5)溶析以及將得到之固體從EtOH中再結晶，得到為白色結晶之標題化合物(180毫克)。

熔點：191-193°C

C₂₉H₂₇F₃N₄O之元素分析

(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)

計算值：C, 69.04；H, 5.39；N, 11.10；

實測值：C, 69.56；H, 5.80；N, 11.06%。

實例 63

4'-異丙基-5-甲基-聯苯基-2-羧酸 [4-(4-(1H-吡咯-2-基-甲基)-六氫吡啶-1-基)-苯基]-醯胺

在 4'-異丙基-5-甲基-聯苯基-2-羧酸 (4-六氫吡啶-1-基)-苯基)-醯胺 (290 毫克) 溶於 1,2-二氯乙烷 (20 毫升) 之溶液中加入 1H-吡咯-2-甲醛 (68 毫克) 及乙酸 (67 毫克)。將該溶液冷卻至 0°C 以及分次加入三乙醯氧基硼氫化鈉 (317 毫克) 並將該混合物於室溫攪拌 16 小時。然後將該溶液用飽和碳酸氫鈉溶液及鹽水沖洗，經硫酸鈉乾燥，過濾及於減壓下蒸發。該殘餘物藉急速層析純化，其中用 CH₂Cl₂/MeOH (98/2) 溶析 以及將得到之固體從 MeOH 中再結晶，得到為白色結晶之標題化合物 (60 毫克)。

熔點：185-187°C

C₃₂H₃₆N₄O 之元素分析

計算值：C, 78.02；H, 7.36；N, 11.37；

實測值：C, 78.35；H, 7.11；N, 11.27%。

實例 64

5-甲基-4'-三氟甲基-聯苯基-2-羧酸 [4-(4-(1H-吡咯-2-基甲基)-六氫吡啶-1-基)-苯基]-醯胺

在 5-甲基-4'-三氟甲基-聯苯基-2-羧酸 (4-六氫吡啶-1-基)-苯基)-醯胺 (329 毫克) 溶於 1,2-二氯乙烷 (20 毫升) 之溶液中加入 1H-吡咯-2-甲醛 (86 毫克) 及乙酸 (54 毫克)。將

五、發明說明 (74)

該溶液冷卻至 0°C 以及分次加入三乙醯氧基硼氫化鈉 (238 毫克) 並將該混合物於室溫攪拌 16 小時。然後將該溶液用飽和碳酸氫鈉溶液及鹽水沖洗，經硫酸鈉乾燥，過濾及於減壓下蒸發。該殘餘物藉急速層析純化，其中用 CH₂Cl₂/MeOH (95/5) 溶析以及將得到之油性殘餘物從異丙醚中結晶，得到為白色結晶之標題化合物 (210 毫克)。

熔點：196-198°C

C₃₀H₂₉F₃N₄O(0.5H₂O) 之元素分析

計算值：C, 68.30；H, 5.73；N, 10.62；

實測值：C, 68.05；H, 6.03；N, 10.36%。

下列化合物被同樣地製備：

實例 65

4'-三氟甲基-聯苯基-2-羧酸 [4-(4-丙基-六氫吡啶-1-基)-苯基]-醯胺 白色結晶 (160 毫克)，

熔點：207-209°C

從 4'-三氟甲基-聯苯基-2-羧酸 (4-六氫吡啶-1-基-苯基)-醯胺 (0.31 公克) 及丙醛 (64 毫克) 製備。

C₂₇H₂₈F₃N₃O 之元素分析

計算值：C, 69.36；H, 6.04；N, 8.99；

實測值：C, 69.47；H, 6.12；N, 8.86%。

實例 66

4'-三氟甲基-聯苯基-2-羧酸 [4-(4-(3-乙醯基-苄基)-六氫吡啶-1-基)-苯基]-醯胺 白色結晶 (235 毫克)，

熔點：181-183°C

五、發明說明 (75)

從 4'-三氟甲基-聯苯基-2-羧酸(4-六氫吡啶-1-基-苯基)-醯胺(0.31 公克)及 3-乙醯基-苄醛(122 毫克)製備。

C₃₃H₃₀F₃N₃O₂(0.25H₂O)之元素分析

計算值：C, 70.51；H, 5.47；N, 7.48；

實測值：C, 70.41；H, 5.12；N, 7.40%。

實例 67

4'-三氟甲基-聯苯基-2-羧酸[4-(4-呋喃-2-基甲基-六氫吡啶-1-基)-苯基]-醯胺 為淡黃色固體(180 毫克)，

熔點：173-175°C

從 4'-三氟甲基-聯苯基-2-羧酸(4-六氫吡啶-1-基-苯基)-醯胺(0.31 公克)及呋喃-2-甲醛(106 毫克)製備。

C₂₉H₂₆F₃N₃O₂之元素分析

計算值：C, 68.90；H, 5.18；N, 8.31；

實測值：C, 69.00；H, 5.31；N, 8.17%。

實例 68

4'-異丙基-6-甲氧基-聯苯基-2-羧酸[4-(4-(1H-吡咯-2-基甲基-六氫吡啶-1-基)-苯基]-醯胺 為白色結晶(230 毫克)，

熔點：195-197°C

從 4'-異丙基-6-甲氧基-聯苯基-2-羧酸(4-六氫吡啶-1-基-苯基)-醯胺(0.3 公克)及 1H-吡咯-2-甲醛(68.5 毫克)製備。

C₃₂H₃₆N₄O₂之元素分析

計算值：C, 75.56；H, 7.13；N, 11.01；

實測值：C, 75.79；H, 7.16；N, 11.03%。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (76)

實例 69

4'-三氟甲基-聯苯基-2-羧酸 [4-(4-(1-甲基-1H-吡咯-2-基甲基-六氫吡啶-1-基)-苯基]-醯胺 為白色結晶 (150 毫克)，

熔點：177-179°C

從 4'-三氟甲基-聯苯基-2-羧酸 (4-六氫吡啶-1-基-苯基)-醯胺 (0.31 公克) 及 1-甲基-1H-吡咯-2-甲醛 (109 毫克) 製備。

C₃₀H₂₉F₃N₄O (1H₂O) 之元素分析

計算值：C, 67.15；H, 5.82；N, 10.44；

實測值：C, 67.45；H, 5.70；N, 10.51 %。

實例 70

4'-三氟甲基-聯苯基-2-羧酸 [4-(4-噻吩-2-基甲基-六氫吡啶-1-基)-苯基]-醯胺 為黃色固體 (150 毫克)，

熔點：181-183°C

從 4'-三氟甲基-聯苯基-2-羧酸 (4-六氫吡啶-1-基-苯基)-醯胺 (0.31 公克) 及 噻吩-2-甲醛 (126 毫克) 製備。

C₂₉H₂₆F₃N₃OS (1.25H₂O) 之元素分析

計算值：C, 64.01；H, 5.28；N, 7.72；

實測值：C, 64.05；H, 5.04；N, 7.72 %。

實例 71

4'-三氟甲基-聯苯基-2-羧酸 {4-[4-(1H-吡唑-3-基甲基)-六氫吡啶-1-基]-苯基}-醯胺 為白色結晶 (210 毫克)，

熔點：194-196°C

從 4'-三氟甲基-聯苯基-2-羧酸 (4-六氫吡啶-1-基-苯基)-醯胺 (0.31 公克) 及 1H-吡唑-3-甲醛 (79 毫克) 製備。

五、發明說明(77)

MS : m/z 506 (M+1)。

實例 72

4'-三氟甲基-聯苯基-2-羧酸[4-(4-噻吩-3-基甲基-六氫吡啶-1-基)-苯基]-醯胺 為白色結晶(170毫克)，

熔點：187-189°C

從4'-三氟甲基-聯苯基-2-羧酸(4-六氫吡啶-1-基-苯基)-醯胺(0.31公克)及噻吩-3-甲醛(112毫克)製備。

C₂₉H₂₆F₃N₃OS 之元素分析

計算值：C, 66.78；H, 5.02；N, 8.06；

實測值：C, 67.10；H, 5.40；N, 8.01%。

實例 73

4'-三氟甲基-聯苯基-2-羧酸{4-[4-(5-氟-1H-吡啶-3-基甲基)-六氫吡啶-1-基]-苯基}-醯胺 為白色結晶(190毫克)，

熔點：168-170°C

從4'-三氟甲基-聯苯基-2-羧酸(4-六氫吡啶-1-基-苯基)-醯胺(318毫克)及5-氟-1H-吡啶-3-甲醛(135毫克)製備。

C₃₃H₂₈F₄N₄O (0.5H₂O) 之元素分析

計算值：C, 68.15；H, 5.03；N, 9.63；

實測值：C, 67.97；H, 5.09；N, 9.43%。

實例 74

4'-異丙基-6-甲氧基-聯苯基-2-羧酸(4-(4-(3-(3-甲基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-苄基)-六氫吡啶-1-基)-苯基)醯胺 為白色結晶(300毫克)，

