

申請日期	82.06.22
案 號	82104910
類 別	C07D 23/12, A61K 31/41

A4  
C4

494096

中文說明書修正頁(89年2月)

(以上各欄由本局填註)

## 發 明 專 利 說 明 書

一、發明 名稱	中 文	新穎吡唑衍生物，其製備方法及含其之藥學組合物
	英 文	"NOVEL PYRAZOLE DERIVATIVES, METHOD OF PREPARING THEM AND PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS IN WHICH THEY ARE PRESENT"
二、發明 人	姓 名	1.法蘭希斯·巴茲      2.皮瑞·卡塞拉斯 3.克利迪安·可吉      4.塞吉·馬帝茲 5.姆瑞里·瑞那迪
	國 籍	均法國
	住、居所	1.法國蒙特皮利爾市法瑞聖卡斯特路Ap. B17號 2.法國蒙特皮利爾市卡爾凡里尼路10號 3.法國聖吉里杜菲克市艾里馬魁斯路58號 4.法國蒙特皮利爾市亞沙斯路17號 5.法國聖喬治多魁斯市佛塔迪斯路2號
三、申請人	姓 名 (名稱)	法商沙諾費一辛芷拉保公司
	國 籍	法國
	住、居所 (事務所)	法國巴黎市第174大道
	代 表 人 姓 名	高登·萊特

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

裝

訂

線

## 五、發明說明(1)

本發明關於新穎吡啶衍生物，也關於此等衍生物之製備，也關於含此等衍生物的醫藥組合物。

在文獻中曾敘述過許多吡啶衍生物；更特定地說，歐洲專利申請案 268554 號及 DE-A-3910248 號申請有除草性質的吡啶，歐洲專利申請案 430186 號及日本專利申請案 03031840 號申請用於照像的化合物，歐洲專利申請案 418845 號申請有抗炎、止痛及抗血栓活性的吡啶。

現已發現本發明吡啶類對類大麻苷受體有親合性，因之對已知涉及大麻的治療範圍有特殊價值。

大麻萃取物中  $\Delta^9$ -四氫大麻酚，或稱  $\Delta^9$ -THC，是主要的有效成分（見：Tuner, 1985；In Marijuana 1984, Ed. Harvey, DY, IRL Press, Oxford）。

類大麻苷的作用原自與中樞神經系統中的特定高親合受體有交互作用（見：Devane et al., Molecular Pharmacology, 1988, 34, 605-613）及週邊神經系統的特定高親合受體有交互作用（見：Nye et al., The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 1985, 234, 784-791; Kaminski et al., 1992, Molecular Pharmacology, 42, 736-742）。

此等受體的特性已可藉特定合成性配合體，如 CP 55,940（一種  $\Delta^9$ -THC 的激動同類物），的發展成功得以確定。

類大麻苷類的治療適應症屬各種範圍，如免疫系統，中

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

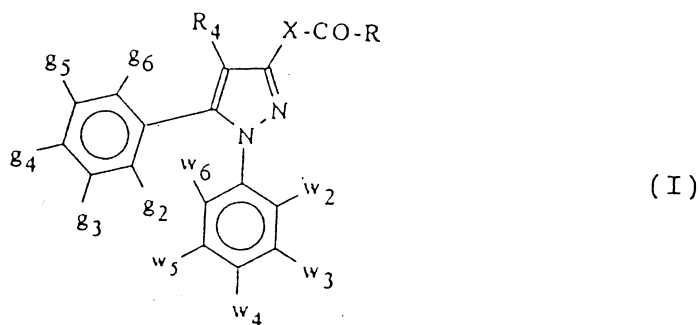
裝訂

## 五、發明說明(2)

樞神經系統及心血管或內分泌系統(見:Hollister, Pharmacological Reviews, 1986, 38, 1-20, Renv and Sinha, Progress in Drug Research, 1991, 36, 71-114, Cannabinoid receptor expression in human leucocytes, European Journal of Biochemistry, 1993, 214, 173-180)。

更特定地說,具有類大麻苷受體親合性的化合物,可用作免疫調節劑及精神病治療劑,如用於胸腺障礙,嘔吐,肌肉鬆弛,各種神經病,記憶障礙,運動困難,偏頭痛,氣喘,癲癇,及青光眼,或用於抗癌化學治療,局部缺血及氣塞病,直立性低血壓及心功能不足。

