

申請日期	88 年 9 月 10 日
案 號	88115687
類 別	C01D ²¹ / ₄₂ , C09 ⁹ / ₀₄ , C09 ⁹ / ₁₂ , C21 ¹ / ₁₆ , A61K ³¹ / ₄₇

A4
C4

(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	4-羧胺基-2-經取代-1, 2, 3, 4-四氫喹啉類化合物
	英 文	4-carboxyamino-2-substituted-1,2,3,4-tetrahydroquinolines
二、發明 創作人	姓 名	(1) 邁克·丹尼諾 DeNinno, Michael P. (2) 喬治·麥格納斯-亞伊提 Magnus-Aryitey, George Tetteh (3) 羅奇·路格理 Ruggeri, Roger B.
	國 籍	(1) 美國 (2) 美國 (3) 美國
	住、居所	(1) 美國康乃狄格州蓋茲費瑞赫明提吉路九號 9 Hermitage Drive, Gales Ferry, CT 06335, U.S.A. (2) 美國康乃狄格州里雅德教堂路十八號 18 Meetinghouse Lane, Ledyard, CT 06339, U.S.A. (3) 美國康乃狄格州瓦特福特雙湖道五十三號 53 Twin Lakes Drive, Waterford, CT 06385, U.S.A.
	代 表 人 姓 名	(1) 艾倫·史匹戈爾 Spiegel, Allen J.
三、申請人	姓 名 (名稱)	(1) 輝瑞製品股份有限公司 Pfizer Products Inc.
	國 籍	(1) 美國
	住、居所 (事務所)	(1) 美國康乃狄克州格洛頓艾斯頓波因特路 Eastern Point Road, Groton, CT 06340, U.S.A.

申請日期	88 年 9 月 10 日
案 號	88115687
類 別	

A4
C4

(以上各欄由本局填註)

發 明 專 利 說 明 書 新 型		
一、發明 名稱	中 文	
	英 文	
二、發明人 創作	姓 名	(4) 隆納德·索·威斯特 Wester, Ronald Thure
	國 籍	(4) 美國
	住、居所	(4) 美國康乃狄格州里雅德希貝瑞大道四十八號 48 Seabury Avenue, Ledyard, CT 06339, U.S.A.
三、申請人	姓 名 (名稱)	
	國 籍	
	住、居所 (事務所)	
	代 表 人 姓 名	

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

裝
訂
線

(由本局填寫)

承辦人代碼：
大類：
I P C 分類：

A6
B6

本案已向：

國（地區） 申請專利，申請日期： 案號： ，☐有 ☐無主張優先權

美國 1998 年 9 月 17 日 60/100,860 ☒有主張優先權

有關微生物已寄存於： ，寄存日期： ，寄存號碼：

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄）

裝

訂

線

五、發明說明（ 1 ）

發明之背景

本發明係關於膽固醇酯轉移蛋白質（CETP）抑制劑，含此抑制劑之製藥學組成物及使用此抑制劑以增加某些血漿脂肪值，包括高密度脂蛋白（HDL）－膽固醇及降低某些其它血漿脂肪值，諸如低密度脂蛋白（LDL）－膽固醇及三酸甘油酯，因而可治療某些哺乳類，（亦即血漿中具有CETP者）包括人類之低濃度之高密度脂蛋白膽固醇及／或高濃度之低密度脂蛋白膽固醇及三酸甘油酯所影響之疾病，諸如動脈粥瘤硬化及心臟血管疾病之用途。

動脈粥瘤硬化及其相關之冠狀動脈疾病（CAD）為工業化世界中之主要死因，雖企欲改善第二危險因子（抽煙，肥胖，缺乏運動）及使用欲食改善及藥物醫療來治療血脂不良，然冠狀動脈疾病（CHD）仍為美國最常見之死因，其中心臟血管疾病佔所有死亡人數之44%，這其中有53%與動脈粥瘤硬化性冠狀動脈心臟病有關。

使此病況發展之危險因子已顯示強烈地與某些血漿脂肪值有關，雖然LDL-C增加為血脂不良中最公認之形式，但並非意味僅有其為導致冠狀動脈心臟病之顯著相關脂肪因子，低HDL-C亦為導致冠狀動脈心臟病之已知危險因子（Gordon, D. J., et al., : “ High-density Lipoprotein Cholesterol and Cardiovascular Disease ” , Circulation, (1989), 79: 8-15）。

高濃度之低密度脂蛋白（LDL）－膽固醇及三酸甘

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

五、發明說明 (2)

油脂值與發展成心臟血管疾病之危險性成正面相關，而高濃度之高密度脂蛋白 (H D L) - 膽固醇則成負面相關，故，血脂不良並非冠狀動脈心臟病之單一危險輪廓，而可能包含一或更多之脂肪脫序。

在控制這些疾病之血漿值之諸多因素中，膽固醇酯轉移蛋白質 (C E T P) 之活性可影響所有之三者，此種在許多動物，包括人類體內發現之 70,000 道耳吞血漿糖蛋白之角色係轉移脂蛋白微粒，包括高密度脂蛋白 (H D L)，低密度脂蛋白 (L D L)，極低密度脂蛋白 (V L D L)，及乳糜微滴之間之膽固醇酯及三酸甘油酯，C E T P 活性之淨結果為降低 H D L 膽固醇及增加 L D L 膽固醇。此對脂蛋白輪廓之效應為前致動脈粥瘤性，尤其對彼些脂肪輪廓構成冠狀動脈心臟病危險因子之病患而言。

現今存在之 H D L 增加療法並非全然令人滿意，菸鹼酸可顯著地增加 H D L，但具有嚴重之耐受性問題，因而降低順從性，法伯瑞特 (Fibrates) 及 H M G C o A 還原酶抑制劑則僅適度增加 H D L - C (約 10 ~ 12 %) 結果，仍有顯著未滿足之醫藥需求，亦即需求一種可顯著增加 H D L 值之充分耐受性製劑，因而使動脈粥瘤硬化之進展逆轉或減緩。

故，雖然有各種不同之抗動脈粥瘤硬化療法，仍持續需要及持續研究此技藝範圍之其它療法。

歐州專利 0 8 1 8 4 4 8 (9 7 0 6 2 4) 揭示某些

五、發明說明 (3)

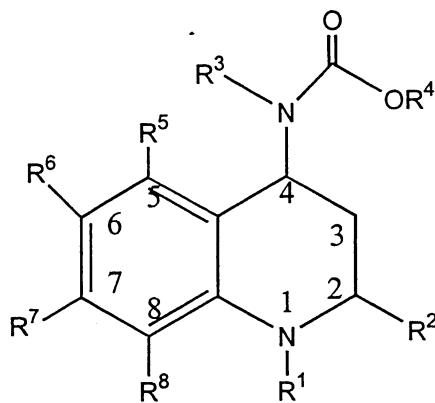
作為膽固醇轉移蛋白質抑制劑之 5 , 6 , 7 , 8 經取代四氫喹啉類及類似物之製備。

美國專利 5 , 231 , 102 號揭示在 2 - 位置具有酸性基團 (或可於活體內轉換成酸性基團之基團) 之 4 - 經取代之 1 , 2 , 3 , 4 - 四氫喹啉類 , 彼等為 N - 甲基 - D - 門冬胺酸鹽 (NMDA) 接受體之特殊拮抗劑 , 故有用以治療及 / 或預防神經變性病。

美國專利 5 , 288 , 725 號揭示吡咯並喹啉血管舒緩激肽拮抗劑。

發明之略要說明

本發明係關於式 I 化合物



式 I

其前藥 , 及上述化合物及上述前藥之製藥學上可接受性鹽類 ;

其中 R^1 為氫 , Y , W - X 或 W - Y ;

其中 W 為羰基 , 硫羰基 , 亞磺醯或磺醯 ;

X 為 - O - Y , - S - Y , - N (H) - Y 或

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明（4）

— N — (Y)₂ ;

其中每一存在之 Y 乃各自為 Z 或完全飽和，部分不飽和或完全不飽和之一至十節直或分支碳鏈，其中之碳（非連接之碳）可任被一或兩個各自由氧，硫及氮中所擇定之雜原子所替代且上述碳乃被鹵基所任意單一，雙一或三取代，上述碳乃任被羥基所單取代，上述碳乃任被合氧基所單取代，上述硫乃任被合氧基所單或雙取代，上述氮乃任被合氧基所單或雙取代，且上述碳鏈乃一任被 Z 所單取代；

其中 Z 為任具有一至四個各自由氧，硫及氮中所擇定之雜原子之部分飽和，完全飽和或完全不飽和三至八節環，或為含有兩個稠合之部分飽和，完全飽和或完全不飽和三至六節環之二環且此二環乃各自任具有一至四個各自由氮，硫及氧中所擇定之雜原子；

其中上述 Z 取代基乃任被鹵基，(C₂ — C₆) 烯基，(C₁ — C₆) 烷基，羥基，(C₁ — C₆) 烷氧基，(C₁ — C₄) 烷硫基，胺基，硝基，氰基，合氧基，羧基；(C₁ — C₆) 烷氧羰基，單 — N — 或二 — N，N — (C₁ — C₆) 烷胺基所各自單，雙或三取代，其中上述 (C₁ — C₆) 烷基取代基乃任被鹵基，羥基，(C₁ — C₆) 烷氧基，(C₁ — C₄) 烷硫基，胺基，硝基，氰基，合氧基，羧基，(C₁ — C₆) 烷氧羰基，單 — N — 或二 — N，N — (C₁ — C₆) 烷胺基所各自單，雙或三取代，上述 (C₁ — C₆) 烷基亦可任被一至九個氟所取代；

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

五、發明說明 (5)

R^2 為部分飽和，完全飽和或完全不飽和之一至六節直或分支碳鏈，其中之碳（非連接之碳）可任被一或二個各自自由氧，硫及氮中所擇定之雜原子所替代且其中上述碳原子乃任被鹵基所各自單，雙或三取代，上述碳乃任被合氧基所單取代，上述碳乃任被羥基所單取代，上述硫乃任被合氧基所單或雙取代；上述氮乃任被合氧基所單或雙取代；或者上述 R^2 為部分飽和，完全飽和或完全不飽和之三至七節任具有一至二個各自自由氧，硫及氮中所擇定之雜原子之環，其中上述 R^2 環乃任經由（ $C_1 - C_4$ ）烷基接合；

其中上述 R^2 環乃任被鹵基，（ $C_2 - C_6$ ）烯基，（ $C_1 - C_6$ ）烷基，羥基，（ $C_1 - C_6$ ）烷氧基，（ $C_1 - C_1$ ）烷硫基，胺基，硝基，氰基，合氧基，羧基，（ $C_1 - C_6$ ）烷氧羰基，單 - N - 或二 - N，N - （ $C_1 - C_6$ ）烷胺基所各自單，雙或三取代，其中上述（ $C_1 - C_6$ ）取代基乃任被鹵基，羥基，（ $C_1 - C_6$ ）烷氧基，（ $C_1 - C_4$ ）烷硫基，合氧基或（ $C_1 - C_6$ ）烷氧羰基所各自單，雙或三取代；

惟 R^2 不為甲基；

R^3 為氫或 Q；

其中 Q 為完全飽和，部分不飽和或完全不飽和之一至六節直或分支碳鏈，其中不為連接碳之碳可任被一個由氧，硫及氮中所擇定之雜原子所替代，且上述碳乃任被鹵基所各自單，雙或三取代，上述碳乃任被羥基所單取代，上述碳乃被合氧基所單取代，上述硫乃任被合氧基所單或雙

五、發明說明(6)

取代，上述氮乃任被合氧基所單或雙取代，且上述碳鏈乃任被 V 所單取代；

其中 V 為任具有一至四個各自自由氧，硫及氮中所擇定之雜原子之部分飽和，完全飽和或完全不飽和三至八節環，或為含有兩個稠合之部分飽和，完全飽和或完全不飽和三至六節環之二環，且此二環乃各自任具有一至四個各自自由氮，硫及氧中所擇定之雜原子；

其中上述 V 取代基乃被鹵基，(C₁ - C₆) 烷基，(C₂ - C₆) 烯基，羥基，(C₁ - C₆) 烷氧基，(C₁ - C₄) 烷硫基，胺基，硝基，氰基，合氧基，胺基甲鹽，單 - N - 或二 - N，N - (C₁ - C₆) 烷基胺基甲鹽，羥基，(C₁ - C₆) 烷氧羰基，單 - N - 或二 - N，N - (C₁ - C₆) 烷胺基所各自單，雙，三或四取代，其中上述 (C₁ - C₆) 烷基或 (C₂ - C₆) 烯基取代基乃任被羥基，(C₁ - C₆) 烷氧基，(C₁ - C₄) 烷硫基，胺基，硝基，氰基，合氧基，羰基，(C₁ - C₆) 烷氧羰基，單 - N - 或二 - N，N - (C₁ - C₆) 烷胺基所各自單，雙或三取代，上述 (C₁ - C₆) 烷基或 (C₂ - C₆) 烯基取代基亦任被一至九個氟所取代；

R⁴ 為 Q¹，V¹；

其中 Q¹ 為完全飽和，部分不飽和或完全不飽和之一至六節直或分支碳鏈，其中之碳（不為連接之碳）可任被一個由氧，硫及氮中所擇定之雜原子所替代且上述碳乃任被鹵基所各自單，雙或三取代，上述碳乃任被羥基所單取代

五、發明說明（ 7 ）

，上述碳乃任被合氧基所單取代，上述硫乃任被合氧基所單或雙取代，上述氮乃任被合氧基所單或雙取代，且上述碳鏈乃任被 V^1 所單取代；

其中 V^1 為任具有一至二個各自由氧，硫及氮中所擇定之雜原子之部分飽和，完全飽和或完全不飽和三至六節環。

其中上述 V^1 取代基乃任被鹵基， $(C_1 - C_6)$ 烷基， $(C_1 - C_6)$ 烷氧基，胺基，硝基，氰基， $(C_1 - C_6)$ 烷氧羰基，單 - N - 或二 - N，N - $(C_1 - C_6)$ 烷胺基所各自單，雙，三或四取代，其中上述 $(C_1 - C_6)$ 烷基取代基乃任被合氧基所單取代，上述 $(C_1 - C_6)$ 烷基取代基亦任被一至九個氟所取代；

其中不是 R^3 必需含有 V 就是 R^4 必需含有 V^1 ；

R^5 ， R^6 ， R^7 ，及 R^8 各為氫，一個鍵，硝基或鹵基，其中上述之鍵乃被 T 或部分飽和，完全飽和或完全不飽和之 $(C_1 - C_{12})$ 直或分支碳鏈所取代，其中之碳可任被一至二個各自由氧，硫及氮中所擇定之雜原子所替代，其中上述碳原子乃任被鹵基所各自單，雙或三取代，上述碳乃任被羥基所單取代，上述碳乃任被合氧基所單取代，上述硫乃任被合氧基所單或雙取代，上述氮乃任被合氧基所單或雙取代，且上述碳乃任被 T 所單取代；

其中 T 為任具有一至四個各自由氧，硫及氮中所擇定之雜原子之部分飽和，完全飽和或完全不飽和三至八節環，或為含有兩個稠合之部分飽和，完全飽和或完全不飽和

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

五、發明說明 (8)

三至六節環之二環，且此二環乃各自任具有一至四個各自由氮，硫及氧中所擇定之雜原子；

其中上述 T 取代基乃任被鹵基，(C₁ - C₆) 烷基，(C₂ - C₆) 烯基，羥基，(C₁ - C₆) 烷氧基，(C₁ - C₄) 烷硫基，胺基，硝基，氰基，合氧基，羧基，(C₁ - C₆) 烷氧羰基，單 - N - 或二 - N，N - (C₁ - C₆) 烷胺基所各自單，雙或三取代，其中上述 (C₁ - C₆) 烷基取代基乃任被羥基，(C₁ - C₆) 烷氧基，(C₁ - C₄) 烷硫基，胺基，硝基，氰基，合氧基，羧基，(C₁ - C₆) 烷氧羰基，單 - N，或二 - N，N - (C₁ - C₆) 烷胺基所各自單，雙或三取代，上述 (C₁ - C₆) 烷基取代基亦任具有一至九個氟所取代，且；

其中 R⁵ 及 R⁶，或 R⁶ 及 R⁷，及 / 或 R⁷ 及 R⁸ 亦可結合一起且可形成至少一個任具有一至三個各自由氮，硫及氧中所擇定之雜原子之部分飽和或完全不飽和四至八節環；

其中上述由 R⁵ 及 R⁶，或 R⁶ 及 R⁷，及 / 或 R⁷ 及 R⁸ 所形成之一個或一個以上之環乃任被鹵基，(C₁ - C₆) 烷基，(C₁ - C₄) 烷磺酸，(C₂ - C₆) 烯基，羥基，(C₁ - C₆) 烷氧基，(C₁ - C₄) 烷硫基，胺基，硝基，氰基，合氧基，羧基，(C₁ - C₆) 烷氧羰基，單 - N - 或二 - N，N - (C₁ - C₆) 烷胺基所各自單，雙或三取代，其中上述 (C₁ - C₆) 烷基取代基乃任被羥基，(C₁ - C₆) 烷氧基，(C₁ - C₄) 烷硫基，胺基，

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (9)

硝基，氰基，合氧基，羧基，(C₁ - C₆) 烷氧羰基，單 - N - 或二 - N，N - (C₁ - C₆) 烷胺基所各自單，雙或三取代，上述 (C₁ - C₆) 烷基取代亦任具有一至九個氟；惟當 R² 為羧基或 (C₁ - C₄) 烷羧基時，則 R¹ 不為氫。

理想之化合物群，指定為 A 群，包含彼些具有上示式 I 且其中

R² 為 β；

C⁴ 氮為 β；

R¹ 為 W - X；

W 為羰基，硫羰基或 - S O₂ -；

X 為 - O - Y，S - Y -，N (H) - Y - 或 - N - (Y)₂ -；

每一個存在之 Y 乃各自為 (C₁ - C₄) 烷基上述 (C₁ - C₄) 烷基乃任具有羥基或具有一至九個氟，或者上述 (C₁ - C₄) 烷基乃任被 Z 所單取代；

其中 Z 為任具有一至二個各自由氧，硫及氮中所擇定之雜原子之部分飽和，完全飽和或完全不飽和之三至六節環；

其中上述 Z 取代基乃任被鹵基，(C₁ - C₄) 烷基，(C₁ - C₄) 烷氧基，(C₁ - C₄) 烷硫基，硝基，氰基，合氧基，或 (C₁ - C₆) 烷氧羰基所各自單，雙或三取代，上述 (C₁ - C₄) 烷基乃任被一至九個氟所取代；

R² 為部分飽和，完全飽和或完全不飽和之一至四節直

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (10)

或分支碳鏈，其中之碳（不為連接之碳）可任被一個各自由氧，硫及氮中所擇定之雜原子所替代，其中上述碳原子乃任被鹵基所各自單，雙或三取代，上述碳乃任被合氧基所單取代，上述碳乃被羥基所單取代，上述硫乃任被合氧基所單或雙取代，上述氮乃任被合氧基所單或雙取代；或者上述 R^2 為任具有一個各自由氧，硫及氮中所擇定之雜原子之部分飽和，完全飽和或完全不飽和之三至五節環；

其中上述 R^2 環乃任被鹵基，羥基， $(C_1 - C_6)$ 烷氧基或 $(C_1 - C_6)$ 烷氧羰基所各自單，雙或三取代；

R^3 為 $Q - V$ ，其中 Q 為 $(C_1 - C_4)$ 烷基且 V 為任具有一至三個各自由氧，硫及氮中所擇定之雜原子之五或六節部分飽和，完全飽和或完全不飽和環；

其中上述 V 環乃任被鹵基， $(C_1 - C_6)$ 烷基，羥基， $(C_1 - C_6)$ 烷氧基，硝基，氰基或合氧基所各自單，雙，三或四取代，其中上述 $(C_1 - C_6)$ 烷基取代基乃任具有一至九個氟；

R^4 為 $(C_1 - C_4)$ 烷基；

R^6 及 R^7 各自為 H ，鹵基， T 或 $(C_1 - C_6)$ 烷基，上述 $(C_1 - C_6)$ 烷基乃任具有一至九個氟或者上述 $(C_1 - C_6)$ 烷基乃任被 T 所單取代；

其中 T 為任具有一至二個各自由氧，硫及氮中所擇定之雜原子之部分飽和，完全飽和或完全不飽和五至六節環；

其中上述 T 取代基乃任被鹵基， $(C_1 - C_6)$ 烷基，

五、發明說明 (11)

經基，(C₁ - C₆) 烷氧基，(C₁ - C₄) 烷硫基，胺基，合氧基，羧基，(C₁ - C₆) 烷氧羰基，單 - N - 或二 - N，N - (C₁ - C₆) 烷胺基所各自單，雙或三取代，其中上述 (C₁ - C₆) 烷基取代基乃任具有一至九個氟；且

R⁵ 及 R⁸ 為 H，

或其製藥學上可接受性鹽。

A 群化合物中較理想之化合物群，指定為 B 群，乃包含彼些化合物其中

W 為羰基；

X 為 O - Y，其中 Y 為 (C₁ - C₄) 烷基，上述 (C₁ - C₄) 烷基取代基乃被一至九個氟或經基所取代；

Q 為 (C₁ - C₄) 烷基且 V 為苯基，吡啶基，或嘧啶基；

其中上述 V 環乃任被鹵基，(C₁ - C₆) 烷基，經基，(C₁ - C₆) 烷氧基，硝基，氰基，或合氧基所各自單，雙或三取代，其中上述 (C₁ - C₆) 烷基取代基乃任具有一至九個氟；

R² 為完全飽和之 (C₁ - C₄) 直或分碳鏈；或者上述 R² 為完全飽和之三至五節環；其中上述 R² 鏈或環乃任被鹵基所各自單，雙或三取代；

R⁶ 及 R⁷ 各自為氫，鹵基，或 (C₁ - C₆) 烷基，上述 (C₁ - C₆) 烷基乃任含有一至九個氟者；及

其製藥學上可接受性鹽類。

五、發明說明 (12)

B 群化合物中較理想之化合物群，指定為 C 群，乃包含彼些化合物其中

Q 為甲基且 V 為苯基或吡啶基；

其中上述 V 環乃任被鹵基，(C₁ - C₂) 烷基，或硝基所各自單，雙或三取代，其中上述 (C₁ - C₂) 烷基乃任具有一至五個氟原子者，乃其製藥學上可接受性鹽類。

特別理想之式 I 化合物為下列化合物

[2 S , 4 S] 4 - [(3 , 5 - 雙 - 三氟甲基 - 苄基) - 甲氧羰基 - 胺基] - 2 - 異丙基 - 6 - 三氟甲基 - 3 , 4 - 二氫基 - 2 H - 喹啉 - 1 - 羧酸異丙酯；

[2 S , 4 S] 4 - [(3 , 5 - 雙 - 三氟甲基 - 苄基) - 甲氧羰基 - 胺基] - 6 - 氯基 - 2 - 環丙基 - 3 , 4 - 二氫基 - 2 H - 喹啉 - 1 - 羧酸異丙酯；

[2 S , 4 S] 2 - 環丙基 - 4 - [(3 , 5 - 二氯基 - 苄基) - 甲氧羰基 - 胺基] - 6 - 三氟甲基 - 3 , 4 - 二氫基 - 2 H - 喹啉 - 1 - 羧酸異丙酯；

[2 S , 4 S] 4 - [(3 , 5 - 雙 - 三氟甲基 - 苄基) - 甲氧羰基 - 胺基] - 2 - 環丙基 - 6 - 三氟甲基 - 3 , 4 - 二氫基 - 2 H - 喹啉 - 1 - 羧酸特丁酯；

[2 S , 4 S] 4 - [(3 , 5 - 雙 - 三氟甲基 - 苄基) - 甲氧羰基 - 胺基] - 2 - 環丙基 - 6 - 三氟甲基 - 3 , 4 - 二氫基 - 2 H - 喹啉 - 1 - 羧酸異丙酯；

[2 S , 4 S] 4 - [(3 , 5 - 雙 - 三氟甲基 - 苄基) - 甲氧羰基 - 胺基] - 2 - 環丁基 - 6 - 三氟甲基 -

五、發明說明 (13)

3, 4 - 二氫基 - 2 H - 喹啉 - 1 - 羧酸異丙酯 ;

及上述化合物之製藥學上可接受性鹽類。

特別理想之式 I 化合物為下列化合物

[2 R , 4 S] 4 - [(3 , 5 - 雙 - 三氟甲基 - 苄基) - 甲氧羰基 - 胺基] - 2 - 乙基 - 6 - 三氟甲基 - 3, 4 - 二氫基 - 2 H - 喹啉 - 1 - 羧酸異丙酯 ;

[2 S , 4 S] 4 - [(3 , 5 - 雙 - 三氟甲基 - 苄基) - 甲氧羰基 - 胺基] - 2 - 甲氧基甲基 - 6 - 三氟甲基 - 3, 4 - 二氫基 - 2 H - 喹啉 - 1 - 羧酸異丙酯 ;

[2 R , 4 S] 4 - [(3 , 5 - 雙 - 三氟甲基 - 苄基) - 甲氧羰基 - 胺基] - 2 - 乙基 - 6 - 三氟甲基 - 3, 4 - 二氫基 - 2 H - 喹啉 - 1 - 羧酸 - 2 - 羥基 - 乙酯 ;

[2 S , 4 S] 4 - [(3 , 5 - 雙 - 三氟甲基 - 苄基) - 甲氧羰基 - 胺基] - 2 - 環丙基 - 6 - 三氟甲基 - 3, 4 - 二氫基 - 2 H - 喹啉 - 1 - 羧酸乙酯 ;

[2 R , 4 S] 4 - [(3 , 5 - 雙 - 三氟甲基 - 苄基) - 甲氧羰基 - 胺基] - 2 - 乙基 - 6 - 三氟甲基 - 3, 4 - 二氫基 - 2 H - 喹啉 - 1 - 羧酸乙酯 ;

[2 S , 4 S] 4 - [(3 , 5 - 雙 - 三氟甲基 - 苄基) - 甲氧羰基 - 胺基] - 2 - 環丙基 - 6 - 三氟甲基 - 3, 4 - 二氫基 - 2 H - 喹啉 - 1 - 羧酸丙酯 ;

[2 R , 4 S] 4 - [(3 , 5 - 雙 - 三氟甲基 - 苄基) - 甲氧羰基 - 胺基] - 2 - 乙基 - 6 - 三氟甲基 - 3

五、發明說明 (14)

， 4 - 二 氫 基 - 2 H - 喹 啉 - 1 - 羧 酸 丙 酯 ；

及其製藥上可接受性鹽。

C 群化合物中之特別理想化合物為化合物其中

a . Y 為異丙基 ；

R² 為異丙基 ；

R³ 為 3 , 5 - 雙 - 三 氟 甲 基 苯 甲 基 ；

R⁴ 為 甲 基 ；

R⁶ 為 三 氟 甲 基 ； 且

R⁷ 為 H ；

b . Y 為異丙基 ；

R² 為環丙基 ；

R³ 為 3 , 5 - 雙 - 三 氟 甲 基 苯 甲 基 ；

R⁴ 為 甲 基 ；

R⁶ 為 氯 基 ； 且

R⁷ 為 H ；

c . Y 為異丙基 ；

R² 為環丙基 ；

R³ 為 3 , 5 - 二 氯 基 苯 甲 基 ；

R⁴ 為 甲 基 ；

R⁶ 為 三 氟 甲 基 ； 且

R⁷ 為 H ；

d . Y 為特丁基 ；

R² 為環丙基 ；

R³ 為 3 , 5 - 雙 - 三 氟 甲 基 苯 甲 基 ；

五、發明說明 (15)

R⁴ 為 甲 基 ；

R⁶ 為 三 氟 甲 基 ； 且

R⁷ 為 H ；

e . Y 為 異 丙 基 ；

R² 為 環 丙 基 ；

R³ 為 3 , 5 - 三 氟 甲 基 苯 甲 基 ；

R⁴ 為 甲 基 ；

R⁶ 為 三 氟 甲 基 ； 且

R⁷ 為 H ；

f . Y 為 異 丙 基 ；

R² 為 環 丁 基 ；

R³ 為 3 , 5 - 雙 - 三 氟 甲 基 苯 甲 基 ；

R⁴ 為 甲 基 ；

R⁶ 為 三 氟 甲 基 ； 且

R⁷ 為 H ；

g . Y 為 異 丙 基 ；

R² 為 乙 基 ；

R³ 為 3 , 5 - 雙 - 三 氟 甲 基 苯 甲 基 ；

R⁴ 為 甲 基 ；

R⁶ 為 三 氟 甲 基 ； 且

R⁷ 為 H ；

h . Y 為 異 丙 基 ；

R² 為 甲 氧 基 甲 基 ；

R³ 為 3 , 5 - 雙 - 三 氟 甲 基 苯 甲 基 ；

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (16)

R⁴ 為 甲 基 ；

R⁶ 為 三 氟 甲 基 ； 且

R⁷ 為 H ；

i . Y 為 2 - 經 乙 基 ；

R² 為 乙 基 ；

R³ 為 3 , 5 - 雙 - 三 氟 甲 基 苯 甲 基 ；

R⁴ 為 甲 基 ；

R⁶ 為 三 氟 甲 基 ； 且

R⁷ 為 H ；

j . Y 為 乙 基 ；

R² 為 環 丙 基 ；

R³ 為 3 , 5 - 雙 - 三 氟 甲 基 苯 甲 基 ；

R⁴ 為 甲 基 ；

R⁶ 為 三 氟 甲 基 ； 且

R⁷ 為 H ；

k . Y 為 乙 基 ；

R² 為 乙 基 ；

R³ 為 3 , 5 - 雙 - 三 氟 甲 基 苯 甲 基 ；

R⁴ 為 甲 基 ；

R⁶ 為 三 氟 甲 基 ； 且

R⁷ 為 H ；

l . Y 為 正 丙 基 ；

R² 為 環 丙 基 ；

R³ 為 3 , 5 - 雙 - 三 氟 甲 基 苯 甲 基 ；

五、發明說明 (17)

R¹ 為 甲 基 ；

R⁶ 為 三 氟 甲 基 ； 且

R⁷ 為 H ； 及

m . Y 為 正 丙 基 ；

R² 為 乙 基 ；

R³ 為 3 , 5 - 雙 - 三 氟 甲 基 苯 甲 基 ；

R⁴ 為 甲 基 ；

R⁶ 為 三 氟 甲 基 ； 且

R⁷ 為 H 者 ； 及 上 述 化 合 物 之 製 藥 學 上 可 接 受 性 鹽 類 。

其 它 理 想 化 合 物 為 下 列 化 合 物

[2 S , 4 S] 4 - [(3 , 5 - 雙 - 三 氟 甲 基 - 苄基) - 甲 氧 羰 基 - 胺 基] - 2 - 異 丙 基 - 6 - 三 氟 甲 基 - 3 , 4 - 二 氫 基 - 2 H - 喹 啉 - 1 - 羧 酸 異 丙 酯 ；

[2 S , 4 S] 4 - [(3 , 5 - 雙 - 三 氟 甲 基 - 苄基) - 甲 氧 羰 基 - 胺 基] - 6 - 氯 基 - 2 - 環 丙 基 - 3 , 4 - 二 氫 基 - 2 H - 喹 啉 - 1 - 羧 酸 異 丙 酯 ；

[2 S , 4 S] 2 - 環 丙 基 - 4 - [(3 , 5 - 雙 - 二 氯 基 - 苄基) - 甲 氧 羰 基 - 胺 基] - 6 - 三 氟 甲 基 - 3 , 4 - 二 氫 基 - 2 H - 喹 啉 - 1 - 羧 酸 異 丙 酯 ；

[2 S , 4 S] 4 - [(3 , 5 - 雙 - 三 氟 甲 基 - 苄基) - 甲 氧 羰 基 - 胺 基] - 2 - 環 丙 基 - 6 - 三 氟 甲 基 - 3 , 4 - 二 氫 基 - 2 H - 喹 啉 - 1 - 羧 酸 特 丁 酯 ；

[2 S , 4 S] 4 - [(3 , 5 - 雙 - 三 氟 甲 基 - 苄基) - 甲 氧 羰 基 - 胺 基] - 2 - 環 丙 基 - 6 - 三 氟 甲 基 -

五、發明說明 (18)

3, 4 - 二氫基 - 2 H - 喹啉 - 1 - 羧酸異丙酯 ;

[2 S , 4 S] 4 - [(3 , 5 - 雙 - 三氟甲基 - 苄基) - 甲氧羰基 - 胺基] - 2 - 環丁基 - 6 - 三氟甲基 -

3, 4 - 二氫基 - 2 H - 喹啉 - 1 - 羧酸異丙酯 ;

[2 R , 4 S] 4 - [(3 , 5 - 雙 - 三氟甲基 - 苄基) - 甲氧羰基 - 胺基] - 2 - 乙基 - 6 - 三氟甲基 - 3

, 4 - 二氫基 - 2 H - 喹啉 - 1 - 羧酸異丙酯 ;

[2 S , 4 S] 4 - [(3 , 5 - 雙 - 三氟甲基 - 苄基) - 甲氧羰基 - 胺基] - 2 - 甲氧基甲基 - 6 - 三氟甲

基 - 3, 4 - 二氫基 - 2 H - 喹啉 - 1 - 羧酸異丙酯 ;

[2 R , 4 S] 4 - [(3 , 5 - 雙 - 三氟甲基 - 苄基) - 甲氧羰基 - 胺基] - 2 - 乙基 - 6 - 三氟甲基 - 3

, 4 - 二氫基 - 2 H - 喹啉 - 1 - 羧酸 - 2 - 羥基 - 乙酯 ;

[2 S , 4 S] 4 - [(3 , 5 - 雙 - 三氟甲基 - 苄基) - 甲氧羰基 - 胺基] - 2 - 環丙基 - 6 - 三氟甲基 -

3, 4 - 二氫基 - 2 H - 喹啉 - 1 - 羧酸乙酯 ;

[2 R , 4 S] 4 - [(3 , 5 - 雙 - 三氟甲基 - 苄基) - 甲氧羰基 - 胺基] - 2 - 乙基 - 6 - 三氟甲基 - 3

, 4 - 二氫基 - 2 H - 喹啉 - 1 - 羧酸乙酯 ;

[2 S , 4 S] 4 - [(3 , 5 - 雙 - 三氟甲基 - 苄基) - 甲氧羰基 - 胺基] - 2 - 環丙基 - 6 - 三氟甲基 -

3, 4 - 二氫基 - 2 H - 喹啉 - 1 - 羧酸丙酯 ;

[2 R , 4 S] 4 - [(3 , 5 - 雙 - 三氟甲基 - 苄

五、發明說明 (19)

基) - 甲氧羰基 - 胺基] - 2 - 乙基 - 6 - 三氟甲基 - 3
， 4 - 二氫基 - 2 H - 喹啉 - 1 - 羧酸丙酯；

及上述化合物之製藥學上可接受性鹽類。

化合物中之理想群，指定為 E 群，乃包含彼些具有上
示式 I 之化合物且其中

C^4 氮為 β ；

R^1 為 $W - X$ ；

W 為羰基，硫羰基或磺醯；

X 為 $-O-Y-$ ， $-S-Y-$ ， $-N(H)-Y-$ 或
 $-N-(Y)_2-$ ；

每一個存在之 Y 乃各自為 Z 或 $(C_1 - C_4)$ 烷基，上
述 $(C_1 - C_4)$ 烷基乃任具有一至九個氟或者上述 $(C_1 - C_4)$ 烷基乃任被 Z 所單取代；

其中 Z 為任具有一至二個各自由氧，硫及氮中所擇定
之雜原子之部分飽和，完全飽和或完全不飽和三至六節環。

其中上述 Z 取代基乃任被鹵基， $(C_1 - C_4)$ 烷基，
 $(C_1 - C_4)$ 烷氧基， $(C_1 - C_4)$ 烷硫基，硝基，氰基
，合氧基，或 $(C_1 - C_6)$ 烷氧羰基所各自單，雙或三取
代，上述 $(C_1 - C_4)$ 烷基取代基乃任被一至九個氟所取
代；

R^2 為部分飽和，完全飽和或完全不飽和 $(C_1 - C_4)$
直或分支碳鏈，其中之碳（不為連接之碳）可任被一個
各自由氧，硫及氮中所擇定之雜原子所替代，其中上述碳

五、發明說明 (20)

原子乃任被鹵基所各自單，雙或三取代，上述碳乃任被合氧基所單取代，上述碳乃任被羥基所單取代，上述硫乃任被合氧基所單或雙取代，上述氮乃任被合氧基所單或雙取代；或者上述 R^2 為任具有一個各自由氧，硫及氮中所擇定之雜原子之部分飽和，完全飽和或完全不飽和三至五節環；

其中上述 R^2 環乃任被鹵基，羥基， $(C_1 - C_6)$ 烷氧基或 $(C_1 - C_6)$ 烷氧羰基所各自單，雙或三取代；

R^3 為 $Q - V$ ，其中 Q 為 $(C_1 - C_4)$ 烷基且 V 為任具有一至三個各自由氧，硫及氮中所擇定之雜原子之五或六節部分飽和，完全飽和或完全不飽和環；

其中上述 V 環乃任被鹵基， $(C_1 - C_6)$ 烷基，羥基， $(C_1 - C_6)$ 烷氧基，硝基，氰基或合氧基所各自單，雙，三或四取代，其中上述 $(C_1 - C_6)$ 烷基取代基乃任具有一至九個氟；

R^4 為 $(C_1 - C_4)$ 烷基；且

R^5 及 R^6 ，或 R^6 及 R^7 ，或 R^7 及 R^8 乃結合一起且形成一個環，其乃任具有一至二個各自由氮，硫及氧中所擇定之雜原子部分飽和或完全未飽和五或六節環；

其中上述由 R^5 及 R^6 ，或 R^6 及 R^7 ，或 R^7 及 R^8 所形成之環乃任被鹵基， $(C_1 - C_4)$ 烷基， $(C_1 - C_4)$ 烷磺醯， $(C_2 - C_4)$ 烯基，羥基， $(C_1 - C_4)$ 烷氧基， $(C_1 - C_4)$ 烷硫基，胺基，硝基，氰基，合氧基，羧基， $(C_1 - C_4)$ 烷氧羰基，單 - N - 或二 - N ， N - (

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (21)

$C_1 - C_4$) 烷基基所各自單，雙或三取代，其中上述 ($C_1 - C_4$) 烷基取代基乃任被羥基，($C_1 - C_4$) 烷氧基，($C_1 - C_4$) 烷硫基，胺基，硝基，氰基，合氧基，羧基，($C_1 - C_4$) 烷氧羰基，單 - N - 或二 - N，N - ($C_1 - C_4$) 烷基基所各自單，雙或三取代，或者上述 ($C_1 - C_4$) 烷基取代基乃任具有一至九個氟；

惟不形成環之 R^5 ， R^6 ， R^7 及 / 或 R^8 則為氫；

及其製藥學上可接受性鹽類。

理想之化合物群，指定為 F 群，乃包含彼些具有上示式 I 之化合物且其中

R^2 為 β ；

C^4 氮為 β ；

R^1 為 $W - Y$ ；

W 為羰基，硫羰基或磺醯；

Y 為 ($C_1 - C_6$) 烷基，上述 ($C_1 - C_6$) 烷基乃任具有一至九個氟或者上述 ($C_1 - C_6$) 烷基乃任被 Z 所單取代；

其中 Z 為任具有一至二個各自由氧，硫及氮中所擇定之雜原子之部分飽和，完全飽和或完全不飽和三至六節環。

其中上述 Z 取代基乃任被鹵基，($C_1 - C_4$) 烷基，($C_1 - C_4$) 烷氧基，($C_1 - C_4$) 烷硫基，硝基，氰基，合氧基，或 ($C_1 - C_6$) 烷氧羰基所各自單，雙或三取代，上述 ($C_1 - C_4$) 烷基取代基乃任被一至九個氟所取

五、發明說明 (22)

代；

R^2 為部分飽和，完全飽和或完全不飽和之一至四節直或分支碳鏈，其中之碳（不為連接之碳）可任被一個各自由氧，硫及氮中所擇定之雜原子所替代，其中上述碳原子乃任被鹵基所各自單，雙或三取代，上述碳乃任被合氧基所單取代，上述碳乃任被羥基所單取代，上述硫乃任被合氧基所單或雙取代，上述氮乃任被合氧基所單或雙取代；或者上述 R^2 為任具有一個各自由氧，硫及氮中所擇定之雜原子之部分飽和，完全飽和或完全不飽和三至五節環；