(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)

熔點：180-182°C

從 4'-異丙基-6-甲氧基-聯苯基-2-羧酸 (4-六氫吡啶-1-基-苯基)-醯胺 (0.32 公克) 及 3-(3-甲基-[1,2,4] 嘔二唑-5-基) 苄醛 (154 毫克) 製備。

C₃₇H₃₉N₅O₃(0.5H₂O) 之元素分析

計算值：C, 72.76；H, 6.60；N, 11.47；

實測值：C, 72.80；H, 6.59；N, 11.31%。

實例 75

4'-三氟甲基-聯苯基-2-羧酸 (4-{4-[3-(5-三氟甲基-[1,2,4] 嘔二唑-3-基)-苄基]-六氫吡啶-1-基}-苯基) 醯胺 為白色結晶 (240 毫克)，

熔點：188-190°C

從 4'-三氟甲基-聯苯基-2-羧酸 (4-六氫吡啶-1-基-苯基)-醯胺 (0.31 公克) 及 3-(5-三氟甲基-[1,2,4] 嘔二唑-3-基) 苄醛 (198 毫克) 製備。

C₃₄H₂₇F₆N₅O₂ 之元素分析

計算值：C, 62.67；H, 4.18；N, 10.75；

實測值：C, 62.09；H, 4.65；N, 10.56%。

實例 76

(4-{4-[(4'-三氟甲基-聯苯基-2-羧基)-胺基]-苯基}-六氫吡啶-1-基)-乙酸

在 4'-三氟甲基-聯苯基-2-羧酸 [4-(4-乙氧羰甲基-六氫吡啶-1-基)-苯基]-醯胺 (4.6 公克) 溶於 EtOH (80 毫升) 之溶液中加入 1N 氫氧化鈉並將該混合物於回流攪拌 2 小時。將該

五、發明說明 (79)

溶液在室溫冷卻，用濃HCl酸化及蒸發至乾。固體殘餘物藉急速層析純化，其中用CH₂Cl₂/MeOH/Et₃N (70/30/0.2)溶析以及將固體從EtOH中再結晶，得到為白色結晶之標題化合物(4.2公克)。

熔點：195-197°C。

實例 77

4'-三氟甲基-聯苯基-2-羧酸 [4-(4-{[(聯苯-3-基甲基)-胺甲基]-甲基}-六氫吡啶-1-基)-苯基]胺

在(4-{4-[(4'-三氟甲基-聯苯基-2-羧基)-胺基]-苯基}-六氫吡啶-1-基)-乙酸(241毫克)，聯苯-3-基-甲胺(95毫克)，HOBt(87毫克)及Et₃N(202毫克)溶於CH₂Cl₂(20毫升)之攪拌溶液中加入EDCl(125毫克)並將該混合物於室溫攪拌16小時。然後將有機溶液用水及飽和碳酸氫鈉溶液沖洗以及經硫酸鈉乾燥。將濾液過濾及蒸發後，殘餘物藉急速層析純化，其中使用CH₂Cl₂/MeOH(97/3)溶析以及將得到之固體從EtOH中再結晶，得到為白色結晶之標題化合物(180毫克)。

熔點：165-167°C。

C₃₉H₃₅F₃N₄O₂之元素分析

計算值：C, 72.21；H, 5.44；N, 8.64；

實測值：C, 71.94；H, 5.66；N, -8.53%。

實例 78

3-(4-{4-[(4'-三氟甲基-聯苯基-2-羧基)-胺基]-苯基}-六氫吡啶-1-基甲基)-苄酸

五、發明說明 (80)

在 4'-三氟甲基-聯苯基-2-羧酸 [4-[4-(3-羧甲氧基-苄基)六氫吡啶-1-基]-苯基]-醯胺 (1.6 公克) 溶於 EtOH (100 毫升) 之溶液中加入 1N 氫氧化鈉 (5.6 毫升) 並將該混合物於回流攪拌 16 小時。將該溶液在室溫冷卻，用 1N-HCl (5.6 毫升) 酸化。將得到之白色固體過濾及從 EtOH 中再結晶，得到為白色結晶之標題化合物 (1.4 公克)。

熔點：225-227°C。

實例 79

4'-三氟甲基-聯苯基-2-羧酸 (4-{4-[3-(2,2,2-三氟乙基-胺甲醯基)-苄基]-六氫吡啶-1-基}-苯基) 醯胺

在 3-(4-{4-[(4'-三氟甲基-聯苯基-2-羧基)-胺基]-苯基}-六氫吡啶-1-基甲基)-苄酸 (279 毫克)，2,2,2-三氟乙胺 (74 毫克)，HOBt (85 毫克) 及 Et₃N (63 毫克) 溶於 CH₂Cl₂ (10 毫升) 之攪拌溶液中加入 EDCI (125 毫克) 並將該混合物於室溫攪拌 48 小時。然後將有機溶液用水及飽和碳酸氫鈉溶液沖洗以及經硫酸鈉乾燥。將濾液過濾及蒸發後，殘餘物藉急速層析純化，其中使用 CH₂Cl₂/MeOH (97/3) 溶析以及將得到之固體從 CH₂Cl₂/異丙醚中再結晶，得到為白色結晶之標題化合物 (190 毫克)。

熔點：205-207°C。

C₃₄H₃₀F₆N₄O₂ 之元素分析

計算值：C, 63.75；H, 4.72；N, 8.75；

實測值：C, 63.65；H, 4.95；N, 8.63%。

五、發明說明 (81)

實例 80

4'-三氟甲基-聯苯基-2-羧酸 [4-[4-(3-氟基-苄醯基)-六氫吡
啉-1-基]-苯基]醯胺

在 4'-三氟甲基-聯苯基-2-羧酸 (4-六氫吡啉-1-基-苯基)-
醯胺 (0.318 公克) 溶於 CH_2Cl_2 (15 毫升) 且含有 Et_3N (79 毫
克) 之攪拌溶液中，逐滴加入 3-氟基-苄醯氯 (0.129 公克)
並將該混合物於室溫攪拌 1 小時。然後將該溶液用水及鹽
水沖洗，經硫酸鈉乾燥，過濾及蒸發。殘餘物藉急速層析
純化，其中使用 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{AcOEt}$ (80/20) 溶析及將得到之固
體從 AcOEt 再結晶，得到為白色結晶之標題化合物 (0.29 公
克)。

熔點：178.5-180°C。

$\text{C}_{32}\text{H}_{25}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_2$ 之元素分析

計算值：C, 69.31；H, 4.54；N, 10.10；

實測值：C, 69.49；H, 4.63；N, 10.08%。

實例 81

4'-三氟甲基-聯苯基-2-羧酸 [4-(4-乙醯基-六氫吡啉-1-基)-
苯基]醯胺

在 4'-三氟甲基-聯苯基-2-羧酸 (4-六氫吡啉-1-基-苯基)-
醯胺 (212 毫克) 溶於乙酐 (10 毫升) 之溶液中，於室溫攪拌
16 小時。然後將該溶液於減壓下蒸發，以及將殘餘物溶
於 CH_2Cl_2 ，以及用碳酸氫鈉飽和溶液及鹽水沖洗，經硫酸
鈉乾燥，過濾及蒸發。將油性殘餘物從 AcOEt 中結晶，得
到為白色結晶之標題化合物 (130 毫克)。

五、發明說明(82)

熔點：175-176.5°C。

C₂₆H₂₄F₃N₃O₂之元素分析

計算值：C, 66.80；H, 5.17；N, 8.99；

實測值：C, 66.69；H, 5.15；N, 8.87%。

實例 82

4'-三氟甲基-聯苯基-2-羧酸[4-[4-(3-氟基-苯磺醯基)-六氫吡啶-1-基]-苯基]醯胺

在4'-三氟甲基-聯苯基-2-羧酸(4-六氫吡啶-1-基-苯基)-醯胺(0.318公克)溶於CH₂Cl₂(20毫升)且含有Et₃N(90毫克)之攪拌溶液中，逐滴加入3-氟基-苯磺醯氯(0.179公克)並將該混合物於室溫攪拌48小時。然後將該溶液用水及鹽水沖洗，經硫酸鈉乾燥，過濾及蒸發。殘餘物藉急速層析純化，其中使用CH₂Cl₂溶析，得到為白色固體之標題化合物(0.39公克)。

熔點：223°C。

C₃₁H₂₅F₃N₄O₃S(0.5H₂O)之元素分析

計算值：C, 62.10；H, 4.37；N, 9.34；

實測值：C, 62.03；H, 4.55；N, 9.11%。

實例 83

4'-三氟甲基-聯苯基-2-羧酸[4-(4-甲磺醯基-六氫吡啶-1-基)-苯基]醯胺

在4'-三氟甲基-聯苯基-2-羧酸(4-六氫吡啶-1-基-苯基)-醯胺(318毫克)溶於CH₂Cl₂(10毫升)且含有Et₃N(91毫克)之攪拌溶液中，加入甲磺醯氯(70微升)並將該混合物於