是以,根據其特點之一,本發明關於下式化合物



其中

--g<sub>2</sub>, g<sub>3</sub>, g<sub>4</sub>, g<sub>5</sub>, 及 g<sub>6</sub> 與 w<sub>2</sub>, w<sub>3</sub>, w<sub>4</sub>, w<sub>5</sub>, 及 w<sub>6</sub> 可相同或相異,且各自是氫,氯或溴原子、(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-烷基、(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-烷氧基、三氟甲基或硝基,g<sub>4</sub>視需要也可能是苯基;

## 五、發明說明 (3)

--R<sub>4</sub>是氫或(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-烷基；

--X是直接鍵或-(CH<sub>2</sub>)<sub>x</sub>-N(R<sub>3</sub>)-基，其中R<sub>3</sub>是氫或(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-烷基，而x是零或一；而

--R是

-- -NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>基(其中R<sub>1</sub>及R<sub>2</sub>各自是(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基)；視需要經取代的非芳香族(C<sub>3</sub>-C<sub>15</sub>)碳環根；胺基(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷基(其中胺基視需要為(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)烷基作二取代)；環烷基-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)烷基(其中環烷基為C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>)；苯基，此苯基可為未取代的或以鹵素、(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)-烷基或(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)-烷氧基作單取代的或多取代的；苯基(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-烷基；二苯基-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-烷基；萘基；蒽基；飽和的5-至8-員的雜環根，此雜環根是未取代的或經(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-烷基、羥基或苄基取代的；1-金剛烷甲基；芳香族雜環，此雜環是未經取代的或經鹵素、(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)-烷基、(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)-烷氧基作單或多取代的；由未取代的或由鹵素、(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)-烷基、(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)-烷氧基作單或多取代的芳香族雜環取代的(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-烷基，或者R<sub>1</sub>是氫而R<sub>2</sub>之定義如前述，或者R<sub>1</sub>及R<sub>2</sub>以氮原子相聯共同形成飽和的5-至8-員的雜環根，而該雜環在w<sub>2</sub>，w<sub>3</sub>，w<sub>4</sub>，w<sub>5</sub>，及w<sub>6</sub>與g<sub>2</sub>，g<sub>3</sub>，g<sub>4</sub>，g<sub>5</sub>，及g<sub>6</sub>都是氫時不是嗎啉；

--在X是-(CH<sub>2</sub>)<sub>x</sub>-N(R<sub>3</sub>)-時為前所界定之R<sub>2</sub>基；或

--在X是直接鍵時，為R<sub>5</sub>基，R<sub>5</sub>為(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-烷基；-(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>)-環烷基，此環烷基為未經取代的或經

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝  
訂

## 五、發明說明(4)

(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)-烷基取代的；未經取代的或經鹵素或  
 (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)-烷基取代的苯基 - (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-烷基；環烷基 -  
 (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-烷基，其中此環烷基是 C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>，且是未經取  
 代的或經 (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)-烷基取代的；或 2 - 正丙甲基；  
 或合適時是其一種鹽。

此非芳香族 C<sub>3</sub>-C<sub>15</sub> 碳環形根包括飽和的或未飽和的，熔  
 合的或橋聯的單環或多環根，需要時是萜烯根。此等根，  
 需要時是經單一或多取代的，而該取代基不同於經取代的  
 巰基。較佳的是，此等單環形根是經至少一個選自  
 (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>) 烷基、(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>) 烷氧基、鹵素或羥基的取代基取  
 代的，應了解的是，如係萜烯或萜烯根（如冰片基，莰基  
 或莰烯基），萜烯的烷基不能視為取代基。

此等單環形根包括環烷基，如環丙基、環戊基、環己基  
 、環庚基、環辛基及環十二烷基，此等基是未經取代的或  
 經至少一個 (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)-烷基、(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)-烷氧基、鹵素或羥基  
 取代的。

此等熔合的、橋聯的或螺旋結構的二環形或三環形根包  
 括，例如，正丙基，冰片基，異冰片基，降金剛基，金剛  
 基及螺旋 [5,5] 十一烷基，而此等基為未經取代的或以  
 (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)-烷基取代的。

飽和的 5-至 8-員雜環根已經了解為熔合的或橋聯的非芳  
 香族單環形，二環形或三環形雜環根，而此雜原子為 S，  
 O 或 N，或含氮原子或氧原子或硫原子的非芳香族單環雜環  
 形根，該等根為，例如，四氫呋喃基，四氫硫代呋喃基，