其中上述 R^2 環乃任被鹵基，羥基，（ $C_1 - C_6$ ）烷氧基或（ $C_1 - C_6$ ）烷氧羰基所各自單，雙或三取代；

R^3 為 $Q - V$ ，其中 Q 為（ $C_1 - C_4$ ）烷基且 V 為任具有一至三個各自由氧，硫及氮中所擇定之雜原子之五或六節部分飽和，完全飽和或完全不飽和環；

其中上述 V 環乃任被鹵基，（ $C_1 - C_6$ ）烷基，羥基，（ $C_1 - C_6$ ）烷氧基，硝基，氰基或合氧基所各自單，雙，三或四取代，其中上述（ $C_1 - C_6$ ）烷基取代基乃任具有一至九個氟；

R^4 為（ $C_1 - C_4$ ）烷基；

R^6 及 R^7 各自為（ $C_1 - C_6$ ）烷基或（ $C_1 - C_6$ ）烷氧基，上述（ $C_1 - C_6$ ）烷基或（ $C_1 - C_6$ ）烷氧基取代基乃任具有一至九個氟或者上述（ $C_1 - C_6$ ）烷氧基或（ $C_1 - C_6$ ）烷基取代基乃任被 T 所單取代；

其中 T 為任具有一至二個各自由氧，硫及氮中所擇定

五、發明說明 (23)

之雜原子之部分飽和，完全飽和或完全不飽和五至六節環；

其中上述 T 取代基乃任被鹵基，(C₁ - C₆) 烷基，
 經基，(C₁ - C₆) 烷氧基，(C₁ - C₄) 烷硫基，胺基，
 合氧基，羧基，(C₁ - C₆) 烷氧羰基，單 - N - 或二
 - N，N - (C₁ - C₆) 烷胺基所各自單，雙或三取代，
 其中上述 (C₁ - C₆) 烷基取代基乃任具有一至九個氟；

或者 R⁶ 及 R⁷ 結合一起且形成一個環，其為任具有一
 至二個各自由氮，硫及氧中所擇定之雜原子之部分飽和或
 完全不飽和五或六節環；

其中上述由 R⁶ 及 R⁷ 所形成之環乃任被鹵基，(C₁
 - C₄) 烷基，(C₁ - C₄) 烷磺基，(C₂ - C₄) 烯基，
 經基，(C₁ - C₄) 烷氧基，(C₁ - C₄) 烷硫基，胺
 基，硝基，氰基，合氧基，羧基，(C₁ - C₄) 烷氧羰基，
 單 - N - 或二 - N，N - (C₁ - C₄) 烷胺基所各自單，
 雙或三取代，其中上述 (C₁ - C₄) 烷基取代基乃任具
 有一至九個氟；

R⁵ 及 R⁸ 為 H；及

其製藥學上可接受性鹽類。

理想之化合物群，指定為 G 群，乃包含彼些具有上示
 式 I 之化合物且其中

R² 取代基為 β；

C⁴ 氮為 β；

R¹ 為 Y；

五、發明說明（24）

Y 為 (C₂ - C₆) 烯基或 (C₁ - C₆) 烷基，上述 (C₂ - C₆) 烯基或 (C₁ - C₆) 烷基乃任具有一至九個氟或者上述 (C₂ - C₆) 烯基或 (C₁ - C₆) 烷基乃任被 Z 所單取代；

其中 Z 為任具有一至二個各自由氧，硫及氮中所擇定之雜原子之部分飽和，完全飽和或完全不飽和三至六節環。

其中上述 Z 取代基乃任被鹵基，(C₁ - C₄) 烷基，(C₁ - C₄) 烷氧基，(C₁ - C₄) 烷硫基，硝基，氰基，合氧基或 (C₁ - C₆) 烷氧羰基所各自單，雙或三取代，上述 (C₁ - C₄) 烷基乃任被一至九個氟所取代；

R² 為部分飽和，完全飽和或完全不飽和之一至四節直或分支碳鏈，其中之碳（不為連接之碳）可任被一個各自由氧，硫及氮中所擇定之雜原子所替代，其中上述碳原子乃任被鹵基所各自單，雙或三取代，上述碳乃任被合氧基所單取代，上述碳乃任被羥基所單取代，上述硫乃任被合氧基所單或雙取代，上述氮乃任被合氧基所單或雙取代；或者上述 R² 為任具有一個各自由氧，硫及氮中所擇定之雜原子之部分飽和，完全飽和或完全不飽和三至五節環；

其中上述 R² 環乃任被鹵基，羥基，(C₁ - C₆) 烷氧基或 (C₁ - C₆) 烷氧羰基所各自單，雙或三取代；

R³ 為 Q - V，其中 Q 為 (C₁ - C₄) 烷基且 V 為任具有一至三個各自由氧，硫及氮中所擇定之雜原子之五或六節部分飽和，完全飽和或完全不飽和環；

五、發明說明 (25)

其中上述 V 環乃任被鹵基，(C₁ - C₆) 烷基，羥基，(C₁ - C₆) 烷氧基，硝基，氰基或合氧基所各自單，雙，三或四取代，其中上述 (C₁ - C₆) 烷基取代基乃任具有一至九個氟；

R⁴ 為 (C₁ - C₄) 烷基；

R⁶ 及 R⁷ 各自為 (C₁ - C₆) 烷基或 (C₁ - C₆) 烷氧基，上述 (C₁ - C₆) 烷基或 (C₁ - C₆) 烷氧基取代基乃任具有一至九個氟或者上述 (C₁ - C₆) 烷氧基或 (C₁ - C₆) 烷基取代基乃任被 T 所單取代；

其中 T 為任具有一至二個各自由氧，硫及氮中所擇定之雜原子之部分飽和，完全飽和或完全不飽和五至六節環；

其中上述 T 取代基乃任被鹵基，(C₁ - C₆) 烷基，羥基，(C₁ - C₆) 烷氧基，(C₁ - C₄) 烷硫基，胺基，合氧基，羧基，(C₁ - C₆) 烷氧羰基，單 - N - 或二 - N，N - (C₁ - C₆) 烷胺基所各自單，雙或三取代，其中上述 (C₁ - C₆) 烷基取代基乃任具有一至九個氟；

或者 R⁶ 及 R⁷ 結合一起且形成一個環，其為任具有一至二個各自由氮，硫及氧中所擇定之雜原子之部分飽和或完全不飽和五或六節環；

其中上述由 R⁶ 及 R⁷ 所形成之環乃任被鹵基，(C₁ - C₄) 烷基，(C₁ - C₄) 烷磺基，(C₂ - C₄) 烯基，羥基，(C₁ - C₄) 烷氧基，(C₁ - C₄) 烷硫基，胺基，硝基，氰基，合氧基，羧基，(C₁ - C₄) 烷氧羰基

五、發明說明 (26)

，單 - N - 或二 - N ， N - (C₁ - C₄) 烷基基所各自單，雙或三取代，其中上述 (C₁ - C₄) 烷基取代基乃任具有一至九個氟；

R⁵ 及 R⁸ 為 H ；及其製藥學上可接受性鹽類。

理想之化合物群，指定為 H 群，乃包含彼些具有上示式 I 之化合物且其中

R² 為 β ；

C⁴ 氮為 β ；

R¹ 為 Z ；

Z 為任具有一至二個各自由氧，硫及氮中所擇定之雜原子之部分飽和，完全飽和或完全不飽和三至六節環。

其中上述 Z 取代基乃任被鹵基，(C₁ - C₄) 烷基，(C₁ - C₄) 烷氧基，(C₁ - C₄) 烷硫基，硝基，氰基，合氧基或 (C₁ - C₆) 烷氧羰基所各自單，雙或三取代，上述 (C₁ - C₄) 烷基取代基乃任具有一至九個氟；

R² 為部分飽和，完全飽和或完全不飽和之一至四節直或分支碳鏈，其中之碳（不為連接之碳）可任被一個各自由氧，硫及氮中所擇定之雜原子所替代，其中上述碳原子乃任被鹵基所各自單，雙或三取代，上述碳乃任被合氧基所單取代，上述碳乃任被羥基所單取代，上述硫乃任被合氧基所單或雙取代，上述氮乃任被合氧基所單或雙取代；或者上述 R² 為任具有一個各自由氧，硫及氮中所擇定之雜原子之部分飽和，完全飽和或完全不飽和三至五節環；

五、發明說明 (27)

其中上述 R^2 環乃任被鹵基，羥基， $(C_1 - C_6)$ 烷氧基或 $(C_1 - C_6)$ 烷氧羰基所各自單，雙或三取代；

R^3 為 $Q - V$ ，其中 Q 為 $(C_1 - C_4)$ 烷基且 V 為任具有一至三個各自由氧，硫及氮中所擇定之雜原子之五或六節部分飽和，完全飽和或完全不飽和環；

其中上述 V 環乃任被鹵基， $(C_1 - C_6)$ 烷基，羥基， $(C_1 - C_6)$ 烷氧基，硝基，氰基或合氧基所各自單，雙，三或四取代，其中上述 $(C_1 - C_6)$ 烷基取代基乃任具有一至九個氟；

R^4 為 $(C_1 - C_4)$ 烷基；

R^6 及 R^7 各自為 $(C_1 - C_6)$ 烷基或 $(C_1 - C_6)$ 烷氧基，上述 $(C_1 - C_6)$ 烷基或 $(C_1 - C_6)$ 烷氧基取代基乃任具有一至九個氟或者上述 $(C_1 - C_6)$ 烷氧基或 $(C_1 - C_6)$ 烷基取代基乃任被 T 所單取代；

其中 T 為任具有一至二個各自由氧，硫及氮中所擇定之雜原子之部分飽和，完全飽和或完全不飽和五至六節環；

其中上述 T 取代基乃任被鹵基， $(C_1 - C_6)$ 烷基，羥基， $(C_1 - C_6)$ 烷氧基， $(C_1 - C_4)$ 烷硫基，胺基，合氧基，羧基， $(C_1 - C_6)$ 烷氧羰基，單 - N - 或二 - N ， $N - (C_1 - C_6)$ 烷胺基所各自單，雙或三取代，其中上述 $(C_1 - C_6)$ 烷基取代基乃任具有一至九個氟；

或者 R^6 及 R^7 結合一起且形成一個環，其為任具有一至二個各自由氮，硫及氧中所擇定之雜原子之部分飽和或

五、發明說明 (28)

完全不飽和五或六節環；

其中上述由 R^6 及 R^7 所形成之環乃任被鹵基， $(C_1 - C_4)$ 烷基， $(C_1 - C_4)$ 烷磺醯， $(C_2 - C_4)$ 烯基，羥基， $(C_1 - C_4)$ 烷氧基， $(C_1 - C_4)$ 烷硫基，胺基，硝基，氰基，合氧基，羧基， $(C_1 - C_4)$ 烷氧羰基，單 - N - 或二 - N，N - $(C_1 - C_4)$ 烷胺基所各自單，雙或三取代，其中上述 $(C_1 - C_4)$ 烷基取代基乃任具有一至九個氟；

R^5 及 R^8 為 H；及其製藥學上可接受性鹽類。

理想之化合物群，指定為 H 群，乃包含彼些具有上示式 I 之化合物且其中

R^2 為 β ；

C^4 氮為 β ；

R^1 為 W - Z；

W 為羰基，硫羰基或磺醯，

Z 為任具有一至二個各自由氧，硫及氮中所擇定之雜原子之部分飽和，完全飽和或完全不飽和三至六節環；

其中上述 Z 取代基乃任被鹵基， $(C_1 - C_4)$ 烷基， $(C_1 - C_4)$ 烷氧基， $(C_1 - C_4)$ 烷硫基，硝基，氰基，合氧基，或 $(C_1 - C_6)$ 烷氧羰基所各自單，雙或三取代，上述 $(C_1 - C_4)$ 烷基取代基乃任被一至九個氟所取代；

R^2 為部分飽和，完全飽和或完全不飽和之一至四節直或分支碳鏈，其中之碳（不為連接之碳）可任被一個各自

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

五、發明說明 (29)

由氧，硫及氮中所擇定之雜原子所替代，其中上述碳原子乃任被鹵基所各自單，雙或三取代，上述碳乃任被合氧基所單取代，上述碳乃任被羥基所單取代，上述硫乃任被合氧基所單或雙取代，上述氮乃任被合氧基所單或雙取代；或者上述 R^2 為任具有一個各自由氧，硫及氮中所擇定之雜原子之部分飽和，完全飽和或完全不飽和三至五節環；

其中上述 R^2 環乃任被鹵基，羥基， $(C_1 - C_6)$ 烷氧基或 $(C_1 - C_6)$ 烷氧羰基所各自單，雙或三取代；

R^3 為 $Q - V$ ，其中 Q 為 $(C_1 - C_4)$ 烷基且 V 為任具有一至三個各自由氧，硫及氮中所擇定之雜原子之五或六節部分飽和，完全飽和或完全不飽和環；

其中上述 V 環乃任被鹵基， $(C_1 - C_6)$ 烷基，羥基， $(C_1 - C_6)$ 烷氧基，硝基，氰基或合氧基所各自單，雙，三或四取代，其中上述 $(C_1 - C_6)$ 烷基取代基乃任具有一至九個氟；

R^4 為 $(C_1 - C_4)$ 烷基；

R^6 及 R^7 各自為 $(C_1 - C_6)$ 烷基或 $(C_1 - C_6)$ 烷氧基，上述 $(C_1 - C_6)$ 烷基或 $(C_1 - C_6)$ 烷氧基取代基乃任具有一至九個氟或者上述 $(C_1 - C_6)$ 烷氧基或 $(C_1 - C_6)$ 烷基取代基乃任被 T 所單取代；

其中 T 為任具有一至二個各自由氧，硫及氮中所擇定之雜原子之部分飽和，完全飽和或完全不飽和五至六節環；

其中上述 T 取代基乃任被鹵基， $(C_1 - C_6)$ 烷基，

五、發明說明 (30)

經基，(C₁ - C₆) 烷氧基，(C₁ - C₄) 烷硫基，胺基，合氧基，羧基，(C₁ - C₆) 烷氧羰基，單 - N - 或二 - N，N - (C₁ - C₆) 烷胺基所各自單，雙或三取代，其中上述 (C₁ - C₆) 烷基取代基乃任具有一至九個氟；

或者 R⁶ 及 R⁷ 結合一起且形成一個環，其為任具有一至二個各自由氮，硫及氧中所擇定之雜原子之部分飽和或完全不飽和五或六節環；

其中上述由 R⁶ 及 R⁷ 所形成之環乃任被鹵基，(C₁ - C₄) 烷基，(C₁ - C₄) 烷磺醯，(C₂ - C₄) 烯基，經基，(C₁ - C₄) 烷氧基，(C₁ - C₄) 烷硫基，胺基，硝基，氰基，合氧基，羧基，(C₁ - C₄) 烷氧羰基，單 - N - 或二 - N，N - (C₁ - C₄) 烷胺基所各自單，雙或三取代，其中上述 (C₁ - C₄) 烷基取代基乃任具有一至九個氟；

R⁵ 及 R⁸ 為 H；及其製藥學上可接受性鹽類。

理想之化合物群，指定為 J 群，乃包含彼些具有上示式 I 之化合物且其中

R² 為 β；

C⁴ 氮為 β；

R¹ 為 W - X；

W 為羰基，硫羰基或磺醯；

X 為 - O - Y -，- S - Y -，- N (H) - Y - 或 - N - (Y)₂ -；

每一個存在之 Y 乃各自為 Z 式 (C₁ - C₄) 烷基，上

五、發明說明 (31)

述 ($C_1 - C_4$) 烷基取代基乃任具有一至九個氟或者上述 ($C_1 - C_4$) 烷基乃任被 Z 所單取代；

其中 Z 為任具有一至二個各自由氧，硫及氮中所擇定之雜原子之部分飽和，完全飽和或完全不飽和三至六節環。

其中上述 Z 取代基乃任被鹵基，($C_1 - C_4$) 烷基，($C_1 - C_4$) 烷氧基，($C_1 - C_4$) 烷硫基，硝基，氰基，合氧基，或 ($C_1 - C_6$) 烷氧羰基所各自單，雙或三取代，上述 ($C_1 - C_4$) 烷基取代基乃任被一至九個氟所取代；

R^2 為部分飽和，完全飽和或完全不飽和之一至四節直或分支碳鏈，其中之碳（不為連接之碳）可任被一個各自由氧，硫及氮中所擇定之雜原子所替代，其中上述碳原子乃任被鹵基所各自單，雙或三取代，上述碳乃任被合氧基所單取代，上述碳乃任被羥基所單取代，上述硫乃任被合氧基所單或雙取代，上述氮乃任被合氧基所單或雙取代；或者上述 R^2 為任具有一個各自由氧，硫及氮中所擇定之雜原子之部分飽和，完全飽和或完全不飽和三至五節環；

其中上述 R^2 環乃任被鹵基，羥基，($C_1 - C_6$) 烷氧基或 ($C_1 - C_6$) 烷氧羰基所各自單，雙或三取代；

R^3 為 $Q - V$ ，其中 Q 為 ($C_1 - C_4$) 烷基且 V 為任具有一至三個各自由氧，硫及氮中所擇定之雜原子之五或六節部分飽和，完全飽和或完全不飽和環；

其中上述 V 環乃任被鹵基，($C_1 - C_6$) 烷基，羥基

五、發明說明 (32)

， (C₁ - C₆) 烷氧基，硝基，氰基或合氧基所各自單，雙，三或四取代，其中上述 (C₁ - C₆) 烷基取代基乃任具有一至九個氟；

R⁴ 為 (C₁ - C₄) 烷基；

R⁶ 及 R⁷ 中至少有一者為 (C₁ - C₄) 烷氧基且 R⁶ 及 R⁷ 中至少有一者為 (C₁ - C₆) 烷基，上述 (C₁ - C₆) 烷基或 (C₁ - C₄) 烷氧基取代基乃任具有一至九個氟或者上述 (C₁ - C₆) 烷基或 (C₁ - C₄) 烷氧基取代基乃任被 T 所單取代；

其中 T 為任具有一至二個各自由氧，硫及氮中所擇定之雜原子之部分飽和，完全飽和或完全不飽和五至六節環；

其中上述 T 取代基乃任被鹵基，(C₁ - C₆) 烷基，羥基，(C₁ - C₆) 烷氧基，(C₁ - C₄) 烷硫基，胺基，合氧基，羧基，(C₁ - C₆) 烷氧羰基，單 - N - 或二 - N，N - (C₁ - C₆) 烷胺基所各自單，雙或三取代，其中上述 (C₁ - C₆) 烷基取代基乃任具有一至九個氟；

R⁵ 及 R⁸ 為 H；及其製藥學上可接受性鹽類。

本發明之另一觀點係關於治療哺乳類（包括男性或女性之人類）動脈粥瘤硬化，周邊血管疾病，血脂不良，高 β 脂蛋白血症，低 α 脂蛋白血症，高膽固醇血症，高三酸甘油酯血症，家族性高膽固醇血症，心臟血管病症，狹心症，缺血症，心缺血，中風，心肌梗塞，再灌注損傷，血管造形再狹窄，高血壓，糖尿病血管併發症，肥胖症或內

五、發明說明 (33)

毒素血症之方法，其係藉將治療動脈粥瘤硬化，周邊血管疾病，血脂不良，高 β 脂蛋白血症，低 α 脂蛋白血症，高膽固醇血症，高三酸甘油酯血症，家族性高膽固醇血症，心臟血管病症，狹心症，缺血症，心缺血，中風，心肌梗塞，再灌注損傷，血管造形再狹窄，高血壓，糖尿病血管併發症，肥胖症或內毒素血症之量之式 I 化合物，其前藥，或上述化合物或上述前藥之製藥學上可接受性鹽投服予需化治療之哺乳類。

本發明之尚一觀點係關於治療哺乳類（包括人類）動脈粥瘤硬化之方法，其係藉將治療動脈粥瘤硬化之量之式 I 化合物，其前藥，或上述化合物或上述前藥之製藥學上可接受性鹽投服予需此治療之哺乳類。

本發明之尚一觀點係關於治療哺乳類（包括人類）周邊血管疾病之方法，其係藉將治療周邊血管疾病之量之式 I 化合物，其前藥，或上述化合物或上述前藥之製藥學上可接受性鹽投服予需此治療之哺乳類。

本發明之尚一觀點係關於治療哺乳類（包括人類）血脂不良之方法，其係藉將治療血脂不良之量之式 I 化合物，其前藥，或上述化合物或上述前藥之製藥學上可接受性鹽投服予需此治療之哺乳類。

本發明之尚一觀點係關於治療哺乳類（包括人類）高 β 脂蛋白血症之方法，其係藉將治療高 β 脂蛋白血症之量之式 I 化合物，其前藥，或上述化合物或上述前藥之製藥學上可接受性鹽投服予需此治療之哺乳類。

五、發明說明（34）

本發明之尙一觀點係關於治療哺乳類（包括人類）低 α 脂蛋白血症之方法，其係藉將治療低 α 脂蛋白血症之量之式 I 化合物，其前藥，或上述化合物或上述前藥之製藥學上可接受性鹽投服予需此治療之哺乳類。

本發明之尙一觀點係關於治療哺乳類（包括人類）高膽固醇血症之方法，其係藉將治療高膽固醇血症之量之式 I 化合物，其前藥，或上述化合物或上述前藥之製藥學上可接受性鹽投服予需此治療之哺乳類。

本發明之尙一觀點係關於治療哺乳類（包括人類）高三酸甘油酯血症之方法，其係藉將治療高三酸甘油酯血症之量之式 I 化合物，其前藥，或上述化合物或上述前藥之製藥學上可接受性鹽投服予需此治療之哺乳類。

本發明之尙一觀點係關於治療哺乳類（包括人類）家族性高膽固醇血症之方法，其係藉將治療家族性高膽固醇血症之量之式 I 化合物，其前藥，或上述化合物或上述前藥之製藥學上可接受性鹽投服予需此治療之哺乳類。

本發明之尙一觀點係關於治療哺乳類（包括人類）心臟血管病症之方法，其係藉將治心臟血管病症之量之式 I 化合物，其前藥，或上述化合物或上述前藥之製藥學上可接受性鹽投服予需此治療之哺乳類。

本發明之尙一觀點係關於治療哺乳類（包括人類）狹心症之方法，其係藉將治療狹心症之量之式 I 化合物，其前藥，或上述化合物或上述前藥之製藥學上可接受性鹽投服予需此治療之哺乳類。

五、發明說明 (35)

本發明之尙一觀點係關於治療哺乳類（包括人類）缺血症之方法，其係藉將治療缺血症之量之式 I 化合物，其前藥，或上述化合物或上述前藥之製藥學上可接受性鹽投服予需此治療之哺乳類。

本發明之尙一觀點係關於治療哺乳類（包括人類）心缺血之方法，其係藉將治療心缺血之量之式 I 化合物，其前藥，或上述化合物或上述前藥之製藥學上可接受性鹽投服予需此治療之哺乳類。

本發明之尙一觀點係關於治療哺乳類（包括人類）中風之方法，其係藉將治療中風之量之式 I 化合物，其前藥，或上述化合物或上述前藥之製藥學上可接受性鹽投服予需此治療之哺乳類。

本發明之尙一觀點係關於治療哺乳類（包括人類）心肌梗塞之方法，其係藉將治療心肌梗塞之量之式 I 化合物，其前藥，或上述化合物或上述前藥之製藥學上可接受性鹽投服予需此治療之哺乳類。

本發明之尙一觀點係關於治療哺乳類（包括人類）再灌注損傷之方法，其係藉將治療再灌注損傷之量之式 I 化合物，其前藥，或上述化合物或上述前藥之製藥學上可接受性鹽投服予需此治療之哺乳類。

本發明之尙一觀點係關於治療哺乳類（包括人類）血管造形再狹窄之方法，其係藉將治療血管造形再狹窄之量之式 I 化合物，其前藥，或上述化合物或上述前藥之製藥學上可接受性鹽投服予需此治療之哺乳類。

五、發明說明 (36)

本發明之尚一觀點係關於治療哺乳類 (包括人類) 高血壓之方法，其係藉將治療高血壓之量之式 I 化合物，其前藥，或上述化合物或上述前藥之製藥學上可接受性鹽投服予需此治療之哺乳類。

本發明之尚一觀點係關於治療哺乳類 (包括人類) 糖尿病血管併發症之方法，其係藉將治療糖尿病血管併發症之量之式 I 化合物，其前藥，或上述化合物或上述前藥之製藥學上可接受性鹽投服予需此治療之哺乳類。

本發明之尚一觀點係關於治療哺乳類 (包括人類) 肥胖症之方法，其包括將治療肥胖症之量之式 I 化合物，其前藥，或上述化合物或上述前藥之製藥學上可接受性鹽投服予需此治療之哺乳類。

本發明之尚一觀點係關於治療哺乳類 (包括人類) 內毒素血症之方法，其係藉將治療內毒素血症之量之式 I 化合物，其前藥，或上述化合物或上述前藥之製藥學上可接受性鹽投服予需此治療之哺乳類。

理想劑量為約 0 . 0 0 1 至 1 0 0 毫克 / 公斤 / 天之式 I 化合物，其前藥，或上述化合物或上述前藥之製藥學上可接受性鹽，特別理想之劑量為約 0 . 0 1 至 1 0 毫克 / 公斤 / 天之式 I 化合物，其前藥，或上述化合物或上述前藥之製藥學上可接受性鹽。

本發明亦關於製藥學組成物，其包括有效醫療量之式 I 化合物，其前藥，或上述化合物或上述前藥之製藥學上可接受性鹽，以及製藥學上可接受性載體。

五、發明說明 (37)

本發明亦關於供治療哺乳類（包括人類）動脈粥瘤硬化，周邊血管疾病，血脂不良，高 β 脂蛋白血症，低 α 脂蛋白血症，高膽固醇血症，高三酸甘油酯血症，家族性高膽固醇血症，心臟血管病症，狹心症，缺血症，心缺血，中風，心肌梗塞，再灌注損傷，血管造形再狹窄，高血壓，糖尿病血管併發症，肥胖症或內毒素血症之製藥學組成物，其包含有效醫療量之式 I 化合物，其前藥，或上述化合物或上述前藥之製藥學上可接受性鹽，以及製藥學上可接受性載體。

本發明亦關於供治療哺乳類（包括人類）動脈粥瘤硬化之製藥學組成物，其包含治療動脈粥瘤硬化之量之式 I 化合物，其前藥，或上述化合物或上述前藥之製藥學上可接受性鹽，以及製藥學上可接受性載體。

本發明亦關於供治療哺乳類（包括人類）周邊血管疾病之製藥學組成物，其包含治療周邊血管疾病之量之式 I 化合物，其前藥，或上述化合物或上述前藥之製藥學上可接受性鹽，以及製藥學上可接受性載體。

本發明亦關於供治療哺乳類（包括人類）血脂不良之製藥學組成物，其包含治療血脂不良之量之式 I 化合物，其前藥，或上述化合物或上述前藥之製藥學上可接受性鹽，以及製藥學上可接受性載體。

本發明亦關於供治療哺乳類（包括人類）高 β 脂蛋白血症之製藥學組成物，其包含治療高 β 脂蛋白血症之量之式 I 化合物，其前藥，或上述化合物或上述前藥之製藥學

五、發明說明（38）

上可接受性鹽，以及製藥學上可接受性載體。

本發明亦關於供治療哺乳類（包括人類）低 α 脂蛋白血症之製藥學組成物，其包含治療低 α 脂蛋白血症之量之式 I 化合物，其前藥，或上述化合物或上述前藥之製藥學上可接受性鹽，以及製藥學上可接受性載體。

本發明亦關於供治療哺乳類（包括人類）高膽固醇血症之製藥學組成物，其包含治療高膽固醇血症之量之式 I 化合物，其前藥，或上述化合物或上述前藥之製藥學上可接受性鹽，以及製藥學上可接受性載體。

本發明亦關於供治療哺乳類（包括人類）高三酸甘油酯血症之製藥學組成物，其包含治療高三酸甘油酯血症之量之式 I 化合物，其前藥，或上述化合物或上述前藥之製藥學上可接受性鹽，以及製藥學上可接受性載體。

本發明亦關於供治療哺乳類（包括人類）家族性高膽固醇血症之製藥學組成物，其包含治療家族性高膽固醇血症之量之式 I 化合物，其前藥，或上述化合物或上述前藥之製藥學上可接受性鹽，以及製藥學上可接受性載體。

本發明亦關於供治療哺乳類（包括人類）狹心症之製藥學組成物，其包含治療狹心症之量之式 I 化合物，其前藥，或上述化合物或上述前藥之製藥學上可接受性鹽，以及製藥學上可接受性載體。

本發明亦關於供治療哺乳類（包括人類）缺血症之製藥學組成物，其包含治療缺血症之量之式 I 化合物，其前藥，或上述化合物或上述前藥之製藥學上可接受性鹽，以

五、發明說明 (39)

及製藥學上可接受性載體。

本發明亦關於供治療哺乳類（包括人類）心缺血之製藥學組成物，其包含治療心缺血之量之式 I 化合物，其前藥，或上述化合物或上述前藥之製藥學上可接受性鹽，以及製藥學上可接受性載體。

本發明亦關於供治療哺乳類（包括人類）中風之製藥學組成物，其包含治療中風之量之式 I 化合物，其前藥，或上述化合物或上述前藥之製藥學上可接受性鹽，以及製藥學上可接受性載體。

本發明亦關於供治療哺乳類（包括人類）心肌梗塞之製藥學組成物，其包含治療心肌梗塞之量之式 I 化合物，其前藥，或上述化合物或上述前藥之製藥學上可接受性鹽，以及製藥學上可接受性載體。

本發明亦關於供治療哺乳類（包括人類）再灌注損傷之製藥學組成物，其包含治療再灌注損傷之量之式 I 化合物，其前藥，或上述化合物或上述前藥之製藥學上可接受性鹽，以及製藥學上可接受性載體。

本發明亦關於供治療哺乳類（包括人類）血管造形再狹窄之製藥學組成物，其包含治療血管造形再狹窄之量之式 I 化合物，其前藥，或上述化合物或上述前藥之製藥學上可接受性鹽，以及製藥學上可接受性載體。

本發明亦關於供治療哺乳類（包括人類）高血壓之製藥學組成物，其包含治療高血壓之量之式 I 化合物，其前藥，或上述化合物或上述前藥之製藥學上可接受性鹽，以

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

結

五、發明說明 (40)

及製藥學上可接受性載體。

本發明亦關於供治療哺乳類（包括人類）糖尿病血管併發症之製藥學組成物，其包含治療糖尿病血管併發症之量之式 I 化合物，其前藥，或上述化合物或上述前藥之製藥學上可接受性鹽，以及製藥學上可接受性載體。

本發明亦關於供治療哺乳類（包括人類）肥胖症之製藥學組成物，其包含治療肥胖症之量之式 I 化合物，其前藥，或上述化合物或上述前藥之製藥學上可接受性鹽，以及製藥學上可接受性載體。

本發明亦關於供治療哺乳類（包括人類）內毒素血症之製藥學組成物，其包含治療內毒素血症之量之式 I 化合物，其前藥，或上述化合物或上述前藥之製藥學上可接受性鹽，以及製藥學上可接受性載體。

本發明亦關於製藥學結合組成物，其包含：有效醫療量之含有下列兩種化合物之組份

第一種化合物，上述第一種化合物為式 I 化合物，其前藥，或上述化合物或上述前藥之製藥學上可接受性鹽；

第二種化合物，上述第二種化合物為 H M G - C o A 還原酶抑制劑，微粒體三酸甘油酯轉移蛋白質（M T P）／阿樸 B 分泌抑制劑，P P A R 活化劑，膽酸再吸收抑制劑，膽固醇吸收抑制劑，膽固醇合成抑制劑，法伯瑞特（fibrate），菸鹼酸，維子交換樹脂，抗氧化劑，A C A T 抑制劑或膽酸多價螯合劑；及／或任意之藥藥學載體。

第二種化合物中較理想者為 H M G - C o A 還原酶抑

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

結

五、發明說明 (41)

制劑及 M T P / 阿樸 B 分泌抑制劑。

特別理想之 H M G - C o A 還原酶抑制劑為洛凡斯達丁 (lovastatin)，辛凡斯達丁 (simvastatin)、普若凡斯達丁 (pravastatin)，氟凡斯達丁 (fluvastatin)，阿妥凡斯達丁 (atorvastatin)，或里凡斯達丁 (rivastatin)。

本發明之另一觀點為治療哺乳類動脈粥瘤硬化之方法，其包含將下列化合物投服予受動脈粥瘤硬化所苦之哺乳類；

第一種化合物，上述第一種化合物為式 I 化合物，其前藥，或上述化合物或上述前藥之製藥學上可接受性鹽；

及

第二種化合物，上述第二種化合物為 H M G - C o A 還原酶抑制劑，M T P / 阿樸 B 分泌抑制劑，膽酸再吸收抑制劑，膽固醇合成抑制劑，法伯瑞特 (fibrate)，菸鹼酸，離子交換樹脂，抗氧化劑，A C A T 抑制劑或膽酸多價螯合劑，其中第一及第二種化合物之量為可得療效者。

上述方法之理想觀點為其中第二種化合物為 H M G - C o A 還原酶抑制劑或 M T P / 阿樸 B 分泌抑制劑者。

上述之特別理想觀點為其中 H M G - C o A 還原酶抑制劑為洛凡斯達丁 (lovastatin)，辛凡斯達丁 (simvastatin)、普若凡斯達丁 (pravastatin)，氟凡斯達丁 (fluvastatin)，阿妥凡斯達丁 (atorvastatin)，或里凡斯達丁 (rivastatin) 等。

本發明之尚一觀點為一組套，其包含：

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

編

五、發明說明 (42)

a . 在第一種單位劑型內之第一種化合物，上述第一種化合物為式 I 化合物，其前藥，或上述化合物或上述前藥之製藥學上可接受性鹽，以及製藥學上可接受性載體。

b . 在第二種劑型內之第二種化合物，上述第二種化合物為 H M G - C o A 還原酶抑制劑，M T P / 阿樸 B 分泌抑制劑，膽酸再吸收抑制劑，膽固醇合成抑制劑，法伯瑞特 (fibrate)，菸鹼酸，離子交換樹脂，抗氧化劑，A C A T 抑制劑或膽酸多價螯合劑，以及製藥學上可接受性載體；及

c . 供容納上述第一及第二種劑型之工具，其中第一及第二種化合物之量為可得療效者。

理想之第二種化合物為 H M G - C o A 還原酶抑制劑或 M T P / 阿樸 B 分泌抑制劑。

特別理想之 H M G - C o A 還原酶抑制劑為洛凡斯達丁 (lovastatin)，辛凡斯達丁 (simvastatin)、普若凡斯達丁 (pravastatin)，氟凡斯達丁 (fluvastatin)，阿妥凡斯達丁 (atorvastatin) 或里凡斯達丁 (rivastatin)。

本文所用之所謂哺乳類乃意指於血漿中含有 C E T P 之哺乳類，例如兔子及靈長類諸如猴及人類等。一些其它哺乳類，例如狗，貓，牛，山羊，綿羊及馬因血漿中不含 C E T P，故未涵蓋於本文中。

本文所用之所謂“治療”乃包括預防性及緩和性治療。

“製藥學上可接受性”乃意指載體，稀釋劑，賦形劑

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

結

五、發明說明 (43)

及／或鹽必需可與配方中之其它成分相容，且對其接受者無害。

所謂“前藥”乃意指此化合物為藥物先質，彼於投服後，藥物將於活體內經由一些化學或生理過程釋出（例如將導入生理學 pH 或經由酵素作用之前藥轉換成期望之藥物形式），裂解後之範例前藥乃釋出相關之游離酸，而式 I 化合物之此形成可水解酯之殘基乃包括（但不限定於）彼些具有羧基部分者，其中游離氫乃被（ $C_1 - C_4$ ）烷基，（ $C_2 - C_7$ ）烷醯氧基甲基，具 4 至 9 個碳原子之 1 - （烷醯氧基）乙基，具 5 至 10 個碳原子之 1 - 甲基 - 1 - （烷醯氧基） - 乙基，具 3 至 6 個碳原子之烷氧羰氧基甲基，具 4 至 7 個碳原子之 1 - （烷氧羰氧基）乙基，具 5 至 8 個碳原子之 1 - 甲基 - 1 - （烷氧羰氧基）乙基，具 3 至 9 個碳原子之 N - （烷氧羰基）胺甲基，具 4 至 10 個碳原子之 1 - （N - （烷氧羰基）胺基）乙基，3 - 酞基，4 - 巴豆內酯基， γ - 丁內酯 - 4 - 基，二 - N，N - （ $C_1 - C_2$ ）烷胺基（ $C_2 - C_3$ ）烷基（諸如 b - 二甲胺基乙基），胺基甲醯 - （ $C_1 - C_2$ ）烷基，N，N - 二（（ $C_1 - C_2$ ）烷基胺基甲醯 - （ $C_1 - C_2$ ）烷基及哌啶基 - ，吡咯啶基 - 或嗎啉代（ $C_2 - C_3$ ）烷基所替代。

下列段落乃說明本文所包含之一般環說明中之環實例。

任具有一或二個各自由氧，氮及硫中所擇定之雜原子

（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）

之五至六節芳族環實例包括苯基，呋喃基，噻吩基，吡咯基，噁唑基，噻唑基，咪唑基，吡唑基，異噁唑基，異噻唑基，吡啶基，噻嗪基，嘧啶基及吡嗪基。

任具有一至四個各自由氧，硫及氮中所擇定之雜原子之部分飽和，完全飽和或完全不飽和五至八節環實例包括環戊基，環己基，環庚基，環辛基及苯基，更進一步之五節環實例包括 2 H - 吡咯基，3 H - 吡咯基，2 - 吡咯啉基，3 - 吡咯啉基，吡咯啉基，1，3 - 二噁茂烷基，噁唑基，噻唑基，咪唑基，2 H - 咪唑基，2 - 咪唑啉基，咪唑啉基，吡唑基，2 - 吡唑啉基，吡唑啉基，異噁唑基，異噻唑基，1，2 - 二噻茂基，1，3 - 二噻茂基，3 H - 1，2 - 噁噻茂基，1，2，3 - 噁二唑基，1，2，4 - 噁二唑基，1，2，5 - 噁二唑基，1，3，4 - 噁二唑基，1，2，3 - 三唑基，1，2，4 - 三唑基，1，3，4 - 噻二唑基，1，2，3，4 - 噁三唑基，1，2，3，5 - 噁三唑基，3 H - 1，2，3 - 二噁唑基，1，2，4 - 二噁唑基，1，3，2 - 二噁唑基，1，3，4 - 二噁唑基，5 H - 1，2，5 - 噁噻唑基及 1，3 - 噁唑茂基。

更進一步之六節環實例包括 2 H - 吡喃基，4 H - 吡喃基，吡啶基，哌啶基，1，2 - 二噁英基，1，3 - 二噁英基，1，4 - 二噁英基，嗎啉基，1，4 - 二噻烷基，硫代嗎啉基，噻嗪基，嘧啶基，吡嗪基，哌嗪基，1，3，5 - 三嗪基，1，2，4 - 三嗪基，1，2，3 - 三

五、發明說明 (45)

噻基，1，3，5－三噻烷基，4 H－1，2－噁噻基，2 H－1，3－噁噻基，6 H－1，3－噁噻基，6 H－1，2－噁噻基，1，4－噁噻基，2 H－1，2－噁噻基，4 H－1，4－噁噻基，1，2，5－噁噻噻基，1，4－噁噻基，鄰位－異噁噻基，對位－異噁噻基，1，2，5－噁噻噻基，1，2，6－噁噻噻基，1，4，2－噁二噻基及1，3，5，2－噁二噻基。