五、發明說明 (83)

室溫攪拌1小時。然後將該溶液用水及鹽水沖洗，經硫酸鈉乾燥，過濾及蒸發。將得到之固體從CH₃CN中再結晶，得到為白色結晶之標題化合物(170毫克)。

熔點：254-256°C。

C₂₅H₂₄F₃N₃O₃S之元素分析

計算值：C, 59.63；H, 4.80；N, 8.34；

實測值：C, 59.58；H, 5.10；N, 8.57%。

實例 84

4'-三氟甲基-聯苯基-2-羧酸[4-[1-(3-氟基苄基)-六氫吡啶-4-基]-苯基]醯胺

在4'-三氟甲基-聯苯基-2-羧酸(4-六氫吡啶-4-基-苯基)-醯胺三氟乙酸鹽(0.23公克)溶於丙酮(10毫升)且含有K₂CO₃(0.18公克)之攪拌溶液中，加入3-氟基-苄基溴(0.086公克)並將該混合物回流加熱。16小時後，將該混合物在室溫冷卻，濾除鹽，用丙酮沖洗及將濾液於減壓下蒸發。殘餘物藉急速層析純化，其中使用CH₂Cl₂/MeOH(98/2)溶析，將油性殘餘物從異丙醚中結晶，得到為白色結晶之標題化合物(0.13公克)。

熔點：124-126°C。

C₃₃H₂₈F₃N₃O之元素分析

計算值：C, 73.45；H, 5.23；N, 7.79；

實測值：C, 73.43；H, 5.56；N, 7.91%。

實例 85

N-{4-[4-(3-氟基-苄基)-六氫吡啶-1-基]-苯基}-2-吡咯-1-基

五、發明說明 (84)

苺醯胺，為淡黃色固體(426毫克)，

熔點：174°C

從2-吡咯-1-基-苺酸(538毫克)及4-[4-(3-氰基-苺基)-六氫吡啶-1-基]-苯胺(700毫克)製備。

C₂₉H₂₇N₅O之元素分析

計算值：C, 75.46；H, 5.90；N, 15.17；

實測值：C, 75.09；H, 6.07；N, 15.15%。

實例 86

N-{4-[4-(3-氰基-苺基)-六氫吡啶-1-基]-苺基}-2-吡啶-2-基

苺醯胺，為白色結晶(200毫克)，

熔點：169-171°C

從2-吡啶-2-基-苺酸(199毫克)及4-[4-(3-氰基-苺基)-六氫吡啶-1-基]-苯胺(292毫克)製備。

C₃₀H₂₇N₅O之元素分析

計算值：C, 76.09；H, 5.75；N, 14.79；

實測值：C, 76.04；H, 5.94；N, 14.47%。

實例 87

4'-三氟甲基-聯苺基-2-羧酸[4-[4-(3-氰基苺基)-六氫吡啶-1-基]-苺基]醯胺檸檬酸鹽

在4'-三氟甲基-聯苺基-2-羧酸[4-[4-(3-氰基苺基)-六氫吡啶-1-基]-苺基]-醯胺(0.2公克)溶於MeOH(15毫升)之溶液中加入檸檬酸(71毫克)並將生成之溶液於室溫攪拌。將該溶液蒸發至乾以及將該固體在Et₂O中研磨，過濾及乾燥，得到為白色粉末之標題化合物(0.15公克)。

五、發明說明 (⁸⁵)

熔點：120°C。

實例 88

4'-三氟甲基-聯苯基-2-羧酸 [4-[4-(3-氟基苄基)-六氫吡啶-1-基]-苯基] 醯胺鹽酸鹽

在 4'-三氟甲基-聯苯基-2-羧酸 [4-[4-(3-氟基苄基)-六氫吡啶-1-基]-苯基]-醯胺 (0.2 公克) 溶於 AcOEt (25 毫升) 之溶液中加入 1N 鹽酸 (0.9 毫升) 並將生成之溶液於室溫攪拌 1.5 小時。將該溶液蒸發至乾以及將該固體從 AcOEt/己烷中再結晶，得到為白色粉末之標題化合物 (0.18 公克)。

熔點：165°C。

生物測定

將原發性人類肝細胞以 50000 細胞/凹穴之濃度接種在 96 凹穴平皿中。經過整夜黏附後，將細胞與化合物在含 1% FCS，4 微克/毫升胰島素，100 nM 地塞米松 (dexamethasone) 及 50 μ Ci/ml ³⁵S-甲硫胺酸之 RPMI 培養基中培育 8 小時。將化合物溶於 DMSO 以及以 1 μ M 至 1.6 nM 之濃度在細胞上測試。以放射線標記之 apoB-100 及 apoA-1 (做為選擇性對照組) 之製造，藉著使用 SDS PAGE 分析上清液及將凝膠暴露在磷照相 (PhosphorImager) 螢幕上而定量。化合物對 apoB-100 及 apoA-1 之抑制度係以未被治療細胞做為對照組而計算，以及各化合物之 IC₅₀ 係針對該二脫輔基蛋白質測定。下列結果係從本發明之一些化合物得到：

五、發明說明 (86)

實施例編號	原發性人類肝細胞 IC ₅₀ (nM)
1	13
3	18
63	20
4	12
3	13
62	10
2	18
6	18
64	19
5	15

錠劑組合物

下列組合物 A 及 B 可藉將成分(a)至(c)及(a)至(d)用聚乙 烯吡咯啉酮之溶液濕製粒，繼而加入硬脂酸鎂及壓製成錠而製得。

組合物 A

	<u>毫克/錠劑</u>	<u>毫克/錠劑</u>
(a) 活性成分	250	250
(b) 乳糖 B.P.	210	26
(c) 澱粉羥乙酸鈉	20	12
(d) 聚乙 烯吡咯啉酮	15	9
(e) 硬脂酸鎂	<u>5</u>	<u>3</u>
	500	300

(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)

組合物 B

	<u>毫克/錠劑</u>	<u>毫克/錠劑</u>
(a) 活性成分	250	250
(b) 乳糖 150	150	-
(c) Avicel PH 101	60	26
(d) 澱粉羥乙酸鈉	20	12
(e) 聚乙烯吡咯啉酮	15	9
(f) 硬脂酸鎂	<u>5</u>	<u>3</u>
	500	300

組合物 C

	<u>毫克/錠劑</u>
(a) 活性成分	100
(b) 乳糖	200
(c) 澱粉	50
(d) 聚乙烯吡咯啉酮	5
(e) 硬脂酸鎂	<u>4</u>
	359

下列組合物 D 及 E 藉將混合之成分直接壓製成錠而製備。在組合物 E 中所用之乳糖為直接壓製類型。

組合物 D

	<u>毫克/錠劑</u>
(a) 活性成分	250
(b) 硬脂酸鎂	4
(c) 預明膠化澱粉 NF15	<u>146</u>
	400

(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)

組合物 E

	<u>毫克/錠劑</u>
(a) 活性成分	250
(b) 硬脂酸鎂	5
(c) 乳糖	145
(d) Avicel	<u>100</u>
	500

組合物 F (控制釋放組合物)

	<u>毫克/錠劑</u>
(a) 活性成分	500
(b) 羥丙基甲基纖維素 (Methocel K4M Premium)	112
(c) 乳糖 B.P.	53
(d) 聚乙烯吡咯啉酮 B.P.C.	28
(e) 硬脂酸鎂	<u>7</u>
	700

組合物成分可藉將成分(a)至(c)及(a)至(d)用聚乙烯吡咯啉酮之溶液濕製粒，繼而添加硬脂酸鎂及壓製成錠而製得。

組合物 G (腸衣錠)

組合物 C 之腸衣錠藉用 25 毫克/錠之腸衣聚合物諸如纖維素乙酸酯酞酸酯、聚乙烷基乙酸酯酞酸酯、羥丙基甲基纖維素酞酸酯、或甲基丙烯酸及甲基丙烯酸甲酯之陰離子聚合物 (Eudragit L) 包覆錠劑而製備。除了 Eudragit L 以

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

(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)

外，此等聚合物亦應包括10% (以所用聚合物之重量計)之增塑劑，以於應用或貯存期間防止膜破裂。適當的增塑劑包括酞酸二乙酯、檸檬酸第三丁酯及甘油三乙酸酯。

組合物H (腸衣控制釋放錠)