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝  
訂

## 五、發明說明(5)

托品基，嗎福啞基，硫代嗎福啞基，六氫吡啞基，六氫吡啞基，吡咯啞基，或噁寧環基，以1-吡咯啞基，1-六氫吡啞基，1-六氫氮雜草基，4-嗎福啞及4-硫代嗎福啞基較佳。

芳香族雜環可以是單環或二環，例如，吡咯基，吡啞基，吡啞基，噁啞基，噁啞基或異吡啞基，此等芳香族雜環、為未經取代的或經取代的，如由鹵素、 $(C_1-C_5)$ -烷基或 $(C_1-C_5)$ -烷氧基所取代的。較佳的芳香族雜環是吡啞基、吡咯，吡啞，尤以2-吡啞基或3-吡啞基為佳。

在上述通式(I)中，較佳是 $w_2$ ， $w_3$ ， $w_4$ ， $w_5$ 及 $w_6$ 與 $g_2$ ， $g_3$ ， $g_4$ ， $g_5$ 及 $g_6$ 取代基中至少有一個不是氫。

在上述通式(I)中，當R為 $-NR_1R_2$ 時，較佳是：

-- $R_1$ 是氫或 $(C_1-C_6)$ -烷基，而 $R_2$ 是如前為通式(I)所界定者；或

-- $R_1$ 及 $R_2$ 各是 $(C_1-C_6)$ -烷基或 $(C_3-C_6)$ 環烷基；或

-- $R_1$ 為氫或 $(C_1-C_6)$ -烷基而 $R_2$ 為環烷基- $(C_1-C_3)$ -烷基，此處環烷基為 $C_3-C_{12}$ ；未經取代的或如前述取代的非芳香族 $(C_3-C_{15})$ 碳環形根；未經取代的或經鹵素、 $(C_1-C_3)$ -烷基或 $(C_1-C_3)$ -烷氧基作單取代或多取代的苯基；苯基- $(C_1-C_3)$ -烷基或經2-或3-吡啞基取代的 $(C_1-C_3)$ 烷基。

特佳的是，當通式(I)中的R為 $-NR_1R_2$ 時， $R_1$ 是氫或 $(C_1-C_6)$ -烷基，而 $R_2$ 是非芳香族 $(C_3-C_{15})$ 碳環形根，環烷基- $(C_1-C_3)$ -烷基，其中此環烷基為 $C_3-C_6$ ，或2-或3-吡

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

## 五、發明說明(6)

噪基 - (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-烷基。

較佳的烷基是甲基，乙基，丙基及異丙基。

在上述通式(I)中，R較佳是選自下述(1)至(74)的根的-NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>基。

當R<sub>1</sub>及R<sub>2</sub>以氮原子相聯，成為雜環根時，較佳是5-，6-或7-員的飽和雜環，且可含另外的雜原子，特別是氧或硫，例如吡咯啉，六氫吡啶，六氫氮雜草，嗎啉或硫代嗎啉，其限制條件如前述。

通式(I)中所界定的R根較佳是選自：

- (1) 丙胺基
- (2) 丁胺基
- (3) 異丙胺基
- (4) 二戊胺基
- (5) 2-(N,N-二乙胺基)乙胺基
- (6) 苄胺基
- (7) 2-苄乙胺基
- (8) 3-苄丙胺基
- (9) 3,3-二苄丙胺基
- (10) 苯胺基
- (11) 3-氯苯胺基
- (12) 4-甲苯胺基
- (13) 環苯胺基
- (14) 環戊胺基
- (15) 環己胺基

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝  
訂

## 五、發明說明(7)

- (16) 環庚胺基
- (17) 環辛胺基
- (18) 環十二烷基胺基
- (19) 2-甲環己胺基
- (20) 3-甲環己胺基
- (21) 順式-4-甲環己胺基
- (22) 反式-4-甲環己胺基
- (23) 順式-4-三級丁環己胺基
- (24) 反式-4-三級丁環己胺基
- (25) 4-羥環己胺基
- (26) 2-甲氧環己胺基
- (27) 4-乙環己胺基
- (28) 2,6-二甲環己胺基
- (29) N-甲環己胺基
- (30) N,N-二環己胺基
- (31) 內向-2-正萜胺基(或內向-雙環[2.2.1]庚烷-2-胺基)
- (32) 外向-2-正萜胺基(或外向-雙環[2.2.1]庚烷-2-胺基)
- (33) 1-金剛胺基
- (34) 2-金剛胺基
- (35) 1-去甲基金剛烷胺基
- (36) (1R)-冰片胺基
- (37) (1R)-異冰片胺基