更進一步之七節環實例包括氮雜草基，氧雜草基及硫雜草基。

更進一步之八節環實例包括環辛基，環辛烯基及環辛二烯基。

含有兩個稠合之部分飽和，完全飽和或完全不飽和五或六節環之二環且此二環乃各自任具有一至四個各自由氮，硫及氧中所擇定之雜原子之實例包括吡啶噻基，吡啶基，異吡啶基，3 H－吡啶基，1 H－異吡啶基，吡啶滿基，環戊 (b) 吡啶基，吡喃並 (3，4－b) 吡咯基，苯並呋喃基，異苯並呋喃基，苯並 (b) 噻吩基，苯並 (c) 噻吩基，1 H－吡啶基，吡啶噻基，苯並噻吩基，苯並咪唑基，苯並噻唑基，噻吩基，4 H－噻吩基，噻吩基，異噻吩基，噻吩基，噻吩噻基，噻吩噻基，噻吩噻基，1，8－萘啶基，蝶啶基，茚基，異茚基，萘基，萘滿基，萘烷基，2 H－1－苯並吡喃基，吡啶並 (3，4－b) 吡啶基，吡啶並 (3，2－b) 吡啶基，吡啶並 (4，3－b) 吡啶基，2 H－1，3－苯並噁噻基，2 H－

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

裝

五、發明說明 (46)

1, 4 - 苯並喹噁基, 1 H - 2, 3 - 苯並喹噁基, 4 H - 3, 1 - 苯並喹噁基, 2 H - 1, 2 - 苯並喹噁基及 4 H - 1, 4 - 苯並喹噁基。

烷撐乃意指飽和之烴 (直鏈或分支) 且有一個氫原子由每個終端碳中移除者, 此基團之實例 (假設指定之長度涵蓋特定之實例) 為甲撐, 乙撐, 丙撐, 丁撐, 戊撐, 己撐, 庚撐。

鹵基乃意指氟基, 溴基, 碘基或氟基。

烷基乃意指直鏈飽和烴或支鏈飽和烴, 此烷基團之實例 (假定指定之長度涵蓋特定之實例) 為甲基, 乙基, 丙基, 異丙基, 丁基, 另丁基, 特丁基, 戊基, 異戊基, 新戊基, 特戊基, 1 - 甲基丁基, 2 - 甲基丁基, 3 - 甲基丁基, 己基, 異己基, 庚基及辛基。

烷氧基乃意指經由氧基鍵結之直鏈飽和烷基或支鏈飽和烷基, 此烷氧基團之實例 (假定指定之長度涵蓋特定之實例) 為甲氧基, 乙氧基, 丙氧基, 異丙氧基, 丁氧基, 異丁氧基, 特丁氧基, 戊氧基, 異戊氧基, 新戊氧基, 特戊氧基, 己氧基, 異己氧基, 庚氧基及辛氧基。

本文所用之所謂單 - N - 或二 - N, N - (C₁ - C_x) 烷基 … 乃意指其為二 - N, N - (C₁ - C_x) 烷基 … (X 意指整數) 時, 則 (C₁ - C_x) 烷基部分乃各自獨立。

當然, 如果碳環或雜環部分可經由不同之環原子鍵結或用其它方式接合至指定之基質上而未指定未特定之接合

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

結

五、發明說明（47）

點，則所有可能之點均可行，無論是經由碳原子或（例如）三價氮原子均可，例如，所謂“吡啶基”乃意指2-，3-或4-吡啶基，所謂“噻吩基”乃意指2-或3-噻吩基，等。

本（例如申請專利範圍第1項）中“上述碳乃任被鹵基所各自單，雙或三取代，上述碳乃任被羥基所單取代，上述碳乃任被合氧基所單取代”中之有關“上述碳”乃意指碳鏈中之每一個碳，包括連接之碳。

本文（例如申請專利範圍第1項）中有關“氮…被合氧基所雙取代”乃意指構成硝基官能基之終端氮。

所謂“製藥學上可接受性鹽”乃意指含有陰離子諸如（但不限定於）氯化物，溴化物，碘化物，硫酸鹽，硫酸氫鹽，磷酸鹽，乙酸鹽，馬來酸鹽，富馬酸鹽，單酸鹽，乳酸鹽，酒石酸鹽，檸檬酸鹽，葡萄糖酸鹽，甲磺酸鹽及4-甲苯磺酸鹽等之無毒性陰離子鹽。稱謂亦指無毒性陽離子鹽諸如（但不限定於）鈉，鉀，鈣，鎂，銨或質子化苄星（N，N'-二苄基乙二胺），膽鹼，乙醇胺，二乙醇胺，乙二胺，N-甲基-葡萄糖胺，N-苄基苯乙胺，哌嗪或緩血酶胺（2-胺基-2-羥甲基-1，3-丙二醇）。

本文所用之所謂“反應惰性溶劑”及“惰性溶劑”乃意指不會以不利地影響期望產物產率之方式與原材料，試劑，中間體或產物交互反應之溶劑或其混合液。

所謂“順式”乃意指兩個取代基彼此與環之平面之方

五、發明說明 (48)

位 (均為“向上”或均為“向下”) 同樣地，“反式”則意指兩個取代基彼此與環之平面之方位 (兩取代基在環之對側) 。

α 及 β 乃意指取代基在環平面 (亦即頁) 之方位， β 乃位在環平面 (亦即頁) 之上，而 α 則位在環平面 (亦即頁) 之下。

熟知技藝之化學家已知，本發明之某些化合物乃含有一或更多個原子，彼可於特定之立體化學或幾何構型中，而得立體異構體及構型異構體，所有之此些異構體及其混合物均包括於本發明中，本發明化合物之水合物及溶劑化合物亦予包括。

本發明化合物已知可以放射標記形式存在，亦即上述化合物可含有一或更多之原子，且這些原子所含之原子質量或質量數乃異於自然界中所常見之原子質量或質量數，氫，碳，磷，氟及氯之放射同位素分別包括 ^3H ， ^{14}C ， ^{32}P ， ^{35}S ， ^{18}F 及 ^{36}Cl ，含有彼些放射同位素或其它原子之其它放射同位素之本發明化合物，其前藥，或上述化合物或上述前藥之製藥學上可接受性鹽乃在本發明之範圍內，氘化，亦即 ^3H ，及碳 - 14，亦即 ^{14}C ，放射同位素因易於製備及可檢測性，故特別理想，本發明式 I 之放射標記化合物及其前藥通常可藉熟知技藝者已知之方法製得，此些放射標記化合物可合宜地藉進行下列反應圖及 / 或實例及製備中所揭示之步驟，藉以輕易可得之放射標記試劑取代非放射標記試劑而製得。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

結

五、發明說明 (49)

D T T 意指二硫蘇糖醇，D M S O 意指二甲亞砷，
E D T A 意指乙二胺四乙酸。

本發明之其它特性及優點將由說明本發明之此專利說明書及附加之申請專利範圍中明顯得知。

發明之詳細說明

本發明化合物通常可藉類似於化學技藝中已知之方法，尤其根據本文中所含之說明而製得，本發明化合物之某些製法乃予提供，為本發明更進一步特性，且乃藉下列反應圖說明，其它方法可述於實驗部分中。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

結

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

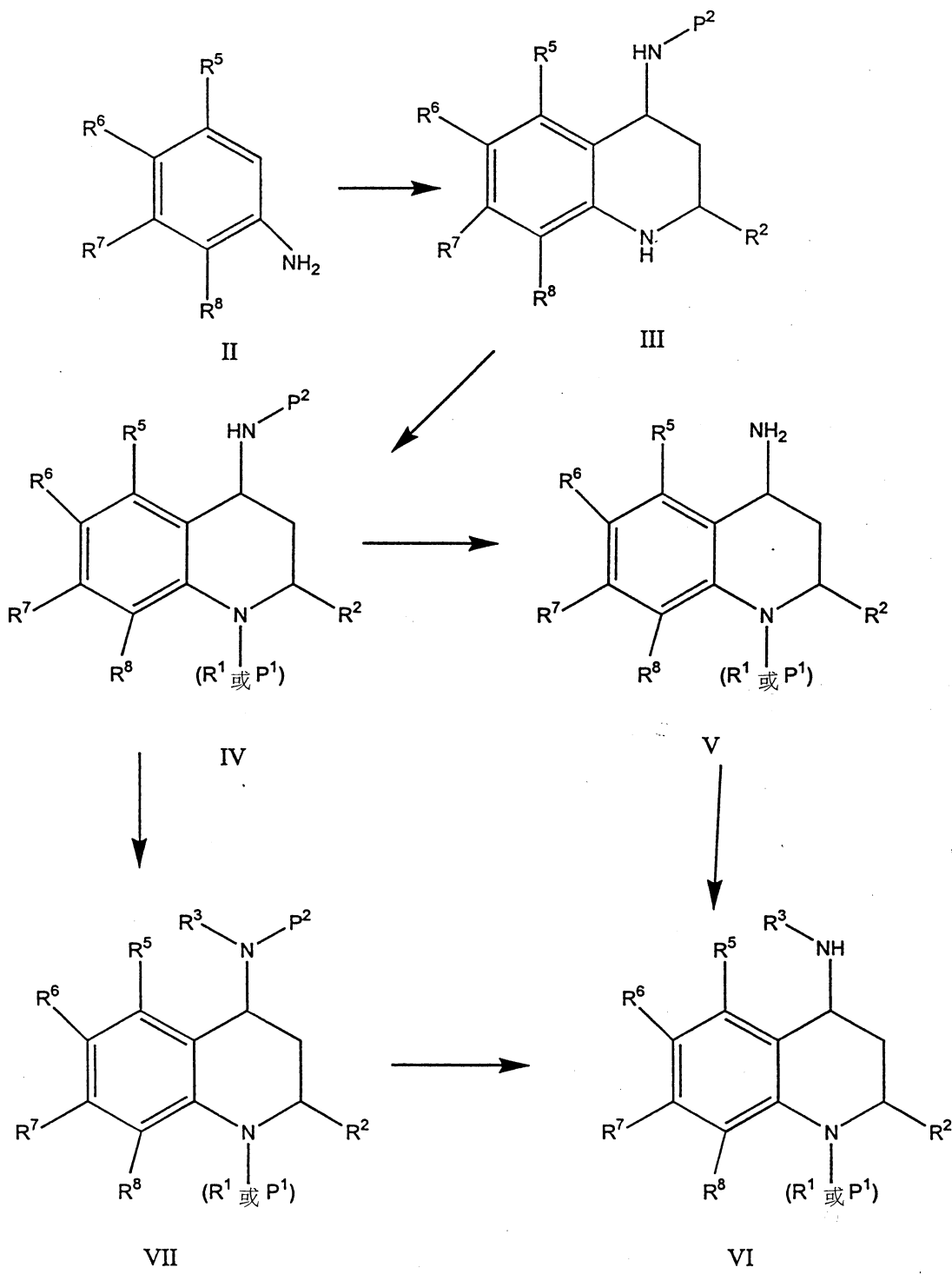
裝

訂

裝

五、發明說明 (50)

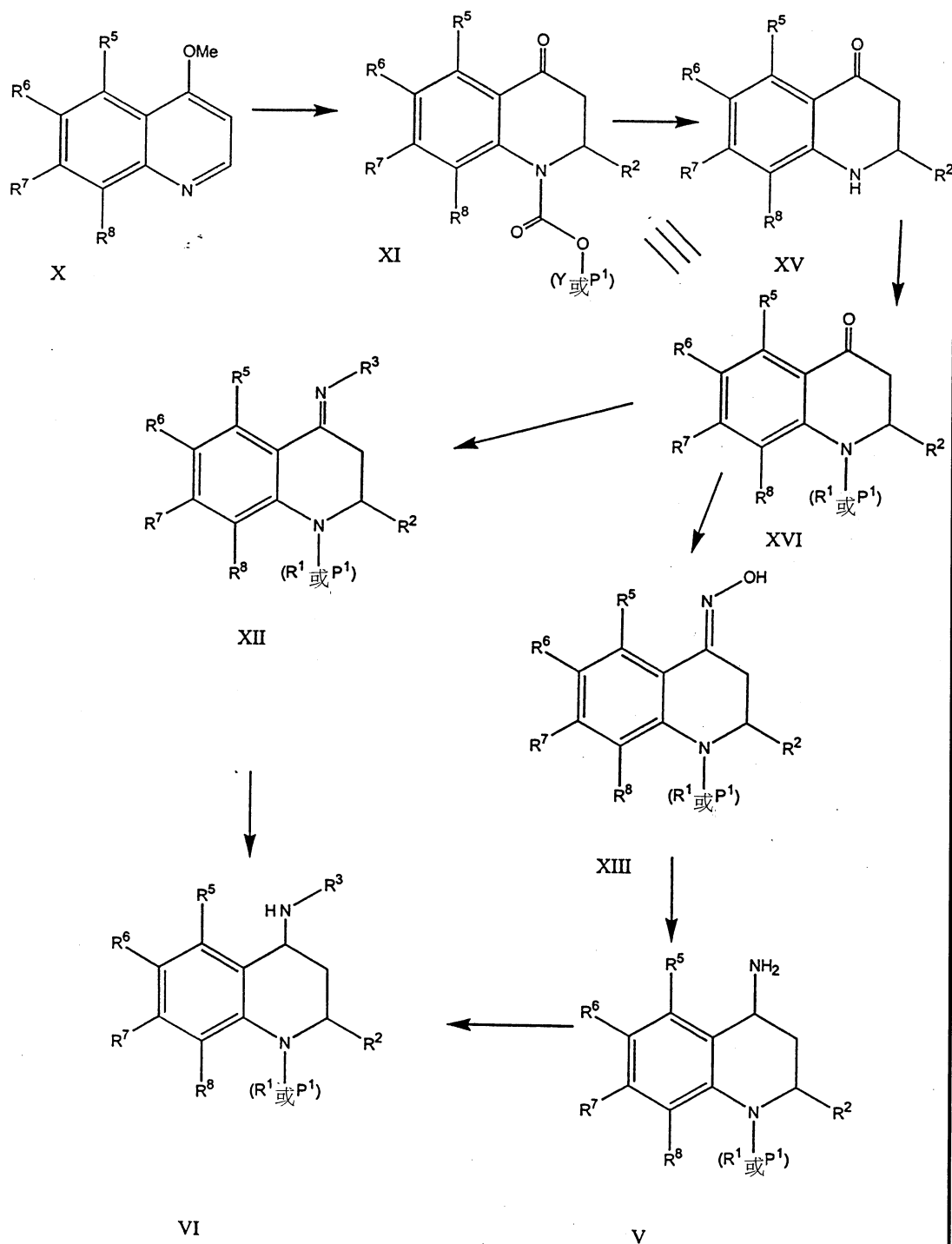
反應圖 I



經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明 (51)

反應圖 II



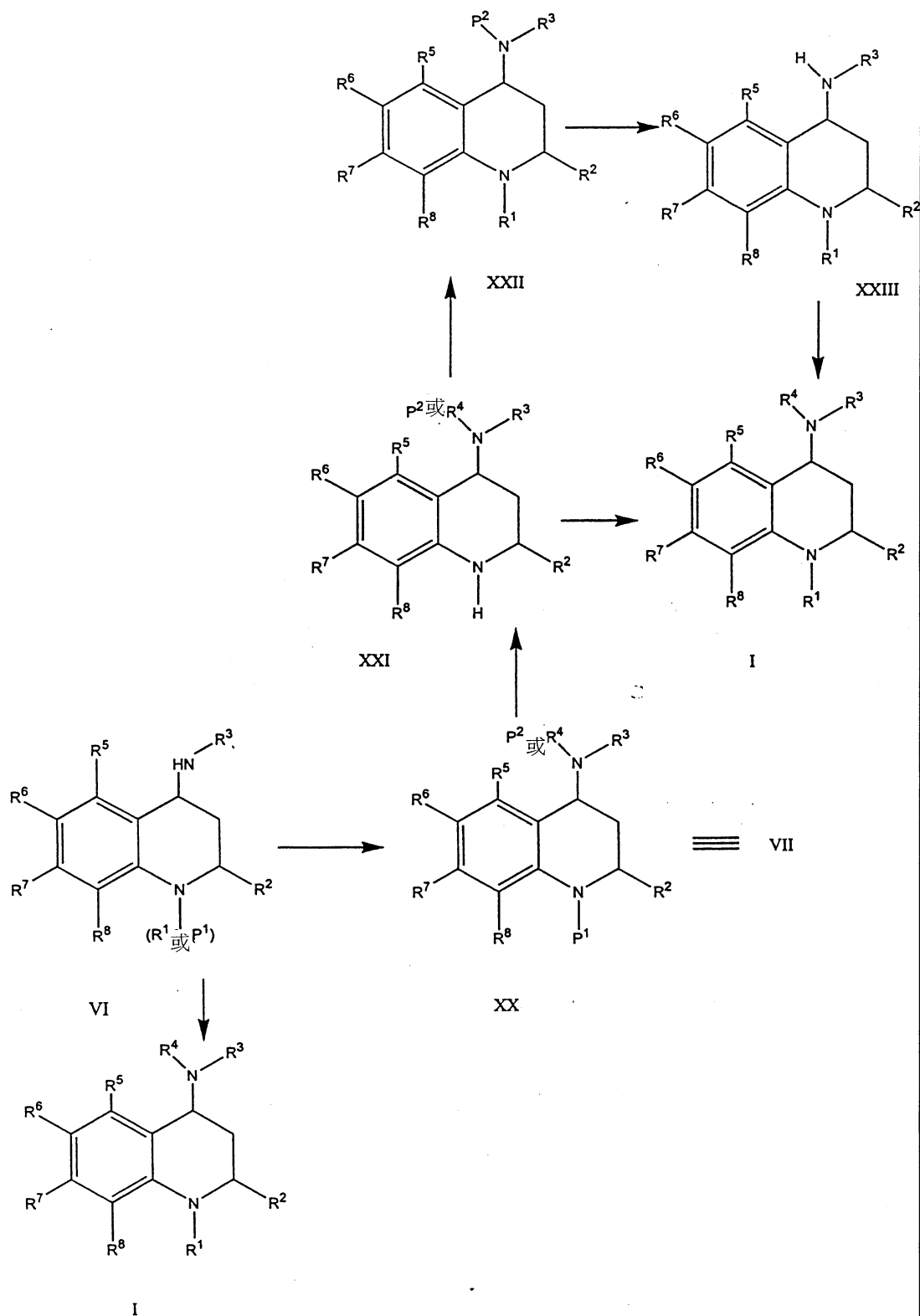
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (52)

反應圖 III



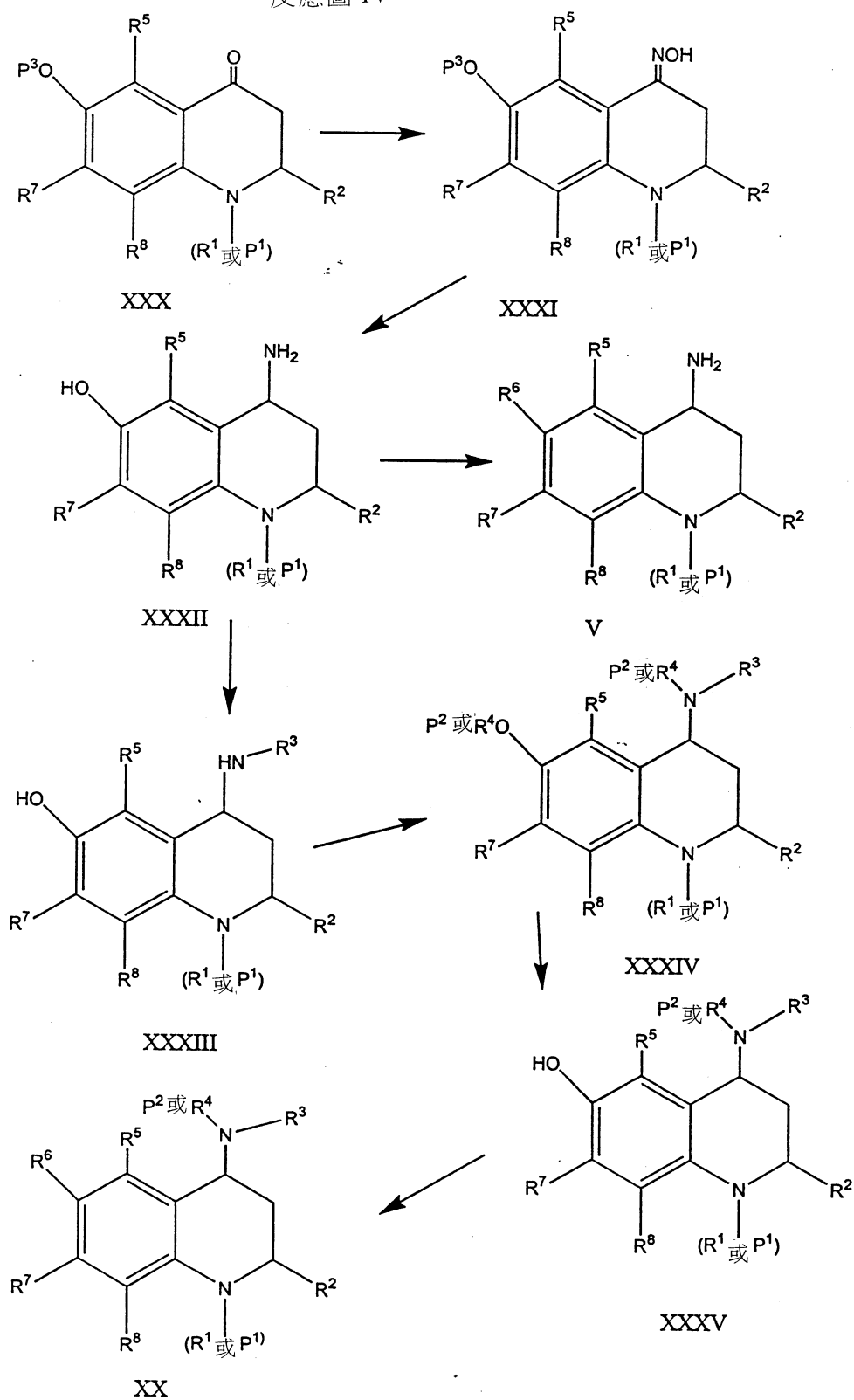
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (53)

反應圖 IV



(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

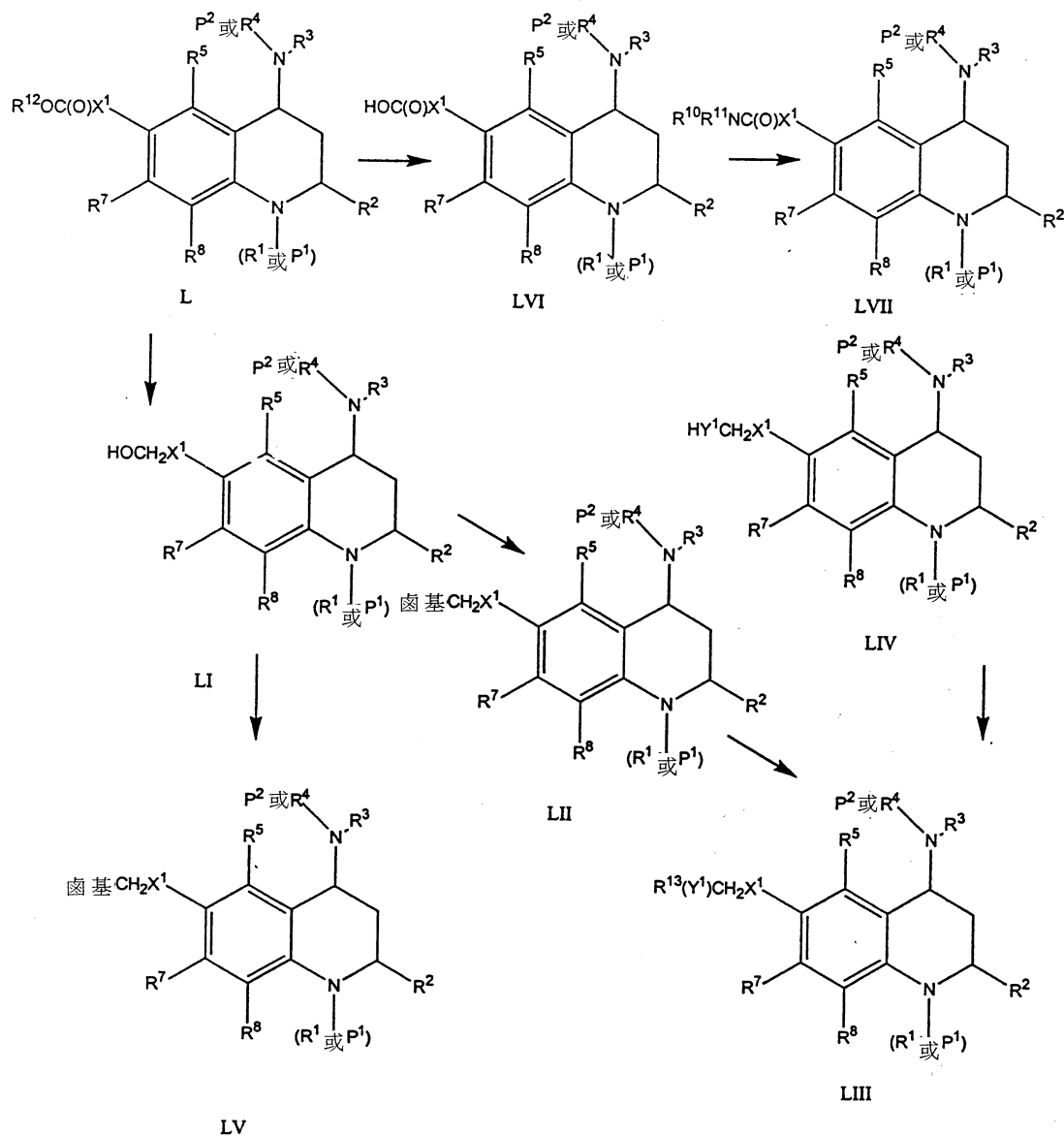
裝

訂

結

五、發明說明 (54)

反應圖 V



(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

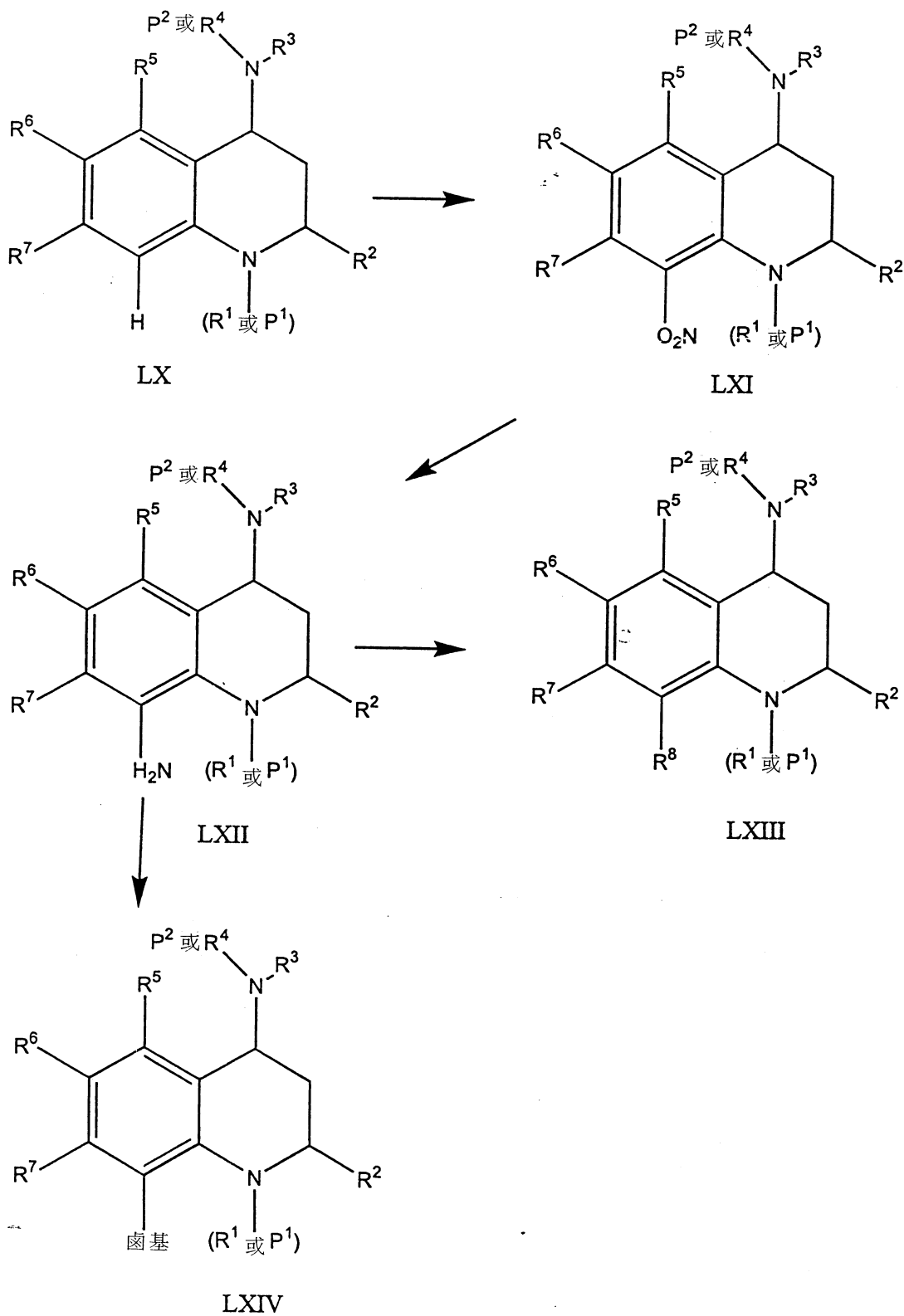
裝

訂

結

五、發明說明 (55)

反應圖 VI -



(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

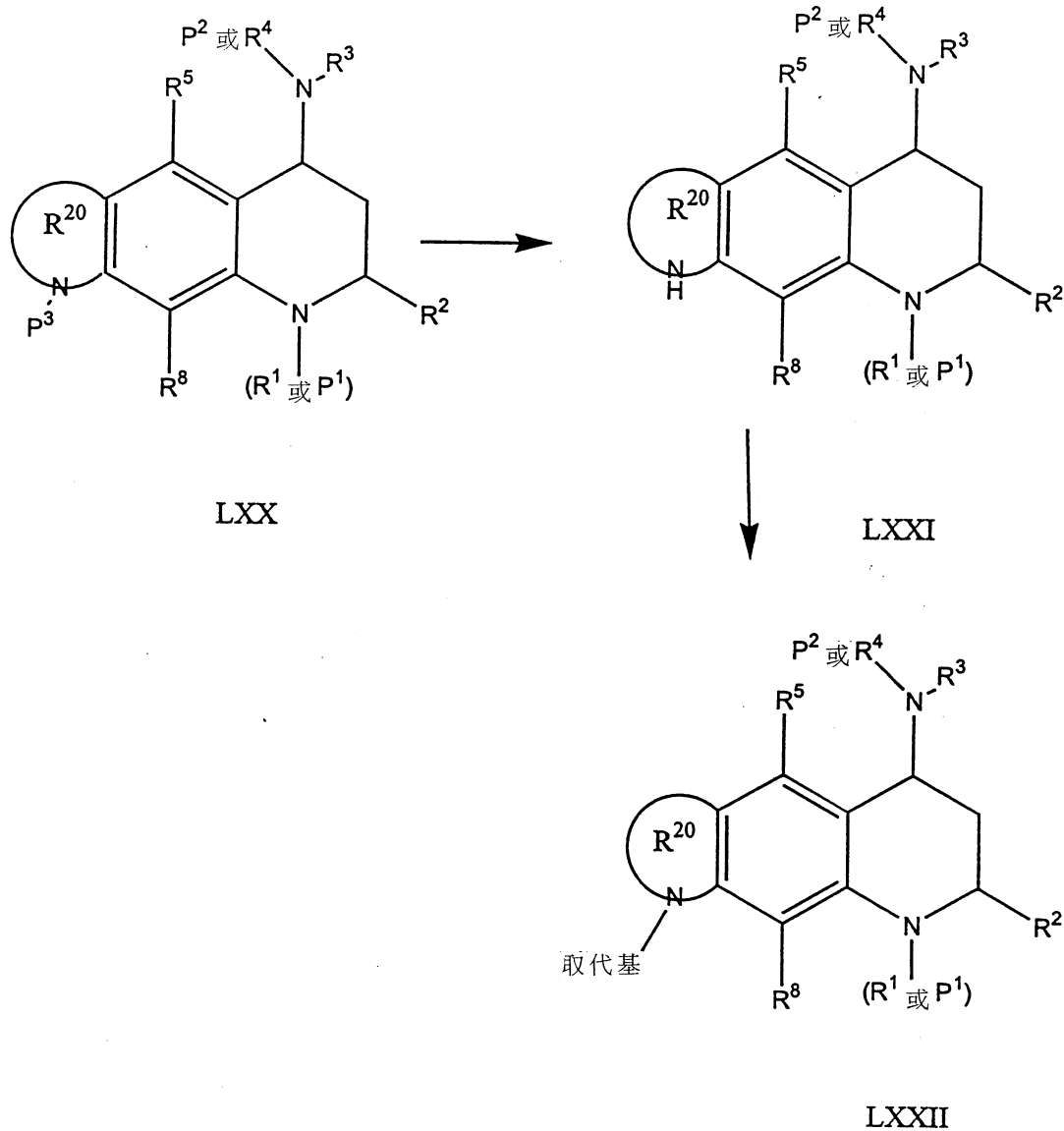
裝

訂

結

五、發明說明 (56)

反應圖 VII



(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

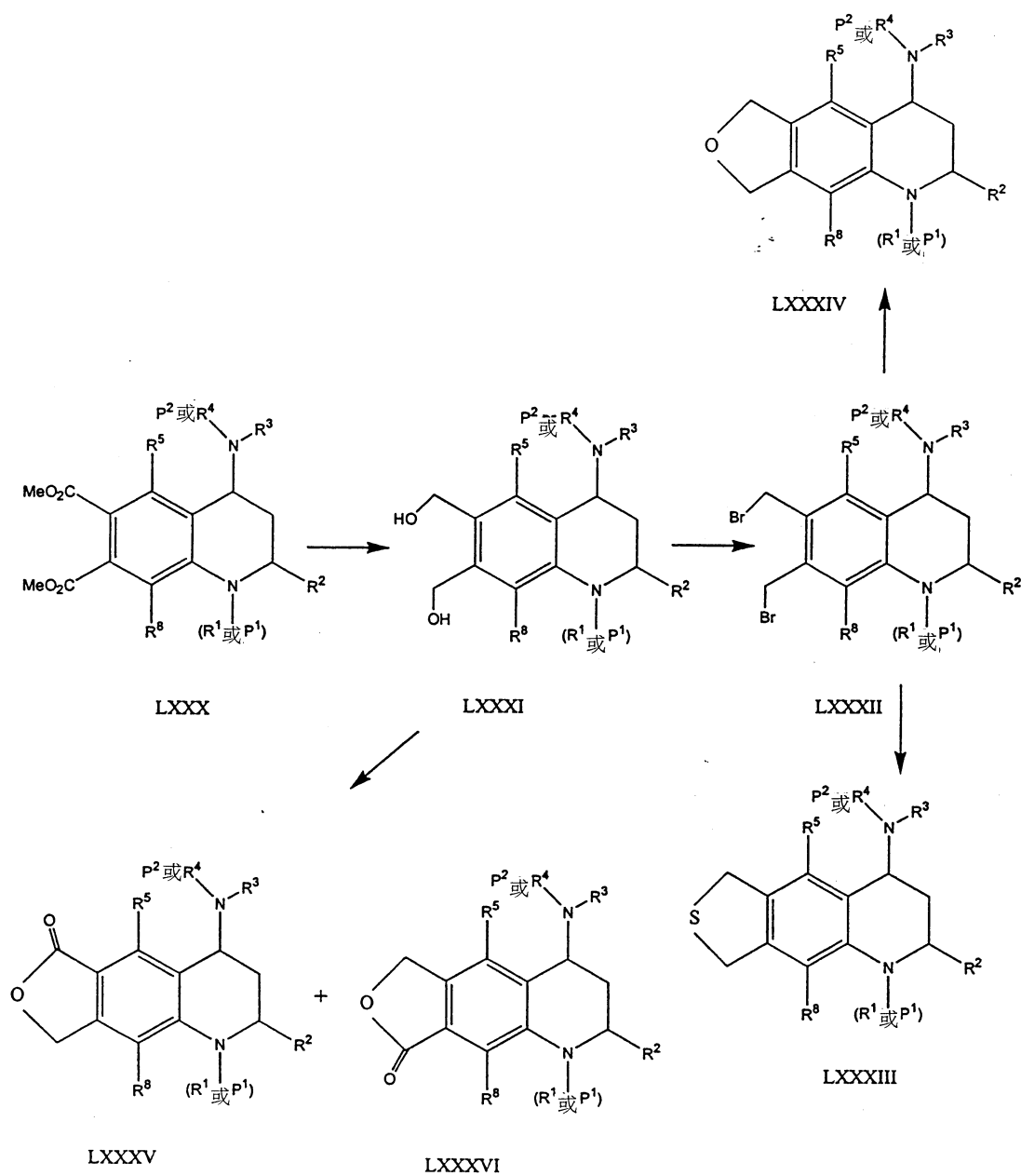
裝

訂

結

五、發明說明 (57)

反應圖 VIII



(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

約

五、發明說明 (58)

式 I 化合物製備中，第一個值得注意的是，一些有用以供製備本文中所述化合物之製法可能需要將遠距官能基（例如式 I 先質中之一級胺，二級胺，羧基）加以保護。對此保護作用之需求乃依遠距官能基之特性及製法之狀況而定。對此保護作用之需求可由熟知技藝者輕易決定。此保護／去保護方法之使用亦在技藝範圍內，在保護基團及其使用之一般說明方面，請參見 T.W. Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, New York, 1991。

例如，反應圖 I 及 II 中，某些式 I 化合物含有一級胺或羧酸官能基，其如未予保護，則可能干擾分子中其它位置之反應，因此，此官能基可被適當之保護基團保護，而保護基團可於其後之步驟中移除。供胺基及羧酸保護作用所用之適當保護基團包括彼些於肽合成中常用之保護基團（諸如供胺用為 N-特丁氧羰基，苄氧羰基，及 9-芴基甲撐氧羰基，供羧酸用為低級烷基或苄酯），彼等於所述之反應狀況下通常不具化學反應且通常可予移除而不會改變式 I 化合物中之其它官能基。

根據反應圖 I，其中 R^2 ， R^5 ， R^6 ， R^7 及 R^8 如上所述且 P^2 為適當保護基團之式 III 化合物可由其中 R^5 ， R^6 ， R^7 及 R^8 如上所述之適當式 II 芳族胺中製得。

式 III 四氫喹啉係藉將適當式 II 芳族胺以必要羧醛，於惰性溶劑諸如烴（例如己烷，戊烷或環己烷），芳族烴（例如苯，甲苯或二甲苯），鹵化碳（例如二氯甲烷，氯仿

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

始

五、發明說明 (59)

，四氯化碳或二氯乙烷)，醚（例如乙醚，異丙醚，四氫呋喃，四氫吡喃，二噁烷，二甲氧基乙烷，甲基特丁基醚等），腈（例如乙腈或丙腈），硝基烷（例如硝基甲烷或硝基苯），最好二氯甲烷中，以脫水劑（例如硫酸鈉或硫酸鎂），於約 0℃ 至約 100℃（最好室溫）下處理 1 - 24 小時（最好 1 小時）而製得，再將所得溶液以經適當取代（例如苄氧羰基，特丁氧羰基，甲氧羰基，甲醯-，乙醯-，二烯丙基-或二苄基-），最好羧基苄氧基-，N-乙烯基類及以路易斯酸（例如三氟化硼，三氟化硼醚化物，氯化鋅，四氯化鈦，三氯化鐵，三氯化鋁，烷基鋁化二氯，二烷基鋁化氯，或三氟甲酸鎰（Ⅲ）；最好三氟化硼醚化物）或布忍司特酸諸如氫鹵酸（例如氟基，氯基，溴基或碘基），烷基磺酸（例如對位-甲苯磺酸，甲磺酸或三氟甲磺酸）或羧酸（例如甲酸，乙酸，三氟乙酸或苯甲酸），於約 -78℃ 至約 50℃（最好室溫）下處理 0.1 至 24 小時（最好 1 小時）。