組合物F之腸衣錠藉用50毫克/錠之腸衣聚合物諸如纖維素乙酸酯酞酸酯、聚乙烯基乙酸酯酞酸酯、羥丙基甲基纖維素酞酸酯、或甲基丙烯酸及甲基丙烯酸甲酯之陰離子聚合物 (Eudragit L) 包覆錠劑而製備。除了Eudragit L以外，此等聚合物亦應包括10% (以所用聚合物之重量計)之增塑劑，以於應用或貯存期間防止膜破裂。適當的增塑劑包括酞酸二乙酯、檸檬酸第三丁酯及甘油三乙酸酯。

(ii) 膠囊組合物

組合物A

膠囊藉將上述組合物D之成分混合以製備，以及將生成之混合物充填入二片式硬明膠膠囊中。組合物B可以相似方式製備。

組合物B

	毫克/膠囊
(a) 活性成分	250
(b) 乳糖 B.P.	143
(c) 澱粉羥乙酸鈉	25 -
(d) 硬脂酸鎂	<u>2</u>
	420

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

五、發明說明 (90)

組合物 C

	<u>毫克/膠囊</u>
(a) 活性成分	250
(b) Macrogol 4000 BP	<u>350</u>
	600

該膠囊藉溶化 Macrogol 4000 BP，將活性成分分散在該溶化物中及將其充填入二片式硬明膠膠囊中而製備。

組合物 D

	<u>毫克/膠囊</u>
(a) 活性成分	250
(b) 卵磷脂	100
(c) 花生油	<u>100</u>
	450

該膠囊藉將活性成分分散在卵磷脂及花生油中以及將該分散體充填入軟彈性明膠膠囊中而製備。

組合物 E (控制釋放膠囊)

	<u>毫克/膠囊</u>
(a) 活性成分	250
(b) 微晶型纖維素	125
(c) 乳糖 BP	125
(d) 乙基纖維素	<u>13</u> -
	513

該控制釋放膠囊組合物可藉下法製備：用擠製機擠製經混合之成分(a)至(c)，然後將擠出物球粒化及乾燥。將經

五、發明說明 (91)

乾燥之小丸用控制釋放膜(d)包覆以及充填入二片式硬明膠膠囊中。

組合物 F (腸衣膠囊)

	毫克/膠囊
(a) 活性成分	250
(b) 微晶纖維素	125
(c) 乳糖 BP	125
(d) 纖維素乙酸酯酞酸酯	50
(e) 酞酸二乙酯	5
	555

該腸衣膠囊組合物可藉下法製備：用擠製機擠製經混合之成分(a)至(c)，然後將擠出物球粒化及乾燥。將經乾燥之小丸用控制釋放膜(d)包覆以及充填入二片式硬明膠膠囊(e)中。

組合物 G (腸衣控制釋放膠囊)

組合物E之腸衣膠囊藉用50毫克/膠囊之腸衣聚合物諸如纖維素乙酸酯酞酸酯、聚乙烷基乙酸酯酞酸酯、羥丙基甲基纖維素酞酸酯、或甲基丙烯酸及甲基丙烯酸甲酯之陰離子聚合物(Eudragit L)包覆控制釋放小丸而製備。除了Eudragit L以外，此等聚合物亦應包括10%(以所用聚合物之重量計)之增塑劑，以於應用或貯存期間防止膜破裂。適當的增塑劑包括酞酸二乙酯、檸檬酸第三丁酯及甘油三乙酸酯。

五、發明說明 (92)

(iii) 靜脈內注射組合物

活性成分	0.200公克
加無菌、不含熱原之磷酸鹽緩衝液(pH9.0)至	10毫升

將活性成分於35-40°C溶於大部分的磷酸鹽緩衝液中，然後加至所述體積及經無菌微孔濾器過濾至無菌10毫升玻璃小瓶中(類型1)，該小瓶用無菌蓋子及外封物密封。

(iv) 肌肉注射組合物

活性成分	0.20公克
苺醇	0.10公克
Glycofurol 75	1.45公克
加注射用水足量至	3.00毫升

將活性成分溶於Glycofurol。加入苺醇及溶解，以及加水至3毫升。然後將該混合物經無菌微孔濾器過濾以及將其密封在3毫升玻璃小瓶中(類型1)。

(v) 糖漿組合物

活性成分	0.25公克
山梨醇溶液	1.50公克
甘油	1.00公克
苺酸鈉	0.005公克
調味劑	0.0125毫升
加純水至	5.0毫升

將苺酸鈉溶於一部份純水中以及加入山梨醇溶液。加入活性成分及溶解。將生成之溶液與甘油混合，然後加純水至所需之體積。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (93)

(vi) 栓劑組合物

	<u>毫克 / 栓劑</u>
活性成分	250
硬脂，BP (Witepsol H15 - Dynamit NoBel)	<u>1770</u>
	2020

將 1/5 之 Witepsol H15 在加蒸氣套之盤中於最高 45°C 之溫度下融化。將活性成分經由 2001m 篩過篩及加至融化基劑中及用設有切頭之 Silverson 混合直至獲得均勻之分散體。將該混合物維持在 45°C，以及將剩餘之 Witepsol H15 加至懸浮液中，將該懸浮液攪拌以確保形成均勻之混合物。然後將全部懸浮液通過 2501m 不銹鋼篩，以及在連續攪拌下讓其冷卻至 40°C。於 38-40°C 之溫度下，將該混合物之 2.02 公克樣本充填入適當的塑膠模中，以及讓栓劑冷卻至室溫。

(vii) 陰道栓劑組合物

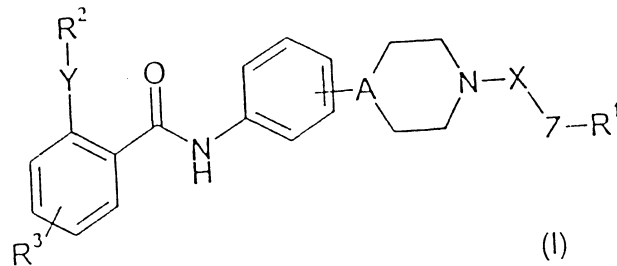
	<u>毫克 / 陰道栓劑</u>
活性成分 (631m)	250
無水葡萄糖	380
馬鈴薯澱粉	363
硬脂酸鎂	<u>7</u>
	1000

將上述成分直接混合以及將生成之混合物壓製而製成陰道栓劑。

本紙張尺度適用中國國家標準 (CNS) A4 規格 (210×297 公釐)

四、中文發明摘要（發明之名稱：治療性苯甲醯胺衍生物）

本發明係關於如式(I)之治療性苯甲醯胺衍生物或其生理上允許之鹽、媒合物或衍生物



[其中

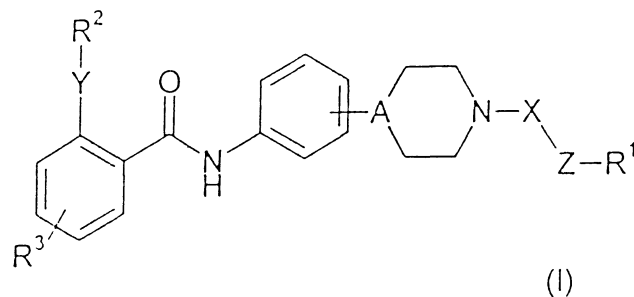
A 代表 N 或 CH；

X 選自下列基：

(i) $-C_{1-6}$ 伸烷基-，其可選擇性地含有 1 或 2 個雙鍵以及可

英文發明摘要（發明之名稱："THERAPEUTIC BENZAMIDE DERIVATIVES"）

The invention relates to therapeutic benzamide compounds of formula (I)



wherein

A represents N or CH;

X is selected from the following groups:

(i) $-C_{1-6}$ alkylene-, optionally containing one or two double bonds and optionally substituted by one or more hydroxy, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy, C_{1-6} acyl or C_{1-6} acyloxy groups,

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

裝
訂
線

四、中文發明摘要 (發明之名稱：)

選擇性地被 1 個或以上羥基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆醯基或 C₁₋₆醯氧基取代，

(ii) 酮基、磺醯基或硫酮基，

(iii) -C₁₋₆伸烷羰基-、-C₁₋₆伸烷磺醯基-、-C₁₋₆伸烷硫酮基-，

(iv) -C₂₋₆伸烷氧基-、-C₂₋₆伸烷硫基-、-C₂₋₆伸烷(N-H 或 N-C₁₋₆烷基)胺基-，

(v) -C₁₋₆伸烷羧基-、-C₁₋₆伸烷硫醯胺基-、-C₁₋₆伸烷(N-H 或 N-C₁₋₆烷基)羧醯胺基-，以及

(vi) -C₂₋₆伸烷氧羰基-、-C₂₋₆伸烷硫羰基-、-C₂₋₆伸烷(N-H 或 N-C₁₋₆烷基)胺羰基-；

Z 代表單鍵或 -C₁₋₆伸烷基-，其可選擇性地含有一個雙鍵以及可選擇性地被一個或以上羥基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧