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

## 五、發明說明(8)

- (38) 螺旋[5.5]十一烷基胺基
- (39) 環己甲胺基
- (40) 1-金剛烷甲胺基
- (41) (2-四氫呋喃基)甲胺基
- (42) 2-(N-甲基-2-吡咯基)乙胺基
- (43) 2-(2-吡啶基)乙胺基
- (44) (2-吡啶基)甲胺基
- (45) N-甲基(2-吡啶基)甲胺基
- (46) 2-(3-吡啶基)乙胺基
- (47) N-甲基-2-(3-吡啶基)乙胺基
- (48) 4-(N-苄六氫吡啶基)胺基
- (49) 3-噁寧環胺基
- (50) 外向-雙環[3.2.1]辛烷-2-胺基
- (51) 雙環[2.2.2]辛烷-2-胺基
- (52) 3-氮雙環[3.2.1]辛-3-烯-2-胺基
- (53) 雙環[2.2.2]辛-2-烯-5-胺基
- (54) 外向-雙環[3.2.1]辛烷-3-胺基
- (55) 內向-雙環[3.2.1]辛烷-3-胺基
- (56) 內向-7-噁雙環[2.2.1]庚烷-2-胺基
- (57) 外向-7-噁雙環[2.2.1]庚烷-2-胺基
- (58) 內向-三環[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]癸烷-8-胺基
- (59) N-乙基-1-金剛烷胺基
- (60) 三環[2.2.1.0<sup>2,6</sup>]庚烷-3-胺基
- (61) 雙環[3.3.1]壬烷-9-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)

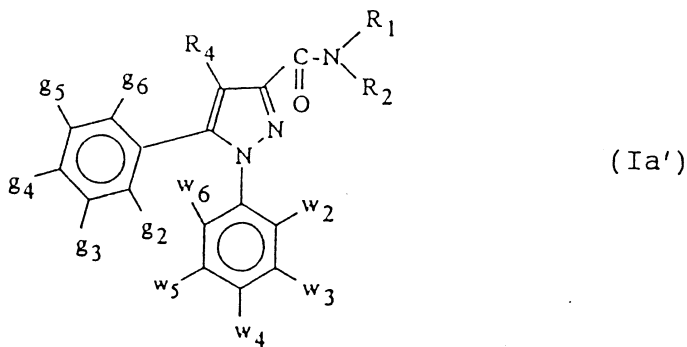
- (62) 內向 - 1,3,3 - 三甲雙環 [2.2.1] 庚烷 - 2 - 胺基  
(或封胺基)
- (63) (1R,2S - 內向) - (+) - 雙環 [2.2.1] 庚烷 - 2  
- 胺基
- (64) (1R,2R - 外向) - (-) - 雙環 [2.2.1] 庚烷 - 2  
- 胺基
- (65) (1S,2R - 內向) - (-) - 雙環 [2.2.1] 庚烷 - 2  
- 胺基
- (66) (1S,2S - 外向) - (+) - 雙環 [2.2.1] 庚烷 - 2  
- 胺基
- (67) 1 - 六氫吡啶胺基
- (68) 1 - 吡咯啶胺基
- (69) 1 - 六氫氮雜草胺基
- (70) 4 - 嗎福啉胺基
- (71) 4 - 硫代嗎福啉胺基
- (72) N - 甲基 - 外向 - 雙環 [2.2.1] 庚烷 - 2 - 胺基
- (73) N - 乙基 - 外向 - 雙環 [2.2.1] 庚烷 - 2 - 胺基
- (74) N - 丙基 - 外向 - 雙環 [2.2.1] 庚烷 - 2 - 胺基

上述通式(I)產物中，以下式(Ia)之產物較佳；特別是  
以通式(Ia')化合物：

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝  
訂

五、發明說明 (10)