此外，式Ⅱ胺及適當羧醛可藉將溶於極性質子惰性溶劑（最好二氯甲烷）中之胺及烷胺鹼（最好三乙胺）溶液以四氯化鈦，於極性質子惰性溶劑（最好於二氯甲烷）中，於約 -78℃ 至約 40℃（最好 0℃）下處理，繼而以羧醛於約 -78℃ 至約 40℃ 最好 0℃）下處理而縮合。再令反應於約 0℃ 至約 40℃ 之溫度（最好室溫）下持續進行約 0.1 至約 10 小時（最好 1 小時）以得亞胺，而後如上所述地令其與 N-乙烯基類起反應。

五、發明說明 (60)

其中 R^1 , R^2 , R^5 , R^6 , R^7 及 R^8 如上所述且 P^1 及 P^2 為保護基團之式 IV 化合物可藉熟知技藝者已知之各種不同之胺反應路徑而由相關之式 III 胺中製得。

故，其中 R^1 , R^2 , R^5 , R^6 , R^7 及 R^8 如上所述且 P^1 及 P^2 為供胺部分所用之經適當區分保護基團之式 IV 化合物係使用供將胺衍化成上示 R^1 所述官能基團之標準方法 (參見 Richard Larock, Comprehensive Organic Transformations, VCH Publishers Inc., New York, 1989 及 Jerry March, Advanced Organic Chemistry, John Wiley & Sons, New York, 1985) 由相關之式 III 四氫喹啉中製得，例如，將式 III 化合物以適當羰基氯，磺酸氯，或亞磺醯氯，異氰酸鹽或硫代異氰酸鹽，於極性質子惰性溶劑 (最好二氯甲烷) 中，於鹼 (最好吡啶) 之存在下，於約 -78°C 至約 100°C 之溫度 (最好由 0°C 開始，再令之加溫至室溫) 下處理 1 至 24 小時 (最好 12 小時)。

式 IV 胺基甲酸鹽及尿素化合物 (其中 R^1 為 $\text{W} = \text{C}(\text{O})$, $\text{X} = \text{O} - \text{Y}$, $\text{S} - \text{Y}$, $\text{N}(\text{H}) - \text{Y}$, 或 $\text{N} \text{Y}_2$) 可由式 III 胺中，經由相關之胺基甲醯氯藉將式 III 胺以光氣溶液於烴溶劑 (最好甲苯) 中，於約 0°C 至約 200°C 之溫度 (最好於迴流) 下處理 0.1 至 24 小時 (最好 2 小時) 而製得。

相關之尿素可藉將胺基甲醯氯 (依上述法製得) 以適當之胺於極性溶劑 (最好二氯甲烷) 中，於約 -78°C 至約 100°C 之溫度 (最好室溫) 下處理 1 至 24 小時 (最

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

編

五、發明說明 (61)

好 1 2 小時) 而製得。

相關之胺基甲酸鹽可藉將胺基甲醯氯 (依上述法製得) 以適當之醇及適當之鹼 (最好氫化鈉) , 於極性溶劑 (最好二噁烷) 中 , 於約 -78°C 至約 100°C 之溫度 (最好室溫) 下處理 1 至 2 4 小時 (最好 1 2 小時) 而製得。

此外 , 相關之胺基甲酸鹽可藉將胺基甲醯氯溶液於約 0°C 至約 200°C 之溫度下 , 於適當醇中處理 1 至 2 4 0 小時 (最好 1 2 小時) 而製得。

其中 R^1 為 Y 之式 IV 化合物可使用熟知技藝者詳知之方法將 Y 取代基諸如烷基或烷基鍵合性取代基置入而製得 , 方法包括 (例如) 由式 III 胺及活化之羧酸中形成醯胺 , 繼而將醯胺以甲硼烷於醚性溶劑諸如四氫呋喃中還原 , 此外 , 烷基或烷基鍵合性取代基可於將式 III 胺與所需之含羰基之反應物縮合後 , 藉還原法而附加。而且 , 胺可根據熟知技藝者已知之方法與適當之烷基或芳基鹵起反應。

故 , 將式 III 胺及酸 (例如鹵化之酸 , 硫酸 , 磺酸或羧酸 , 最好乙酸) 以適當含羰基之反應物 , 於極性溶劑 (最好乙醇) 中 , 於約 0°C 至約 100°C 之溫度 (最好室溫) 下處理約 0 . 1 至 2 4 小時 (最好 1 小時) , 繼而以氫化物源 (例如氫硼化鈉 , 氰基氫硼化鈉 , 最好三乙醯氧基氫硼化鈉) , 於約 0°C 至約 100°C 之溫度 (最好室溫) 下處理 0 . 1 至 1 0 0 小時 (最好 5 小時) 。

其中 R^1 , R^2 , R^5 , R^6 , R^7 及 R^8 如上所述且 P^1 為保護基團之式 V 胺可由相關式 IV 化合物中 , 藉去保護作

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (62)

用 (P²) , 使用熟知技藝者已知之方法 , 包括氫解作用 , 以酸 (例如三氟乙酸 , 氫溴酸) , 鹼 (氫氧化鈉) 處理 , 或與親核試劑 (例如甲基硫𪔷酸鈉 , 氰化鈉等) 起反應及供三烷基甲矽烷基乙氧羰基團乃使用氟化物 (例如四丁銨化氟) 而製得 , 欲移除苄氧羰基團方面 , 氫解作用乃藉將式 IV 化合物以氫化物源 (例如 1 至 10 氫氣層 , 環己烯或甲酸銨) 於適當催化劑 (例如 5 - 20 % 鈀 / 碳 , 氫氧化鈀 ; 最好 10 % 鈀 / 碳) 之存在下 , 於極性溶劑 (例如醇 , 乙醇或乙酸乙酯 ; 最好乙醇) 中 , 於約 - 78 °C 至約 100 °C 之溫度 (最好室溫) 下處理 0 . 1 至 24 小時 , 最好 1 小時而進行。

其中 R¹ , R² , R³ , R⁵ , R⁶ , R⁷ 及 R⁸ 如上所述且 P¹ 為上述保護基團之式 VI 化合物可藉熟知技藝者已知之各種不同之胺反應 , 由相關之式 V 胺中製得。

其中 R³ 如上所述之式 VI 化合物可使用熟知技藝者已知之方法將 R³ 取代基諸如烷基或烷基鍵合性取代基置入而製得。方法包括 , 例如 , 由式 V 胺及活化之羧酸中形成醯胺 , 繼而將醯胺以甲硼烷於醚性溶劑諸如四氫呋喃中還原。此外 , 烷基或烷基鍵結性取代基可藉將適當之亞胺還原而附加 , 而亞胺係藉將式 V 胺與所需之含羰基之反應物縮合而形成 , 而且 , 式 V 胺可根據熟知技藝者已知之方法 , 與適當之烷基鹵起反應。

故 , 將式 V 胺及酸 (例如鹵化之酸 , 硫酸 , 磺酸或羧酸 , 最好氫氯酸) 以適當含羰基之反應物 , 於極性溶劑 (

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

始

五、發明說明 (63)

最好二氯甲烷)中，於約 0 °C 至約 100 °C 之溫度 (最好室溫) 下處理約 0.1 至 24 小時 (最好 1 小時)，繼而以氫化物源 (例如氫硼化鈉，氰基氫硼化鈉；最好三乙醯氧基氫硼化鈉)，於約 0 °C 至約 100 °C 之溫度 (最好室溫) 下處理 0.1 至 100 小時 (最好 5 小時)。

其中 R^1 ， R^2 ， R^3 ， R^5 ， R^6 ， R^7 及 R^8 如上所述且 P^1 及 P^2 為保護基團之式 VII 化合物可藉熟知技藝者已知之方法；例如，供將上示 R^3 取代基置入以將式 V 化合物轉換成式 VI 化合物所述之方法，由相關之式 IV 化合物中製得，其後，相關之式 VI 化合物可由式 VII 化合物中，藉適當去保護作用諸如上述供將式 IV 化合物轉換成式 V 化合物之方法而製得。

當 R^3 為 H 且 R^4 如上所述時，則 R^4 可以反應圖 I 中式 VI 及 VII 中之 R^3 代表，故提供此化合物之合成反應圖。

根據反應圖 II，其中 R^2 ， R^5 ， R^6 ， R^7 ， R^8 及 Y 如上所述，且 P^1 為保護基團之式 X I 二氫喹諾酮化合物可由相關之式 X 喹啉中，藉以有機金屬類及氯甲酸酯處理，繼而水解而製得。

故，將混於極性質子惰性溶劑 (例如乙醚或二氯甲烷；最好四氫呋喃) 中之式 X 喹啉與過量 (最好 1.5 當量) 有機鎂類 (格里納試劑) 之混合物以過量 (最好 1.5 當量) Y- 或 P^1 - 氯甲酸酯於約 -100 °C 至約 70 °C 之溫度 (最好 -78 °C) 下處理，繼而加溫至約 0 °C 至約 70 °C (最好室溫) 0.1 至 24 小時 (最好 1 小時)，

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

編

五、發明說明 (64)

再將所得混合物與過量 (最好 2 當量) 水性酸 (最好 1 莫耳氫氯酸) 結合，而後強烈混合 0 . 1 至 2 4 小時 (最好 1 小時，或直至中間體烯醇醚之水解作用經測定已完全為止) 。

當然，式 X I 化合物為其中 R^1 為 $-C(O)OY$ 或 P^1 為 $-C(O)OP^1$ 之式 X VI 化合物而不必更進一步轉換。

其中 R^2 ， R^5 ， R^6 ， R^7 及 R^8 如上所述之式 X V 化合物可由相關之式 X I 二氫喹諾酮 (其中化合物 X I 含有 P^1) 中，藉如同供將式 IV 化合物轉換成式 V 化合物所述之適當去保護作用 (包括自然之去羧化作用) 而製得。

其中 R^1 ， R^2 ， R^5 ， R^6 ， R^7 及 R^8 如上所述且 P^1 為保護基團之式 X VI 化合物可由相關之式 X V 二氫喹諾酮中，依供將式 III 化合物轉換成式 IV 化合物所述之法製得。在某些試劑亦於 4 - 位置羰基氧上反應之狀況下，取代基最好可藉以酸 (例如水性氫氯酸) 或鹼 (例如水性氫氧化鈉) 處理而移除。

同樣地，對其中 R^1 或 P^1 與式 X I 化合物相同之彼些式 X VI 化合物而言，則不需上述之轉換作用。

其中 R^1 ， R^2 ， R^3 ， R^5 ， R^6 ， R^7 及 R^8 如上所述且 P^1 為保護基團之式 VI 胺化合物可由相關之式 X VI 二氫喹諾酮中，藉還原胺化序列而製得，將式 X VI 二氫喹諾酮，過量 (最好 1 . 1 當量) R^3 - 胺及過量 (最好 7 當量) 胺鹼 (最好三乙胺) 於極性溶劑 (最好二氯甲烷) 中，以溶

五、發明說明 (65)

於適當極性溶劑（最好二氯甲烷）中之 0.5 至 1.0 當量（最好 0.55 當量）四氯化鈦溶液於約 0℃ 至約 40℃ 之溫度（最好室溫）下處理 1 至 24 小時（最好 12 小時），再將所得式 X II 亞胺藉以還原劑（最好氫硼化鈉）於適當極性溶劑（最好乙醇）中，於約 0℃ 至約 80℃ 之溫度（最好室溫）下處理 1 至 24 小時（最好 12 小時）而還原，以得式 VI 胺之非對映異構體混合物，通常偏好反式異構體，此外，還原作用藉將式 X II 亞胺直接以溶於乙醚（最好 0.2 莫耳）中之過量（最好 5 當量）氫硼化鋅溶液形式於約 0℃ 至約 40℃ 之溫度（最好室溫）下處理 1 至 24 小時（最好 12 小時）來進行，以得式 VI 胺之非對映異構體混合物，通常偏好順式異構體。

此外，其中 R^1 ， R^2 ， R^3 ， R^5 ， R^6 ， R^7 及 R^8 如上所述且 P^1 為保護基團之式 VI 胺可由相關之式 X VI 二氫喹諾酮中，藉形成肟，還原及進行胺之取代作用而製得。故，令式 X VI 二氫喹諾酮，過量（最好 3 當量）氫氯酸脛胺及過量（最好 2.5 當量）鹼（最好乙酸钠）於約 0℃ 至約 100℃ 之溫度（最好迴流）下，於極性溶劑（最好乙醇）中起反應 1 至 24 小時（最好 2 小時），而後將所得式 X III 肟以過量（最好 6 當量）水性鹼（最好 2 當量濃度氫氧化鉀）於極性溶劑（最好乙醇）中及以過量（最好 2 當量濃度氫氧化鉀）於極性溶劑（最好乙醇）中及以過量（最好 4 當量）鎳－鋁合金（最好 1：1 重量比）於約 0℃ 至約 100℃ 之溫度（最好室溫）下處理 0.25 至

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

編

五、發明說明 (66)

2 4 小時 (最好 1 小時) 。所得式 V 胺係以非對映異構體混合物形式獲得 (通常偏好順式異構體) 。

其中 R^1 , R^2 , R^3 , R^5 , R^6 , R^7 及 R^8 如上所述且 P^1 為保護基團之式 VI 二級胺可由適當之式 V 胺中, 依反應圖 I 中供將式 V 化合物轉換成式 VI 化合物所述之法而製得。

根據反應圖 III , 上述式 I 化合物可由適當之式 VI 化合物中, 藉轉換成期望之胺基甲酸鹽而製得。故, 將式 V I 胺以適當之活化碳酸鹽 (例如氯甲酸鹽, 二碳酸鹽或羰基二咪唑, 繼而以適當之醇) 於胺鹼 (最好吡啶) 之存在下, 於約 -20°C 至約 40°C 之溫度 (最好室溫) 下處理 1 至 2 4 小時 (最好 1 2 小時) , 以得式 I 化合物。

此外, 根據反應圖 III , 如果 R^1 上之官能基不能與反應相容以形成式 I 化合物時, 則經 P^1 保護之式 VI 化合物可經由保護 / 去保護序列, 再將期望之取代基置入而轉換成式 I 化合物, 故, 將式 VI 胺以適當試劑 (例如保護基團團先質, 活化碳酸鹽 (例如氯甲酸鹽, 二碳酸鹽或羰基咪唑)) 於極性溶劑 (好二氯甲烷) 中, 於過量胺鹼 (最好吡啶) 之存在下, 於約 -20°C 至約 40°C 之溫度 (最好室溫) 下處理 1 至 2 4 小時 (最好 1 2 小時) , 以得式 X X 化合物。

而且, 其中 P^2 存在時之式 X X 化合物可依反應圖 I 中供式 VII 化合物 (具有 P^1) 所示之法製得。

其中 R^2 , R^3 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 及 R^4 如上所述

(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)

且 P^2 為保護基團之式 X X I 胺可由式 X X 化合物中，藉 P^1 之選擇性去保護作用而製得。

當 P^1 (例如) 為特丁氧羰基，則式 X X I 化合物最好藉以酸 (最好三氟乙酸)，於約 0°C 至約 100°C 之溫度 (最好室溫) 下處理 0.1 至 2.4 小時 (最好 1 小時) 而製得。

式 I 化合物或式 X X II 化合物 (其中 R^1 乃如上所述) 可由相關之式 X X I 胺 (其中 R^4 或 P^2 乃個別存在) 中，藉熟知技藝者已知之各種不同之胺反應路徑，例如於反應圖 I 中供將式 III 化合物轉換成式 IV 化合物所述之方法製得。

式 X X III 胺可由式 X X II 化合物中，藉適當之去保護作用而製得。當 P^2 (例如) 為苄氧羰基時，則式 X X II 化合物係藉以過量之氫化物源 (例如環己烯，氫氣或最好為甲酸銨) 於 0.01 至 2 當量 (最好 0.1 當量) 適當催化劑 (最好 10% 鈀/碳) 之存在下，於極性溶劑 (最好乙醇) 中，於約 0°C 至約 100°C 之溫度 (最好室溫) 下處理 0.1 至 2.4 小時 (最好 1 小時) 而製得。

其中 R^4 如上所述之式 I 化合物可使用上示反應圖 III 中供將式 VI 化合物轉換成式 I 化合物所述之方法製得。

根據反應圖 IV，其中 R^1 ， R^2 ， R^5 ， R^7 及 R^8 如上所述且 R^6 為醚鍵合性部分之式 V 化合物可由在 R^6 位置具有 OP^3 部分 (其中 P^3 為保護基團) 之式 X X X 喹諾酮中，使用下列之方法製得，此外，以類同之方式，則此些方

五、發明說明 (68)

法可用以在 R^5 , R^7 亦或 R^8 位置具有 OP^3 部分之相關式 XXX 化合物作為原材料而製備其中 R^5 , R^7 或 R^8 為醚鍵合性部分之相關化合物。

故，將式 XXX 喹諾酮與氫氰酸羥胺及無機鹼（最好乙酸鈉）於極性溶劑（最好乙醇）中，於約 $0^\circ C$ 至約 $100^\circ C$ 之溫度（最好於迴流）下結合 1 至 24 小時（最好 2 小時），以得式 $XXX I$ 之肟。

將式 $XXX I$ 之肟以過量（最好六當量）水性鹼（最好 2 當量濃度氫氧化鉀）及過量（最好四當量）鎳－鋁合金（最好 1 : 1 重量比）於極性溶劑（最好乙醇）中，於約 $0^\circ C$ 至約 $100^\circ C$ 之溫度（最好室溫）下處理 0.25 至 24 小時（最好 2 小時）以製得相關之式 $XXX II$ 胺，如有需要，且如肟之轉換不導致 P^3 保護基團之裂解，則 P^3 保護基團可使用標準方法移除。

此外，式 XXX 化合物可於形成式 $XXX I$ 肟（其中 P^3 為 H）之前藉熟知技藝者已知之方法予以去保護（移除 P^3 ），繼而可予還原以形成式 $XXX II$ 之胺。

其中 R^6 為氧基鍵合性部分之式 V 化合物可藉將式 $XXX II$ 醇於（例如）Mitsunobu 狀況下處理而製得。故，將式 $XXX II$ 酚以膦（最好三苯膦）及偶氮二羧酸鹽（最好雙－（N－甲基哌嗪基）－偶氮二甲醯－胺）及所需之醇於極性溶劑（最好苯）中處理。

當然，經由反應圖 I 及 II，所得之式 V 化合物可轉換成供本發明式 I 化合物用之式 VI 或式 VIII 先質。

五、發明說明 (69)

此外，其中 R^6 為醚鍵合性部分且其中 R^1 ， R^2 ， R^3 及 R^4 如上所述且 P^1 及 P^2 為保護基團之式 X X 化合物可依下述之法，由式 X X X II 中製得，此外，以類同之方式，則此方法可用以由相關式 X X X II 化合物原材料中製備其中 R^5 ， R^7 或 R^8 為醚鍵合性部分之相關化合物，故而最終獲得式 X X X 化合物（亦即於 R^5 ， R^7 或 R^8 位置具有 $P^3 O -$ 之式 X X X 化合物）。

其中 R^3 如上所述之式 X X X III 二級胺可根據上述反應圖 I 中供將式 V 化合物轉換成式 VI 化合物之方法，由相關之式 X X X II 化合物中製得。

其中 R^4 如上所述之式 X X X IV 化合物可藉類同於反應圖 III 中供將式 VI 化合物轉換成式 I 化合物所述方法，由式 X X X III 胺中製得。

（例如）當 $R^4 O_2 C O -$ 存在時，則式 X X X V 酚可予選擇性去保護，亦即藉將式 X X X IV 碳酸鹽以碳酸鉀於極性溶劑（最好甲醇）中，於約 $0^\circ C$ 至約 $100^\circ C$ 之溫度（最好室溫）下處理 1 至 24 小時（最好 12 小時）。

相關 X X 醚可由式 X X X V 酚中，使用（例如）上述供將式 X X X II 化合物轉換成式 V 化合物之 Mitsunobu 狀況而製得。

當然，熟知技藝者已知，酚可使用標準方法，例如 March 或 Larock 所述之方法衍生化成各種不同之官能基團，或藉轉換成三氟甲磺酸鹽以供涉及過渡金屬催化作用之各

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

編

五、發明說明 (70)

種不同反應所用。

雖然下列反應圖 V 係說明 R^6 位置 (上示式 I 中所述之 R^6 位置) 之改良，但熟知技藝者已知，類似之方法可應用至 R^5 ， R^7 及 R^8 位置上。

根據反應圖 V，其中 R^1 ， R^2 ， R^3 ， R^4 ， R^5 ， R^7 及 R^8 如上所述， P^1 及 P^2 為保護基團，且 X^1 為鍵合基團且其中碳 (例如甲撐) 乃直接鍵合至羰基部分上之式 II 醇可藉還原作用由相關酯 (其中 $R^{1,2}$ 為合宜之烷基部分) 中製得。

故，將式 L 酯以氫硼化鈉 / 甲醇或甲硼烷 - 二甲基硫錯合物於極性溶劑 (最好四氫呋喃) 中，於約 0°C 至約 100°C 之溫度 (最好迴流) 下處理 1 至 24 小時 (最好 3 小時)。

其中 R^1 ， R^2 ， R^3 ， R^4 ， R^5 ， R^7 及 R^8 如上所述， P^1 及 P^2 為保護基團且其中 R^6 位置包括烷基鹵官能基之式 L II 化合物可由式 L I 醇中，藉以三烷膦 (最好三苯膦) 及二鹵素 (例如溴) 於極性溶劑 (最好二氯甲烷) 中，於約 -78°C 至約 100°C 之溫度 (最好 0°C) 下處理 0.1 至 10 小時 (最好 0.5 小時)，繼而加溫至室溫 0.1 至 10 小時 (最好 3 小時)。

其中 R^1 ， R^2 ， R^3 ， R^4 ， R^5 ， R^7 及 R^8 如上所述， P^1 及 P^2 為保護基團， R^6 位置包括醚或硫醚部分 (亦即 Y^1 為 S 或 O) 且 $R^{1,3}$ 為碳鍵合性取代基之式 L III 化合物可藉將式 L II 烷基鹵於極性溶劑 (最好 N，N - 二甲基

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

結

五、發明說明 (71)

甲醯胺)中以必要之醇鹽或硫醇鹽，於約 0℃至約 100℃之溫度(最好室溫)下處理 1 至 24 小時(最好 6 小時)而製得。

此外，式 L III 醚及硫醚可藉將相關之式 L IV 醇及硫醇(亦即 Y¹為 S 或 O)，其中 X¹為直接經由碳鍵合至甲撐部分上之取代基，以鹼(最好氫化鈉)及必要之烷基化劑於極性溶劑(最好 N，N-二甲基甲醯胺)中，於約 0℃至約 100℃之溫度(最好室溫)下處理 1 至 50 小時(最好 18 小時)而製得。

其中 R¹，R²，R³，R⁴，R⁵，R⁷及 R⁸如上所述，P¹及 P²為保護基團，R⁶位置包括烷基鹵(例如氟化物)且 X¹為直接鍵合至甲撐部分上之碳鍵合性取代基之式 L V 化合物可藉將相關之式 L I 醇以鹵化劑處理而製得，例如，將醇以氟化劑(最好二乙胺基硫化三氟)於極性溶劑(最好 1，2-二氯乙烷)中，於約 0℃至 100℃之溫度(最好 80℃)下處理 0.1 至 10 小時(最好 0.75 小時)。

其中 R¹，R²，R³，R⁴，R⁵，R⁷及 R⁸如上所述，P¹及 P²為保護基團且其中 R⁶包括醯胺官能基(X為直接碳鍵合至羰基部分上之取代基且 R¹⁰及 R¹¹為經選定以得上述期望 R⁶取代基之取代基)之式 L VII 醯胺化合物可藉由相關之式 L VI 羧酸中製得，而式 L VI 則可依次由相關之式 L 羧酸酯中製得。

故，將式 L 酯以水性氫氧化物(最好鋰，鈉或鉀)於

五、發明說明 (72)

極性溶劑（最好四氫呋喃及／或甲醇）中，於約 0 °C 至約 100 °C 之溫度（最好室溫）下處理 0.1 至 100 小時（最好 1 小時）。

式 L VII 醯胺可藉標準方法由相關之式 L VI 酸中製得，理想之方法係將羧酸轉換成醯基氯，亦即藉令酸溶於亞硫醯氯中並將溶液於約 0 °C 至約 80 °C 之溫度（最好於迴流）下保持 0.1 至 24 小時（最好 1 小時），其後將過量之亞硫醯氯蒸發而成，根據此步驟之後係將所得醯基氯餘留物於極性溶劑（最好二氯甲烷）中以經選定以得醯胺官能基之適當胺，及任意之胺鹼（最好三乙胺）於約 -78 °C 至約 100 °C 之溫度（最好室溫）下處理 0.1 至 100 小時（最好 1 小時）。

雖然下列反應圖 VI 係說明 R⁸ 位置之改良，但熟知技藝者已知，類同之方法可應用至 R⁵，R⁶ 及 R⁷ 位置上。

根據反應圖 VI，其中 R¹，R²，R³，R⁴，R⁵，R⁷ 及 R⁸ 如上所述且 P¹ 及 P² 為保護基團之式 L X I 化合物可由相關之式 L X 化合物中，藉硝化作用而製得，將式 L X 化合物以亞硝酸三氟甲磺酸鹽於鹵化之溶劑諸如二氯甲烷中，於約 -78 °C 至約 0 °C 之溫度下處理 0.5 小時至約 3 小時，繼而加溫至室溫。

其中 R¹，R²，R³，R⁴，R⁵，R⁷ 及 R⁸ 如上所述且 P¹ 及 P² 為保護基團之式 L X II 胺可由相關之式 L X I 化合物中，藉還原作用而製得，將式 L X I 化合物藉以氫氣於貴金屬催化劑（例如鈀／碳）之存在下，於極性溶劑

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

結

五、發明說明 (73)

諸如乙醇中，於約 0 °C 至約 100 °C 之溫度下，於增壓（例如 1 至 3 大氣壓）下處理 1 至 24 小時而予以鹵化。

其中 R^1 ， R^2 ， R^3 ， R^4 ， R^5 ， R^6 及 R^7 如上所述， P^1 及 P^2 為保護基團且 R^8 為胺鍵合性官能基之式

L X III 化合物可由相關之式 L X II 中製得。

簡言之，係遵循反應圖 I 中供將式 I I I 化合物轉換成式 I V 化合物所述之步驟，將式 L X II 之胺予以衍化。

其中 R^1 ， R^2 ， R^3 ， R^4 ， R^5 ， R^6 及 R^7 如上所述且 P^1 及 P^2 為保護基團之式 L X IV 化合物可由相關之式 L X II 化合物中製得，將式 L X II 胺以硝酸特丁酯及無水鹵化銅於極性溶劑中，於約 30 °C 至約 100 °C 之溫度下處理約 1 小時至約 24 小時。

當然，熟知技藝者明瞭鹵化物可使用標準方法，例如，於 Larock 及 March 中所述之方法，衍化成各種不同之官能基團。

根據反應圖 VII，其中 R^1 ， R^2 ， R^3 ， R^4 ， R^5 及 R^8 如上所述， P^1 及 P^2 為保護基團且 R^{20} 為稠合至喹啉環結構上之含氮雜環之式 L X X I 雜環可由其中 p^3 為保護基團之式 L X X 化合物中，藉選擇性去保護作用而製得。

當 p^3 （例如）為苄氧羰基時，則式 L X X 化合物最好藉以氫源（最好 3 氫氣壓），於適當催化劑（最好 10 % 鈀／碳）之存在下，於極性溶劑（最好乙醇）中，於約 0 °C 至約 100 °C 之溫度（最好室溫）下處理 0.1 至 24 小時（最好 1 小時）而裂解成式 L X X I 化合物。

五、發明說明 (74)

其中 R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 及 R^8 如上所述 , P^1 及 P^2 為保護基團 , R^{20} 為稠合至喹啉環結構上之含氮雜環 , 且 “取代基” 係經選定以得上述期望化合物之式

L X X II 化合物可藉熟知技藝者已知之各種不同之胺反應路徑 , 例如於反應圖 I 中供將式 III 化合物轉換成式 IV 化合物之路徑 , 而由相關之式 L X X I 胺中製得。

式 L X X 化合物可根據反應圖 I , II 及 III 中所述之方法製得 , 例如 , 反應圖 II 中 , 式 X 之喹啉係藉熟知技藝者已知之方法 , 由其中 R^5 及 R^6 , R^6 及 R^7 , 或 R^7 及 R^8 包含一個上述環之式 II 芳基胺中製得 , 這些二環之芳基胺亦藉熟知技藝者已知之各種不同方法合成。此二環之芳基胺及用於反應圖 I 及 III 所述之轉換序列中以製備期望之化合物。

式 L X X 化合物亦可由 R^5 及 R^6 , R^6 及 R^7 或 R^7 及 R^8 含有易生環化作用 (例如根據反應圖 VIII , 故形成期望之環) 之官能基之式 I 化合物中 , 使用熟知此取代基環化作用之技藝中已知之方法製得。

例如 , 將反應圖 VIII 中之式 L X X X II 化合物與 P^3NH_2 起反應以得經 P^3 保護之異吲哚啉。

根據反應圖 VIII , 式 L X X X 二酯係根據類似於反應圖 V 中供將式 L 化合物轉換成式 L I 化合物所述之方法予以還原 , 以得相關之式 L X X X I 二醇 , 供親電化學反應用之這些醇之活化作用可藉許多標準方法 , 諸如轉換成鹵化物或磺酸鹽 (最好藉以兩當量二溴基三苯磷烷處理而轉換

五、發明說明 (75)

成式 L X X X II 雙 溴 化 物) 之 方 法 而 達 成 , 式 L X X X III 硫 雜 環 之 形 成 可 藉 將 雙 - 溴 化 物 以 硫 化 物 (最 好 硫 化 鈉) 於 含 適 當 相 轉 移 催 化 劑 (最 好 三 乙 基 己 基 鉍 化 溴) 之 水 性 / 有 機 不 可 溶 混 性 溶 劑 系 統 (最 好 水 與 甲 苯 混 合 液) 中 , 於 約 0 °C 至 約 1 0 0 °C 之 溫 度 (最 好 室 溫) 下 處 理 1 至 1 0 0 小 時 (最 好 1 2 小 時) 而 達 成 。

式 L X X X IV 氧 雜 環 可 使 用 標 準 醚 化 法 包 括 以 適 當 雙 - 親 電 劑 進 行 親 核 置 換 反 應 而 由 相 關 之 式 L X X X II 化 合 物 中 形 成 , 例 如 , 氧 雜 環 之 形 成 可 藉 將 雙 - 溴 化 物 於 水 性 不 可 溶 混 性 溶 劑 (最 好 苯) 中 , 以 含 適 當 相 轉 移 催 化 劑 (最 好 苄 基 三 正 丁 鉍 化 氯) 之 水 性 氫 氧 化 物 溶 液 (最 好 3 0 % 氫 氧 化 鈉) 於 約 0 °C 至 約 1 0 0 °C 之 溫 度 (最 好 8 0 °C) 下 處 理 1 至 1 0 0 小 時 (最 好 4 小 時) 而 達 成 。

其 中 R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 及 R^8 如 上 所 述 且 P^1 及 P^2 為 保 護 基 團 之 式 L X X X V 及 L X X X VI 內 酯 可 使 用 標 準 內 酯 化 法 包 括 將 相 關 之 式 L X X X I 二 醇 予 以 氧 化 性 環 化 而 形 成 。 故 , 將 適 當 之 雙 - 醇 以 氧 化 劑 (最 好 氯 甲 酸 吡 錠) 於 極 性 質 子 惰 性 溶 劑 (最 好 二 氯 甲 烷) 中 , 於 約 0 °C 至 約 1 0 0 °C 之 溫 度 (最 好 室 溫) 下 處 理 1 至 1 0 0 小 時 (最 好 2 4 小 時) 以 製 備 式 L X X X V 及 式 L X X X VI 內 酯 之 混 合 物 , 彼 等 可 藉 標 準 方 法 予 以 分 離 。

式 I 化 合 物 之 前 藥 可 根 據 熟 知 技 藝 者 已 知 之 方 法 製 得 方 法 之 實 例 乃 述 於 下 。

其 中 式 I 中 羧 酸 中 之 羧 基 團 被 酯 所 替 代 之 本 發 明 前 藥

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

約

五、發明說明（76）

可藉將羧酸與適當之烷基鹵於鹼諸如碳酸鉀之存在下，於惰性溶劑諸如二甲基甲醯胺中，於約 0 至 100 °C 之溫度下結合約 1 至約 24 小時而製得。此外可將酸與作為溶劑之適當醇於催化量之酸諸如濃硫酸之存在下，於約 20 至 100 °C 之溫度，最好於迴流下結合約 1 小時至約 24 小時，另一方法係令酸與化學計量之醇於催化量之酸之存在下，於惰性溶劑諸如甲苯或四氫呋喃中起反應，同時藉物理（例如丁－斯達克阱）或化學（例如分子篩）法將所產生之水移除。

其中醇官能基已衍化成醚形式之本發明前藥可藉將醇與適當烷基溴或烷基碘於鹼諸如碳酸鉀之存在下，於惰性溶劑諸如二甲基甲醯胺中，於約 0 至 100 °C 之溫度下結合約 1 至約 24 小時而製得。烷醯胺基甲基醚可根據美國專利 4,997,984 所述之方法，藉令醇與雙－（烷醯胺基）甲烷，於催化量之酸之存在下，於惰性溶劑諸如四氫呋喃中起反應而得。此外，這些化合物可藉 Hoffman 等人於 J. Org. Chem. 1994, 59, 3530 中所述之方法製得。

糖苷係藉令醇與糖類於惰性溶劑諸如甲苯中，於酸之存在下起反應而製得。通常反應中所形成之水乃如同上述之法移除。另一步驟係令醇與經適當保護之葡基鹵於鹼之存在下起反應，繼而予以去保護。

N－（1－羥烷基）醯胺），N－（1－羥基－1－（烷氧羰基）甲基）醯胺可藉令母醯胺與適當之醛於中性或鹼性狀況（例如乙醇鈉之乙醇液）下，於 25 至 70 °C

五、發明說明 (77)

之溫度下反應而製得，N－烷氧基甲基或N－1－（烷氧基）烷基衍生物則可藉令N－未經取代之化合物與必要之烷基鹵於鹼之存在下，於惰性溶劑中起反應而製得。

本發明化合物亦可與其它製藥學劑（例如降L D L－膽固醇劑，降三酸甘油酯劑）同時使用以供治療本文中所述之疾病／病況。例如，彼等可與膽固醇合成抑制劑，膽固醇吸收抑制劑，M T P／阿樸B分泌抑制劑，及其它降膽固醇劑諸如法伯瑞特（fibrates），菸鹼酸，離子交換樹脂，抗氧化劑，A C A T抑制劑及膽酸多價螯合劑。結合療法之治療中，本發明化合物及其它藥物療法均藉慣用方法投服予哺乳類（例如雄或雌性人類）。

任何H M G－C o A還原酶抑制劑可作為本發明結合療法觀點中之式二種化合物。所謂H M G－C o A還原酶抑制劑乃意指可抑制羥甲基戊二醯－輔酶A藉H M G－C o A還原酶催化而生物轉換成火落酸之化合物。此抑制作用可由熟知技藝者根據標準分析法（例如Meth. Enzymol. 1981; 71:455-509及本文所引用之參考資料）輕易測定。有各種不同之這些化合物乃說明及參照如下，然而其它H M G－C o A還原酶抑制劑亦為熟知技藝者已知。美國專利4，231，938號（彼之揭示文乃併入本文中以供參考）揭示藉將隸屬於曲霉屬之微生物培養後所離析出之某些化合物，諸如洛凡斯達丁（lovastatin），而且，美國專利4，444，784號（其揭示文乃併入本文中以供參考）揭示上述化合物之合成衍生物，諸如辛凡斯達丁

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

編

五、發明說明（78）

（simvastatin），而且，美國專利 4,739,073 號（其揭示文乃併入本文中以供參考）揭示某些經取代之吡嗪，諸如氟凡斯達丁（fluvastatin），而且，美國專利 4,346,227 號（其揭示文乃併入本文中以供參考）揭示 M L - 236 B 衍生物，諸如普若風斯達丁（pravastatin），而且，E P - 491226 A（其揭示文乃併入本文中以供參考）揭示某些吡啶基二羥基庚烯酸，諸如里凡斯達丁（rivastatin），此外，美國專利 5,273,995 號（其揭示文乃併入本文中以供參考）揭示某些 6 - [2 - （經取代 - 吡咯 - 1 - 基）烷基] 吡喃 - 2 - 酮諸如阿妥凡斯達丁（atorvastatin）。

任何 M T P / 阿樸 B 分泌（微粒體三酸甘油酯轉移蛋白質及 / 或阿樸脂蛋白 B）抑制劑均可用以作為本發明結合療法觀點中之第二種化合物。所謂 M T P / 阿樸 B 分泌抑制劑乃意指可抑制三酸甘油酯，膽固醇酯，及磷脂分泌之化合物，此抑制作用可由熟知技藝者根據標準分析法（例如 Wetterau, J. R. 1992; Science 258:999）輕易測知。有各種不同之這些化合物乃說明及參照如下，然而其它 M T P / 阿樸 B 分泌抑制劑亦為熟知技藝者已知。

W O 96 / 40640 及 W O 98 / 23593 為兩種例證之公報。

例如，下列 M T P / 阿樸 B 分泌抑制劑特別有用：

4 - 三氟甲基 - 聯苯基 - 2 - 羧酸 [2 - （1 H - [1, 2, 4] 三唑 - 3 - 基甲基） - 1, 2, 3, 4 -

五、發明說明 (79)

四氫基－異喹啉－6－基〕－醯胺；

4'－三氟甲基－聯苯基－2－羧酸〔2－(2－乙醯胺基－乙基)－1,2,3,4－四氫基－異喹啉－6－基〕－醯胺；

(2－{6－[(4'－三氟甲基－聯苯基－2－羧基)－胺基]－3,4－二氫基－1H－異喹啉－2－基}－乙基)－胺基甲酸甲酯；

4'－三氟甲基－聯苯基－2－羧酸〔2－(1H－咪唑－2－基甲基)－1,2,3,4－四氫基－異喹啉－6－基〕－醯胺；

4'－三氟甲基－聯苯基－2－羧酸〔2－(2,2－聯苯基－乙基)－1,2,3,4－四氫基－異喹啉－6－基〕－醯胺；及

4'－三氟甲基－聯苯基－2－羧酸〔2－(2－乙氧基－乙基)－1,2,3,4－四氫基－異喹啉－6－基〕－醯胺。

任何 H M G－C o A 還原酶抑制劑均可作為本發明結合療法觀點中之第二種化合物，所謂 H M G－C o A 還原酶抑制劑係指可抑制乙醯－輔酶 A 及乙醯乙醯－輔酶 A 藉由 H M G－C o A 合成酶之催化而生物合成羥甲基戊二醯－輔酶 A 之化合物。此抑制作用可由熟知技藝者根據標準分析法 (Meth Enzymol. 1975; 35:155-160; Meth. Enzymol. 1985; 110:19-26 及本文所引用之參考資料) 輕易測定，有各種不同之這些化合物乃說明及參照如下，然而其它

五、發明說明 (80)

H M G - C o A 合成酶抑制劑亦為熟知技藝者已知。美國專利 5 , 1 2 0 , 7 2 0 號 (其揭示文乃併入本文中以供參考) 揭示某些 β - 內醯胺衍生物。美國專利 5 , 0 6 4 , 8 5 6 號 (其揭示文乃併入本文中以供參考) 揭示某些藉將微生物 (M F 5 2 5 3) 培養所製得之螺 - 內酯衍生物。美國專利 4 , 8 4 7 , 2 7 1 號 (其揭示文乃併入本文中以供參考) 揭示某些氧雜環丙烷化合物諸如 1 1 - (3 - 羥甲基 - 4 - 合氧基 - 2 - 氧雜環丙基) - 3 , 5 , 7 - 三甲基 - 2 , 4 - 十一碳 - 二烯酸衍生物。

任何可降低 H M G - C o A 還原酶基因表現之化合物均可用以作為本發明結合療法觀點中之式二種化合物。這些製劑可為阻斷 D N A 轉錄之 H M G - C o A 還原酶轉錄抑制劑或為可避免編有 H M G - C o A 還原酶抑制劑密碼之信使 R N A 轉譯成蛋白質之轉譯抑制劑。此些化合物可直接影響轉錄或轉譯，或可藉由膽固醇生物合成串聯中之一或多種酵素而生物轉換成具有上述活性之化合物或可導致具有上述活性之異戊二烯代謝物之累積。此調節作用可由熟知技藝者根據標準分析法 (Meth. Enzymol. 1985; 110:9-19) 輕易測知，某些化合物乃說明及參照如下，然而 H M G - C o A 還原酶基因表現之其它抑制劑亦為熟知技藝者已知。美國專利 5 , 0 4 1 , 4 3 2 號 (其揭示文乃併入本文中以供參考) 揭示某些 1 5 - 經取代羊毛脂醇衍生物。其它可抑制 H M G - C o A 還原酶合成之其它氧化