英文發明摘要 (發明之名稱：)

- (ii) oxo, sulfonyl, thioxo,
- (iii) -C₁₋₆alkylenecarbonyl-, -C₁₋₆alkylenesulfonyl-, -C₁₋₆alkylenethioxo-,
- (iv) -C₂₋₆alkyleneoxy-, -C₂₋₆alkylenethio-, -C₂₋₆alkylene(N-H or N-C₁₋₆alkyl)amino-,
- (v) -C₁₋₆alkylenecarboxy-, -C₁₋₆alkylenethioamido-, -C₁₋₆alkylene(N-H or N-C₁₋₆alkyl)carboxamido-, and
- (vi) -C₂₋₆alkyleneoxycarbonyl-, -C₂₋₆alkylenethiocarbonyl-, -C₂₋₆alkylene(N-H or N-C₁₋₆alkyl)aminocarbonyl-;

Z represents a direct link or -C₁₋₆alkylene-, optionally containing one double bond and optionally substituted by one or more hydroxy, C₁₋₆alkyl, C₁₋₆alkoxy, C₁₋₆acyl or C₁₋₆acyloxy groups ;

R¹ is selected from the following groups:

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

裝
訂
線

四、中文發明摘要 (發明之名稱：)

基、C₁₋₆醯基或C₁₋₆醯氧基取代；

R¹選自下列基：

- (i) 氫、C₁₋₃全氟烷基，
- (ii) C₆₋₁₀芳基、C₃₋₈環烷基及其之苯稠合衍生物、C₇₋₁₀多環烷基、C₄₋₈環烯基、C₇₋₁₀多環烯基，
- (iii) 選自單環基及稠合多環基所組成族群中之雜環基，其中該基總計含有5-14個環原子，該基總計含有1-4個各自選自氧、氮及硫之環雜原子，以及該基之個別環可各自為飽和、部分不飽和或芳族，以及
- (iv) 當X為C₁₋₆伸烷基且Z為單鍵時，或者Z為C₁₋₆伸烷基時，R¹另外可代表鹵素原子、氰基、硝基或C₁₋₆醯基，

英文發明摘要 (發明之名稱：)

- (i) hydrogen, C₁₋₃perfluoroalkyl,
- (ii) C₆₋₁₀ aryl, C₃₋₈cycloalkyl and fused benz derivatives thereof,
- (iii) C₇₋₁₀polycycloalkyl, C₄₋₈cycloalkenyl, C₇₋₁₀polycycloalkenyl,
- (iv) a heterocyclyl selected from the group consisting of monocyclic radicals and fused polycyclic radicals, wherein said radicals contain a total of from 5-14 ring atoms, wherein said radicals contain a total of from 1-4 ring heteroatoms independently selected from oxygen, nitrogen and sulfur, and wherein individual rings of said radicals may be independently saturated, partially unsaturated, or aromatic, and
- (iv) where either X is C₁₋₆alkylene and Z is a direct link, or Z is C₁₋₆alkylene, R¹ additionally may represent a halogen, cyano, nitro or C₁₋₆acyl group,

wherein, when R¹ contains one or more rings, said rings may each independently bear 0 to 4 substituents independently selected from

- (i) halogen, hydroxy, cyano, nitro, formyl, C₁₋₆alkylsulfonylamino,
 - (ii) C₁₋₆alkyl, C₃₋₈cycloalkyl, C₁₋₃perfluoroalkyl,
- 2b -

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

四、中文發明摘要（發明之名稱：_____）

其中當R¹含有一個或以上環時，該環可各自攜帶0至4個取代基，此等取代基各自選自：

- (i) 鹵素原子、羥基、氰基、硝基、甲醯基、C₁₋₆烷磺醯胺基，
- (ii) C₁₋₆烷基、C₃₋₈環烷基、C₁₋₃全氟烷基，
- (iii) C₁₋₆烷氧基、亞甲二氧基、C₁₋₃全氟烷氧基、C₁₋₆烷硫基，
- (iv) 胺基、C₁₋₆烷胺基、二-C₁₋₆烷基胺基，
- (v) 苯基、苯氧基、苯硫基、鹵代苯硫基、苄基、苄氧基，
- (vi) 羧基、C₁₋₆烷氧羰基，
- (vii) 胺羰基、C₁₋₆烷胺羰基、二-C₁₋₆烷基胺羰基、二-C₁₋₆

英文發明摘要（發明之名稱：_____）

- (iii) C₁₋₆alkoxy, methylenedioxy, C₁₋₃perfluoroalkoxy, C₁₋₆alkylthio,
- (iv) amino, C₁₋₆alkylamino, di-C₁₋₆alkylamino,
- (v) phenyl, phenoxy, phenylthio, halophenylthio, benzyl, benzyloxy,
- (vi) hydroxycarbonyl, C₁₋₆alkoxycarbonyl,
- (vii) aminocarbonyl, C₁₋₆alkylaminocarbonyl, di-C₁₋₆alkylaminocarbonyl, di-C₁₋₆alkylaminocarbonylC₁₋₆alkoxy, C₁₋₃perfluoroalkylaminocarbonyl,
- (viii) C₁₋₆acyl, C₁₋₆acyloxy, C₁₋₆acyloxyC₁₋₆alkyl, C₁₋₆acylamino, and
- (ix) an aromatic heterocyclyl consisting of monocyclic radicals, wherein said radicals contain 5-6 ring atoms, wherein said radicals contain a total of from 1-4 ring heteroatoms independently selected from oxygen, nitrogen and sulfur, and where each of the said heterocyclyl groups is optionally substituted by one or more groups independently selected from halogen, C₁₋₄alkyl, C₁₋₄alkoxy, C₁₋₃perfluoroalkyl and C₁₋₃perfluoroalkoxy;

Y represents a direct or oxy link, -C₁₋₆alkylene-, -oxyC₁₋₆alkylene- or a heterocyclyl consisting of monocyclic radicals, wherein said radicals contain 5

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄）

裝

訂

線

四、中文發明摘要 (發明之名稱：)

烷基胺羰基-C₁₋₆烷氧基、C₁₋₃全氟烷胺羰基，
(viii) C₁₋₆醯基、C₁₋₆醯氧基、C₁₋₆醯氧基-C₁₋₆烷基、C₁₋₆醯
胺基，以及
(ix) 由單環基組成之芳族雜環基，其中該基含有5-6個環
原子，該基總計含有1-4個各自選自氧、氮及硫之環
雜原子，以及該雜環基之各個可選擇性地被一個或
以上基取代，此等基各自選自鹵素原子、C₁₋₄烷基、
C₁₋₄烷氧基、C₁₋₃全氟烷基及C₁₋₃全氟烷氧基；
Y 代表單鍵或連氧鍵、-C₁₋₆伸烷基-、-氧 C₁₋₆伸烷基-或
由單環基組成之雜環基，其中該基含有5個環原子，該基
總計含有1-4個各自選自氧、氮及硫之環雜原子以及該環
各自為飽和、部分不飽和或芳族；

英文發明摘要 (發明之名稱：)

ring atoms, and wherein said radicals contain a total of from 1-4 ring
heteroatoms independently selected from oxygen, nitrogen and sulfur and
wherein the ring may be independently saturated, partially unsaturated, or
aromatic;

R² represents phenyl, C₃₋₈cycloalkyl, or a heterocyclyl consisting of monocyclic
radicals, wherein said radicals contain a total of from 5-6 ring atoms, wherein
said radicals contain a total of from 1-4 ring heteroatoms independently selected
from oxygen, nitrogen and sulfur, wherein the ring may be independently
saturated, partially unsaturated, or aromatic, and where each R² is optionally
substituted by one or more groups independently selected from halogen, C₁₋₄
alkyl, C₁₋₄alkoxy, C₃₋₈cycloalkyl, C₁₋₃perfluoroalkyl, C₁₋₃perfluoroalkoxy,
hydroxycarbonyl, C₁₋₆alkoxycarbonyl, cyano, nitro, C₁₋₄alkylaminosulfonyl;

R³ represents hydrogen or one or more groups independently selected from

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

裝
訂
線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

裝

訂

線

四、中文發明摘要 (發明之名稱：)

R²代表苯基、C₃₋₈環烷基或由單環基組成之雜環基，其中該基總計含有5-6個環原子，該基總計含有1-4個各自選自氧、氮及硫之環雜原子，該環各自為飽和、部分不飽和或芳族，以及各R²可選擇性地被一個或以上基取代，該取代基各自選自鹵素原子、C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基、C₃₋₈環烷基、C₁₋₃全氟烷基、C₁₋₃全氟烷氧基、羥羰基、C₁₋₆烷氧羰基、氰基、硝基或C₁₋₄烷胺磺醯基；

R³代表氫原子或者一個或以上各自選自鹵素原子、C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基、C₁₋₃全氟烷基或C₁₋₃全氟烷氧基之基]；

本發明亦關於醫藥組合物，其製法以及其在治療ApoB-100調節所媒介之病症上之用途。

英文發明摘要 (發明之名稱：)

halogen, C₁₋₄alkyl, C₁₋₄alkoxy, C₁₋₃ perfluoroalkyl or C₁₋₃ perfluoroalkoxy; or a physiologically acceptable salt, solvate or derivative thereof, pharmaceutical compositions, to processes for their preparation and their use in the treatment of conditions mediated by ApoB-100 regulation.