其中  $W_2$ ,  $W_3$ ,  $W_4$ ,  $W_5$  及  $W_6$ ,  $G_2$ ,  $G_3$ ,  $G_4$ ,  $G_5$  及  $G_6$  與  $R_4$  之定義如前為通式 (I) 所界定,  $R_1$  是氫或  $(C_1-C_6)$ -烷基, 而  $R_2$  是非芳香族  $C_3-C_{16}$  碳環形根或飽和的 5-至 8-員雜環根, 選自 1-吡咯啉基, 1-六氫吡啶基, 1-六氫氮雜草基, 4-嗎福啉基及 4-硫代嗎福啉基, 及其鹽為尤佳。

在通式 (I) 產物中, 以下述通式 (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie) 及 (If) 為尤佳, 而在此等諸式化合物中, 至少  $W_2$ ,  $W_3$ ,  $W_4$ ,  $W_5$  及  $W_6$ ,  $G_2$ ,  $G_3$ ,  $G_4$ ,  $G_5$  及  $G_6$  之一取代基不是氫,  $R_1$  是氫或  $(C_1-C_6)$ -烷基,  $R_2$  如前所界定,  $R_3$  是氫或  $(C_1-C_3)$ -烷基,  $R_4$  是氫或甲基, 而  $R_5$  是環烷基 -  $(C_1-C_3)$ -烷基, 此處環烷基為  $C_3-C_6$ , 或未經取代的或於芳香環上以甲基或氟或氯原子取代的苯基 -  $(C_1-C_3)$ -烷基, 及其合適的鹽為佳。

在此特佳的諸後者產物中,

--當  $R_1$  是  $(C_1-C_6)$ -烷基時, 以甲基、乙基、丙基及異丙基為佳;

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝訂

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明 (11)

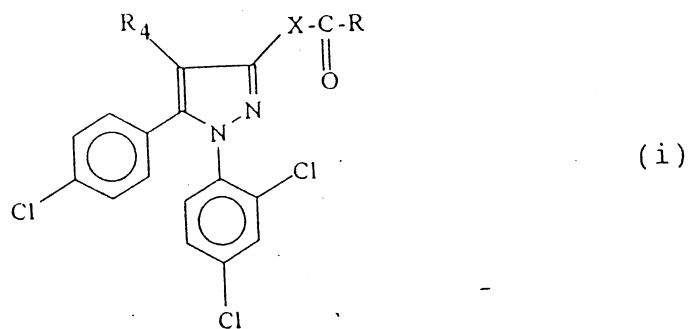
--當  $R_3$  是  $(C_1-C_3)$ -烷基時，以甲基為佳；

--較佳的  $R_2$  基是非芳香族  $C_3-C_{16}$  碳環根，此碳環根為未經取代的或經  $(C_1-C_4)$ -烷基取代的，特別是經甲基、乙基、丙基、異丙基或  $t$ -丁基取代的，或經二或三個甲基取代的，如甲基-，乙基-或  $t$ -丁基環己基根，或二甲基-或三甲基-環己基根，環烷基為  $C_3-C_6$  的環烷基-

$(C_1-C_3)$ -烷基；經 2-或 3-吡啶基取代的  $(C_1-C_3)$ -烷基；2-或 3-吡啶基根；及 1-吡咯啉基，1-六氫吡啶基，1-六氫氮雜莖基，4-嗎福啉基及 4-硫代嗎福啉基根，及

--較佳的  $R_6$  基是環己甲基，環己乙基，苄基，4-甲苄基及苯乙基根。

上述通式 (I) 產物中，以通式 (i)：



其中  $R_4$ ， $X$  及  $R$  之定義如前述通式 (I) 中所界定，及其鹽為佳，特別是當  $R_4$  是氫或甲基或當  $R_4$  是氫或甲基且  $X$  是直接鍵時為然。

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

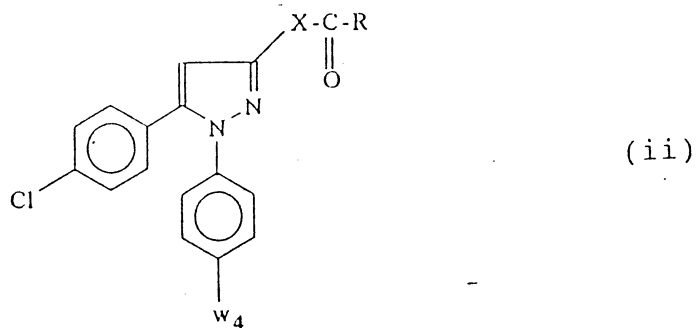
裝 訂

## 五、發明說明(12)

通式(i)化合物中， $R_4$ 是氫或甲基， $X$ 是直接鍵且 $R$ 是 $-NR_1R_2$ （其中 $R_1$ 是氫或甲基， $R_2$ 是非芳香族 $C_3-C_{15}$ 碳環根或飽和的5-至8-員雜環根，選自1-吡咯啉基，1-六氫吡啶基，1-六氫氮雜莖基，4-嗎福啉基及4-硫代嗎福啉基）及其鹽為特佳。