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

編

五、發明說明（81）

固醇則由 E.I. Mercer (Prog.Lip. Res. 1993;32:357-416) 所述。

任何角鯊烯合成酶抑制劑均可作為本發明之第二種化合物。所謂角鯊烯合成酶抑制劑乃意指可抑制 2 莫耳法呢基磷酸鹽藉角鯊烯合成酶而縮合成角鯊烯之化合物。此抑制作用可由熟知技藝者根據標準分析法 (Meth. Enzymol. 1969; 15:393-454 及 Meth. Enzymol. 1985; 110:359-373 及本文所含之參考資料) 輕易測知有各種不同之這些化合物乃說明及參照如下，然而其它角鯊烯合成酶抑制劑亦為熟知技藝者已知。美國專利 5, 026, 554 號 (其揭示文乃併入本文中以供參考) 揭示微生物 M F 5 4 6 5 (A T C C 7 4 0 1 1) 之醱酵產物包括惹若酸 (zaragozic acid)，其它已專利之角鯊烯合成酶抑制劑之略要說明亦予收集 (Curr. Op. Ther. Patents (1993)861-4)。

任何角鯊烯環氧化酶抑制劑均可作為本發明結合療法觀點之第二種化合物。所謂角鯊烯環氧化酶抑制劑乃意指可抑制角鯊烯及分子氧藉角鯊烯環氧化酶之催化而生物轉換成角鯊烯 - 2, 3 - 環氧化物之化合物。此抑制作用可輕易由熟知技藝者根據標準分析法 (Biochim. Biophys. Acta 1984; 794:466-471) 輕易測知，有各種不同之這些化合物乃說明及參照如下，然而其它角鯊烯環氧化酶抑制劑亦為熟知技藝者已知，美國專利 5, 011, 859 及 5, 064, 864 號 (其揭示文乃併入本文中以供參考) 揭示角鯊烯之某些氟基類似物。歐洲公報

五、發明說明 (82)

3 9 5 , 7 6 8 A (其揭示文乃併入本文中以供參考)
揭示某些經取代之烯丙胺衍生物 , P C T 公報

W O 9 3 1 2 0 6 9 A (其揭示文乃併入本文中以供
參考) 揭示某些胺基醇衍生物。美國專利第

5 , 0 5 1 , 5 3 4 號 (其揭示文乃併入本文中以供參考)
揭示某些環丙氧基 - 角鯊烯衍生物。

任何角鯊烯環氧化酶抑制劑均可用以作為本發明結合
療法觀點中之第二種組份。所謂角鯊烯環氧化酶抑制劑乃
意指可抑制角鯊烯 - 2 , 3 - 環氧化物藉由角鯊烯環化酶
之催化而生物轉換成羊毛脂醇之化合物。此抑制作用可由
熟知技藝者根據標準分析法 (FEBS Lett. 1989; 244:347-350)
輕易測知, 此外, 下列所說明及參照之化合物為角鯊烯
環化酶抑制劑, 然而其它角鯊烯環化酶抑制劑亦為熟知技
藝者已知, P C T 公報 W O 9 4 1 0 1 5 0 (其揭示文
乃併入本文中以供參考) 揭示某些 1 , 2 , 3 , 5 , 6 ,
7 , 8 , 8 α - 八氫基 - 5 , 5 , 8 α (β) - 三甲基 -
6 - 異喹啉胺衍生物, 諸如 N - 三氟乙醯 - 1 , 2 , 3 ,
5 , 6 , 7 , 8 , 8 α - 八氫基 - 2 - 烯丙基 - 5 , 5 ,
8 α (β) - 三甲基 - 6 (β) - 異喹啉胺, 法國專利公
報 2 6 9 7 2 5 0 (其揭示文乃併入本文中以供參考) 乃
揭示某些 β , β - 二甲基 - 4 - 哌啶乙醇衍生物諸如 1 -
(1 , 5 , 9 - 三甲基癸基) - β , β - 二甲基 - 4 - 哌
啶乙醇。

任何結合之角鯊烯環氧化酶 / 角鯊烯環化酶抑制劑均

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

編

五、發明說明 (83)

可用以作為本發明結合療法觀點中之第二種組份，所謂結合之角鯊烯環氧化酶／角鯊烯環化酶抑制劑乃意指可抑制角鯊烯經由角鯊烯－2，3－環氧化物中間體而生物轉換成羊毛脂醇之化合物。一些分析中，不可能區分出角鯊烯環氧化酶抑制劑及角鯊烯環化酶抑制劑，然而，這些分析法已為熟知技藝者所知，故，由結合之角鯊烯環氧化酶／角鯊烯環化酶抑制劑所致之抑制作用可由熟知技藝者根據上述供角鯊烯環化酶或角鯊烯環氧化酶抑制劑所用之標準分析法輕易測知，有各種不同之這些化合物乃說明及參照如下，然而其它角鯊烯環氧化酶／角鯊烯環化酶抑制劑亦為熟知技藝者已知，美國專利 5，084，461 及 5，278，171 號（其揭示文乃併入本文中以供參考）揭示某些氮雜萘烷衍生物，歐洲公報 468，434（其揭示文乃併入本文中以供參考）揭示某些哌啶基醚及硫醚衍生物諸如 2－（1－哌啶基）戊基異戊基亞砷及 2－（1－哌啶基）乙基乙基硫，PCT 公報 WO 9401404（其揭示文乃併入本文中以供參考）揭示某些醯基－哌啶諸如 1－（1－合氧基戊基－5－苯硫基）－4－（2－羥基－1－甲基）－乙基）哌啶，美國專利 5，102，915 號（其揭示文乃併入本文中以供參考）揭示某些環丙氧基角鯊烯衍生物。

供上述式 I 所用之原材料及試劑亦可輕易獲得或可由熟知技藝者使用慣用之有機合成法輕易合成，例如，本文所用之許多化合物係關於，或係由具廣大科學重要性及商

五、發明說明 (84)

業需求之化合物中衍出，因此有許多此些化合物為市售或於文獻中述及或乃由其它一般可得之物質中，藉文獻中所述之方法製得。

本發明之一些式 I 化合物或其合成中之中間體具有非對稱性碳原子，因此為對映體或非對映異構體。非對映異構體混合物可藉由本身已知之方法，例如藉色層分離法及／或分步結晶法分離成以其物化差異為基礎之個別非對映異構體。對映體可藉（例如）手性高效能液體色層分離法或藉將對映體混合物藉與適當旋光性化合物（例如醇）起反應而轉換成非對映異構體混合物，再將非對映異構體分離，而後將個別之非對映異構體轉換（例如水解）成相關之純對映體而予以分離，此外，式 I 化合物之對映體混合物或其合成中含有酸性或鹼性部分之中間體可分離成其配合之絕對映體，其係藉由以光學純手性鹼或酸（例如 1 - 苯基 - 乙胺或 tahtaric acid）形成非對映異構體鹽，再藉分步結晶，繼而中和以裂解鹽而將非對映異構體分離，故提供相關之純對映體，所有之此些異構體，包括非對映異構體，對映體及其混合物均視為本發明一部分。而且，本發明之一些化合物為構形異構物（例如經取代聯芳族），其亦視為本發明之一部分。

尤其，本發明之式 I 化合物可藉將最終化合物或其合成中之中間體（最好最終化合物）之消旋物於非對稱性樹脂（最好 Chiralcel™ AD 或 O D [由 Chiral Technologies, Exton, Pennsylvania 得之]）上並使用由含 0 至 50 % 異丙

五、發明說明（85）

醇（最好 2 至 20 %）及 0 至 5 % 烷胺（最好 0 . 1 % 二乙胺）之烴所組成之流動相進行色層分離（最好高壓液體色層分離〔HPLC〕）而以富含對映體之形式獲得。再將含產物之溶離份濃縮，即得期望產物。

本發明之一些式 I 化合物為酸性且彼等乃與製藥學上可接受性陽離子形成鹽。本發明之一些式 I 化合物為鹼性且彼等乃與製藥學上可接受性陰離子形成鹽，所有之此些鹽均在本發明之範圍內且彼等可藉慣用方法諸如將酸性及鹼性整體（通常以化學計量比）於適當水性，非水性或部分水性介質中結合而製得。鹽則可藉過濾法，藉以非溶劑沈澱繼而過濾，藉將溶劑蒸發，或者，如為水性溶液，則藉低壓凍乾法復收化合物可藉溶於適當溶劑諸如乙醇，己烷或水／乙醇混合液中而以晶狀形式獲得。

此外，當本發明之式 I 化合物形成水合物或溶劑化物時，則彼等亦在本發明之範圍內。

本發明式 I 化合物，其前藥及此化合物及前藥之鹽均適應於醫療用途以作為抑制哺乳類，尤其人類之膽固醇酯轉移蛋白質活性之製劑。故本發明化合物可增加哺乳類，尤其人類之血漿 HDL 膽固醇，其相關組份，及藉彼等所進行之功能。憑藉彼等之活性，這些製劑亦可降低哺乳類，尤其人類三酸甘油酯，VLDL 膽固醇，LDL 膽固醇及其相關之組份。因此，這些化合物乃有用以治療及修正所觀察到之與動脈粥瘤硬化及心臟血管疾病之發展及罹患；有關之各種不同之血脂不良，包括低 α 脂蛋白血症，高

五、發明說明（86）

β 脂蛋白血症，高三酸甘油酯血症，及家族性高膽固醇血症。

此外，將官能基 C E T P 基因置入缺乏 C E T P 之動物（鼯鼠）體內則將降低 H D L 值（Agellon, L.B., et al: J. Biol. Chem. (1991) 226: 10796-10801）並且增加對動脈粥瘤硬化之易感性（Marotti, K.R., et al: Nature (1993) 364: 73-75），而且，具有抑制性抗體之 C E T P 活性之抑制作用可增加大頰鼠（Evans, G.F., et al: J. of Lipid Research (1994) 35: 1634-1645）及兔之 H D L 膽固醇（Whitlock, M.E., et al: J. Clin. Invest. (1989) 84: 129-137），藉由靜脈內注入抗 C E T P 信使 R N A 之反義寡去氧核苷酸以對增加之血漿 C E T P 進行抑制，則可降低餵食膽固醇之兔之動脈粥瘤硬化（Sugano, M., et al: J. of Biol. Chem. (1998) 273: 5033-5036），重要的是，因為基因突變過程而缺乏血漿 C E T P 之人類則顯著地增加血漿 H D L - 膽固醇值及阿樸脂蛋白 A - 1 這種 H D L 之主要阿樸蛋白組份。此外，多數亦證實可顯著降低血漿 L D L 膽固醇及阿樸脂蛋白 B 這種 L D L 中之主要阿樸脂蛋白組份（Inazu, A., Brown, M.L., Hesler, C.B., et al.: N. Engl. J. Med. (1990) 323:1234-1238）。

設定血中 H D L 膽固醇及 H D L 相關性脂蛋白與心臟血管，腦血管及周邊血管疾病之發展成負面相關，而三酸甘油酯，L D L 膽固醇，及其相關阿樸脂蛋白與這些疾病之發展成正面相關，故本發明式 I 化合物，其前藥及此化

五、發明說明（87）

合物及前藥之鹽乃憑藉其藥學作用而有用以供動脈粥瘤硬化及其相關病況之預防，遏止及／或復原。這些包括心臟血管病症（例如狹心症，心缺血及心肌梗塞），因心臟血管疾病醫療所致之併發症（例如再灌注損傷及血管造形再狹窄），高血壓，中風，及與器官移植有關之動脈粥瘤硬化。

因為與增加之H D L值廣泛相關之有利效應，故可抑制人類C E T P活性之製劑乃憑藉其增加H D L之能力而亦提供供醫療許多其它疾病領域之有用途徑。

故，設定本發明式I化合物，其前藥及此化合物及前藥之鹽具有經由膽固醇酯轉移之抑制作用而改變脂蛋白組份之能力，故彼等有用以治療與糖尿病有關之血管併發症，高脂血症存在於大多數糖尿病病患身上（Howard, B.V. 1987. J. Lipid Res. 28, 613），即使存在正常脂肪值，但糖尿病病患仍承受較大之罹患心臟血管疾病之危險性（Kannel, W.B. and McGee, D.L. 1979. Diabetes Care 2, 120），C E T P促成性膽固醇酯轉移已知可異常增加胰島素依賴性（Bagdade, J.D., Subbaiah, P.V. and Ritter, M.C. 1991. Eur. J. Clin. Invest. 21, 161）及非胰島素依賴性糖尿病（Bagdade, J.D., Ritter, M.C., Lane, J. and Subbaiah. 1993. Atherosclerosis 104, 69），有人亦提出，膽固醇酯轉移之異常增加將導致脂蛋白組份，尤其是較易致動脈粥瘤之V L D L及L D L之改變（Bagdade, J.D., Wagner, J.D., Rudel, L.L., and Clarkson, T.B. 1995. J. Lipid Res. 36, 759

五、發明說明（88）

），這些改變未必在常規脂肪篩檢中觀察到，故本發明乃有用以降低因糖尿病病況所致之血管併發症之危險性。

所述製劑乃有用以治療肥胖症，於人類（Radeau, T., Lau, P., Robb, M., McDonnell, M., Ailhaud, G. and McPherson, R., 1995. Journal of Lipid Research. 36(12): 2552-61）及非人類之靈長類（Quinet, E., Tall, A., Ramakrishnan, R. and Rudel, L., 1991. Journal of Clinical Investigation. 87 (5): 1559-66）體內，供CETP之信使RNA係以高值於脂肪組織中表現。脂肪訊息乃隨脂肪之餵食而增加（Martin, L. J., Connelly, P. W., Nancoo, D., Wood, N., Zhang, Z. J., Maguire, G., Quinet, E., Tall, A. R., Marcel, Y. L. and McPherson, R., 1993. Journal of Lipid Research. 34 (3):437-46），且轉譯成官能基轉移蛋白質，並經由分泌而顯著促成血漿CETP值。人類脂肪細胞中，大部份膽固醇係由血漿LDL及HDL提供（Fong, B. S., and Angel, A., 1989. Biochimica et Biophysica Acta. 1004 (1):53-60），HDL膽固醇酯之吸收大部分係依CETP而定（Benoist, F., Lau, P., McDonnell, M., Doelle, H., Milne, R. and McPherson, R., 1997. Journal of Biological Chemistry. 272 (38):23572-7），肥胖病患之此CETP刺激HDL膽固醇吸收之能力，並結合上增加HDL結合至脂肪細胞之能力（Jimenez, J. G., Fong, B., Julien, P., Despres, J. P., Rotstein, L., and Angel, A., 1989. International Journal of Obesity. 13 (5):699-709），顯示

五、發明說明 (89)

C E T P 之角色，不僅是造成這些病患之低 H D L 表型，亦藉由助長膽固醇之累積而發展成肥胖症本身。因此阻斷此過程之 C E T P 活性抑制劑乃充作飲食療法之有用輔劑以導致體重之降低。

C E T P 抑制劑乃有用以治療因格藍氏陰性敗血症及敗血性休克所致之炎症。例如，格藍氏陰性敗血症之系統毒性大部分係因內毒來這種由細菌外表面所釋出之脂多醣 (L P S) 所引起，彼將導致廣泛之炎性反應。脂多醣可與脂蛋白形成錯合物 (Ulevitch, R.J., Johhston, A.R., and Weinstein, D.B., 1981. J. Clin. Invest. 67, 827-37)，於試管內研究中證實脂多醣結合至 H D L 上可實質降低炎症促成劑之製造及釋出，(Ulevitch, R.J., Johhston, A.R., 1978. J. Clin. Invest. 62, 1313-24)，於活體內之研究顯示，表現人類阿樸 A 1 及增加 H D L 值之基因轉移鼯鼠可免患敗血性休克 (Levine, D.M., Parker, T.S., Donnelly, T.M., Walsh, A.M., and Rubin, A.L. 1993. Proc. Natl. Acad. Sci. 90, 12040-44)，重要的是，將再構成之 H D L 投服予受內毒素挑戰之人類，將可降低炎性反應 (Pajkrt, D., Doran, J.E., Koster, F., Lerch, P.G., Arnet, B., van der Poll, T., ten Cate, J.W., and van Deventer, S.J.H. 1996. J. Exp. Med. 184, 1601-08)，L E T P 抑制劑憑藉其增加 H D L 值之事實，故可減弱炎症及敗血性休克之發展。

本發明式 I 化合物，其前藥及此化合物及前藥之鹽作為醫藥劑以治療哺乳類 (例如男性或女性之人類) 上述疾

五、發明說明 (90)

病／病況之用途乃藉本發明化合物於慣用分析法及於下述活體內分析法中之活性而證實。活體內分分析法（在技藝範圍內加以適當改良）可用以測定其它脂肪或三酸甘油酯控制劑以及本發明化合物之活性。下述之結合擬案乃有用以證實本文所述脂肪及三酸甘油酯結合製劑（例如本發明化合物）之用途。此分析亦提供一種方法，因而可將本發明式 I 化合物，其前藥及此化合物及前藥（或本文所述之其它製劑）之鹽之活性彼此相比較並與其它已知化合物之活性相比較。這些比較之結果乃有用以決定哺乳類包括人類供治療此些疾病之劑量值。

下列擬案當然可由熟知技藝者加以變化。

式 I 化合物之增加 α 膽固醇血之活性可依基本上如同先前 Morton 於 J. Biol. Chem. 256, 11992, 1981 及 Dias 於 Clin. Chem. 34, 2322, 1988 中所述之法，藉測量放射標記之脂肪在脂蛋白組份間之相對轉移比以佔測這些化合物對膽固醇轉移蛋白質作用上之效應而測知。

C E T P 之試管內分析法

下列為膽固醇酯轉移作用於人類血漿（於試管）內及動物血漿（活體外）中之分析之簡要說明：C E T P 於藥物存在或缺乏下之活性乃藉測定 ^3H －標記性膽固醇油酸酯（C O）由外生性示蹤劑 H D L 轉移至人類血漿內之非 H D L 脂蛋白組份上，或由 ^3H －標記性 L D L 轉移至基因轉移性鼯鼠血漿內之 H D L 組份上之作用而分析。標記性

五、發明說明 (91)

人類脂蛋白基質係以類似於 Morton 所述之方法製得，其中血漿中之內生性 C E T P 活性乃用以將 $^3\text{H} - \text{C O}$ 由磷脂微脂粒中轉移至血漿內之所有脂蛋白組份上。 $^3\text{H} -$ 標記性 L D L 及 H D L 則繼而藉分別以 $1.019 - 1.063$ 及 $1.10 - 1.21$ 克／毫升之密度切割值進行接續超離心作用而離析。供活性分析法方面，乃將 $^3\text{H} -$ 標記性脂蛋白以 $10 - 25$ 毫微莫耳 C O ／毫升之濃度加至血漿中，再將樣品於 37°C 下保溫 $2.5 - 3$ 小時，而後藉加入等量 20% (重量／體積) 聚乙二醇 8000 (Dias) 以將非 H D L 之脂蛋白沈澱。繼而將樣品離心 $750\text{g} \times 20$ 分鐘，再藉液體閃爍法測定含 H D L 之上層液中所含之放射活性，在加入放射標記性膽固醇油酸酯之前，將各種不同量之本發明化合物以溶於二甲亞碸中之溶液形式置入人類血漿中，再比較放射標記轉移之相對量，以測定相對之膽固醇酯轉移抑制活性。

C E T P 之活體內分析法

這些化合物於活體內之活性可藉測定可於活體外於各種不同時點抑制膽固醇酯轉移活性達 50% (相對於對照組) 或於含 C E T P 之動物體內增加 H D L 膽固醇達既定百分比所需投服之製劑劑量而得知。表現人類 C E T P 及人類阿樸脂蛋白 A 1 之基因轉移鼯鼠 (Charles River, Boston, MA) 可用以於活體內估測化合物，待檢之化合物係於含橄欖油及牛磺膽酸之乳膠載色劑中藉經口灌食法投

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

裝

五、發明說明 (92)

服。在下藥之前，先由鼯鼠之眶後採血。再於下藥後之各個不同時點，由4小時至24小時，將動物宰殺，藉心臟穿刺法取血，而後測量脂肪參數，包括總膽固醇，HDL及LDL膽固醇，及三酸甘油酯。CETP活性乃藉類似於上述之方法測定，惟係使用含LDL之³H-膽固醇油酸酯作為施體來源而非HDL所得脂肪及轉移活性之值則與下藥前所得者及／或與僅單獨接受載色劑之鼯鼠者相比較。

血漿脂肪分析法

這些化合物之活性亦可藉測定改變血漿脂肪值，例如改變HDL膽固醇，LDL膽固醇，VLDL膽固醇或三酸甘油酯於某些哺乳類，例如具有CETP活性及類似於人類血漿脂蛋白輪廓之狻猴之血漿中之值所需之製劑量而證實（Crook et al. Arteriosclerosis 10, 625, 1990）。成年之狻猴乃分配成數個治療群使每群在總，HDL及／或LDL血漿膽固醇濃度方面均具有類同之平均值±SD。群組分配後，將化合物以飲食混合物形式或藉胃內插管法每日投予狻猴達一至八天，對照組之狻猴則僅接受載色劑。血漿總，LDL，VLDL及HDL膽固醇值可於研究期間之任何時點藉由肘前靜脈採血，再將血漿脂蛋白藉密度梯度離心法分離成其個別之亞類，而後依上述之法則量膽固醇濃度而測知（Crook et al. Arteriosclerosis 10, 625, 1990）。

五、發明說明 (93)

活體內動脈粥瘤硬化分析法

化合物之抗動脈粥瘤硬化效應可藉測定降低兔主動脈內脂肪沈積作用所需之化合物量而得知。將含 0 . 2 % 膽固醇及 1 0 % 椰子油之飲食餵食予雄組西蘭鼠達四天 (每日餵餐一次) 。再由兔耳緣靜脈採血，並測定這些樣品之總血漿膽固醇值。而後將兔隻分配成數個治療群以使每群在總血漿膽固醇濃度，H D L 膽固醇濃度，三酸甘油酯濃度及 / 或膽固醇酯轉移蛋白質活性方面均具有類同之平均值 ± S D 群組分配後，將化合物以飲食混合物之形式或置於小片之以凝膠為基底之西點上每日投服予兔隻。對照組之兔隻則僅接受載色劑 (為食物或凝膠西點) 。整個研究期間，膽固醇 / 椰子油飲食仍持續與化合物之投服一起進行。血漿膽固醇值及膽固醇酯轉移蛋白質活性可於研究期間之任何時點藉由耳緣靜脈採血而測知。3 - 5 個月後，將兔隻宰殺，並將主動脈由胸主動脈弓移至髂動脈分支上。而後將主動脈外膜清除，縱向開啓，再依 Holman 等人所述之法 (Lab. Invest. 1958, 7, 42-47) 以蘇丹 IV 染色。經染色之表面積百分比則使用 Optimas 映像分析系統 (映像處理系統) 進行光密度分析而定量。與對照兔相比之下，接受化合物之兔群所染色之表面積百分比降低，此代表脂肪沈積作用降低。

抗肥胖症擬案

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (94)

C E T P 抑制劑使體重降低之能力可對體重指數 (B M I) ≥ 30 公斤 / 平方公尺之肥胖人類病患進行估測，投服之抑制劑劑量為足以使 H D L 膽固醇值增加 25 % 或 25 % 以上者，B M I 及體脂肪之分佈 (定義為腰 (W) 與臀 (H) 比 (W H R)) 乃於 3 - 6 個月之研究期間監測，再將治療群之結果與接受安慰劑者相比較。

活體內之敗血症分析

活體內之研究顯示，表現人類阿樸 - A 1 及高 H D L 值之基因轉移鼯鼠可免患敗血性休克，故 C E T P 免患敗血性休克之能力可於表現人類阿樸 - A 1，亦表現人類 C E T P 轉移基因之基因轉移鼯鼠中證實 (Levine, D. M., Parker, T.S., Donnelly, T. M., Walsh, A. M. and Rubin, A.L., 1993. Proc. Natl. Acad. Sci. 90, 12040-44)。將由大腸桿菌所衍出之脂多醣以 30 毫克 / 公斤之量由腹膜內注射至已投服可增加 H D L 之適當劑量 C E T P 抑制劑之鼯鼠體內。活存之鼯鼠數則於脂多醣注射後最高達 48 小時之時點測定，再與僅投服載色劑 (缺乏 C E T P 抑制劑) 之鼯鼠者相比較。

本發明化合物之投服可經由可系統性地及 / 或局部地遞送本發明化合物之任何方法進行，這些方法包括經口路徑，非經腸部，十二指腸內路徑等，通常，本發明化合物乃經口投服，但非經腸部之投服 (例如靜脈內，肌內，皮下或髓內) 可用在 (例如) 當經口投服不適用達標的或當

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

結

五、發明說明 (95)

病患不能攝取藥物之情況下。

通常，本發明化合物乃使用足以達成期望療效（例如 H D L 之增加）之量。

通常，本發明式 I 化合物，其前藥及此化合物及前藥之鹽之有效劑量乃在 0 . 0 1 至 1 0 毫克／公斤／天，最好 0 . 1 至 5 毫克／公斤／天之範圍內。

與 C E T P 抑制劑同時使用之結合製藥學製劑乃使用有效以供待治療之適應症所用之量。

例如，H M G - C o A 還原酶抑制劑之有效劑量通常在 0 . 0 1 至 1 0 0 毫克／公斤／天之範圍內。M T P / 阿樸 B 分泌抑制劑之有效劑量通常在 0 . 0 1 至 1 0 0 毫克／公斤／天之範圍內。

本發明化合物通常以含有至少一種本發明化合物並連同製藥學上可接受性載色劑，稀釋劑或載體之製藥學組成物形式投服。故本發明化合物可單獨地或與任何慣用之經口，非經腸部，直腸部或經皮劑型共同投服。

供經口投服方面，製藥學組成物可採用溶液，懸浮液，片劑，丸劑，膠囊，粉末等形式，含有各種不同賦形劑諸如檸檬酸鈉，碳酸鈣及磷酸鈣等之片劑係與各種不同之崩解劑諸如澱粉且最好馬鈴薯或木薯澱粉及某些錯合矽酸鹽等一起，並與結合劑諸如聚乙烷基吡咯酮，蔗糖，凝膠及金合歡膠等共同使用。此外，潤滑劑諸如硬脂酸鎂，月桂基硫酸鈉及滑石等通常極有用以供壓片之目的，類同型式之固態組成物亦用以作為軟及硬填充式凝膠膠囊中之填

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

五、發明說明（96）

料；與此有關之理想材料亦包括乳糖或牛奶糖，以及高分子量聚乙二醇。理想之配方為在軟凝膠膠囊內之懸浮或溶於油，例如橄欖油，Miglyol™或Capmul™中之懸浮液或溶液。抗氧化劑可依所需予以加入以避免長期降解。當期望以水性懸浮液及／或酞劑形式經口投服時，則本發明化合物可與各種不同之甜化劑，增香劑，著色劑，乳化劑及／或懸浮劑，以及稀釋劑諸如水，乙醇，丙二醇，甘油及各種不同之其類同結合物結合。

供非經腸部投服之目的方面，可使用溶於芝麻或花生油或於水性丙二醇中之溶液，以及相關水溶性鹽之無菌水性溶液。如有需要，此水性溶液可予適當緩衝，且先使用足量鹽水或葡萄糖使液態稀釋劑成等張。這些水性溶液尤其適於供靜脈內，肌內，皮下及腹膜內注射之目的。就此而言，所用之無菌水性介質均可藉熟知技藝者詳知之標準技術輕易獲得。

供經皮（局部）投服之目的方面，乃製備稀無菌，水性或部分水性溶液（通常約0.1%至5%濃度），其它方面則類似於上述非經腸部溶液。

具有確定量有效成分之製藥學組成物之製法係已知，或由熟知技藝者根據此揭示文而明瞭，製藥學組成物製法之實例乃參見 Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easton, Pa., 15th Edition (1975)。

根據本發明之製藥組成物可含有0.1%至95%本發明化合物，最好1%至70%，任何情況下，所投服之

五、發明說明 (97)

組成物或配方將含有足以治療待治療病患之疾病／病況，例如動脈粥瘤硬化，之量之本發明化合物。

既然本發明具有使用可個別投服之有效成分之結合劑以治療本文所述疾病／病況之觀點，故本發明亦關於於組套形式內之結合性個別製藥組成物，組套乃含有兩種個別之製藥組成物：式 I 化合物，其前藥或此化合物或前藥之鹽，以及上述之式二種化合物，組套包含可供容納個別組成物之器具諸如容器，分離式瓶或分離式箔包。組份包含個別組份投服之指引，當個別組份最好以不同劑型（例如經口及非經腸部）投服，於不同劑量間隔時間投服，或當處方醫師期望將結合劑之個別組份滴定時，則以組套形式特別有利。

此組套之實例為所謂之水泡包。水泡包為包裝工業中所詳知，且係廣泛用以供製藥學單位劑型（片劑，膠囊等）之包裝。水泡包通常由較硬材質之薄片並覆蓋上最好為透明膠囊材質之箔所組成，包裝過程期間，凹槽乃於膠囊箔中形成，凹槽具有待包裝片劑或膠囊之大小及形狀，其次，將片劑及膠囊置於凹槽中，再將較硬材質之薄片對著膠囊箔於與所形成之凹槽方向相反之箔面密封。結果，片劑或膠囊乃密封在膠囊箔與薄片間之凹槽內，薄片之強度最好為可藉手工施壓於凹槽上，因而於凹槽處之薄片形成開口而使片劑或膠囊可由水泡包中移出者。片劑或膠囊可繼而經由上述開口移出。

最好可於組套上提供助憶錄，例如為緊鄰片劑或膠囊

五、發明說明 (98)

之數字形式，因而數字乃符合必需攝取之所指定片劑或膠囊之服法之天數。此助憶錄之另一實例為卡上所印之行事曆，例如如下“第一個星期，星期一，星期二，……等……第二個星期，星期一，星期二，……”等，助憶錄之其它變化亦可輕易明瞭。“每日劑量”可為在一既定日攝取單一片劑或膠囊或數粒丸劑或膠囊。此外，式 I 化合物之每日劑量可由一粒片劑或膠囊所組成，而第二化合物之每日劑量可由數粒片劑或膠囊所組成，反之亦然。助憶錄則必需反映之。

本發明之另一特定具體實施例中，乃提供設計以將每日劑量一次同時調配以達其所欲用途之調配器，調配器最好備有助憶器以更進一步增加攝服之順從性，此助憶器之實例為機械計數器，彼可指示已調配之每日劑量數。此助憶器之另一實例為電池發動之微晶片記憶器，其乃連接上可（例如）讀出已攝取之最後每日劑量之日期及／或提醒何時攝服下一劑量之液晶讀出式，或可聽式提醒信號。

單獨地或彼此結合地或與其它化合物結合使用之本發明化合物通常係以便利之配方投服。下列配方實例僅供說明，而不欲限制本發明。

下列配方中，“有效成分”乃意指本發明化合物。

配方 1：凝膠膠囊

硬凝膠膠囊係使用下列成分製備：

五、發明說明 (99)

成分	量 (毫克 / 膠 囊)
有效成分	0 . 2 5 - 1 0 0
澱 粉 , N F	0 - 6 5 0
澱 粉 可 流 動 粉 末	0 - 5 0
矽 酮 流 體 3 5 0 厘 司	0 - 1 5

片 劑 配 方 係 使 用 下 列 成 分 製 備 :

配 方 2 : 片 劑

成分	量 (毫克 / 片 劑)
有效成分	0 . 2 5 - 1 0 0
纖 維 素 , 微 晶	2 0 0 - 6 5 0
二 氧 化 矽 , 烟 化	1 0 - 6 5 0
硬 脂 酸	5 - 1 5

將 化 合 物 混 合 並 壓 縮 以 形 成 片 劑 。

此 外 , 各 含 0 . 2 5 - 1 0 0 毫 克 有 效 成 分 之 片 劑 乃 製 備 如 下 :

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

始

五、發明說明 (100)

配方 3 : 片劑

成分	量 (毫克 / 片劑)
有效成分	0 . 2 5 - 1 0 0
澱粉	4 5
纖維素，微晶	3 5
聚乙烷基吡咯酮 (以 1 0 % 之水溶液 4 形式)	
羧甲基纖維素鈉	4 . 5
硬脂酸鎂	0 . 5
滑石	1

令有效成分，澱粉及纖維素通過 4 5 號篩目 U . S . 篩中，再徹底混合，而後將聚乙烷基吡咯酮溶液與所得粉末混合，繼而令之通過 1 4 號篩目 U . S . 篩中，再將所製之顆粒於 5 0 ° - 6 0 ° C 下乾燥，而後令之通過 1 8 號篩目 U . S . 篩中，繼而將已事先通過 6 0 號 U . S . 篩之羧甲基澱粉鈉，硬脂酸鎂及滑石加至顆粒中，混合後，再於壓片機上壓縮成片劑。

每 5 毫升劑量各含 0 . 2 5 - 1 0 0 毫克有效成分之懸浮液乃製備如下：

五、發明說明 (101)

配方 4 : 懸浮液

成分	量 (毫克 / 5 毫升)
有效成分	0.25-100 毫克
羧甲基纖維素鈉	50 毫克
糖漿	1.25 毫克
苯甲酸溶液	0.10 毫升
增香劑	定量
著色劑	定量
純水加至	5 毫升

令有效成分通過 4 5 號篩目 U . S . 篩中，再與羧甲基纖維素鈉及糖漿混合以形成均勻糊狀物，而後將苯甲酸溶液，增香劑及著色劑以一些水稀釋，再邊攪拌邊加入，繼而將足量之水加入以得所需之量。

氣溶膠溶液乃製備成含有下列之成分：

配方 5 : 氣溶膠

成分	量 (重量 %)
有效成分	0 . 2 5
乙醇	2 5 . 7 5
推進劑 2 2 (氯基二氟基甲烷)	7 0 . 0 0

將有效成分與乙醇混合，再將混合物加至一部分推進劑 2 2 中，冷卻至 3 0 ℃，而後轉移至裝填裝置中，繼而

五、發明說明 (102)

將所需之量送至不銹鋼容器中，並以餘留之推進劑稀釋。
再將閥組件安裝至容器上。

坐藥乃製備如下：

配方 6：坐藥

成分	量 (毫克 / 坐藥)
有效成分	2 5 0
飽和脂肪酸甘油酯	2 , 0 0 0

令有效成分通過 6 0 號篩目 U . S . 篩中，再令其懸浮在事先使用最小之必要熱予以熔化之飽和脂肪酸甘油酯中。而後將混合物倒至名義上為 2 克之坐藥模上，再令之冷卻。

靜脈內配方乃製備如下：

配方 7：靜脈內溶液

成分	量
溶於乙醇中之有效成分， 1 %	2 0 毫克
Intralipid™ 乳膠	1 , 0 0 0 毫升

將上述成分之溶液以每分鐘約 1 毫升之速率由靜脈內投服予病患。

較凝膠膠囊係使用下列成分製備：

五、發明說明 (103)

配方 8 : 含油 , 配方之軟凝膠膠囊

成分	量 (毫克 / 膠囊)
有效成分	1 0 - 5 0 0
橄欖油或 Miglyol TM 油	5 0 0 - 1 0 0 0

上示有效成分亦可為製劑之結合。

一般實驗步驟

N M R 光譜係於 Varian XL-300 (Varian Co., Palo Alto, California), Bruker AM-300 分光計 (Bruker Co., Billerica, Massachusetts) 或 Varian Unity 400 , 於約 2 3 °C 下 , 於供質子用為 3 0 0 M H z 及供碳核用為 7 5 . 4 M H z 下記錄。化學位移係以低磁場距離四甲矽烷之百萬分之份表示 , 譜峰形狀乃定義如下 : s , 單峰 ; d , 雙峰 ; t , 三重峰 , q , 四重峰 ; m , 多重峰 ; b s : 寬單峰 , 指定為可互換之共振現象不會發生在當樣品以數滴 D₂O 於相同溶劑中搖動時之個別 N M R 實驗中 , 大氣壓化學電離 (A P C I) 質譜乃於 Fisons Platform II 分光計上獲得 , 化學電離質譜乃於 Hewlett-Packard 5989 儀器 (Hewlett-Packard Co., Palo Alto, California) (氦電離 , P B M S) 上獲得 , 當含氯或溴之離子之強度被述及時 , 則可觀察到期望之強度比 (含 ³⁵C l / ³⁷C l 之離子約 3 : 1 , 含 ⁷⁹B r / ⁸¹B r 之離子為 1 : 1) 並僅提供低質量離子之強度。

五、發明說明 (104)

柱色層分離法係使用 Baker 矽膠 (40 微米) (J.T. Baker, Philipsburg, N.J.) 或矽膠 60 (EM Sciences, Gibbstown, N.J.) 於玻璃柱中，於低氮壓下進行，徑向色層分離係使用 Chromatron (7924 T 型，Harrison Research) 進行。除非另有指定，否則所有試劑均由市面獲得。用以作為反應溶劑之二甲基甲醯胺，2-丙醇，四氫呋喃，及二氯甲烷為 Aldrich 化學公司 (Milwaukee, Wisconsin) 所提供之無水等級。微量分析係由 Schwarzkopf Microanalytical Laboratory, Woodside, NY 進行，所謂“濃縮”及“蒸發”乃意指於吸水器壓下，於旋轉蒸發器上以低於 45 °C 之浴溫將溶劑移除。於“0-20 °C”或“0-25 °C”下進行之反應係指先將容器於絕緣之冰浴中冷卻，再令之加溫至室溫數小時來進行，簡寫之“min”及“h”分別代表“分鐘”及“小時”。

實例

實例 1

順式-4-苄氧羰胺基-6,7-二甲氧基-1,2,3,4-四氫基-喹啉-2-羧酸丁酯

將 3,4-二甲氧基苯胺 (7.5 克，49.0 毫莫耳)，乙醛酸正丁酯 (6.5 克，49.0 毫莫耳) 及無水硫酸鈉 (20 克) 於無水二氯甲烷 (100 毫升) 中，於室溫下攪拌。90 分鐘後，將硫酸鈉濾出，將胺基甲酸 O-苄基-N-乙烯酯 (5.0 克，28.2 毫莫耳) 加

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

備

五、發明說明 (105)

至濾液中，繼而將三氟化硼乙醚化物（1.0 毫升）加入，於室溫下攪拌 18 小時後，將反應混合物濃縮，再將粗製產物藉矽膠色層分離並使用 25% 乙酸乙酯／己烷作為洗提液而予以純化，即得 7.0 克標題產物。

^1H NMR (CDCl₃) δ 0.95 (t, 3H), 1.4 (m, 2H), 1.6 (m, 2H), 2.3 (m, 1H), 2.5 (m, 1H), 3.8 (s, 3H), 3.9 (s, 3H), 5.2 (q, 2H), 6.2 (s, 1H), 6.6 (s, 1H), 7.4 (m, 5H)。

實例 2

順式 - 4 - 苄氧羰胺基 - 6, 7 - 二甲氧基 - 3, 4 - 二氫基 - 2H - 喹啉 - 1, 2 - 二羧酸 2 - 丁酯 - 1 - 乙酯

將吡啶（1.34 克，16.9）加至順式 - 4 - 苄氧羰胺基 - 6, 7 - 二甲氧基 - 1, 2, 3, 4 - 四氫基 - 喹啉 - 2 - 羧酸丁酯（實例 1）（3.0 克，6.8 毫莫耳）之無水二氯甲烷（100 毫升）溶液中。再者混合物冷卻至 0℃，而後將氯甲酸乙酯（1.47 克，

13.6 毫莫耳）徐緩加入，繼而將反應於 0℃ 下攪拌 30 分鐘，而後於室溫下攪拌 18 小時，再將反應混合物以 2 當量濃度氫氨酸清洗兩次，繼而將有機層於硫酸鎂上乾燥，並予過濾及於真空中濃縮。再藉矽膠色層分離法並

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

始

五、發明說明 (106)