六、申請專利範圍

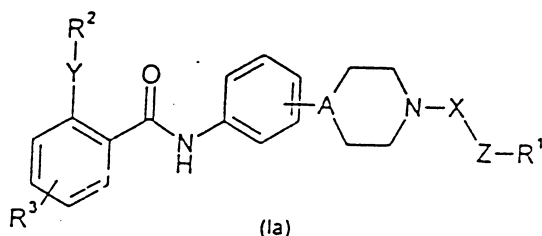
修正

本 年 月 日

補充 91.10.-9

公 告 本

1. 一種如式 (Ia) 之化合物：



[其中：

A 代表 CH 或 N；

X 為 $-C_{1-6}$ 伸烷基 - (可選擇性地含有一個雙鍵)、酮基、磺醯基、 $-C_{2-5}$ 伸烷氧基 -、 $-C_{1-4}$ 伸烷羧基或 $-C_{1-4}$ 伸烷基 (N-H 或 N- C_{1-6} 烷基) 羧醯胺基 -；

Z 代表單鍵或 C_{1-6} 伸烷基；

R^1 代表下列基之一：

(i) 氫、 C_{1-3} 全氟烷基，

(ii) 可選擇性地被取代之苯基，其中該可選擇的取代藉 1 或 2 個各自選自下列者之基實行： C_{1-6} 烷基、氰基、鹵素原子、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-3} 全氟烷基、羧基、 C_{1-4} 烷氧羰基、胺羰基、 C_{1-3} 全氟烷胺羰基、亞甲二氧基、硝基、 C_{1-6} 醯基、苯基或可選擇性地被取代之噁二唑基，其中該可選擇的取代藉 C_{1-4} 烷基或 C_{1-3} 全氟烷基實行，

(iii) 可選擇性地被取代之吡啶基、吡嗪基、噻唑基、咪唑基、吡唑基、吡咯基、呋喃基、噻吩基或吡啶基，其中該可選擇的取代藉 C_{1-4} 烷基或鹵素實

六、申請專利範圍

行，或

(iv) 當X為C₁₋₆伸烷基且Z為單鍵時，或者Z為C₁₋₆伸烷基時，R¹另外可代表氰基；

Y為單鍵、2,5-經取代之嘔唑基或-(CH₂)_n-O-，其中n為整數0-3；

R²為環己基、吡咯基或吡啶基，或者可選擇性地被1或2個各自選自下列者之基取代之苯基：鹵素、C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基或三氟甲基，其中該取代宜位在苯環之2-，3-或4-位之一或二處；以及

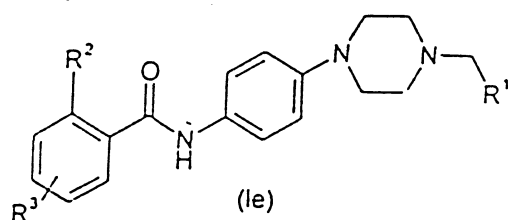
R₃代表氫、鹵素、C₁₋₄烷基或C₁₋₄烷氧基]；

或其生理上允許之鹽。

2. 根據申請專利範圍第1項，其中A代表N以及六氫吡啶基在對位被取代。
3. 根據申請專利範圍第1或2項之化合物，其中X為亞甲基、酮基或磺醯基。
4. 根據申請專利範圍第1或2項之化合物，其中X為亞甲基。
5. 根據申請專利範圍第1或2項之化合物，其中X為亞甲基及Z為單鍵。
6. 根據申請專利範圍第1項之化合物，其中R¹為可選擇性地被取代之嘔二唑基或吡咯基，其中該可選擇的取代藉甲基實行。
7. 根據申請專利範圍第1項之化合物，其中R¹選自下列基：

六、申請專利範圍

- (i) 氫，
 - (ii) 被取代之苯基，其中該取代藉氰基或被甲基取代之噁二唑基實行，或
 - (iii) 吡咯基。
8. 根據申請專利範圍第1項之化合物，其中 R^1 為被3-氰基取代之苯基。
 9. 根據申請專利範圍第1項之化合物，其中 $-X-Z-R^1$ 為胺羧甲基、吡咯甲基或者被氰基或甲基-噁二唑基取代之苯基甲基。
 10. 根據申請專利範圍第1項之化合物，其中Y為單鍵。
 11. 根據申請專利範圍第1項之化合物，其中Y為單鍵及 R^2 為在4-位被三氟甲基或異丙基取代之苯基。
 12. 根據申請專利範圍第1項之化合物，其由式(Ie)代表：



其中

R^1 選自下列基

- (i) 胺羧基，
- (ii) 苯基，其可選擇性地被下列基取代： C_{1-6} 烷基、氰基、鹵素、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-3} 全氟烷基、羧基、 C_{1-4} 烷氧羰基、胺羧基、亞甲二氧基、硝基、 C_{1-6}

六、申請專利範圍

醯基、苯基或被選擇性取代之嘓二唑基，其中該可選擇的取代藉C₁₋₄烷基或C₁₋₃全氟烷基實行，或
(iii) 可選擇性地被取代之吡啶基、吡嗪基、噻唑基、咪唑基、吡唑基、吡咯基、呋喃基、噻吩基或吡啶基，其中該可選擇的取代藉C₁₋₄烷基實行；