其他通式(i)化合物之特佳者為其 $R_4$ 是氫或甲基， $X$ 是 $-(CH_2)_x-N(R_3)-$ ， $R$ 是 $-NR_1R_2$ ，此處 $x$ 為零或一， $R_1$ 為氫， $R_3$ 為氫或甲基， $R_2$ 為苯基，此苯基為未取代的或經一或二個鹵素原子、 $(C_1-C_5)$ -烷基或 $(C_1-C_5)$ -烷氧基取代的，或非芳香族 $C_3-C_{15}$ 碳環形根，及其鹽。

上述通式(I)產物中，以通式(ii)：



其中 $X$ 及 $R$ 之定義如前述通式(I)中所界定， $w_4$ 是甲基或甲氧基，特別是通式(ii)中 $w_4$ 是甲基或甲氧基， $X$ 是直接鍵而 $R$ 是 $-NR_1R_2$ 基（其中 $R_1$ 是氫或甲基， $R_2$ 是非芳香族 $C_3-C_{15}$ 碳環形根）者及其鹽為佳。

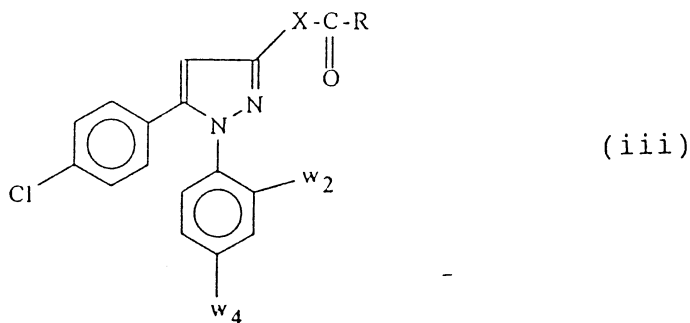
較佳的次類化合物包括通式(ii)化合物，其中 $w_4$ 為甲基

五、發明說明 (13)

或甲氧基，X 為  $-(CH_2)_x-N(R_3)-$ ，其中 x 為零或一， $R_3$  為氫或甲基，R 為  $-NR_1R_2$  (其中  $R_1$  是氫或甲基， $R_2$  是苯基，此苯基為未經取代的或經一個或二個鹵素原子、 $(C_1-C_6)$ -烷基或  $(C_1-C_6)$ -烷氧基或非芳香族  $C_3-C_{15}$  碳環形根取代的) 者，或其鹽。

根據本發明其他的有價值的化合物，是通式 (I) 中  $w_2$ ， $w_3$ ， $w_4$ ， $w_5$  及  $w_6$ ， $g_2$ ， $g_3$ ， $g_4$ ， $g_5$  及  $g_6$  與  $R_4$  及 X 之定義如前為通式 (I) 所界定而 R 是  $-NR_1R_2$  (其中  $R_1$  為氫或  $(C_1-C_6)$ -烷基， $R_2$  為 2-或 3-吡啶基- $(C_1-C_3)$ -烷基或 2-或 3-吡啶基) 者，及其鹽。

後者中，通式 (iii) 產物：



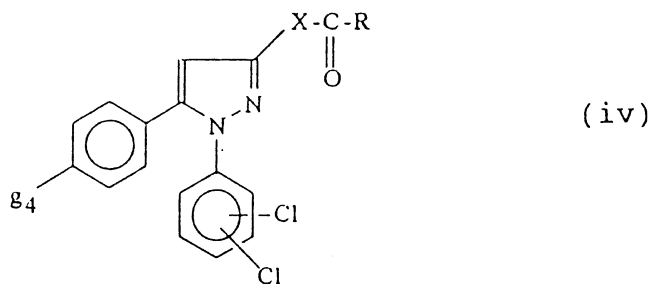
其中 X 是如前為通式 (I) 所界定，R 是  $-NR_1R_2$  (其中  $R_1$  為氫或  $(C_1-C_6)$ -烷基， $R_2$  為 2-或 3-吡啶基- $(C_1-C_3)$ -烷基或 2-或 3-吡啶基)， $w_2$  是氫， $w_4$  是甲基或甲氧基或者  $w_2$  及  $w_4$  都是氫原子者，及其鹽是特別有價值的。