使用 20 % 乙酸乙酯 / 己烷作為洗提液而予以純化，即得標題化合物 (3 . 1 克) 。

^1H NMR (CDCl_3) δ 0 . 8 5 (t , 3 H) ,
 1 . 3 (m , 5 H) , 1 . 5 (m , 2 H) ,
 3 . 7 (s , 3 H) , 3 . 8 (s , 3 H) ,
 6 . 6 5 (s , 1 H) , 7 . 4 (m , 6 H) 。

實例 3

順式 - 4 - 胺基 - 6 , 7 - 二甲氧基 - 3 , 4 - 二氫基 - 2 H - 喹啉 - 1 , 2 - 二羧酸 2 - 丁酯 1 - 乙酯

將順式 - 4 - 苄氧羰胺基 - 6 , 7 - 二甲氧基 - 3 , 4 - 二氫基 - 2 H - 喹啉 - 1 , 2 - 二羧酸 2 - 丁酯 1 - 乙酯 (實例 2) (800 毫克) , 10 % 鈹 / 碳 (800 毫克) , 及乙醇 - 環己烯混合液 (2 : 1 , 60 毫升) 加熱至 70 °C 2 小時，再將反應混合物冷卻至室溫，通過賽力特矽藻土 (Celite®) 中過濾，及於真空中濃縮。而後藉矽膠色層分離法並使用 5 % 甲醇 / 乙酸乙酯而予以純化，即得標題化合物 (500 毫克) 。

^1H NMR (CDCl_3) δ
 0 . 9 (t , 3 H) , 1 . 4 (m 5 H) ,
 2 . 5 (m , 1 H) , 3 . 9 (d , 6 H) ,
 6 . 9 (s , 1 H) , 7 . 2 (s , 1 H) 。

實例 4

五、發明說明 (107)

順式 - 4 - (3 , 5 - 雙 - 三氟甲基 - 苄胺基) - 6 , 7 - 二甲氧基 - 3 , 4 - 二氫基 - 2 H - 喹啉 - 1 , 2 - 二羧酸 2 - 丁酯 1 - 乙酯

先將乙酸 (79 毫克 , 1 . 30 毫莫耳) , 繼而將 3 , 5 - 雙 (三氟甲基) 苯甲醛 (318 毫克 , 1 . 30 毫莫耳) 及三乙醯氧基氫硼化鈉 (418 毫克 , 1 . 97 毫莫耳) 加至 4 - 胺基 - 6 , 7 - 二甲氧基 - 3 , 4 - 二氫基 - 2 H - 喹啉 - 1 , 2 - 二羧酸 2 - 丁酯 1 - 乙酯 (實例 3) (500 毫克 , 1 . 30 毫莫耳) 之無水二氯乙烷 (30 毫升) 溶液中。再將反應於室溫下攪拌 30 分鐘。而後將反應混合物以氯仿稀釋 , 及以 1 當量濃度氫氧化鈉清洗 , 再將有機層分離出 , 於硫酸鎂上乾燥 , 並予過濾及於真空中濃縮 , 即得粗製標題化合物 (約 500 毫克) , 彼乃直接於實例 5 中。

實例 5

順式 - 4 - [(3 , 5 - 雙 - 三氟甲基 - 苄基) - 甲氧羰基 - 胺基] - 6 , 7 - 二甲氧基 - 3 , 4 - 二氫基 - 2 H - 喹啉 - 1 , 2 - 二羧酸 2 - 丁酯 1 - 乙酯

令順式 - 4 - (3 , 5 - 雙 - 三氟甲基 - 苄胺基) - 6 , 7 - 二甲氧基 - 3 , 4 - 二氫基 - 2 H - 喹啉 - 1 , 2 - 二羧酸 2 - 丁酯 1 - 乙酯 (實例 4) (約 500 毫克 , 0 . 83 毫莫耳) 及吡啶 (195 毫克 , 2 . 5 毫莫耳) 溶於無水二氯甲烷 (100 毫升) 中 , 並冷卻至 0 °C ,

五、發明說明 (108)

而後將氯甲酸甲酯 (195 毫克, 2.1 毫莫耳) 徐緩加入, 繼而將反應於 0 °C 下攪拌 1 小時, 而後於室溫下攪拌 18 小時, 再將反應混合物以氯仿稀釋, 及以 1 當量濃度氫氯酸清洗, 而後將有機層於硫酸鎂上乾燥, 並予過濾及於真空中濃縮。再藉矽膠色層分離法並使用 15 % 乙酸乙酯 / 己烷作為洗提液而予以純化, 即得標題產物 (400 毫克)。

MS m/z 664.2 (M^+);

1H NMR ($CDCl_3$) δ 0.9 (t, 3H),

1.3 (t, 3H), 1.5 (m, 2H),

3.85 (s, 3H), 4.0 (t, 2H),

6.3 (s, 1H), 7.8 (s, 1H)。

實例 6

反式 - 4 - [(3 , 5 - 雙 - 三氟甲基 - 苄基) - 甲氧羰基 - 胺基] - 6 , 7 - 二甲氧基 - 3 , 4 - 2 H - 喹啉 - 1 , 2 - 二羧酸 2 - 丁酯 1 - 乙酯

將反式 - 4 - 胺基 - 6 , 7 - 二甲氧基 - 3 , 4 - 二氫基 - 2 H - 喹啉 - 1 , 2 - 二羧酸 2 - 丁酯 1 - 乙酯在實例 3 之製備期間以較少之組份方式離析出, 再依實例 4 及 5 進行, 即得期望產物。

1H NMR ($CDCl_3$) δ 0.99 (t, 3H)

, 1.3 (t, 3H), 3.9 (s, 3H),

4.1 (t, 2H), 6.3 (s, 1H),

五、發明說明 (109)

7 . 8 (s , 1 H) 。

實例 7 A

丙叉 - (4 - 三氟甲基 - 苯基) - 胺

將四氯化鈦 (11 . 4 毫升 , 1 . 0 莫耳之二氯甲烷溶液 , 11 . 4 毫莫耳) 徐緩加至已於冰 / 水浴中冷卻之 4 - 三氟甲基苯胺 (3 . 3 克 , 20 . 5 毫莫耳) 及三乙胺 (8 . 3 克 , 83 毫莫耳) 之 100 毫升二氯甲烷溶液中 , 25 分鐘後 , 將丙醯 (1 . 8 克 , 25 . 6 毫莫耳) 以二氯甲烷溶液形式徐緩加入。於冰 / 水浴中攪拌另一小時後 , 將性碳酸鉀溶液加入 (約 100 毫升之 1 莫耳濃度溶液) 。再將有機相分離出 , 於硫酸鎂上乾燥 , 並予過濾及於真空中濃縮 , 即得粗製標題產物 , 彼乃予使用而不必更進一步純化。

^1H NMR (CDCl_3) δ 1 . 2 (t , 3 H) ,
2 . 5 (d q , 2 H) , 7 . 05 (d , 2 H) ,
7 . 56 (d , 2 H) ,
7 . 84 (t , 1 H , $J = 4 . 4 \text{ Hz}$) 。

實例 7 B

順式 - (2 - 乙基 - 6 - 三氟甲基 - 1 , 2 , 3 , 4 - 四 氫基 - 喹啉 - 4 - 基) - 胺基甲酸苄酯

將實例 7 A 之粗製丙叉 - (4 - 三氟甲基 - 苯基) - 胺及胺基甲酸 O - 苄基 - N - 乙烯酯 (3 . 1 克 ,

五、發明說明 (110)

17.4 毫莫耳) 於 200 毫升二氯甲酸於 200 毫升二氯甲烷中結合，再於加入三氟化硼乙醚化物 (0.25 克，1.7 毫莫耳) 之時，將混合物於冰／水浴中冷卻。於室溫下攪拌 1 小時後，將反應混合物濃縮至約 50 毫升，再藉矽膠色層分離並使用 50% 二氯甲烷／己烷作為洗提液而予以直接純化，即得 2.5 克標題產物。

^1H NMR (CDCl₃) δ 0.96 (t, 3H), 1.42 (q, 1H), 1.53 (m, 2H), 2.29 (m, 1H), 3.37 (m, 1H), 4.05 (s, 1H), 4.88 (d, 1H), 5.00 (m, 1H), 5.16 (s, 2H), 6.44 (d, 1H), 7.20 (dd, 1H), 7.38 (m, 6H)。

實例 7 C

順式 - 4 - 苄氧羰胺基 - 2 - 乙基 - 6 - 三氟甲基 - 3, 4 - 二氫基 - 2H - 喹啉 - 1 - 羧酸乙酯

將順式 - (2 - 乙基 - 6 - 三氟甲基 - 1, 2, 3, 4 - 四氫基 - 喹啉 - 4 - 基) - 胺基甲酸苄酯 (實例 7 B) (37.0 克, 97.9 毫莫耳) 及吡啶 (23.2 克, 293.7 毫莫耳) 之二氯甲烷 (1 升) 溶液於將氯甲酸乙酯 (37.2 克, 342.6 毫莫耳) 徐緩加入之時，於冰／水浴中冷卻。於室溫下攪拌過夜後，當將 1 莫耳濃度氫氧化鉀溶液加入以令反應中止之時，將混合物以冰

五、發明說明 (111)

／水浴冷卻。繼而將有機相以 2 莫耳濃度氫氯酸溶液清洗兩次，於硫酸鎂上乾燥，並予過濾及於真空中濃縮，即得粗製產物，再將其藉矽膠色層分離法並使用 10 - 15 % 乙酸乙酯／己烷作為洗提劑而予以純化，即得 40 克標題產物。

^1H NMR (CDCl_3) δ 0 . 83 (t , 3 H) , 1 . 28 (t , 3 H) , 1 . 4 - 1 . 6 (m , 3 H) , 2 . 53 (m , 1 H) , 4 . 23 (m , 2 H) , 4 . 47 (m , 1 H) , 4 . 08 (m , 1 H) , 4 . 94 (m , 1 H) , 5 . 18 (s , 2 H) , 7 . 3 - 7 . 6 (m , 8 H) 。

實例 7 D

順式 - 4 - 胺基 - 2 - 乙基 - 6 - 三氟甲基 - 3 , 4 - 二氫基 - 2 H - 喹啉 - 1 - 羧酸乙酯

將順式 - 4 - 苄氧羰胺基 - 2 - 乙基 - 6 - 三氟甲基 - 3 , 4 - 二氫基 - 2 H - 喹啉 - 1 - 羧酸乙酯 (實例 7 C) (18 . 0 克 , 40 毫莫耳) 之各 150 毫升環己烯及乙醇溶液以 10 % 鈦／碳 (10 . 0 克 , 50 重量 % 水) 處理。於迴流下 1 小時後，將冷卻之混合物通過賽力將矽藻土 (Celite®) 中過濾，再於真空中濃縮以得粗製產物，而後藉矽膠色層分離法並使用 25 - 50 % 乙酸乙酯／己烷作為洗提液而予以純化，即得 8 . 8 克標題產物。

^1H NMR (CDCl_3) δ 0 . 83 (t , 3 H)

五、發明說明 (112)

， 1 . 2 5 (m , 4 H) ， 1 . 4 5 (m , 1 H) ，
 1 . 6 (m , 1 H) ， 2 . 4 9 (m , 1 H) ，
 3 . 8 1 (m , 1 H) ， 4 . 2 (m , 2 H) ，
 4 . 4 (m , 1 H) ， 7 . 4 7 (m , 2 H) ，
 7 . 6 9 (s , 1 H) 。

實例 7 E

順式 - 4 - (3 , 5 - 雙 - 三氟甲基 - 苄胺基) - 2 - 乙
基 - 6 - 三氟甲基 - 3 , 4 - 二氫基 - 2 H - 喹啉 - 1 -
羧酸乙酯

將順式 - 4 - 胺基 - 2 - 乙基 - 6 - 三氟甲基 - 3 ,
 4 - 二氫基 - 2 H - 喹啉 - 1 - 羧酸乙酯 (實例 7 D) (
 8 . 8 克 , 2 7 . 8 毫莫耳) 連續以乙酸 (5 . 0 克 ,
 8 3 . 5 毫莫耳) , 3 , 5 - 雙 - 三氟甲基 - 苯甲醛 (
 6 . 7 4 克 , 2 7 . 8 毫莫耳) , 繼而三乙醯氧基氫硼化
 鈉 (2 9 . 5 克 , 1 3 9 . 2 毫莫耳) 處理。於室溫下攪
 拌 2 4 小時後, 將混合物與 5 0 0 毫升 1 莫耳濃度氫氧化
 鉀結合, 再將水性層以二氯甲烷 (2 × 2 0 0 毫升) 萃取
 。而後將結合之有機相於硫酸鎂上乾燥, 並予過濾及於真
 空中濃縮, 以得粗製產物, 而後藉矽膠色層分離法並使用
 5 - 1 0 % 乙酸乙酯 / 己烷作為洗提液而予以純化, 即得
 1 3 . 8 標題產物。

¹ H N M R (C D C l ₃) δ 0 . 8 5 (t , 3 H)
 , 1 . 2 7 (m , 4 H) , 1 . 4 5 (m , 2 H) ,

五、發明說明 (113)

1 . 6 7 (m , 1 H) , 2 . 6 6 (m , 1 H) ,
 3 . 5 6 (m , 1 H) ,
 4 . 1 - 4 . 3 (m , 4 H) ,
 4 . 4 2 (m , 1 H) ,
 7 . 4 9 (d , 1 H , J = 8 . 5 H z) ,
 7 . 5 2 (d , 1 H , J = 8 . 5 H z) ,
 7 . 7 6 (s , 1 H) , 7 . 7 9 (s , 1 H) ,
 7 . 9 1 (s , 2 H) 。

實例 7 F

順式 - 4 - [3 , 5 - 雙 - 三氟甲基 - 苄基] - 甲氧羰基 - 胺基] - 2 - 乙基 - 6 - 三氟甲基 - 3 , 4 - 二氫基 - 2 H - 喹啉 - 1 - 羧酸乙酯

將順式 - 4 - (3 , 5 - 三氟甲基 - 苄胺基) - 2 - 乙基 - 6 - 三氟甲基 - 3 , 4 - 二氫基 - 2 H - 喹啉 - 1 - 羧酸乙酯 (實例 7 E) (2 . 0 克 , 3 . 7 毫莫耳) 及吡啶 (0 . 5 8 克 , 7 . 4 毫莫耳) 之 1 0 0 毫升二氯甲烷溶液當於氯甲酸甲酯 (0 . 8 7 克 , 9 . 2 毫莫耳) 徐緩加入之時 , 於冰 / 水浴中冷卻。於室溫下攪拌過濾後 , 將反應混合物以 2 當量濃度氫氯酸溶液清洗兩次 , 於硫酸鎂上乾燥 , 並予乾燥及於真空中濃縮以得粗製產物 , 再藉矽膠色層分離法並使用 5 - 1 0 % 乙酸乙酯 / 己烷作為洗提液而予以純化 , 即得 1 . 8 克粗製產物。

M S m / z 6 0 1 (M ⁺ + 1) ;

五、發明說明 (114)

^1H NMR (構聚體之聚結混合物 CDCl_3) δ

0.6 – 0.8 (bm, 3H),

1.2 – 1.3 (bm, 3H),

1.3 – 1.5 (bm, 2H),

1.6 – 1.75 (bm, 1H),

2.1 – 2.3 (bm, 1H),

3.7 – 3.9 (bs, 3H),

4.0 – 4.4 (bm, 4H),

5.0 – 5.6 (bm, 2H),

7.1 (s, 1H),

7.4 – 7.6 (bm, 2H),

7.6 – 7.8 (bm, 3H)。

實例 8 – 9 1 係使用適當之原材料，以與實例 1 – 5 或 7 A – 7 F 中所述之反應序列類同之方法製得。

實例 8

順式 - 4 - [(3 , 5 - 雙 - 三氟甲基 - 苄基) - 甲氧羰基 - 胺基] - 2 - 環丙基 - 6 - 三氟甲氧基 - 3 , 4 - 二
氨基 - 2 H - 喹啉 - 1 - 羧酸乙酯

MS m/z 628.3 (M^+) ;

^1H NMR (CDCl_3) δ 6.85 (s, 1H)

。

五、發明說明 (115)

實例 9

順式 - 4 - [(3 , 5 - 雙 - 三氟甲基 - 苄基) - 甲氧羰基 - 胺基] - 2 - 環丙基 - 6 , 7 - 三氟基 - 3 , 4 - 二氫基 - 2 H - 喹啉 - 1 - 羧酸乙酯

M S m / z 580 . 2 (M ⁺) ;

¹ H N M R (C D C l ₃) δ 3 . 8 (s , 3 H) ,
6 . 8 (t , 1 H) 。

實例 10

順式 - 4 - [(3 , 5 - 雙 - 三氟甲基 - 苄基) - 甲氧羰基 - 胺基] - 2 - 環丙基 - 6 - 三氟甲基 - 3 , 4 - 二氫基 - 2 H - 喹啉 - 1 - 羧酸異丙酯

M S m / z 626 . 5 (M ⁺) ;

¹ H N M R (C D C l ₃) δ
3 . 75 (s , 3 H) , 7 . 1 (s , 1 H) 。

實例 11

順式 - 4 - [(3 , 5 - 雙 - 三氟甲基 - 苄基) - 甲氧羰基 - 胺基] - 2 - 環丙基 - 6 , 7 - 二甲基 - 3 , 4 - 二氫基 - 2 H - 喹啉 - 1 - 羧酸異丙酯

M S m / z 586 . 3 (M ⁺) ;

¹ H N M R (C D C l ₃) δ 3 . 8 (s , 3 H) ,
6 . 7 (s , 1 H) 。

五、發明說明 (116)

實例 1 2

順式 - 4 - [(3 , 5 - 雙 - 三 氟 甲 基 - 苄 基) - 甲 氧 羰 基 - 胺 基] - 2 - 環 丙 基 - 6 - 五 氟 乙 基 - 3 , 4 - 二 氫 基 - 2 H - 喹 啉 - 1 - 羧 酸 乙 酯

M S m / z 6 6 2 . 4 (M ⁺) ;

¹ H N M R (C D C l ₃) δ 3 . 7 (s , 3 H) ,
7 . 1 (s , 1 H) 。

實例 1 3

順式 - 4 - [(3 , 5 - 雙 - 三 氟 甲 基 - 苄 基) - 甲 氧 羰 基 - 胺 基] - 2 - 環 丙 基 - 6 - 三 氟 甲 氧 基 - 3 , 4 - 二 氫 基 - 2 H - 喹 啉 - 1 - 羧 酸 異 丙 酯

M S m / z 6 4 2 . 3 (M ⁺) ;

¹ H N M R (C D C l ₃) δ 3 . 8 (s , 3 H) ,
6 . 7 5 (s , 1 H) 。

實例 1 4

順式 - 4 - [(3 , 5 - 雙 - 三 氟 甲 基 - 苄 基) - 甲 氧 羰 基 - 胺 基] - 2 - 環 丙 基 - 7 - 三 氟 甲 氧 基 - 3 , 4 - 二 氫 基 - 2 H - 喹 啉 - 1 - 羧 酸 異 丙 酯

M S m / z 6 4 2 . 3 (M ⁺) ;

¹ H N M R (C D C l ₃) δ 3 . 8 (s , 3 H) ,
7 . 0 (s , 1 H) 。

五、發明說明 (117)

實例 1 5

順式 - 4 - [(3 , 5 - 雙 - 三氟甲基 - 苄基) - 甲氧羰基 - 胺基] - 2 - 乙基 - 6 - 三氟甲基 - 3 , 4 - 二氫基 - 2 H - 喹啉 - 1 - 羧酸異丙酯

M S m / z 614 . 5 (M⁺) ;

¹ H N M R (C D C l₃) δ 3 . 8 (s , 3 H) ,
7 . 1 (s , 1 H) 。

實例 1 6

順式 - 4 - [(3 , 5 - 雙 - 三氟甲基 - 苄基) - 甲氧羰基 - 胺基] - 2 - 丙基 - 6 - 三氟甲基 - 3 , 4 - 二氫基 - 2 H - 喹啉 - 1 - 羧酸異丙酯

M S m / z 328 (M⁺ - 300) ;

¹ H N M R (C D C l₃) δ 3 . 8 (s , 3 H) ,
7 . 1 (s , 1 H) 。

實例 1 7

順式 - 4 - [(3 , 5 - 雙 - 三氟甲基 - 苄基) - 甲氧羰基 - 胺基] - 2 - 另丁基 - 6 - 三氟甲基 - 3 , 4 - 二氫基 - 2 H - 喹啉 - 1 - 羧酸異丙酯

M S m / z 642 . 5 (M⁺) ;

¹ H N M R (C D C l₃) δ 3 . 8 (s , 3 H) ,
7 . 0 (s , 1 H) 。

五、發明說明 (118)

實例 1 8

順式 - 4 - [(3 , 5 - 雙 - 三氟甲基 - 苄基) - 異丙氧
羰基 - 胺基] - 2 - 環丙基 - 6 - 三氟甲基 - 3 , 4 - 二
氫基 - 2 H - 喹啉 - 1 - 羧酸異丙酯

M S m / z 655 (M⁺ + 1) ;

¹ H N M R (C D C l ₃) δ

0 . 8 (b r , 1 H) , 2 . 4 (b r , 1 H) ,

7 . 1 (s , 1 H) , 7 . 1 (s , 1 H) ,

7 . 7 (s , 1 H) , 7 . 7 (s , 1 H) ,

7 . 8 (s , 1 H) 。

實例 1 9

順式 - 4 - [(3 , 5 - 雙 - 三氟甲基 - 苄基) - 甲氧羰
基 - 胺基] - 2 - 異丁基 - 6 - 三氟甲基 - 3 , 4 - 二氫
基 - 2 H - 喹啉 - 1 - 羧酸異丙酯

M S m / z 324 (M⁺ - 300) ;

¹ H N M R (C D C l ₃) δ 0 . 9 (m , 6 H) ,

1 . 1 (b r , 1 H) , 2 . 2 (b r , 1 H) ,

3 . 8 (s , 3 H) , 7 . 1 (s , 1 H) ,

7 . 5 - 7 . 9 (m , 5 H) 。

實例 2 0

順式 - 4 - [(3 , 5 - 雙 - 三氟甲基 - 苄基) - 甲氧羰
基 - 胺基] - 2 - 異丙基 - 6 - 三氟甲基 - 3 , 4 - 二氫

五、發明說明 (119)

基 - 2 H - 喹啉 - 1 - 羧酸異丙酯

M S m/z 629 . 2 ($M^+ + 1$) ;

1H NMR ($CDCl_3$) δ 0 . 7 (d , 3 H) ,

3 . 8 (s , 3 H) , 7 . 1 (s , 1 H) ,

7 . 6 (b r , 2 H) , 7 . 8 (m , 3 H) 。

實例 2 1

順式 - 4 - [(3 , 5 - 雙 - 三氟甲基 - 苄基) - 甲氧羰基 - 胺基] - 2 - 異丁基 - 6 - 三氟甲基 - 3 , 4 - 二氫基 - 2 H - 喹啉 - 1 - 羧酸乙酯

M S m/z 328 ($M^+ - 300$) ;

1H NMR ($CDCl_3$) δ 1 . 1 (b r , 1 H)

, 2 . 1 (b r , 1 H) , 3 . 8 (s , 3 H) ,

7 . 1 (s , 1 H) , 7 . 6 (b r , 2 H) 。

實例 2 2

順式 - 4 - [(3 , 5 - 雙 - 三氟甲基 - 苄基) - 乙氧羰基 - 胺基] - 2 - 異丙基 - 6 - 三氟甲基 - 3 , 4 - 二氫基 - 2 H - 喹啉 - 1 - 羧酸異丙酯

M S m/z 643 . 3 (M^+) ;

1H NMR ($CDCl_3$) δ 0 . 7 (d , 3 H) ,

0 . 8 (d , 3 H) , 2 . 1 (b r , 2 H) ,

7 . 1 (s , 1 H) , 7 . 5 (b r , 2 H) 。

五、發明說明 (120)

實例 2 3

順式 - 4 - [(3 , 5 - 雙 - 三 氟 甲 基 - 苄 基) - 異 丙 氧 羰 基 - 胺 基] - 2 - 異 丙 基 - 6 - 三 氟 甲 基 - 3 , 4 - 二 氫 基 - 2 H - 喹 啉 - 1 - 羧 酸 異 丙 酯

M S m / z 6 5 6 . 3 (M ⁺) ;

¹ H N M R (C D C l ₃) δ 0 . 7 (d , 3 H) ,

0 . 8 (d , 3 H) , 1 . 2 (d , 3 H) ,

1 . 3 (d , 3 H) , 7 . 1 (s , 1 H) ,

7 . 6 (b r , 2 H) , 7 . 8 (s , 2 H) 。

實例 2 4

順式 - 6 - 乙 醯 - 4 - [(3 , 5 - 雙 - 三 氟 甲 基 - 苄 基) - 甲 氧 羰 基 - 胺 基] - 2 - 環 丙 基 - 3 , 4 - 二 氫 基 - 2 H - 喹 啉 - 1 - 羧 酸 乙 酯

M S m / z 5 8 6 . 4 (M ⁺) ;

¹ H N M R (C D C l ₃) δ 2 . 6 (s , 3 H) ,

3 . 8 (s , 3 H) , 7 . 5 - 8 . 0 (m , 6 H)

。

實例 2 5

順式 - 4 - [(3 , 5 - 雙 - 三 氟 甲 基 - 苄 基) - 甲 氧 羰 基 - 胺 基] - 2 - 環 丙 基 - 6 - 甲 氧 基 - 7 - 三 氟 甲 基 - 3 , 4 - 二 氫 基 - 2 H - 喹 啉 - 1 - 羧 酸 乙 酯

M S m / z 6 4 2 . 5 (M ⁺) ;

五、發明說明 (121)

^1H NMR (CDCl_3) δ 1 . 3 (t , 3 H) ,
 3 . 8 (s , 6 H) , 6 . 5 (s , 1 H) ,
 7 . 7 (s , 1 H) , 7 . 8 (s , 2 H) ,
 7 . 8 5 (s , 1 H) 。

實例 2 6

順式 - 4 - [(3 , 5 - 雙 - 三氟甲基 - 苄基) - 甲氧羰基 - 胺基] - 2 - 環丙基 - 5 , 6 - 二甲基 - 3 , 4 - 二
氫基 - 2 H - 喹啉 - 1 - 羧酸乙酯

MS m/z 572 . 7 (M^+) ;

^1H NMR (CDCl_3) δ 1 . 3 (t , 3 H) ,
 1 . 7 (d , 3 H) , 1 . 8 (d , 3 H) ,
 3 . 9 (d , 3 H) , 4 . 3 (m , 2 H) ,
 6 . 9 (d , 1 H) , 7 . 1 (d , 1 H) ,
 7 . 2 (s , 1 H) , 7 . 3 (s , 1 H) ,
 7 . 5 (s , 1 H) 。

實例 2 7

順式 - 4 - [(3 , 5 - 雙 - 三氟甲基 - 苄基) - 甲氧羰基 - 胺基] - 2 - 環丙基 - 6 , 7 - 二甲基 - 3 , 4 - 二
氫基 - 2 H - 喹啉 - 1 - 羧酸乙酯

MS m/z 272 . 7 ($\text{M}^+ - 300$) ;

^1H NMR (CDCl_3) δ 1 . 3 (t , 3 H) ,
 2 . 3 (d , 6 H) , 3 . 8 (s , 3 H) ,

五、發明說明 (122)

6 . 6 (s , 1 H) , 7 . 2 (s , 1 H) ,
7 . 7 (m , 3 H) 。

實例 2 8

順式 - 4 - [(3 , 5 - 雙 - 三氟甲基 - 苄基) - 甲氧羰基 - 胺基] - 2 - 環丙基 - 7 - 三氟甲氧基 - 3 , 4 - 二氫基 - 2 H - 喹啉 - 1 - 羧酸乙酯

M S m / z 6 4 2 . 2 (M ⁺) ;

¹ H N M R (C D C l ₃) δ 3 . 8 (s , 3 H) ,
7 . 4 (s , 1 H) , 7 . 8 (s , 1 H) 。

實例 2 9

順式 - 4 - [(3 , 5 - 雙 - 三氟甲基 - 苄基) - 甲氧羰基 - 胺基] - 2 - 環丙基 - 6 - 二氟甲基 - 3 , 4 - 二氫基 - 2 H - 喹啉 - 1 - 羧酸 2 , 2 , 2 - 三氯基 - 1 , 1 - 二甲基 - 乙酯

M S m / z 7 4 3 . 2 (M ⁺) ;

¹ H N M R (C D C l ₃) δ 1 . 9 (s , 3 H) ,
2 . 0 (s , 3 H) , 3 . 8 (s , 3 H) ,
7 . 1 (s , 1 H) , 7 . 8 (s , 1 H) 。

實例 3 0

順式 - 4 - [(3 , 5 - 雙 - 三氟甲基 - 苄基) - 甲氧羰基 - 胺基] - 2 - 環丙基 - 6 - 甲醯烷基 - 3 , 4 - 二氫

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (123)

基 - 2 H - 喹啉 - 1 - 羧酸異丙酯

M S m / z 6 0 4 . 5 (M ⁺) ;

¹ H N M R (C D C 1 ₃) δ 2 . 2 (s , 3 H) ,

3 . 8 (s , 3 H) , 6 . 8 (s , 1 H) ,

7 . 1 (d , 1 H) , 7 . 4 (s , 1 H) ,

7 . 7 (m , 3 H) 。

實例 3 1

順式 - 4 - [(3 , 5 - 雙 - 三氟甲基 - 苄基) - 甲氧羰基 - 胺基] - 2 - 環丙基 - 6 - 甲磺醯 - 3 , 4 - 二氫基 - 2 H - 喹啉 - 1 - 羧酸異丙酯

M S m / z 6 3 7 . 5 (M ⁺ + 1) ;

¹ H N M R (C D C 1 ₃) δ 1 . 2 (m , 6 H) ,

3 . 1 (s , 3 H) , 3 . 8 (s , 3 H) ,

7 . 5 (s , 1 H) 。

實例 3 2

順式 - 4 - [(3 , 5 - 雙 - 三氟甲基 - 苄基) - 甲氧羰基 - 胺基] - 2 - 異丁基 - 6 - 三氟甲基 - 3 , 4 - 二氫基 - 2 H - 喹啉 - 1 - 羧酸異丙酯

M S m / z 6 4 2 . 6 (M ⁺ + 1) ;

¹ H N M R (C D C 1 ₃) δ 0 . 9 (d , 6 H) ,

1 . 1 (b r , 1 H) , 7 . 1 (s , 1 H) ,

7 . 6 (m , 2 H) , 7 . 8 (m , 3 H) 。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (124)

實例 3 3

順式 - 4 - [(3 , 5 - 雙 - 三氟甲基 - 苄基) - 甲氧羰基 - 胺基] - 6 - 氨基 - 2 - 環丙基 - 7 - 三氟甲基 - 3 , 4 - 二氨基 - 2 H - 喹啉 - 1 - 羧酸異丙酯

M S m / z 6 6 2 (M ⁺ + 2) ,
6 7 9 (M ⁺ + 1 9) ;
¹ H N M R (C D C l ₃) δ
7 . 0 3 (s , 1 H) , 3 . 8 1 (s , 3 H) 。

實例 3 4

順式 - 4 - [(3 , 5 - 雙 - 三氟甲基 - 苄基) - 甲氧羰基 - 胺基] - 6 , 7 - 二氨基 - 2 - 環丙基 - 3 , 4 - 二氨基 - 2 H - 喹啉 - 1 - 羧酸異丙酯

M S m / z 6 2 7 (M ⁺) ,
6 4 4 (M ⁺ + 1 7) ;
¹ H N M R (C D C l ₃) δ
7 . 0 0 (s , 1 H) , 3 . 8 1 (s , 3 H) 。

實例 3 5

順式 - 4 - [(3 , 5 - 雙 - 三氟甲基 - 苄基) - 甲氧羰基 - 胺基] - 2 - 環丙基 - 7 - 三氟甲基 - 3 , 4 - 二氨基 - 2 H - 喹啉 - 1 - 羧酸異丙酯

M S m / z 6 2 7 (M ⁺ + 1) ;

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

始

五、發明說明 (125)

6 4 4 ($M^+ + 18$) ;

1H NMR ($CDCl_3$) δ

7 . 4 0 (d , 1 H) , 7 . 0 6 (d , 1 H) ,

3 . 8 1 (s , 3 H) 。

實例 3 6

順式 - 4 - [(3 , 5 - 雙 - 三氟甲基 - 苄基) - 甲氧羰基 - 胺基] - 7 - 氨基 - 2 - 環丙基 - 6 - 二氟甲基 - 3 , 4 - 三氨基 - 2 H - 喹啉 - 1 - 羧酸異丙酯

1H NMR ($CDCl_3$) δ 7 . 1 8 (s , 1 H) , 3 . 8 1 (s , 3 H) 。

實例 3 7

順式 - 4 - [(3 , 5 - 雙 - 三氟甲基 - 苄基) - 甲氧羰基 - 胺基] - 2 - 環丙基 - 6 , 7 - 雙 - 三氟甲基 - 3 , 4 - 二氨基 - 2 H - 喹啉 - 1 - 羧酸異丙酯

MS m/z 6 9 5 ($M^+ + 1$) , 7 1 2 ($M^+ + 18$) ; 1H NMR ($CDCl_3$) δ 8 . 0 1 (s , 1 H) , 3 . 8 3 (s , 1 H) 。

實例 3 8

順式 - 4 - [(3 , 5 - 雙 - 三氟甲基 - 苄基) - 甲氧羰基 - 胺基] - 2 - 環丙基 - 7 - 氟基 - 6 - 三氟甲基 - 3 , 4 - 二氨基 - 2 H - 喹啉 - 1 - 羧酸異丙酯

五、發明說明 (126)

$M S \quad m/z \quad 645 \quad (M^+ + 1) , 662$
 $(M^+ + 18) ;$

$^1H \quad NMR \quad (CDCl_3) \quad \delta$

$7.81 (s, 1H) , 3.81 (s, 3H) .$

實例 39

順式 - 4 - [(3 , 5 - 雙 - 三氟甲基 - 苄基) - 甲氧羰基 - 胺基] - 6 , 7 - 二甲氧基 - 2 - 苄基 - 3 , 4 - 二氫基 - 2H - 喹啉 - 1 - 羧酸乙酯

$M S \quad m/z \quad 654.6 \quad (M^+) ;$

$^1H \quad NMR \quad (CDCl_3) \quad \delta 1.1 (t, 3H) ,$

$2.4 (m, 1H) , 3.8 (s, 3H) ,$

$3.9 (s, 3H) , 6.5 (s, 1H) ,$

$7.6 (br, 2H) , 7.7 (br, 1H) .$

實例 40

順式 - 4 - [(3 , 5 - 雙 - 三氟甲基 - 苄基) - 乙氧羰基 - 胺基] - 6 , 7 - 二甲氧基 - 2 - (4 - 三氟甲基 - 苄基) - 3 , 4 - 二氫基 - 2H - 喹啉 - 1H - 羧酸乙酯

$M S \quad m/z \quad 722.6 \quad (M^+) ;$

$^1H \quad NMR \quad (CDCl_3) \quad \delta 1.2 (t, 3H) ,$

$3.8 (s, 3H) , 3.9 (s, 3H) ,$

$6.5 (s, 1H) , 7.3 (d, 2H) ,$

$7.5 (d, 2H) , 7.7 (br, 2H) ,$

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (127)

7 . 8 (b r , 1 H) 。

實例 4 1

順式 - 4 - [(3 , 5 - 雙 - 三氟甲基 - 苄基) - 甲氧羰基 - 胺基] - 6 , 7 - 二甲氧基 - 2 - 苯硫 - 2 - 基 - 3 , 4 - 二氫基 - 2 H - 喹啉 - 1 - 羧酸乙酯

M S m / z 6 4 6 (M ⁺ + 1) ;

¹ H N M R (C D C l ₃) δ 1 . 2 (t , 3 H) ,

3 . 8 (s , 3 H) , 6 . 4 (s , 1 H) ,

6 . 9 (m , 2 H) , 7 . 1 (m , 2 H) ,

7 . 5 (b r , 1 H) , 7 . 6 (b r , 1 H) ,

7 . 8 (b r , 1 H) 。

實例 4 2

順式 - 4 - [(3 , 5 - 雙 - 三氟甲基 - 苄基) - 甲氧羰基 - 胺基] - 6 - 氯基 - 2 - 環丙基 - 3 , 4 - 二氫基 - 2 H - 喹啉 - 1 - 羧酸異丙酯

M S m / z 5 9 4 (M ⁺ + 1) ,

6 1 1 (M ⁺ + 1 8) ;

¹ H N M R (C D C l ₃) δ

6 . 9 1 (C 5 , s , 1 H) 。

實例 4 3

順式 - 4 - [(4 - 溴基 - 苯硫 - 2 - 基甲基) - 甲氧羰基 - 胺基] - 6 - 氯基 - 2 - 環丙基 - 3 , 4 - 二氫基 - 2 H - 喹啉 - 1 - 羧酸異丙酯

五、發明說明 (128)

基 - 胺基] - 2 - 環丙基 - 6 - 三氟甲基 - 3 , 4 - 二氫
基 - 2 H - 喹啉 - 1 - 羧酸異丙酯

M S m / z 5 7 6 (M ⁺ + 1) ,

5 9 3 (M ⁺ + 1 8) ;

¹ H N M R (C D C l ₃) δ

2 . 4 5 - 2 . 5 0 (m , 1 H) ,

3 . 8 6 (s , 3 H) 。

實例 4 4

順式 - 2 - 環丙基 - 4 - (甲氧羰基 - 苯硫 - 2 - 苯甲基
- 胺基) - 6 - 三氟甲基 - 3 , 4 - 二氫基 - 2 H - 喹啉
- 1 - 羧酸異丙酯

M S m / z 4 9 6 (M ⁺) ,

5 1 4 (M ⁺ + 1 8) ;

¹ H N M R (C D C l ₃) δ

3 . 8 6 (s , 3 H) , 7 . 2 6 (s , 1 H) 。

實例 4 5

順式 - 2 - 環丙基 - 4 - [(3 , 5 - 雙 - 三氯基 - 苄基
) - 甲氧羰基 - 胺基] - 6 - 三氟甲基 - 3 , 4 - 二氫基
- 2 H - 喹啉 - 1 - 羧酸異丙酯

M S m / z 5 9 9 (M ⁺) ;

¹ H N M R (C D C l ₃) δ

2 . 4 0 - 2 . 3 4 (m , 1 H) ,

裝

訂

總

五、發明說明 (129)

3 . 8 0 (s , 3 H) 。

實例 4 6

順式 - 4 - (苄基 - 甲氧羰基 - 胺基) - 2 - 環丙基 - 6 - 三氟甲基 - 3 , 4 - 二氫基 - 2 H - 喹啉 - 1 - 羧酸異丙酯

M S m / z 4 9 2 (M ⁺ + 2) ,
5 0 9 (M ⁺ + 1 9) ;

¹ H N M R (C D C l ₃) δ

2 . 3 0 - 2 . 3 5 (m , 1 H) ,

3 . 7 9 (s , 3 H) 。

實例 4 7

順式 - (3 , 5 - 雙 - 三氟甲基 - 苄基) - (2 - 環丙基 - 1 - 三氟乙醯 - 6 - 三氟甲基 - 1 , 2 , 3 , 4 - 四氫喹啉 - 4 - 基) - 胺基甲酸甲酯

M S m / z 6 5 5 (M ⁺ + 1 9) ;

¹ H N M R (C D C l ₃) δ

7 . 2 5 (C 5 , s , 1 H) 。

實例 4 8

順式 - 2 - 環丙基 - 3 - [(4 - 異丙烯基 · 環己 - 1 - 烯基甲基) - 甲氧羰基 - 胺基] - 6 - 三氟甲基 - 3 , 4 - 二氫基 - 2 H - 喹啉 - 1 - 羧酸異丙酯

五、發明說明 (130)

$M S \quad m/z \quad 536 \quad (M^+ + 2),$
 $553 \quad (M^+ + 19);$
 $^1H \quad NMR \quad (CDCl_3) \quad \delta$
 $3.74 \quad (s, 3H), 7.18 \quad (s, 1H)。$