R²代表苯基，其可選擇性地被1或2個獨立選自鹵素、C₁₋₃全氟烷基、C₁₋₄烷基及C₁₋₄烷氧基之基取代；

R³代表氫、鹵素、C₁₋₄烷基或C₁₋₄烷氧基；
或其生理上允許之鹽。

13. 根據申請專利範圍第1項之化合物，其係選自下列者所組成之族群：

4'-三氟甲基-聯苯基-2-羧酸[4-[4-(3-氟基-苄基)-六氫吡啶-1-基]-苯基]-醯胺；

4'-異丙基-5-甲基-聯苯基-2-羧酸[4-[4-(3-氟基-苄基)-六氫吡啶-1-基]-苯基]-醯胺；

4'-異丙基-6-甲氧基-聯苯基-2-羧酸[4-[4-(3-氟基-苄基)-六氫吡啶-1-基]-苯基]-醯胺；

4'-異丙基-6-甲基-聯苯基-2-羧酸[4-[4-(3-氟基-苄基)-六氫吡啶-1-基]-苯基]-醯胺；

6-甲基-4'-三氟甲基-聯苯基-2-羧酸[4-[4-(3-氟基-苄基)-六氫吡啶-1-基]-苯基]-醯胺；

4'-異丙基-5-甲基-聯苯基-2-羧酸[4-{3-(3-甲基-[1,2,4]嘓二唑-5-基)-苄基}-六氫吡啶-1-基]-苯基]-醯胺；

5-氟-4'-異丙基-聯苯基-2-羧酸[4-[4-(3-氟基-苄基)-六

六、申請專利範圍

氫吡啶-1-基]-苯基]-醯胺；

6-甲氧基-4'-三氟甲基-聯苯基-2-羧酸[4-[4-(3-氰基-苄基)-六氫吡啶-1-基]-苯基]-醯胺；

5-甲基-4'-三氟甲基-聯苯基-2-羧酸[4-[4-(3-氰基-苄基)-六氫吡啶-1-基]-苯基]-醯胺；

5-氯-4'-三氟甲基-聯苯基-2-羧酸[4-[4-(3-氰基-苄基)-六氫吡啶-1-基]-苯基]-醯胺；

聯苯基-2-羧酸[4-[4-(3-氰基-苄基)-六氫吡啶-1-基]-苯基]-醯胺；

5-甲氧基-聯苯基-2-羧酸[4-[4-(3-氰基-苄基)-六氫吡啶-1-基]-苯基]-醯胺；

4-氯-4'-三氟甲基-聯苯基-2-羧酸[4-[4-(3-氰基-苄基)-六氫吡啶-1-基]-苯基]-醯胺；

N-[4-[4-(3-氰基-苄基)-六氫吡啶-1-基]-苯基]-2-苯氧基-苄醯胺；

N-[4-[4-(3-氰基-苄基)-六氫吡啶-1-基]-苯基]-2-(5-苯基-呋唑-2-基)苄醯胺；

4'-異丙基-聯苯基-2-羧酸[4-[4-(3-氰基-苄基)-六氫吡啶-1-基]-苯基]-醯胺；

5-甲氧基-4'-三氟甲基-聯苯基-2-羧酸[4-[4-(3-氰基-苄基)-六氫吡啶-1-基]-苯基]-醯胺；

4-甲基-4'-三氟甲基-聯苯基-2-羧酸[4-[4-(3-氰基-苄基)-六氫吡啶-1-基]-苯基]-醯胺；

4-甲氧基-4'-三氟甲基-聯苯基-2-羧酸[4-[4-(3-氰基-苄基)-六氫吡啶-1-基]-苯基]-醯胺；

六、申請專利範圍

基)-六氫吡啶-1-基]-苯基]-醯胺；

4'-乙基-聯苯基-2-羧酸[4-[4-(3-氟基-苄基)-六氫吡啶-1-基]-苯基]-醯胺；

4'-甲氧基-聯苯基-2-羧酸[4-[4-(3-氟基-苄基)-六氫吡啶-1-基]-苯基]-醯胺；

3'-三氟甲基-聯苯基-2-羧酸[4-[4-(3-氟基-苄基)-六氫吡啶-1-基]-苯基]-醯胺；

4'-氟-聯苯基-2-羧酸[4-[4-(3-氟基-苄基)-六氫吡啶-1-基]-苯基]-醯胺；

3',4'-二甲基-聯苯基-2-羧酸[4-[4-(3-氟基-苄基)-六氫吡啶-1-基]-苯基]-醯胺；

2',4'-二甲基-聯苯基-2-羧酸[4-[4-(3-氟基-苄基)-六氫吡啶-1-基]-苯基]-醯胺；

3',4'-二甲氧基-聯苯基-2-羧酸[4-[4-(3-氟基-苄基)-六氫吡啶-1-基]-苯基]-醯胺；

N-[4-[4-(3-氟基-苄基)-六氫吡啶-1-基]-苯基]-2-(4-三氟甲基-苄氧基)苄醯胺；

N-[4-[4-(3-氟基-苄基)-六氫吡啶-1-基]-苯基]-3-甲氧基-2-(4-三氟甲基-苄氧基)苄醯胺；

N-[4-[4-(3-氟基-苄基)-六氫吡啶-1-基]-苯基]-2-(4-氟-苄氧基)-3-甲氧基-苄醯胺；

N-[4-[4-(3-氟基-苄基)-六氫吡啶-1-基]-苯基]-3-甲氧基-2-苄乙氧基-苄醯胺；

N-[4-[4-(3-氟基-苄基)-六氫吡啶-1-基]-苯基]-2-(2-環

六、申請專利範圍

己基-乙氧基)-3-甲氧基-苄醯胺；

N-[4-[4-(3-氟基-苄基)-六氫吡啶-1-基]-苯基]-2-(2-環己基-乙氧基)-苄醯胺；

N-[4-[4-(3-氟基-苄基)-六氫吡啶-1-基]-苯基]-3-甲氧基-2-(3-苯基-丙氧基)-苄醯胺；

N-[4-[4-(3-氟基-苄基)-六氫吡啶-1-基]-苯基]-2-(4-氟-苄氧基)苄醯胺；

4'-三氟甲基-聯苯基-2-羧酸[3-[4-(3-氟基-苄基)-六氫吡啶-1-基]-苯基]醯胺；

4'-三氟甲基-聯苯基-2-羧酸[4-(4-胺甲醯甲基-六氫吡啶-1-基)-苯基]醯胺；

4'-異丙基-6-甲氧基-聯苯基-2-羧酸[4-(4-胺甲醯甲基-六氫吡啶-1-基)-苯基]醯胺；

4'-異丙基-6-甲基-聯苯基-2-羧酸[4-(4-胺甲醯甲基-六氫吡啶-1-基)-苯基]醯胺；

6-甲基-4'-三氟甲基-聯苯基-2-羧酸[4-(4-胺甲醯甲基-六氫吡啶-1-基)-苯基]醯胺；

4'-三氟甲基-聯苯基-2-羧酸[4-(4-氟甲基-六氫吡啶-1-基)-苯基]醯胺；

4'-三氟甲基-聯苯基-2-羧酸[4-(4-乙氧羰甲基-六氫吡啶-1-基)-苯基]醯胺；

4'-三氟甲基-聯苯基-2-羧酸[4-(4-(2-乙氧-乙基)-六氫吡啶-1-基)-苯基]醯胺；

4'-三氟甲基-聯苯基-2-羧酸[4-(4-(3-羥基-丙基)-六氫吡

六、申請專利範圍

吡啶-1-基]-苯基]鹽胺；

4'-三氟甲基-聯苯基-2-羧酸[4-(4-(4,4,4-三氟丁基)-六
氫吡啶-1-基]-苯基]鹽胺；

4'-三氟甲基-聯苯基-2-羧酸[4-(4-(3-甲基-丁-2-烯基)-
六氫吡啶-1-基]-苯基]鹽胺；

4'-三氟甲基-聯苯基-2-羧酸[4-(4-(3-氰基-4-氟-苄基)-
六氫吡啶-1-基]-苯基]鹽胺；

4'-三氟甲基-聯苯基-2-羧酸[4-(4-(3,4-亞甲二氧基-苄
基)-六氫吡啶-1-基)-苯基]鹽胺；

4'-三氟甲基-聯苯基-2-羧酸[4-(4-(3-硝基-苄基)-六氫吡
啶-1-基)-苯基]鹽胺；

4'-三氟甲基-聯苯基-2-羧酸{4-[4-(3-胺甲鹽基-苄基)-
六氫吡啶-1-基]-苯基}鹽胺；

4'-三氟甲基-聯苯基-2-羧酸[4-[4-(3-甲氧基-苄基)-六氫
吡啶-1-基]-苯基]鹽胺；

4'-三氟甲基-聯苯基-2-羧酸[4-[4-(4-氟-苄基)-六氫吡
啶-1-基]-苯基]鹽胺；

4'-三氟甲基-聯苯基-2-羧酸[4-[4-(3-氟-苄基)-六氫吡
啶-1-基]-苯基]鹽胺；

4'-三氟甲基-聯苯基-2-羧酸[4-(4-苄基)-六氫吡啶-1-
基]-苯基]鹽胺；

4'-三氟甲基-聯苯基-2-羧酸[4-[4-(3-羧甲氧基-苄基)-六
氫吡啶-1-基]-苯基]鹽胺；

4'-三氟甲基-聯苯基-2-羧酸[4-(4-吡啶-4-基甲基-六氫

六、申請專利範圍

吡咩-1-基]-苯基]醯胺；

4'-三氟甲基-聯苯基-2-羧酸[4-(4-吡啶-2-基甲基-六氫

吡咩-1-基]-苯基]醯胺；

4'-三氟甲基-聯苯基-2-羧酸[4-(4-吡咩-2-基甲基-六氫

吡咩-1-基)-苯基]醯胺；

4'-三氟甲基-聯苯基-2-羧酸[4-(4-噻唑-2-基甲基-六氫

吡咩-1-基)-苯基]醯胺；

4'-三氟甲基-聯苯基-2-羧酸[4-[4-(1-甲基-1H-咪唑-2-基

甲基)-六氫吡咩-1-基)-苯基]醯胺；

4'-異丙基-6-甲基-聯苯基-2-羧酸(4-(4-(3-(3-甲基-[1.2.4]