實例 4 9

順式 - 4 - (環己 - 3 - 烯基甲基 - 甲氧羰基 - 胺基) -
2 - 環丙基 - 6 - 三氟甲基 - 3 , 4 - 二氫基 - 2 H - 喹
啉 - 1 - 羧酸異丙酯

$M S \quad m/z \quad 496 \quad (M^+ + 2),$
 $513 \quad (M^+ + 19);$
 $^1H \quad NMR \quad (CDCl_3) \quad \delta \quad 3.73 \quad (s, 3H)$
 $, 5.68 \quad (bs, 2H)。$

實例 5 0

順式 - 2 - 環丙基 - 4 - [(6 , 6 - 二甲基 - 二環 [
3 . 1 . 1] 庚 - 2 - 烯 - 2 - 基甲基) - 甲氧羰基 - 胺
基] - 6 - 三氟甲基 - 3 , 4 - 二氫基 - 2 H - 喹啉 - 1
- 羧酸異丙酯

$M S \quad m/z \quad 536 \quad (M^+ + 2),$
 $553 \quad (M^+ + 19);$
 $^1H \quad NMR \quad (CDCl_3) \quad \delta$
 $3.74 \quad (s, 3H), 7.16 \quad (s, 1H)。$

五、發明說明 (131)

實例 5 1

順式 - 4 - (二環 [2 . 2 . 1] 庚 - 5 - 烯 - 2 - 基 甲
基 - 甲氧羰基 - 胺基) - 2 - 環丙基 - 6 - 三氟甲基 - 3
， 4 - 二氫基 - 2 H - 喹啉 - 1 - 羧酸異丙酯

M S m / z 5 0 8 (M ⁺ + 2) ,
5 2 5 (M ⁺ + 1 9) ;

¹ H N M R (C D C l ₃) δ
1 . 3 0 - 1 . 4 2 (m , 6 H) ,
3 . 7 3 (s , 3 H) 。

實例 5 2

順式 - 4 - [(2 - 溴基 - 3 , 5 - 雙 - 三氟甲基 - 苄基
) - 甲氧羰基 - 胺基] - 2 - 環丙基 - 6 - 三氟甲基 - 3
， 4 - 二氫基 - 2 H - 喹啉 - 1 - 羧酸異丙酯

M S m / z 7 0 6 (M ⁺ + 1) ,
7 2 4 (M ⁺ + 1 9) ;

¹ H N M R (C D C l ₃) δ
3 . 7 8 (s , 3 H) , 7 . 2 2 (s , 1 H) 。

實例 5 3

順式 - 4 - [(3 , 5 - 雙 - 三氟甲基 - 苄基) - 甲氧羰
基 - 胺基] - 2 - (2 - 乙氧羰基 - 環丙基) - 6 - 三氟
甲基 - 3 , 4 - 二氫基 - 2 H - 喹啉 - 1 - 羧酸異丙酯

M S m / z 6 9 8 . 6 (M ⁺ + 1) ;

五、發明說明 (132)

^1H NMR (CDCl_3) δ 1 . 2 (t , 3 H) ,
 2 . 3 (b r , 1 H) , 3 . 8 (s , 3 H) ,
 4 . 1 (q , 4 H) , 7 . 1 (s , 1 H) ,
 7 . 5 (s , 2 H) , 7 . 8 (s , 1 H) 。

實例 5 4

順式 - 4 - [(2 , 4 - 雙 - 三氟甲基 - 苄基) - 甲氧羰基 - 胺基] - 2 - 環丙基 - 6 - 三氟甲基 - 3 , 4 - 二氫基 - 2 H - 喹啉 - 1 - 羧酸異丙酯

MS m/z 628 ($M^+ + 2$) ,
 645 ($M^+ + 19$) ;

^1H NMR (CDCl_3) δ
 3 . 78 (s , 3 H) , 7 . 20 (s , 1 H) 。

實例 5 5

順式 - 4 - [(3 , 5 - 雙 - 三氟甲基 - 苄基) - 甲氧羰基 - 胺基] - 2 - 環丙基 - 7 - 甲基 - 6 - 三氟甲基 - 3 , 4 - 二氫基 - 2 H - 喹啉 - 1 - 羧酸異丙酯

MS m/z 642 ($M^+ + 2$) ,
 659 ($M^+ + 19$) ;

^1H NMR (CDCl_3) δ
 2 . 46 (s , 3 H) , 3 . 80 (3 H) 。

實例 5 6

五、發明說明 (133)

順式 - 4 - [(3 , 5 - 雙 - 三氟甲基 - 苄基) - 甲氧羰基 - 胺基] - 2 - 特丁基 - 6 - 三氟甲基 - 3 , 4 - 二氫基 - 2 H - 喹啉 - 1 - 羧酸異丙酯

M S m / z 6 4 3 (M ⁺) ;

¹ H N M R (C D C l ₃) δ 0 . 6 (s , 9 H) ,

1 . 1 (b r , 6 H) , 3 . 8 (s , 3 H) ,

7 . 1 (s , 1 H) , 7 . 5 (b r , 1 H) ,

7 . 7 (s , 1 H) , 7 . 8 (s , 2 H) 。

實例 5 7

順式 - 4 - [(6 - 氯基 - 4 - 三氟甲基 - 吡啶 - 2 - 基甲基) - 甲氧羰基 - 胺基] - 2 - 環丙基 - 6 - 三氟甲基 - 3 , 4 - 二氫基 - 2 H - 喹啉 - 1 - 羧酸異丙酯

M S m / z 5 9 5 (M ⁺ + 2) ,

6 1 2 (M ⁺ + 1 9) ;

¹ H N M R (C D C l ₃) δ 3 . 7 8 (s , 3 H)

, 7 . 1 5 (s , 1 H) 。

實例 5 8

順式 - 4 - [(3 , 5 - 雙 - 三氟甲基 - 苄基) - 甲氧羰基 - 胺基] - 2 - 環己基 - 6 - 三氟甲基 - 3 , 4 - 二氫基 - 2 H - 喹啉 - 1 - 羧酸異丙酯

M S m / z 6 6 9 . 1 (M ⁺ + 1) ;

¹ H N M R (C D C l ₃) δ 3 . 8 (s , 3 H) ,

五、發明說明 (134)

7 . 1 (s , 1 H) , 7 . 5 (b r , 1 H) ,
7 . 7 (s , 1 H) , 7 . 8 (s , 2 H) 。

實例 5 9

順式 - 4 - [(3 , 5 - 雙 - 三氟甲基 - 苄基) - 甲氧羰基 - 胺基] - 2 - 環丙基 - 6 - 乙硫烷基 - 3 , 4 - 二氫基 - 2 H - 喹啉 - 1 - 羧酸異丙酯

M S m / z 318 (M⁺ - 300) ;

¹ H N M R (C D C l₃) δ 1 . 3 (t , 3 H) ,

2 . 9 (q , 2 H) , 3 . 8 (s , 3 H) ,

6 . 9 (s , 1 H) , 7 . 4 (s , 1 H) ,

7 . 6 (s , 1 H) , 7 . 7 (s , 1 H) ,

7 . 8 (s , 1 H) 。

實例 6 0

順式 - 2 - 環丙基 - 4 - [(4 - 巰基 - 3 , 5 - 雙 - 三氟甲基 - 苄基) - 甲氧羰基 - 胺基] - 6 - 三氟甲基 - 3 , 4 - 二氫基 - 2 H - 喹啉 - 1 - 羧酸異丙酯

M S m / z 657 (M⁺ - 1) ,

658 (M⁺) ;

¹ H N M R (C D C l₃) δ

3 . 80 (s , 3 H) , 7 . 15 (s , 1 H) 。

實例 6 1

五、發明說明 (136)

7 . 1 (s , 1 H) , 7 . 5 - 7 . 8 (m , 5 H)

。

實例 6 4

順式 - 4 - [(3 , 5 - 雙 - 三氟甲基 - 苄基) - 甲氧羰基 - 胺基] - 2 - 環丙基 - 2 , 3 , 4 , 6 , 7 , 8 - 六
氫 - 環戊 [g] 喹啉 - 1 - 羧酸乙酯

M S m / z 584 (M⁺) ;

¹ H N M R (C D C l₃) δ 3 . 8 (s , 3 H) ,

6 . 8 (s , 1 H) , 7 . 3 (s , 1 H) 。

實例 6 5

順式 - 4 - [(3 , 5 - 雙 - 三氟甲基 - 苄基) - 甲氧羰基 - 胺基] - 2 - 環丙基 - 6 - 乙亞磺醯 - 3 , 4 - 二氫
基 - 2 H - 喹啉 - 1 - 羧酸異丙酯

¹ H N M R (C D C l₃) δ

2 . 8 (m , 3 H) , 4 . 1 (2 H) ,

3 . 8 (s , 3 H) , 7 . 8 (s , 1 H) 。

實例 6 6

順式 - 4 - [(3 , 5 - 雙 - 三氟甲基 - 苄基) - 甲氧羰基 - 胺基] - 2 - 環丙基 - 6 - 乙磺醯 - 3 , 4 - 二氫基
- 2 H - 喹啉 - 1 - 羧酸異丙酯

M S m / z 651 . 1 (M⁺) ;

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (137)

^1H NMR (CDCl_3) δ 3 . 7 (s , 1 H) ,
7 . 5 (s , 1 H) 。

實例 6 7

順式 - 4 - [(3 , 5 - 雙 - 三氟甲基 - 苄基) - 甲氧羰基 - 胺基] - 2 - 環丙基 - , 2 , 3 , 4 , 6 , 7 , 8 - 六氫 - 環戊 [g] 喹啉 - 1 - 羧酸異丙酯

MS m/z 298 . 3 ($\text{M}^+ - 300$) ;

^1H NMR (CDCl_3) δ 2 . 9 (t , 4 H) ,
3 . 8 (s , 3 H) , 6 . 8 (s , 1 H) ,
7 . 6 (s , 1 H) , 7 . 7 (s , 1 H) ,
7 . 8 (s , 1 H) 。

實例 6 8

順式 - 4 - [(3 , 5 - 雙 - 三氟甲基 - 苄基) - 甲氧羰基 - 胺基] - 2 - 環戊基 - 6 - 三氟甲基 - 3 , 4 - 二氫基 - 2 H - 喹啉 - 1 - 羧酸異丙酯

MS m/z 655 . 2 (M^+) ;

^1H NMR (CDCl_3) δ 3 . 8 (s , 3 H) ,
7 . 1 (s , 1 H) , 7 . 5 (br , 2 H) 。

實例 6 9

順式 - 4 - [(3 , 5 - 雙 - 三氟甲基 - 苄基) - 甲氧羰基 - 胺基] - 2 - 環丁基 - 6 - 三氟甲基 - 3 , 4 - 二氫

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (138)

基 - 2 H - 喹啉 - 1 - 羧酸異丙酯

M S m / z 640 . 1 (M ⁺) ;

¹ H N M R (C D C l ₃) δ 3 . 8 (s , 3 H) ,

7 . 1 (s , 1 H) , 7 . 5 (b r , 2 H) 。

實例 7 0

順式 - 4 - [(3 , 5 - 雙 - 三氟甲基 - 苄基) - 甲氧羰基 - 胺基] - 2 - 環丙基 - 7 - 甲氧基 - 6 - 三氟甲基 - 3 , 4 - 二氫基 - 2 H - 喹啉 - 1 - 羧酸異丙酯

M S m / z 658 (M ⁺ + 2) ,

675 (M ⁺ + 19) ;

¹ H N M R (C D C l ₃) δ

3 . 88 (s , 3 H) , 3 . 79 (s , 3 H) 。

實例 7 1

順式 - 4 - [(3 , 5 - 雙 - 三氟甲基 - 苄基) - 甲氧羰基 - 胺基] - 2 - 環丙基 - 2 , 3 , 4 , 6 , 7 , 8 - 六氫 - 環戊 [g] 喹啉 - 1 - 羧酸 1 - 乙基 - 丙酯

M S m / z 326 . 6 (M ⁺ - 300) ;

¹ H N M R (C D C l ₃) δ 3 . 8 (s , 3 H) ,

6 . 8 (s , 1 H) , 7 . 3 (s , 1 H) 。

實例 7 2

順式 - 4 - [(3 , 5 - 雙 - 三氟甲基 - 苄基) - 甲氧羰基 - 胺基] - 2 - 環丙基 - 2 , 3 , 4 , 6 , 7 , 8 - 六氫 - 環戊 [g] 喹啉 - 1 - 羧酸 1 - 乙基 - 丙酯

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (139)

基 - 胺基] - 2 - 環丙基 - 2 , 3 , 4 , 6 , 7 , 8 - 六
氫 - 環戊 [g] 喹啉 - 1 - 羧酸 2 , 2 , 2 - 三氟基 - 乙
酯

M S m / z 338 . 1 (M⁺ - 300) ;

¹ H N M R (C D C l₃) δ 2 . 9 (m , 4 H) ,

3 . 8 (s , 3 H) , 6 . 8 (s , 1 H) 。

實例 7 3

順式 - 4 - [(3 , 5 - 雙 - 三氟甲基 - 苄基) - 甲氧羰
基 - 胺基] - 2 - 環丙基 - 2 , 3 , 4 , 6 , 7 , 8 - 六
氫 - 環戊 [g] 喹啉 - 1 - 羧酸二環丙基甲酯

M S m / z 350 . 2 (M⁺ - 300) ;

¹ H N M R (C D C l₃) δ 3 . 8 (s , 3 H) ,

6 . 8 (s , 1 H) 。

實例 7 4

順式 - 4 - [(3 , 5 - 雙 - 三氟甲基 - 苄基) - (2 -
環丙基 - 1 - 三氟乙醯 - 2 , 3 , 4 , 6 , 7 , 8 - 六氫
基 - 1 H - 環戊 [g] 喹啉 - 4 - 基) - 胺基甲酸甲酯

¹ H N M R (C D C l₃) δ

3 . 8 (s , 3 H) , 6 . 9 (b r , 1 H) ,

7 . 8 (b r , 2 H) 。

實例 7 5

五、發明說明 (140)

順式 - 4 - [(4 - 氨基 - 3 , 5 - 雙 - 三氟甲基 - 苄基) - 甲氧羰基 - 胺基] - 2 - 環丙基 - 6 - 三氟甲基 - 3 , 4 - 二氫基 - 2 H - 喹啉 - 1 - 羧酸異丙酯

M S m / z 660 (M ⁺) ;

¹ H N M R (C D C l ₃) δ 3 . 8 1 (s , 3 H) , 7 . 1 2 (s , 1 H) 。

實例 7 6

順式 - 4 - [(3 , 5 - 雙 - 三氟甲基 - 苄基) - 甲氧羰基 - 胺基] - 2 - 異丙基 - 6 - 三氟甲基 - 3 , 4 - 二氫基 - 2 H - 喹啉 - 1 - 羧酸乙酯

¹ H N M R (C D C l ₃) δ 3 . 8 (s , 3 H) , 7 . 1 (s , 1 H) , 7 . 5 (b r , 2 H) 。

實例 7 7

順式 - 4 - [(3 , 5 - 雙 - 三氟甲基 - 苄基) - 甲氧羰基 - 胺基] - 2 - 異丙基 - 6 - 三氟甲基 - 3 , 4 - 二氫基 - 2 H - 喹啉 - 1 - 羧酸丙酯

¹ H N M R (C D C l ₃) δ 3 . 8 (s , 3 H) , 7 . 1 (s , 1 H) , 7 . 5 (b r , 2 H) 。

實例 7 8

順式 - 4 - [(3 , 5 - 雙 - 三氟甲基 - 苄基) - 甲氧羰基 - 胺基] - 2 - 環丙基 - 6 - 三氟甲基 - 3 , 4 - 二氫

五、發明說明 (141)基 - 2 H - 喹啉 - 1 - 羧酸乙酯M S m / z 6 1 3 . 1 (M ⁺) ;¹ H N M R (C D C l ₃) δ 3 . 8 (s , 3 H) ,

7 . 1 (s , 1 H) 。

實例 7 9順式 - 4 - [(3 , 5 - 雙 - 三氟甲基 - 苄基) - 甲氧羰基 - 胺基] - 2 - 乙基 - 6 - 三氟甲基 - 3 , 4 - 二氫基 - 2 H - 喹啉 - 1 - 羧酸丙酯M S m / z 3 1 4 . 1 (M ⁺ - 3 0 0) ;¹ H N M R (C D C l ₃) δ 3 . 8 (s , 3 H) ,

7 . 1 (s , 1 H) 。

實例 8 0順式 - 4 - [(3 , 5 - 雙 - 三氟甲基 - 苄基) - 甲氧羰基 - 胺基] - 2 - 異丙基 - 6 - 三氟甲基 - 3 , 4 - 二氫基 - 2 H - 喹啉 - 1 - 羧酸 2 - 羥基 - 乙酯¹ H N M R (C D C l ₃) δ 2 . 0 (b r , 3 H) ,
3 . 8 (s , 5 H) , 7 . 1 (s , 1 H) ,

7 . 5 (b r , 2 H) 。

實例 8 1順式 - 4 - [(3 , 5 - 雙 - 三氟甲基 - 苄基) - 甲氧羰基 - 胺基] - 2 - 環丁基 - 6 - 三氟甲基 - 3 , 4 - 二氫

五、發明說明 (142)

基 - 2 H - 喹啉 - 1 - 羧酸丙酯

$^1\text{H NMR (CDCl}_3\text{)}$ δ 3 . 8 (s , 3 H) ,
7 . 1 (s , 1 H) , 7 . 5 (s , 2 H) 。

實例 8 2

順式 - 4 - [(3 , 5 - 雙 - 三氟甲基 - 苄基) - 甲氧羰
基 - 胺基] - 2 - 異丙基 - 6 - 三氟甲基 - 3 , 4 - 二氫
基 - 2 H - 喹啉 - 1 - 羧酸 2 - 甲氧基 - 乙酯

$^1\text{H NMR (CDCl}_3\text{)}$ δ
3 . 3 (m , 4 H) , 3 . 6 (m , 4 H) ,
3 . 8 (s , 3 H) , 7 . 1 (s , 1 H) 。

實例 8 3

順式 - 4 - [(3 , 5 - 雙 - 三氟甲基 - 苄基) - 甲氧羰
基 - 胺基] - 2 - 環丁基 - 6 - 三氟甲基 - 3 , 4 - 二氫
基 - 2 H - 喹啉 - 1 - 羧酸乙酯

MS m/z 326 ($M^+ - 300$) ;
 $^1\text{H NMR (CDCl}_3\text{)}$ δ 3 . 8 (s , 3 H) ,
7 . 1 (s , 1 H) , 7 . 5 (b r , 2 H) 。

實例 8 4

順式 - 4 - [(3 , 5 - 雙 - 三氟甲基 - 苄基) - 甲氧羰
基 - 胺基] - 2 - 乙基 - 6 - 三氟甲基 - 3 , 4 - 二氫基
- 2 H - 喹啉 - 1 - 羧酸 2 - 羥基 - 乙酯

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (143)

M S m / z 316 . 1 (M⁺ - 300) ;

¹ H N M R (C D C l₃) δ 3 . 8 (s , 3 H) ,
7 . 1 (s , 1 H) 。

實例 8 5

順式 - 4 - [(3 , 5 - 雙 - 三氟甲基 - 苄基) - 甲氧羰基 - 胺基] - 2 - 環丁基 - 6 - 三氟甲基 - 3 , 4 - 二氫基 - 2 H - 喹啉 - 1 - 羧酸 2 - 羥基 - 乙酯

M S m / z 643 . 1 (M⁺ + 2) ;

¹ H N M R (C D C l₃) δ 3 . 8 (m , 5 H) ,
7 . 1 (s , 1 H) , 7 . 5 - 7 . 8 (m , 5 H)
。

實例 8 6

順式 - 4 - [(3 , 5 - 雙 - 三氟甲基 - 苄基) - 甲氧羰基 - 胺基] - 2 - 甲氧基甲基 - 6 - 三氟甲基 - 3 , 4 - 二氫基 - 2 H - 喹啉 - 1 - 羧酸異丙酯

¹ H N M R (C D C l₃) δ 3 . 2 (s , 3 H) ,
3 . 8 (s , 3 H) , 7 . 1 (s , 1 H) 。

實例 8 7

順式 - 4 - [(3 , 5 - 雙 - 三氟甲基 - 苄基) - 甲氧羰基 - 胺基] - 2 - 甲氧基甲基 - 6 - 三氟甲基 - 3 , 4 - 二氫基 - 2 H - 喹啉 - 1 - 羧酸乙酯

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (144)

^1H NMR (CDCl_3) δ 3 . 1 (s , 3 H) ,
3 . 8 (s , 3 H) , 7 . 1 (s , 1 H) 。

· 實例 8 8

順式 - 4 - [(3 , 5 - 雙 - 三氟甲基 - 苄基) - 甲氧羰基 - 胺基] - 2 - 甲氧基甲基 - 6 - 三氟甲基 - 3 , 4 - 二氫基 - 2 H - 喹啉 - 1 - 羧酸丙酯

MS m/z 630 . 9 (M^+) ;

^1H NMR (CDCl_3) δ 3 . 2 (s , 3 H) ,
3 . 8 (s , 3 H) , 7 . 1 (s , 1 H) 。

實例 8 9

順式 - 2 - 環丙基 - 4 - [甲氧羰基 - (4 - 甲基 - 3 , 5 - 雙 - 三氟甲基 - 苄基) - 胺基] - 6 - 三氟甲基 - 3 , 4 - 二氫基 - 2 H - 喹啉 - 1 - 羧酸異丙酯

MS m/z 640 . 8 (M^+) ;

^1H NMR (CDCl_3) δ 2 . 55 (s , 3 H) ,
3 . 79 (s , 3 H) 。

實例 9 0

順式 - 4 - [(2 , 6 - 雙 - 三氟甲基 - 聯苯 - 4 - 苯甲基) - 甲氧羰基 - 胺基] - 2 - 環丙基 - 6 - 三氟甲基 - 3 , 4 - 二氫基 - 2 H - 喹啉 - 1 - 羧酸異丙酯

MS m/z 703 ($\text{M}^+ + 1$) ,

五、發明說明 (145)

7 0 5 ($M^+ + 3$) ;

1H NMR ($CDCl_3$) δ

2 . 1 5 - 2 . 3 9 (m , 1 H) ,

3 . 8 3 (b s , 3 H) 。

實例 9 1

順式 - 4 - [(3 , 5 - 雙 - 三氟甲基 - 環己基甲基) - 甲氧羰基 - 胺基] - 2 - 環丙基 - 6 - 三氟甲基 - 3 , 4 - 二氫基 - 2 H - 喹啉 - 1 - 羧酸異丙酯

MS m / z 6 3 3 ($M^+ + 1$) ;

1H NMR ($CDCl_3$) δ 3 . 7 4 (s , 3 H) , 7 . 1 8 (s , 1 H) 。

實例 9 2

6 , 7 - 二甲氧基 - 2 - 異丙基 - 4 - 合氧基 - 3 , 4 - 二氫基 - 2 H - 喹啉 - 1 - 羧酸乙酯

令 4 , 6 , 7 - 三甲氧基喹啉 (0 . 3 克 , 1 . 4 毫莫耳) 溶於無水四氫呋喃 (6 毫升) 中 , 再將混合物冷卻至 $-78^\circ C$, 而後將異丙基鎂化氯 (0 . 8 毫升 2 毫莫耳濃度之四氫呋喃溶液 , 1 . 6 毫莫耳) 加入 , 再將混合物於 $-78^\circ C$ 下攪拌 1 0 分鐘 , 而後將氯甲酸乙酯 (0 . 1 6 毫升 , 1 . 6 毫莫耳) 加入 , 繼而將反應加溫至室溫 , 並攪拌過夜 , 而後將 1 當量濃度氫氯酸 (6 毫升) 加入 , 攪拌 1 小時後 , 將四氫呋喃於真空中移除 , 再將餘留之水性

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (146)

相以乙酸乙酯 (3 × 50 毫升) 萃取，繼而將有機相結合，以水 (15 毫升) 清洗，於硫酸鈉上乾燥，並予過濾及於真空中濃縮，以得 0.26 克粗製產物。藉矽膠色層分離並使用 0 - 40 % 乙酸乙酯 / 己烷作為洗提液而予以純化，即得標題產物 (0.23 克，51 %)。

^1H NMR (CDCl_3) δ

0.85 (d , 3 H) , 0.9 (d , 3 H) ,

1.33 (t , 3 H) , 1.8 (m , 1 H) ,

2.8 (dd , 1 H) , 2.93 (dd , 1 H) ,

3.9 (s , 3 H) , 3.95 (s , 3 H) ,

4.3 (m , 2 H) , 4.5 (m , 1 H) ,

7.3 (bs , 1 H) , 7.37 (s , 1 H) 。

實例 93 及 94

順式 - 4 - 苄胺基 - 6 , 7 - 二甲氧基 - 2 - 異丙基 - 3
， 4 - 二氫基 - 2 H - 喹啉 - 1 - 羧酸乙酯及反式 - 4 -
苄胺基 - 6 , 7 - 二甲氧基 - 2 - 異丙基 - 3 , 4 - 二氫
基 - 2 H - 喹啉 - 1 - 羧酸乙酯

將 6 , 7 - 二甲氧基 - 2 - 異丙基 - 4 - 合氧基 - 3
， 4 - 二氫基 - 2 H - 喹啉 - 1 - 羧酸乙酯 (實例 92)
(0.254 克，0.79 毫莫耳) 與三乙胺 (0.75
毫升，5.4 毫莫耳) 及苄胺 (0.17 毫升，1.6 毫
莫耳) 於無水二氯甲烷 (4 毫升) 中結合，再將此溶液浸
於室溫水浴中，而後將四氫化鈦 (0.8 毫升 1 莫耳濃度

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (147)

之二氯甲烷溶液，0.8毫莫耳)徐緩加入，攪拌過夜後，將氫硼化鈉(0.27克，7.2毫莫耳)之甲醇(6毫升)溶液小心加至混合物中，3天後，使用2當量濃度氫氧化鉀使混合物成鹼性，並以乙酸乙酯(3×50毫升)萃取，再將結合之有機相於硫酸鈉上乾燥，並予過濾及於真空中濃縮以得0.315克材料，將此材料藉矽膠色層分離並使用0-30%乙酸乙酯之己烷液洗提而予以純化，即得35毫克實例93之即得標題產物。

^1H NMR (CDCl₃) δ 0.78 (d, 3H), 0.88 (d, 3H), 1.26 (t, 3H), 1.35 (m, 1H), 1.9 (m, 1H), 2.43 (ddd, 1H), 3.57 (dd, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 3.95 (d, 1H), 4.07 (d, 1H), 4.15 (m, 1H), 4.25 (m, 2H), 6.95 (s, 1H), 7.03 (s, 1H), 7.25-7.45 (m, 5H)。

將矽膠以40%乙酸乙酯之己烷液更進一步洗提後，即得130毫克實例94之標題反式產物。

^1H NMR (CDCl₃) δ 0.78 (d, 3H), 0.88 (d, 3H), 1.28 (t, 3H), 1.8 (m, 1H), 2.08 (t, 2H), 3.07-3.85 (m, 3H),

五、發明說明 (148)

3 . 8 7 (s , 6 H) ,

4 . 1 0 - 4 . 3 5 (m , 3 H) ,

6 . 8 0 (s , 1 H) , 7 . 1 0 (s , 1 H) ,

7 . 2 5 - 7 . 4 5 (m , 5 H) 。

實例 9 5

順式 - 4 - (苄基 - 甲氧羰基 - 胺基) - 2 - 異丙基 - 6
, 7 - 二甲氧基 - 3 , 4 - 二氫基 - 2 H - 喹啉 - 1 - 羧
酸乙酯

將氯甲酸甲酯 (0 . 1 0 毫升 , 1 . 3 毫莫耳) 加至
順式 - 4 - 苄胺基 - 6 , 7 - 二甲氧基 - 2 - 異丙基 - 3
, 4 - 二氫基 - 2 H - 喹啉 - 1 - 羧酸乙酯 (實例 9 3)
(2 2 毫克 , 0 . 0 5 毫莫耳) 及吡啶 (0 . 5 0 毫升 ,
6 . 2 毫莫耳) 之無水二氯甲烷 (1 毫升) 溶液中 , 同時
於冰浴中冷卻 , 於室溫下攪拌過夜後 , 將水 (1 0 毫升)
, 及水性 2 當量濃度氫氧化鉀 (1 0 毫升) 加至反應混合
物中 , 而後將溶液攪拌 3 0 分鐘 , 再將混合物以乙酸乙酯
(2 × 1 0 毫升) 萃取 , 繼而將有機相結合 , 並以 1 當量
濃度氫氯酸 (2 × 1 0 毫升) , 飽和碳酸氫鈉溶液 (1 0
毫升) , 及鹽水 (1 0 毫升) 清洗 , 再將有機層於硫酸鈉
上乾燥 , 並予過濾及於真空中濃縮 , 以得 8 8 毫克粗製產
物 , 而後藉矽膠色層分離並使用 0 - 4 0 % 乙酸乙酯 / 己
烷作為洗提液而予以純化 , 即得標題產物 (1 2 毫克 ,
5 0 %) 。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (149)

$M S \quad m / z \quad 471 \quad (M^+ + 1) ,$
 $488 \quad (M^+ + 18) ;$
 $^1H \quad NMR \quad (CDCl_3) \delta$
 $0.6 - 0.8 \quad (m, 6H) ,$
 $1.25 \quad (t, 3H) , 1.4 \quad (m, 1H) ,$
 $1.8 - 2.3 \quad (m, 3H) ,$
 $3.8 \quad (s, 6H) , 3.85 \quad (s, 3H) ,$
 $4.0 - 4.3 \quad (m, 5H) ,$
 $5.1 \quad (m, 1H) ,$
 $6.96 \quad (C8, bs, 1H) ,$
 $6.42 \quad (C5, bs, 1H) ,$
 $7.2 - 7.4 \quad (m, 5H) .$

實例 9 6 係以類似於實例 9 5 之方法，由實例 9 4 中製得。

實例 9 6

反式 - 4 - (苄基 - 甲氧羰基 - 胺基) - 2 - 異丙基 - 6
， 7 - 二甲氧基 - 3 ， 4 - 二氫基 - 2 H - 喹啉 - 1 - 羧
酸乙酯

$M S \quad m / z \quad 471 \quad (M^+ + 1) ,$
 $488 \quad (M^+ + 18) ;$
 $^1H \quad NMR \quad (CDCl_3) \delta$
 $3.86 \quad (C6 - OMe, s, 3H) ,$
 $3.77 \quad (C7 - OMe, s, 3H) .$

五、發明說明 (150)

實例 9 7 - 9 9 係以與實例 9 2 - 9 5 所述之反應序列類似之方法製得。

實例 9 7

順式 - 4 - (苄基 - 乙氧羰基 - 胺基) - 2 - 乙基 - 6 ,
7 - 二甲氧基 - 3 , 4 - 二氫基 - 2 H - 喹啉 - 1 - 羧酸
乙酯

M S m / z 4 7 1 (M ⁺ + 1) ,
4 8 8 (M ⁺ + 1 8) ;

¹ H N M R (C D C l ₃) δ

7 . 0 0 (C 8 , s , 1 H) ,

6 . 4 2 (C 5 , s , 1 H) ,

0 . 7 1 (C 2 - E t , m , 3 H) 。

實例 9 8

反式 - 4 - (苄基 - 乙氧羰基 - 胺基) - 2 - 乙基 - 6 ,
7 - 二甲氧基 - 3 , 4 - 二氫基 - 2 H - 喹啉 - 1 - 羧酸
乙酯

M S m / z 4 7 1 (M ⁺ + 1) ,
4 8 8 (M ⁺ + 1 8) ;

¹ H N M R (C D C l ₃) δ

6 . 4 7 (C 5 , s , 1 H) ,

0 . 8 6 (C 2 - E t , t , 3 H) 。

五、發明說明 (151)

實例 9 9

順式 - 2 - 烯丙基 - 4 - [(3 , 5 - 雙 - 三氟甲基 - 苄基) - 甲氧羰基 - 胺基] - 6 , 7 - 二甲氧基 - 3 , 4 - 二氫基 - 2 H - 喹啉 - 1 - 羧酸乙酯

M S m / z 605 (M⁺ + 1) ;

¹ H N M R (C D C l₃) δ

7 . 7 (b s , 1 H) , 7 . 5 (b s , 2 H) ,

7 . 2 (b s , 1 H) , 6 . 3 (b s , 1 H) ,

3 . 6 (s , 3 H) ,

1 . 3 5 (t , 3 H , J = 7 H z) 。

實例 1 0 0 A

順式 - 4 - 胺基 - 8 - 溴基 - 2 - 環丙基 - 6 - 三氟甲基 - 1 , 2 , 3 , 4 - 四氫 - 喹啉

將 3 0 % 氫溴酸之乙酸 (1 0 毫升) 液於 5 分鐘期間加至順式 - 4 - 苄氧羰胺基 - 8 - 溴基 - 2 - 環丙基 - 6 - 三氟甲基 - 1 , 2 , 3 , 4 - 四氫 - 喹啉 (1 . 0 克) (依實例 1 由 2 - 溴基 - 4 - 三氟甲基苯胺及環丙烷羧醛中製得) 之 2 0 毫升二氯甲烷溶液中，再將所得混合物攪拌 1 8 小時，而後使用 1 莫耳濃度碳酸鉀溶液令反應中止，再予分層，並將水性層以 5 0 毫升二氯甲烷萃取。繼而將結合之萃取液乾燥 (硫酸鎂) ，並予過濾及濃縮，再將餘留物予以層分離 (7 0 % 乙酸乙酯 / 己烷) ，即得標題產物 (5 0 0 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 (152)

M S m / z 3 3 5 . 9 (M⁺ + 1) ;

¹ H N M R (C D C l₃) δ 0 . 3 (m , 2 H) ,

0 . 6 (m , 2 H) , 1 . 0 (m , 1 H) ,

4 . 0 (m , 1 H) , 7 . 5 (s , 1 H) ,

7 . 6 (s , 1 H) 。

實例 1 0 0 B

順式 - 4 - [(3 , 5 - 雙 - 三氟甲基 - 苄基) - 胺基]
- 8 - 溴基 - 2 - 環丙基 - 6 - 三氟甲基 - 3 , 4 - 二氫
基 - 2 H - 喹啉

將乙酸 (1 1 2 毫克 , 1 . 9 0 毫莫耳) , 繼而將 3 , 5 - 雙 (三氟甲基) 苯甲醛 (1 8 0 毫克 , 0 . 7 5 毫莫耳) 及三乙醯氧基氫硼化鈉 (7 9 1 毫克 , 3 . 7 3 毫莫耳) 加至順式 - 4 - 胺基 - 8 - 溴基 - 2 - 環丙基 - 6 - 三氟甲基 - 1 , 2 , 3 , 4 - 四氫 - 喹啉 (實例 1 0 0 A) (2 5 0 毫克 , 0 . 7 5 毫莫耳) 之無水二氯甲烷 (1 0 毫升) 溶液中 , 再將反應於室溫下攪拌 5 小時 , 而後將反應混合物以二氯甲烷稀釋並以 1 當量濃度氫氧化鈉清洗。再將有機層分離出 , 於硫酸鎂上乾燥 , 並予過濾及於真空中濃縮 , 即得標題粗製產物 (4 2 0 毫克) , 彼乃予使用而不必更進一步純化。

¹ H N M R (C D C l₃) δ 0 . 3 (m , 2 H) ,

0 . 6 (m , 2 H) , 1 . 0 (m , 1 H) ,

7 . 5 (s , 1 H) , 7 . 8 (s , 2 H) ,

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (153)

7 . 9 (s , 2 H) 。

實例 1 0 0 C

順式 - 4 - [(3 , 5 - 雙 - 三氟甲基 - 苄基) - 甲氧羰基 - 胺基] - 8 - 溴基 - 2 - 環丙基 - 6 - 三氟甲基 - 3 , 4 - 二氫基 - 2 H - 喹啉

令順式 - 4 - [(3 , 5 - 雙 - 三氟甲基 - 苄基) - 胺基] - 8 - 溴基 - 2 - 環丙基 - 6 - 三氟甲基 - 3 , 4 - 二氫基 - 2 H - 喹啉 (實例 1 0 0 B) (4 2 0 毫克 , 0 . 7 5 毫莫耳) 及吡啶 (1 4 8 毫克 , 1 . 8 8 毫莫耳) 溶於二氯甲烷 (1 5 毫升) 中 , 再冷卻至 0 °C , 而後將氯甲酸甲酯 (1 4 2 毫克 , 1 . 5 毫莫耳) 於 1 分鐘期間加入 , 再將反應於 0 °C 下攪拌 1 小時 , 而後於室溫下攪拌 2 4 小時 , 繼而將反應混合物以 5 0 毫升二氯甲烷稀釋 , 及以 1 當量濃度氫氯酸清洗兩次 , 再將有機層於硫酸鎂上乾燥 , 並予過濾及於真空中濃縮 , 即得標題產物 (4 0 0 毫克) , 彼乃予使用而不必更進一步純化。

M S m / z 6 1 8 . 8 (M ⁺) 。

實例 1 0 0 D

順式 - 4 - [(3 , 5 - 雙 - 三氟甲基 - 苄基) - 甲氧羰基 - 胺基] - 8 - 溴基 - 2 - 環丙基 - 6 - 三氟甲基 - 3 , 4 - 二氫基 - 2 H - 喹啉 - 1 - 羰基氮

將溶於 2 0 % 光氯之甲苯溶液中之順式 - 4 - [(3

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (154)

， 5 - 雙 - 三 氟 甲 基 - 苄 基) - 甲 氧 羰 基 - 胺 基] - 8 - 溴 基 - 2 - 環 丙 基 - 6 - 三 氟 甲 基 - 3 , 4 - 二 氫 基 - 2 H - 喹 啉 (實 例 1 0 0 C) (1 . 0 克) 溶 液 加 熱 至 迴 流 2 4 小 時 , 而 後 將 另 外 之 光 氯 / 甲 苯 (5 0 毫 升) 加 入 , 並 連 續 加 熱 另 2 4 小 時 , 繼 而 藉 以 氮 清 洗 以 將 過 量 之 光 氯 移 除 。 再 將 所 得 溶 液 濃 縮 以 得 粗 製 標 題 產 物 , 彼 乃 予 使 用 而 不 必 更 進 一 步 純 化 。

M S m / z 6 8 1 . 5 (M ⁺) 。

實 例 1 0 1

順 式 - 4 - [(3 , 5 - 雙 - 三 氟 甲 基 - 苄 基) - 甲 氧 羰 基 - 胺 基] - 8 - 溴 基 - 2 - 環 丙 基 - 6 - 三 氟 甲 基 - 3 , 4 - 二 氫 基 - 2 H - 喹 啉 - 1 - 羧 酸 異 丙 酯

將 順 式 - 4 - [(3 , 5 - 雙 - 三 氟 甲 基 - 苄 基) - 甲 氧 羰 基 - 胺 基] - 8 - 溴 基 - 2 - 環 丙 基 - 6 - 三 氟 甲 基 - 3 , 4 - 二 氫 基 - 2 H - 喹 啉 - 1 - 羧 基 氯 (實 例 1 0 0 D) (1 . 5 克) 之 異 丙 醇 溶 液 加 熱 至 迴 流 4 8 小 時 , 再 將 反 應 冷 卻 及 濃 縮 , 而 後 將 餘 留 物 色 層 分 離 (5 - 1 0 % 乙 酸 乙 酯 / 己 烷) , 即 得 標 題 產 物 (1 . 0 克) 。

M S m / z 7 0 5 . 4 (M ⁺) ;

¹ H N M R (C D C l ₃) δ 3 . 8 (s , 3 H) ,
7 . 1 (s , 1 H) , 7 . 8 (s , 2 H) 。

實 例 1 0 2 A

五、發明說明 (155)

順式 - 4 - [(3 , 5 - 雙 - 三氟甲基 - 苄基) - 甲氧羰基 - 胺基] - 2 - 環丙基 - 6 - 三氟甲基 - 3 , 4 - 二氫基 - 2 H - 喹啉

令順式 - 4 - [(3 , 5 - 雙 - 三氟甲基 - 苄基) - (2 - 環丙基 - 1 - 三氟乙醯 - 6 - 三氟甲基 - 1 , 2 , 3 , 4 - 四氫 - 喹啉 - 4 - 基) - 胺基甲酸甲酯 (實例 4 7) (9 0 0 毫克 , 1 . 4 1 毫莫耳) 溶於 2 0 毫升甲醇及 6 0 毫升四氫呋喃中 , 其後將氫氧化鋰 (1 . 6 毫升 , 1 . 0 莫耳濃度水性溶液 , 1 . 6 毫莫耳) 加至溶液中 , 於室溫下 2 小時後 , 將 1 0 0 毫升水加入 , 再將混合物以乙酸乙酯 (3 × 1 0 0 毫升) 萃取 , 而後將結合之有機萃取液以 5 0 毫升鹽水清洗 , 於硫酸鈉上乾燥 , 並予過濾及於真空中濃縮 , 即得無色固狀之標題產物 (7 4 0 毫克) , 彼乃予使用而不必更進一步純化。

M S m / z 5 4 2 (M + 2) ⁺ ;

¹ H N M R (C D C l ₃) δ 0 . 2 (m , 2 H) ,

0 . 5 5 (m , 2 H) , 0 . 8 (m , 1 H) 。

實例 1 0 2 B

順式 - 4 - [(3 , 5 - 雙 - 三氟甲基 - 苄基) - 甲氧羰基 - 胺基] - 2 - 環丙基 - 6 - 三氟甲基 - 3 , 4 - 二氫基 - 2 H - 喹啉 - 1 - 羧基氯

將溶於 2 毫升 1 . 9 3 莫耳濃度光氯之甲苯溶液中之順式 - 4 - [(3 , 5 - 雙 - 三氟甲基 - 苄基) - 甲氧羰

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (156)

基 - 胺基] - 2 - 環丙基 - 6 - 三氟甲基 - 3 , 4 - 二氫基 - 2 H - 喹啉 (實例 1 0 2 A) (1 8 0 毫克 , 0 . 3 3 毫莫耳) 溶液加熱至迴流 1 小時。再藉以氮清洗以將過量之光氣移除 , 而後將所得溶液濃縮 , 以即得粗製標題產物 (2 0 8 毫克) , 彼乃予使用而不必更進一步純化。

M S m / z 6 2 1 (M + 1 9 ⁺) ;

¹ H N M R (C D C l ₃) δ 0 . 2 (m , 1 H) ,

0 . 4 5 (m , 2 H) , 0 . 5 5 (1 H) ,

0 . 7 5 (m , 1 H) 。

實例 1 0 2 C

順式 - 4 - [(3 , 5 - 雙 - 三氟甲基 - 苄基) - 甲氧羰基 - 胺基] - 2 - 環丙基 - 6 - 三氟甲基 - 3 , 4 - 二氫基 - 2 H - 喹啉 - 1 - 羧酸 2 , 2 , 2 - 三氟基 - 乙酯

將順式 - 4 - [(3 , 5 - 雙 - 三氟甲基 - 苄基) - 甲氧羰基 - 胺基] - 2 - 環丙基 - 6 - 三氟甲基 - 3 , 4 - 二氫基 - 2 H - 喹啉 - 1 - 羧基氯 (實例 1 0 2 B) (2 0 毫克) 之 2 , 2 , 2 - 三氟乙醇 (5 毫升) 溶液加熱至迴流。1 小時後 , 將反應冷卻及濃縮 , 繼而將餘留物予以色層分離 (5 - 1 0 % 乙酸乙酯 / 己烷) , 即得標題產物 (2 2 毫克 , 7 7 %) 。

M S m / z 6 8 5 (M ⁺ + 1 9) ;

¹ H N M R (C D C l ₃) δ 3 . 8 2 (s , 3 H)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (157)

， 7 . 1 7 (C 5 ， s ， 1 H) 。

實例 1 0 3 - 1 0 6 係以與實例 1 0 2 A - 1 0 2 C 之反應序列類同之方法使用適當之醇製得。

實例 1 0 3

順式 - 4 - [(3 , 5 - 雙 - 三氟甲基 - 苄基) - 甲氧羰基 - 胺基] - 2 - 環丙基 - 6 - 三氟甲基 - 3 , 4 - 二氫基 - 2 H - 喹啉 - 1 - 羧酸環丙基甲酯

M S m / z 6 4 0 (M ⁺ + 2) ,
6 5 7 (M ⁺ + 1 9) ;

¹ H N M R (C D C l ₃) δ 3 . 8 1 (s , 3 H)
， 7 . 1 4 (C 5 ， s ， 1 H) 。

實例 1 0 4

順式 - 4 - [(3 , 5 - 雙 - 三氟甲基 - 苄基) - 甲氧羰基 - 胺基] - 2 - 環丙基 - 6 - 三氟甲基 - 3 , 4 - 二氫基 - 2 H - 喹啉 - 1 - 羧酸丁酯

M S m / z 6 4 2 (M ⁺ + 2) ,
6 5 9 (M ⁺ + 1 9) ;

¹ H N M R (C D C l ₃) δ 3 . 8 1 (s , 3 H)
， 7 . 1 4 (C 5 ， s ， 1 H) 。

實例 1 0 5

順式 - 4 - [(3 , 5 - 雙 - 三氟甲基 - 苄基) - 甲氧羰

五、發明說明 (158)

基 - 胺基] - 2 - 環丙基 - 6 - 三氟甲基 - 3 , 4 - 二氫
基 - 2 H - 喹啉 - 1 - 羧酸 2 , 2 , 2 - 二甲基 - 丙酯

M S m / z 6 5 6 (M ⁺ + 2) ,

6 7 3 (M ⁺ + 1 9) ;

¹ H N M R (C D C l ₃) δ 3 . 8 1 (s , 3 H)
 , 7 . 1 4 (C 5 , s , 1 H) 。

實例 1 0 6

順式 - 4 - [(3 , 5 - 雙 - 三氟甲基 - 苄基) - 甲氧羰
基 - 胺基] - 2 - 環丙基 - 6 - 三氟甲基 - 3 , 4 - 二氫
基 - 2 H - 喹啉 - 1 - 羧酸戊酯

M S m / z 6 5 6 (M ⁺ + 2) ,

6 7 3 (M ⁺ + 1 9) ;

¹ H N M R (C D C l ₃) δ 3 . 8 1 (s , 3 H)
 , 7 . 1 4 (C 5 , s , 1 H) 。

實例 1 0 7 A

順式 - 4 - (N - 苄氧羰基 - N - 特丁氧羰基) 胺基 - 2
- 環丙基 - 6 - 三氟甲基 - 3 , 4 - 二氫基 - 2 H - 喹啉
- 1 - 羧酸特丁酯

將 4 - 二甲胺基吡啶 (5 . 0 克) 及二碳酸二特丁酯
 (8 . 9 6 克 , 4 1 毫莫耳) 加至順式 - (2 - 環丙基 -
 6 - 三氟甲基 - 1 , 2 , 3 , 4 - 四氫 - 喹啉 - 4 - 基)
 - 胺基甲酸苄酯 (4 . 0 克 , 1 0 . 3 毫莫耳) (依實例

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (159)

1 之方法由 4 - 三氟甲基苯胺及環丙烷羧醛中製得) 之
1 5 0 毫升無水四氫呋喃溶液中，再將所得溶液攪拌 2 4
小時，而後將反應混合物倒至 1 0 0 毫升 2 當量濃度氫氯
酸中並以 2×200 毫升乙酸乙酯萃取，再將結合之萃取
液乾燥 (硫酸鎂)，過濾及濃縮，即得標題產物 (6 . 5
克)，彼乃予使用而不必更進一步純化。

^1H NMR (CDCl_3) δ 1 . 4 (s , 9 H) ,
1 . 5 (s , 9 H) , 2 . 3 5 (m , 1 H) ,
2 . 5 5 (m , 1 H) , 4 . 0 (q , 1 H) ,
7 . 3 (s , 5 H) 7 . 5 (m , 3 H) 。

實例 1 0 7 B

順式 - 4 - 特丁氧羰胺基 - 2 - 環丙基 - 6 - 三氟甲基 -
3 , 4 - 二氫基 - 2 H - 喹啉 - 1 - 羧酸特丁酯

將順式 - 4 - (N - 苄氧羰基 - N - 特丁氧羰基) 胺
基 - 2 - 環丙基 - 6 - 三氟甲基 - 3 , 4 - 二氫基 - 2 H
- 喹啉 - 1 - 羧酸特丁酯 (實例 1 0 7 A) (6 . 5 克)
及 1 0 % 鈦 / 碳之 5 0 毫升乙醇及 5 0 毫升環己烯混合液
迴流 1 小時，再將已冷卻之反應混合物通過賽力特矽藻土
(Celite®) 中過濾，並予濃縮，即得標題產物 (3 . 4 克)
)，彼乃予使用而不必更進一步純化。

^1H NMR (CDCl_3) δ 1 . 5 (d , 1 8 H)
, 1 . 7 (m , 1 H) , 2 . 5 (m , 1 H) ,
4 . 0 (q , 1 H) , 7 . 6 (m , 3 H) 。

五、發明說明 (160)

實例 1 0 7 C

順式 - 4 - 胺基 - 2 - 環丙基 - 6 - 三氟甲基 - 3 , 4 - 二氫基 - 2 H - 喹啉 - 1 - 羧酸特丁酯

將三氟乙酸 (3 . 4 克) 分數份加至順式 - 4 - 特丁氧羰胺基 - 2 - 環丙基 - 6 - 三氟甲基 - 3 , 4 - 二氫基 - 2 H - 喹啉 - 1 - 羧酸特丁酯 (實例 1 0 7 B) (3 . 4 克 ; 7 . 4 毫莫耳) 之 1 5 0 毫升二氯甲烷溶液中 , 再將反應攪拌直至藉薄層色層分離未觀察到原材料為止 , 將小量 1 當量濃度氫氧化鈉加入 , 再將反應混合物乾燥 (硫酸鎂) , 過濾及濃縮。而後於矽膠上進行色層分離 (5 0 % 乙酸乙酯 : 己烷至 5 % 甲醇 : 二氯甲烷) , 即得標題產物 (1 . 0 克) 。

^1H NMR (CDCl_3) δ 1 . 5 (s , 9 H) ,
1 . 7 (m , 1 H) , 2 . 5 (m , 1 H) ,
4 . 1 (q , 1 H) , 7 . 6 (m , 3 H) 。

實例 1 0 7 D

順式 - 4 - [(3 , 5 - 雙 - 三氟甲基 - 苄基) - 甲氧羰基 - 胺基] - 2 - 環丙基 - 6 - 三氟甲基 - 3 , 4 - 二氫基 - 2 H - 喹啉 - 1 - 羧酸特丁酯

順式 - 4 - 胺基 - 2 - 環丙基 - 6 - 三氟甲基 - 3 , 4 - 二氫基 - 2 H - 喹啉 - 1 - 羧酸特丁酯 (實例 1 0 7 c) (1 . 0 克) 接受還原胺化作用 (依實例 4 之法以 3

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (161)

， 5 - 雙 (三 氟 甲 基) 苯 甲 醛 進 行 ， 再 依 實 例 5 之 方 法 以 氯 甲 酸 甲 酯 醯 化) ， 即 得 2 . 4 克 標 題 產 物 。

M S m / z 6 4 0 (M ⁺) ；

¹ H N M R (C D C l ₃) δ 1 . 5 (s , 9 H) ,

3 . 8 (s , 3 H) , 7 . 1 (s , 1 H) ,

7 . 5 - 8 . 0 (m , 4 H) 。

實 例 1 0 8 - 1 1 1 係 以 與 實 例 1 0 7 A - 1 0 7 D 所 述 之 反 應 程 序 類 同 之 方 法 由 適 當 之 原 材 料 中 製 得 。

實 例 1 0 8

順 式 - 4 - [(3 , 5 - 雙 - 三 氟 甲 基 - 苄 基) - 甲 氧 羰 基 - 胺 基] - 2 - 環 丙 基 - 6 - 三 氟 甲 氧 基 - 3 , 4 - 二 氫 基 - 2 H - 喹 啉 - 1 - 羧 酸 特 丁 酯

M S m / z 6 5 7 . 3 (M ⁺) ；

¹ H N M R (C D C l ₃) δ 3 . 8 (s , 3 H) ,

6 . 8 (t , 1 H) 。

實 例 1 0 9

順 式 - 4 - [(3 , 5 - 雙 - 三 氟 甲 基 - 苄 基) - 甲 氧 羰 基 - 胺 基] - 2 - 乙 基 - 6 - 三 氟 甲 基 - 3 , 4 - 二 氫 基 - 2 H - 喹 啉 - 1 - 羧 酸 特 丁 酯

M S m / z 5 2 9 . 1 (M ⁺ - C O 2 - t B u)

； ¹ H N M R (C D C l ₃) δ 0 . 9 (t , 3 H) ,

1 . 4 (s , 9 H) , 8 (s , 3 H) ,

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (162)

7 . 4 (s , 1 H) 。

實例 1 1 0

順式 - 4 - [(3 , 5 - 雙 - 三氟甲基 - 苄基) - 甲氧羰基 - 胺基] - 2 - 異丙基 - 6 - 三氟甲基 - 3 , 4 - 二氫基 - 2 H - 喹啉 - 1 - 羧酸特丁酯

$^1\text{H NMR (CDCl}_3\text{)}$ δ 1 . 4 (s , 9 H) ,
3 . 8 (s , 3 H) , 7 . 1 (s , 1 H) ,
7 . 8 (b r , 2 H) 。

實例 1 1 1

順式 - 4 - [(3 , 5 - 雙 - 三氟甲基 - 苄基) - 甲氧羰基 - 胺基] - 2 - 環丙基 - 2 , 3 , 4 , 6 , 7 , 8 - 六氫 - 環戊 [g] 喹啉 - 1 - 羧酸特丁酯

$\text{MS } m/z$ 513 . 2 ($\text{M}^+ - \text{CO}_2 - \text{tBu}$)
; $^1\text{H NMR (CDCl}_3\text{)}$ δ
2 . 1 (t , 2 H) , 2 . 9 (m , 4 H) ,
3 . 8 (s , 3 H) , 6 . 8 (s , 1 H) 。

實例 1 1 2 A

(3 , 5 - 雙 - 三氟甲基 - 苄基) - (7 , 8 - 二甲氧基 - 1 - 合氧基 - 3 , 3 a , 4 , 5 - 四氫基 - 2 - 氧雜 - 9 b - 氮雜 - 環戊 [a] 萘 - 5 - 基) - 胺基甲酸甲酯

將氫硼化鈉 (57 毫克 , 1 . 5 毫莫耳) 加至於 0 °C

五、發明說明 (163)

下之順式 - 4 - [(3 , 5 - 雙 - 三氟甲基 - 苄基) - 甲氧羰基 - 胺基] - 6 , 7 - 二甲氧基 - 3 , 4 - 二氫基 - 2 H - 喹啉 - 1 , 2 - 二羧酸 2 - 丁酯 1 - 乙酯 (實例 5) (1 0 0 毫克 , 0 . 1 5 毫莫耳) 之 8 . 5 毫升甲醇溶液中 , 再將所得混合物於室溫下攪拌 1 小時 , 而後將反應混合物倒至水中並以乙酸乙酯萃取兩次 , 繼而將結合之萃取液於硫酸鎂上乾燥 , 並予過濾及濃縮。再將餘留物使用 8 0 % 乙酸乙酯 / 己烷進行色層分離 , 即得標題產物 (7 0 毫克) 。

^1H NMR (CDCl_3) δ 1 . 8 (b r , 1 H) , 2 . 4 (b r , 1 H) , 3 . 6 (s , 3 H) , 6 . 5 (b r , 1 H) , 7 . 6 (b r , 2 H) , 7 . 9 (s , 1 H) 。

實例 1 1 2 B

順式 - (3 , 5 - 雙 - 三氟甲基 - 苄基) - (6 , 7 - 二甲氧基 - 2 - 甲硫烷基甲基 - 1 , 2 , 3 , 4 - 四氫 - 喹啉 - 4 - 基) - 胺

將甲基硫鈉 (1 0 5 毫克 , 1 . 5 毫莫耳) 加至 (3 , 5 - 雙 - 三氟甲基 - 苄基) - (7 , 8 - 二甲氧基 - 1 - 合氧基 - 3 , 3 a , 4 , 5 - 四氫基 - 2 - 氧雜 - 9 b - 氮雜 - 環戊 [a] 萘 - 5 - 基) - 胺基甲酸甲酯 (實例 1 1 2 A) (7 0 0 毫克) 之二甲基甲醯胺 (1 5 毫升) 溶液中 , 再將所得溶液加熱至 9 0 °C 1 5 小時 , 而後

五、發明說明 (164)

將反應冷卻，將水加入，再將混合物以乙酸乙酯萃取兩次。繼而將萃取液乾燥（硫酸鎂），並予過濾及濃縮。再將餘留物使用 25 % 乙酸乙酯 / 己烷進行色層分離，即得標題產物（120 毫克）。

實例 112C

順式 - 4 - [(3 , 5 - 雙 - 三氟甲基 - 苄基) - 乙氧羰基 - 胺基] - 6 , 7 - 二甲氧基 - 2 - 甲硫烷基甲基 - 3 , 4 - 二氫基 - 2 H - 喹啉 - 1 - 羧酸乙酯

將氯甲酸乙酯（0.5 毫升）加至冰冷之順式 - (3 , 5 - 雙 - 三氟甲基 - 苄基) - (6 , 7 - 二甲氧基 - 2 - 甲硫烷基甲基 - 1 , 2 , 3 , 4 - 四氫 - 喹啉 - 4 - 基) - 胺（實例 112B）（120 毫克）及吡啶（0.50 毫升）之二氯甲烷（30 毫升）溶液中，再將溶液於 0 °C 下攪拌 30 分鐘，而後於室溫下攪拌 18 小時，繼而使用水令反應中止，再將混合物以乙酸乙酯萃取兩次，而後將結合之萃取液於硫酸鎂上乾燥，並予過濾及濃縮，再將餘留物以 25 % 乙酸乙酯 / 己烷進行色層分離，即得標題產物（100 毫克）。

MS m/z 638.3 (M^+) ;

1H NMR ($CDCl_3$) δ 2.1 (s, 3H) ,

3.8 (s, 3H) , 3.9 (s, 3H) ,

6.4 (s, 1H) , 7.0 (s, 1H) 。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

線

五、發明說明 (165)

實例 1 1 3

順式 - 4 - [(3 , 5 - 雙 - 三氟甲基 - 苄基) - 甲氧羰基 - 胺基] - 2 - (2 - 羥甲基環丙基) - 6 - 三氟甲基 - 3 , 4 - 二氨基 - 2 H - 喹啉 - 1 - 羧酸異丙酯

將氫硼化鈉 (1 . 0 克) 分數份地加至順式 - 4 - [(3 , 5 - 雙 - 三氟甲基 - 苄基) - 甲氧羰基 - 胺基] - 2 - (2 - 乙氧羰基 - 環丙基) - 6 - 三氟甲基 - 3 , 4 - 二氨基 - 2 H - 喹啉 - 1 - 羧酸異丙酯 (實例 5 3) (1 0 0 毫克 , 0 . 1 4 毫莫耳) 之迴流甲醇 (4 0 毫升) 溶液中 , 再將所得混合物加熱至迴流另 3 0 分鐘。而後將已冷卻之反應濃縮 , 再令餘留物分界於乙酸乙酯與 2 當量濃度氫氨酸間 , 繼而將水性層再度以乙酸乙酯萃取 , 再將結合之萃取液乾燥 (硫酸鎂) , 過濾及濃縮。而後將餘留物以 1 5 - 2 0 % 乙酸乙酯 / 己烷進行色層分離 , 即得標題產物 (5 5 毫克) 。

M S m / z 6 5 7 . 2 (M ⁺) ;

¹ H N M R (C D C l ₃) δ

3 . 8 (s , 3 H) , 3 . 9 (q , 1 H) ,

7 . 1 (s , 1 H) , 7 . 5 (s , 2 H) ,

7 . 7 (s , 1 H) 。

實例 1 1 4 - 1 2 2 係使用專利說明書中所述之方法 , 藉將指定之相關消旋物 , 或其合成中之中間體予以解析而以光學富形式製得。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (166)

實例 1 1 4

4 (S) - [(3 , 5 - 雙 - 三 氟 甲 基 - 苄 基) - 甲 氧 羰
基 - 胺 基] - 2 (S) - 異 丙 基 - 6 - 三 氟 甲 基 - 3 , 4
- 二 氫 基 - 2 H - 喹 啉 - 1 - 羧 酸 異 丙 酯

實例 2 0 標題產物之對映體。

實例 1 1 5

4 (S) - [(3 , 5 - 雙 - 三 氟 甲 基 - 苄 基) - 甲 氧 羰
基 - 胺 基] - 2 (S) - 環 丙 基 - 6 - 三 氟 甲 基 - 3 , 4
- 二 氫 基 - 2 H - 喹 啉 - 1 - 羧 酸 異 丙 酯

實例 1 0 標題產物之對映體。

實例 1 1 6

4 (S) - [(3 , 5 - 雙 - 三 氟 甲 基 - 苄 基) - 甲 氧 羰
基 - 胺 基] - 2 (S) - 環 丙 基 - 6 - 三 氟 甲 基 - 3 , 4
- 二 氫 基 - 2 H - 喹 啉 - 1 - 羧 酸 特 丁 酯

實例 1 0 7 D 標題產物之對映體。

實例 1 1 7

4 (S) - [(3 , 5 - 雙 - 三 氟 甲 基 - 苄 基) - 甲 氧 羰
基 - 胺 基] - 2 (S) - 環 丙 基 - 6 - 三 氟 甲 基 - 3 , 4
- 二 氫 基 - 2 H - 喹 啉 - 1 - 羧 酸 丙 酯

實例 6 3 標題產物之對映體。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (167)

實例 1 1 8

4 (S) - [(3 , 5 - 雙 - 三 氟 甲 基 - 苄 基) - 甲 氧 羰
基 - 胺 基] - 2 (R) - 乙 基 - 6 - 三 氟 甲 基 - 3 , 4 -
二 氫 基 - 2 H - 喹 啉 - 1 - 羧 酸 異 丙 酯

實例 1 5 標題產物之對映體。

實例 1 1 9

4 (S) - [(3 , 5 - 雙 - 三 氟 甲 基 - 苄 基) - 甲 氧 羰
基 - 胺 基] - 2 (S) - 環 丙 基 - 6 - 三 氟 甲 基 - 3 , 4
- 二 氫 基 - 2 H - 喹 啉 - 1 - 羧 酸 乙 酯

實例 7 8 標題產物之對映體。

實例 1 2 0

4 (S) - [(3 , 5 - 雙 - 三 氟 甲 基 - 苄 基) - 甲 氧 羰
基 - 胺 基] - 2 (R) - 乙 基 - 6 - 三 氟 甲 基 - 3 , 4 -
二 氫 基 - 2 H - 喹 啉 - 1 - 羧 酸 乙 酯

實例 7 F 標題產物之對映體。

實例 1 2 1

4 (S) - [(3 , 5 - 雙 - 三 氟 甲 基 - 苄 基) - 甲 氧 羰
基 - 胺 基] - 2 (R) - 乙 基 - 6 - 三 氟 甲 基 - 3 , 4 -
二 氫 基 - 2 H - 喹 啉 - 1 - 羧 酸 丙 酯

實例 7 9 標題產物之對映體。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (168)

實例 1 2 2

4 (S) - [(3 , 5 - 雙 - 三 氟 甲 基 - 苄 基) - 甲 氧 羰
基 - 胺 基] - 2 (R) - 乙 基 - 6 - 三 氟 甲 基 - 3 , 4 -
二 氫 基 - 2 H - 喹 啉 - 1 - 羧 酸 2 - 經 基 - 乙 酯

實例 8 4 標題產物之對映體。

(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： 4 - 羧胺基 - 2 - 經取代 - 1 , 2)
， 3 , 4 - 四氫喹啉類化合物

本發明係關於膽固醇酯轉移蛋白質抑制劑，含此抑制劑之製藥學組成物及使用此抑制劑以增加某些血漿脂肪值，包括高密度脂蛋白 - 膽固醇及降低某些其它血漿脂肪值，諸如低密度脂蛋白 - 膽固醇及三酸甘油酯，因而可治療一些哺乳類，包括人類之低濃度之高密度脂蛋白膽固醇及／或高濃度之低密度脂蛋白膽固醇及三酸甘油酯所惡化之疾病，諸如動脈粥瘤硬化及心臟血管疾病之用途。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

裝

訂

線

英文發明摘要 (發明之名稱：)

4-CARBOXYAMINO-2-SUBSTITUTED-1,2,3,4-TETRAHYDROQUINOLINES

Cholesteryl ester transfer protein inhibitors, pharmaceutical compositions containing such inhibitors and the use of such inhibitors to elevate certain plasma lipid levels, including high density lipoprotein-cholesterol and to lower certain other plasma lipid levels, such as LDL-cholesterol and triglycerides and accordingly to treat diseases which are exacerbated by low levels of HDL cholesterol and/or high levels of LDL-cholesterol and triglycerides, such as atherosclerosis and cardiovascular diseases in some mammals, including humans.

五、發明說明 (135)

修正
補充

本 93 年 5 月 13 日

順式 - 4 - [(3 , 5 - 雙 - 三 氟 甲 基 - 苳 基) - 甲 氧 羰
基 - 胺 基] - 2 - 環 丙 基 - 6 - 三 氟 甲 基 - 3 , 4 - 二 氫
基 - 2 H - 喹 啉 - 1 - 羧 酸 異 丙 烯 酯

M S m / z 6 2 5 . 5 (M ⁺) ;

¹ H N M R (C D C l ₃) δ 2 . 0 (s , 3 H) ,
3 . 8 (s , 3 H) , 7 . 1 (s , 1 H) 。

實例 6 2

順式 - 4 - { [2 - (3 , 5 - 雙 - 三 氟 甲 基 - 苳 基) -
乙 基] - 甲 氧 羰 基 - 胺 基 } - 2 - 環 丙 基 - 6 - 三 氟 甲 基
- 3 , 4 - 二 氫 基 - 2 H - 喹 啉 - 1 - 羧 酸 異 丙 酯

M S m / z 6 5 7 (M + N H ₃) ⁺ ;

¹ H N M R (C D C l ₃) δ
1 . 2 6 (d , 3 H) , 1 . 3 1 (d , 3 H) ,
7 . 1 2 (s , 1 H) , 7 . 5 0 (d , 1 H) ,
7 . 5 9 (d , 1 H) , 7 . 6 5 (s , 2 H) ,
7 . 7 6 (s , 1 H) 。

實例 6 3

順式 - 4 - [(3 , 5 - 雙 - 三 氟 甲 基 - 苳 基) - 甲 氧 羰
基 - 胺 基] - 2 - 環 丙 基 - 6 - 三 氟 甲 基 - 3 , 4 - 二 氫
基 - 2 H - 喹 啉 - 1 - 羧 酸 丙 酯

M S m / z 6 2 7 (M ⁺ + 1) ;

¹ H N M R (C D C l ₃) δ 3 . 8 (s , 3 H) ,

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

象

六、申請專利範圍

附件 2A:

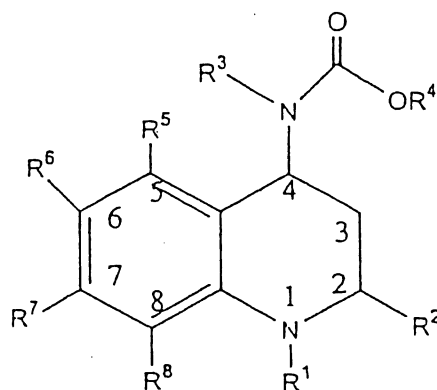
第 88115687 號專利申請案

中文申請專利範圍 替換本

民國 94 年 5 月 23 日修正

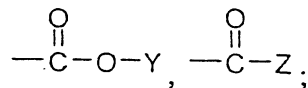
公 告 本

1. 一種式 I 化合物



式 I

或其藥學上可接受鹽；

其中 R^1 為

Y 是 C_{1-10} 烷基（視情況經 1 - 3 個鹵素、 C_{1-6} 烷基或 C_{3-6} 環烷基取代，及視情況經 1 個羥基或 C_{1-6} 烷氧基取代）、或 C_{2-6} 烯基；

Z 是 C_{1-6} 烷基（視情況經 1 - 3 個鹵素取代）、或鹵素；

R^2 是 C_{1-6} 烷基（視情況經 1 個 C_{1-6} 烷硫基或 C_{1-6} 烷氧基取代）、 C_{2-6} 烯基、 C_{1-6} 烷氧羰基、 C_{3-6} 環烷基（視情況經 1 個羥基 - C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

訂

線

六、申請專利範圍

氧羰基取代)、苯基(苯環上係視情況經1個鹵基—
C₁₋₆烷基取代)、或噻吩基;

R³是氫、C₁₋₆烷基(視情況經1個苯基、噻吩基、
C₃₋₆環烷基、C₃₋₆環烯基、吡啶基、二環[3·1·
1]庚-2-烯基、或二環[2·1·1]庚-5-烯基
取代,其中上述取代基係視情況經鹵素、單-、二-或三-
鹵基—C₁₋₄烷基、—SH、苯基、C₂₋₆烯基、C₁₋₆
烷基單-、二-或三-取代);

R⁴是C₁₋₆烷基(視情況經1個苯基取代);

R⁵是氫或C₁₋₆烷基;

R⁶是氫、鹵素、C₁₋₆烷基、單-、二-或三-鹵基—
C₁₋₆烷基、—C₂F₅、C₁₋₆烷氧基、單-、二-或
三-鹵基—C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆烷羰基、C₁₋₆烷基
—S(O)_n,其中n是0、1或2;

R⁷是氫、鹵素、C₁₋₆烷基、單-、二-或三-鹵基—
C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、單-、二-或三-鹵基—
C₁₋₆烷氧基;或R⁶與R⁷一起形成環戊基;以及

R⁸是氫或鹵素。

2. 如申請專利範圍第1項之化合物,其中上述化合物為

[2S, 4S] 4-[(3, 5-雙-三氟甲基-苄基)-甲氧羰基-胺基]-2-異丙基-6-三氟甲基-
3, 4-二氫基-2H-喹啉-1-羧酸異丙酯;

[2S, 4S] 4-[(3, 5-雙-三氟甲基-苄基)

六、申請專利範圍

基) - 甲氧羰基 - 胺基] - 6 - 氯基 - 2 - 環丙基 - 3 ,
4 - 二氫基 - 2 H - 喹啉 - 1 - 羧酸異丙酯 ;

[2 S , 4 S] 2 - 環丙基 - 4 - [(3 , 5 - 二氯
基 - 苄基) - 甲氧羰基 - 胺基] - 6 - 三氟甲基 - 3 , 4
- 二氫基 - 2 H - 喹啉 - 1 - 羧酸異丙酯 ;

[2 S , 4 S] 4 - [(3 , 5 - 雙 - 三氟甲基 - 苄
基) - 甲氧羰基 - 胺基] - 2 - 環丙基 - 6 - 三氟甲基 -
3 , 4 - 二氫基 - 2 H - 喹啉 - 1 - 羧酸特丁酯 ;

[2 S , 4 S] 4 - [(3 , 5 - 雙 - 三氟甲基 - 苄
基) - 甲氧羰基 - 胺基] - 2 - 環丙基 - 6 - 三氟甲基 -
3 , 4 - 二氫基 - 2 H - 喹啉 - 1 - 羧酸異丙酯 ; 或

[2 S , 4 S] 4 - [(3 , 5 - 雙 - 三氟甲基 - 苄
基) - 甲氧羰基 - 胺基] - 2 - 環丁基 - 6 - 三氟甲基 -
3 , 4 - 二氫基 - 2 H - 喹啉 - 1 - 羧酸異丙酯 ;

或上述化合物之製藥學上可接受性鹽。

3 . 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中上述化合物為

[2 R , 4 S] 4 - [(3 , 5 - 雙 - 三氟甲基 - 苄
基) - 甲氧羰基 - 胺基] - 2 - 乙基 - 6 - 三氟甲基 - 3
， 4 - 二氫基 - 2 H - 喹啉 - 1 - 羧酸異丙酯 ;

[2 S , 4 S] 4 - [(3 , 5 - 雙 - 三氟甲基 - 苄
基) - 甲氧羰基 - 胺基] - 2 - 甲氧基甲基 - 6 - 三氟甲
基 - 3 , 4 - 二氫基 - 2 H - 喹啉 - 1 - 羧酸異丙酯 ;

[2 R , 4 S] 4 - [(3 , 5 - 雙 - 三氟甲基 - 苄

六、申請專利範圍

基) - 甲氧羰基 - 胺基] - 2 - 乙基 - 6 - 三氟甲基 - 3, 4 - 二氫基 - 2 H - 喹啉 - 1 - 羧酸 - 2 - 羥基 - 乙酯 ;

[2 S , 4 S] 4 - [(3 , 5 - 雙 - 三氟甲基 - 苄基) - 甲氧羰基 - 胺基] - 2 - 環丙基 - 6 - 三氟甲基 - 3, 4 - 二氫基 - 2 H - 喹啉 - 1 - 羧酸乙酯 ;

[2 R , 4 S] 4 - [(3 , 5 - 雙 - 三氟甲基 - 苄基) - 甲氧羰基 - 胺基] - 2 - 乙基 - 6 - 三氟甲基 - 3, 4 - 二氫基 - 2 H - 喹啉 - 1 - 羧酸乙酯 ;

[2 S , 4 S] 4 - [(3 , 5 - 雙 - 三氟甲基 - 苄基) - 甲氧羰基 - 胺基] - 2 - 環丙基 - 6 - 三氟甲基 - 3, 4 - 二氫基 - 2 H - 喹啉 - 1 - 羧酸丙酯 ; 或

[2 R , 4 S] 4 - [(3 , 5 - 雙 - 三氟甲基 - 苄基) - 甲氧羰基 - 胺基] - 2 - 乙基 - 6 - 三氟甲基 - 3, 4 - 二氫基 - 2 H - 喹啉 - 1 - 羧酸丙酯 ;

或其製藥上可接受性鹽。

4 . 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中

Y 為異丙基；

R² 為異丙基；

R³ 為 3, 5 - 雙 - 三氟甲基苯甲基；

R⁴ 為甲基；

R⁶ 為三氟甲基；且

R⁷ 為 H，或其製藥學上可接受性鹽。

5 . 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中

六、申請專利範圍

Y 為異丙基；

R² 為環丙基；

R³ 為 3，5 - 雙 - 三氟甲基苯甲基；

R⁴ 為甲基；

R⁶ 為氨基；且

R⁷ 為 H，或其製藥學上可接受性鹽。

6．如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中

Y 為異丙基；

R² 為環丙基；

R³ 為 3，5 - 二氯基苯甲基；

R⁴ 為甲基；

R⁶ 為三氟甲基；且

R⁷ 為 H，或其製藥學上可接受性鹽。

7．如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中

Y 為特丁基；

R² 為環丙基；

R³ 為 3，5 - 雙 - 三氟甲基苯甲基；

R⁴ 為甲基；

R⁶ 為三氟甲基；且

R⁷ 為 H；或其製藥學上可接受性鹽。

8．如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中

Y 為異丙基；

R² 為環丙基；

R³ 為 3，5 - 三氟甲基苯甲基；

裝

訂

線

六、申請專利範圍

R⁴ 為甲基；

R⁶ 為三氟甲基；且

R⁷ 為 H；或其製藥學上可接受性鹽。

9. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中

Y 為異丙基；

R² 為環丁基；

R³ 為 3, 5 - 雙 - 三氟甲基苯甲基；

R⁴ 為甲基；

R⁶ 為三氟甲基；且

R⁷ 為 H，或其製藥學上可接受性鹽。

10. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中

Y 為異丙基；

R² 為乙基；

R³ 為 3, 5 - 雙 - 三氟甲基苯甲基；

R⁴ 為甲基；

R⁶ 為三氟甲基；且

R⁷ 為 H，或其製藥學上可接受性鹽。

11. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中

Y 為異丙基；

R² 為甲氧基甲基；

R³ 為 3, 5 - 雙 - 三氟甲基苯甲基；

R⁴ 為甲基；

R⁶ 為三氟甲基；且

R⁷ 為 H，或其製藥學上可接受性鹽。

六、申請專利範圍

1 2 . 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中

Y 為 2 - 羥乙基；

R² 為乙基；

R³ 為 3，5 - 雙 - 三氟甲基苯甲基；

R⁴ 為甲基；

R⁶ 為三氟甲基；且

R⁷ 為 H，或其製藥學上可接受性鹽。

1 3 . 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中

Y 為乙基；

R² 為環丙基；

R³ 為 3，5 - 雙 - 三氟甲基苯甲基；

R⁴ 為甲基；

R⁶ 為三氟甲基；且

R⁷ 為 H，或其製藥學上可接受性鹽。

1 4 . 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中

Y 為乙基；

R² 為乙基；

R³ 為 3，5 - 雙 - 三氟甲基苯甲基；

R⁴ 為甲基；

R⁶ 為三氟甲基；且

R⁷ 為 H，或其製藥學上可接受性鹽。

1 5 . 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中

Y 為正丙基；

R² 為環丙基；

六、申請專利範圍

R³ 為 3, 5 - 雙 - 三氟甲基苯甲基；

R⁴ 為甲基；

R⁶ 為三氟甲基；且

R⁷ 為 H，或其製藥學上可接受性鹽。

16. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中

Y 為正丙基；

R² 為乙基；

R³ 為 3, 5 - 雙 - 三氟甲基苯甲基；

R⁴ 為甲基；

R⁶ 為三氟甲基；且

R⁷ 為 H，或其製藥學上可接受性鹽。

17. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其係選自：

[2 R, 4 S] 4 - [(3, 5 - 雙 - 三氟甲基 - 苄基) - 甲氧羰基 - 胺基] - 2 - 乙基 - 6 - 三氟甲基 - 3, 4 - 二氫基 - 2 H - 喹啉 - 1 - 羧酸異丙酯；

[2 R, 4 S] 4 - [(3, 5 - 雙 - 三氟甲基 - 苄基) - 甲氧羰基 - 胺基] - 2 - 乙基 - 6 - 三氟甲基 - 3, 4 - 二氫基 - 2 H - 喹啉 - 1 - 羧酸乙酯；

或其藥學上可接受鹽。

18. 一種具有膽固醇酯轉移蛋白質抑制活性之藥學組成物，其包括治療有效量之式 I 化合物，或該化合物之藥學上可接受鹽，以及藥學上可接受載體。

19. 如申請專利範圍第 18 項之藥學組成物，其用於治療哺乳類動脈粥瘤硬化、周邊血管疾病、血脂不良、

六、申請專利範圍

高 β 脂蛋白血症、低 α 脂蛋白血症、高膽固醇血症、高三酸甘油酯血症、家族性高膽固醇血症、心臟血管病症、狹心症、缺血症、心缺血、中風、心肌梗塞、再灌注損傷、血管造形再狹窄、高血壓、糖尿病血管併發症、肥胖症或內毒素血症。

20 . 如申請專利範圍第 19 項之藥學組成物，其係用於治療血脂不良。

21 . 如申請專利範圍第 19 項之藥學組成物，其用於治療哺乳類動脈粥瘤硬化。

22 . 一種具有膽固醇酯轉移蛋白質抑制活性之藥學組成物，其包含治療有效量之含有下列兩種化合物之組成物：

第一種化合物，該第一種化合物為如申請專利範圍第 1 項之化合物，或該化合物之藥學上可接受鹽；

第二種化合物，該第二種化合物為阿妥凡斯達丁 (atorvastatin) 或其藥學上可接受鹽；以及

藥學上載體。

23 . 如申請專利範圍第 22 項之藥學組成物，其中該第二種化合物為 [2 R , 4 S] 4 - [(3 , 5 - 雙 - 三氟甲基 - 苄基) - 甲氧羰基 - 胺基] - 2 - 乙基 - 6 - 三氟甲基 - 3 , 4 - 二氫基 - 2 H - 喹啉 - 1 - 羧酸乙酯。

24 . 一種具有膽固醇酯轉移蛋白質抑制活性之組套，其包含

六、申請專利範圍

a . 在第一種單位劑型內之第一種化合物為如申請專利範圍第 1 項之化合物，或該化合物之藥學上可接受鹽，及藥學上可接受載體，

b . 在第二種劑型內之第二種化合物，上述第二種化合物為阿妥凡斯達丁或其藥學上可接受鹽，及藥學上可接受載體；以及

c . 供容納上述第一及第二種劑型之工具，
其中第一及第二種化合物之量為可得療效者。

訂

線