噁二唑-5-基)-苄基)-六氫吡咩-1-基)-苯基]醯胺；

4'-三氟甲基-聯苯基-2-羧酸[4-(4-(1H-吡咯-2-基甲基)-

六氫吡咩-1-基)-苯基]醯胺；

4'-異丙基-5-甲基-聯苯基-2-羧酸[4-(4-(1H-吡咯-2-基甲

基)-六氫吡咩-1-基)-苯基]醯胺；

5-甲基-4'-三氟甲基-聯苯基-2-羧酸[4-(4-(1H-吡咯-2-基

甲基)-六氫吡咩-1-基)-苯基]醯胺；

4'-三氟甲基-聯苯基-2-羧酸[4-(4-丙基-六氫吡咩-1-基)-

苯基]醯胺；

4'-三氟甲基-聯苯基-2-羧酸[4-(4-(3-乙醯基-苄基)-六氫

吡咩-1-基)-苯基]醯胺；

4'-三氟甲基-聯苯基-2-羧酸[4-(4-呋喃基-2-基甲基-六

氫吡咩-1-基)-苯基]醯胺；

4'-異丙基-6-甲氧基-聯苯基-2-羧酸[4-(4-(1H-吡咯-2-基

六、申請專利範圍

- 甲基)-六氫吡啶-1-基)-苯基]鹽胺；
- 4'-三氟甲基-聯苯基-2-羧酸[4-(4-(1-甲基-1H-吡咯-2-基甲基)-六氫吡啶-1-基)-苯基]鹽胺；
- 4'-三氟甲基-聯苯基-2-羧酸[4-(4-噻吩基-2-基甲基-六氫吡啶-1-基)-苯基]鹽胺；
- 4'-三氟甲基-聯苯基-2-羧酸{4-(4-(1H-吡唑-3-基甲基)-六氫吡啶-1-基)-苯基}鹽胺；
- 4'-三氟甲基-聯苯基-2-羧酸[4-(4-噻吩-3-基甲基-六氫吡啶-1-基)-苯基]鹽胺；
- 4'-三氟甲基-聯苯基-2-羧酸{4-[4-(5-氟-1H-吡唑-3-基甲基)-六氫吡啶-1-基]-苯基}鹽胺；
- 4'-異丙基-6-甲氧基-聯苯基-2-羧酸(4-(4-(3-(3-甲基-[1,2,4]呋二唑-5-基)-苄基)-六氫吡啶-1-基)-苯基)鹽胺；
- 4'-三氟甲基-聯苯基-2-羧酸(4-{4-[3-(5-三氟甲基-[1,2,4]呋二唑-5-基)-苄基)-六氫吡啶-1-基)-苯基}鹽胺；
- (4-{4-[(4'-三氟甲基-聯苯基-2-羧基)-胺基]-苯基}-六氫吡啶-1-基)乙酸；
- 4'-三氟甲基-聯苯基-2-羧酸[4-(4-{[(聯苯-3-基甲基)胺甲鹽基]甲基}-六氫吡啶-1-基)-苯基]鹽胺；
- 3-(4-{4-[(4'-三氟甲基-聯苯基-2-羧基)-胺基]苯基}-六氫吡啶-1-基甲基)苄酸；
- 4'-三氟甲基-聯苯基-2-羧酸(4-{4-[3-(2,2,2-三氟乙基胺甲鹽基)苄基]-六氫吡啶-1-基}-苯基)鹽胺；

六、申請專利範圍

4'-三氟甲基-聯苯基-2-羧酸[4-[4-(3-氟基-苄基)-六氫吡啶-1-基]-苯基]醯胺；

4'-三氟甲基-聯苯基-2-羧酸[4-(4-乙基-六氫吡啶-1-基)-苯基]醯胺；

4'-三氟甲基-聯苯基-2-羧酸[4-[4-(3-氟基-苄基)-六氫吡啶-1-基]-苯基]醯胺；

4'-三氟甲基-聯苯基-2-羧酸[4-(4-甲基-六氫吡啶-1-基)-苯基]醯胺；

4'-三氟甲基-聯苯基-2-羧酸[4-[1-(3-氟基-苄基)-六氫吡啶-4-基]-苯基]醯胺；

N-{4-[4-(3-氟基-苄基)-六氫吡啶-1-基]-苯基}-2-吡咯-1-基-苄基醯胺；

N-{4-[4-(3-氟基-苄基)-六氫吡啶-1-基]-苯基}-2-吡啶-2-基-苄基醯胺；

或其生理上允許之鹽。

14. 根據申請專利範圍第1項之化合物，其係選自下列者所組成之族群：

4'-三氟甲基-聯苯基-2-羧酸[4-[4-(3-氟基-苄基)-六氫吡啶-1-基]-苯基]醯胺；

4'-異丙基-5-甲基-聯苯基-2-羧酸[4-[4-(3-氟基-苄基)-六氫吡啶-1-基]-苯基]醯胺；

4'-異丙基-6-甲氧基-聯苯基-2-羧酸[4-[4-(3-氟基-苄基)-六氫吡啶-1-基]-苯基]醯胺；

4'-異丙基-6-甲基-聯苯基-2-羧酸[4-[4-(3-氟基-苄基)-

六、申請專利範圍

六氫吡啶-1-基]-苯基]鹽胺；

6-甲基-4'-三氟甲基-聯苯基-2-羧酸[4-[4-(3-氟基-苄基)-六氫吡啶-1-基]-苯基]鹽胺；

4'-異丙基-5-甲基-聯苯基-2-羧酸(4-{3-(3-甲基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-苄基]-六氫吡啶-1-基}-苯基)鹽胺；

4'-三氟甲基-聯苯基-2-羧酸[4-(4-胺甲鹽基甲基-六氫吡啶-1-基)-苯基]鹽胺；

4'-異丙基-6-甲氧基-聯苯基-2-羧酸[4-(4-胺甲鹽基甲基-六氫吡啶-1-基)-苯基]鹽胺；

4'-異丙基-6-甲基-聯苯基-2-羧酸[4-(4-胺甲鹽基甲基-六氫吡啶-1-基)-苯基]鹽胺；

4'-異丙基-6-甲基-聯苯基-2-羧酸(4-(4-(3-(3-甲基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-苄基)六氫吡啶-1-基)-苯基)鹽胺；

4'-三氟甲基-聯苯基-2-羧酸[4-(4-(1H-吡咯-2-基甲基)-六氫吡啶-1-基)-苯基]鹽胺；

4'-異丙基-5-甲基-聯苯基-2-羧酸[4-(4-(1H-吡咯-2-基甲基)六氫吡啶-1-基)-苯基]鹽胺；

5-甲基-4'-三氟甲基-聯苯基-2-羧酸[4-(4-(1H-吡咯-2-基甲基)-六氫吡啶-1-基)-苯基]鹽胺；

或其生理上允許之鹽。

15. 根據申請專利範圍第1項之化合物，其用於治療包括人類之哺乳動物因 apoB-100 循環濃度提高所引起之病症。

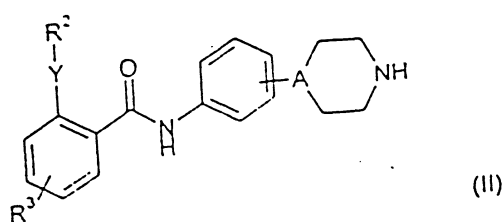
16. 一種用於治療包括人類之哺乳動物因 apoB-100 循環濃

六、申請專利範圍

度提高所引起之病症之醫藥組合物，其包含申請專利範圍第1項之化合物或其醫藥上允許之鹽，以及一種或以上醫藥上允許之載劑。

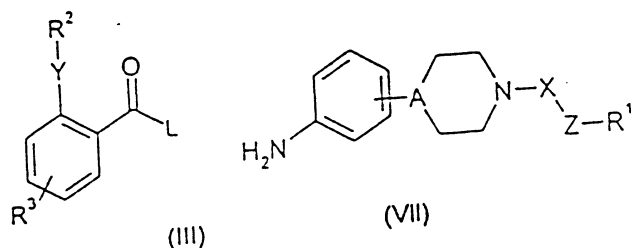
17. 一種製備式(I)化合物之方法，其包含：

(A) 令式(II)化合物：



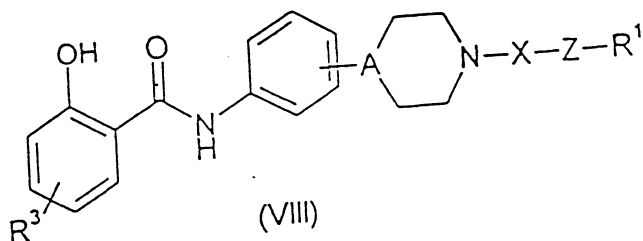
[其中L代表適當的鹵化物脫離基，或在X為酮基時，L可另外代表羰基]與式R¹-Z-X-L之化合物反應；或者

(B) 令式(III)化合物與式(VII)化合物：



[其中L如前文界定]反應；或者

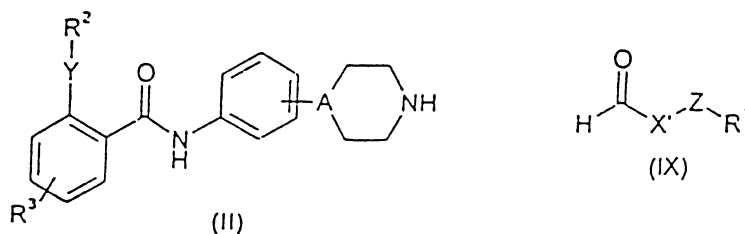
(C) 當Y為-O-C₁-₄伸烷基-時，藉式(VIII)化合物：



六、申請專利範圍

與式 R^2-C_{1-4} 伸烷基-L 之化合物 (其中 L 如前文界定) 反應；或

(D) 當 X 之至少一部份代表與六氫吡啶或六氫吡啶基鍵結之伸烷基時，令式 (II) 化合物與式 (IX) 化合物：



[其中 X' 代表 X 減去終端之亞甲基] 反應；或者

(E) 將式 (I) 化合物於標準反應條件下反應，以生成不同的式 (I) 化合物。