在上述通式 (I) 所包括的產物中，為通式 (iv)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝 訂

## 五、發明說明 (14)



者也是有價值的，在通式 (iv) 中 X 及 R 如前為通式 (I) 所界定， $R_4$  是溴原子或甲基或三氟甲基；其鹽也有價值。

通式 (iv) 較佳的產物中，二氮原子係於 2,3-, 2,4-, 2,5-, 或 3,4-位置，而在通式 (iv) 較佳的產物中，其 X 是直接鍵，R 是  $-NR_1R_2$  (其中  $R_1$  為氫或  $(C_1-C_6)$ -烷基， $R_2$  是含 3 至 15 個碳原子的非芳香族碳環形根) 者特佳。

根據本發明的化合物的合適的此等鹽，特別是前述通式 (I)，(Ia')，(i)，(ii)，及 (iii) 的鹽及後述通式 (Ia)，(Ib)，(Ic)，(Id)，(Ie)，及 (If) 的鹽，包括與礦物或有機酸 (此等酸可使產物合適地分離出或結晶出，如苦味酸或草酸) 所成的鹽，及與能成為醫藥上可接受的鹽的酸所成的鹽，此等鹽如鹽酸鹽、氫溴酸鹽、硫酸鹽、氫硫酸鹽、縮蘋果酸鹽、富馬酸鹽、苯-2-磺酸鹽、糖酸鹽、葡糖酸鹽、檸檬酸鹽及羥乙磺酸鹽。

根據另一特點，本發明關於製備通式 (I) 化合物的方法，此法包括將下式的吡唑-3-羧酸衍生物

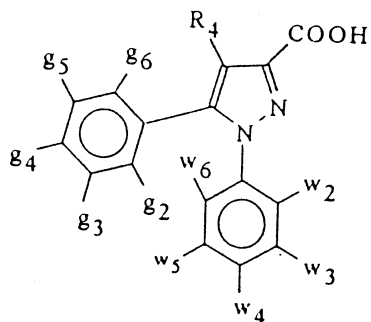
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

象

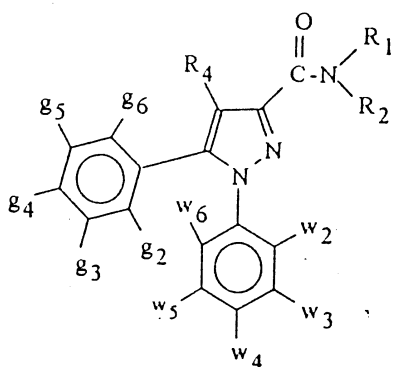
五、發明說明(15)



(IIa)

其中  $w_2, w_3, w_4, w_5$  及  $w_6, g_2, g_3, g_4, g_5$  及  $g_6$  與  $R_4$  之定義如為通式 (I) 所界定，或其一種活化形式（即其一種酯或鹵氣），

• 以通式  $-NR_1R_2$  之胺（其中  $R_1$  及  $R_2$  之定義如為通式 (I) 所界定者）處理，生成下式的鹵胺



(Ia)

其中  $w_2, w_3, w_4, w_5$  及  $w_6, g_2, g_3, g_4, g_5$  及  $g_6$  與  $R_4$  之定義如為通式 (I) 所界定，

• 或者視需要以初級胺  $R_3NH_2$ （其中  $R_3$  之定義如為通式

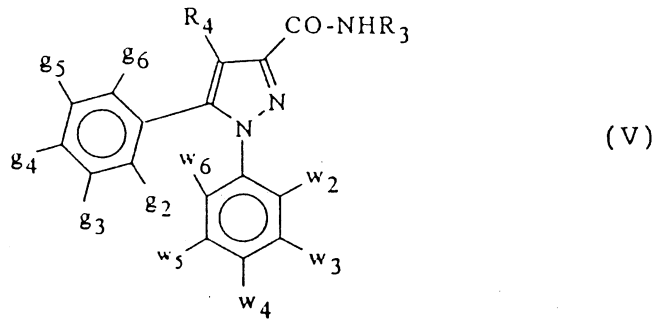
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝訂

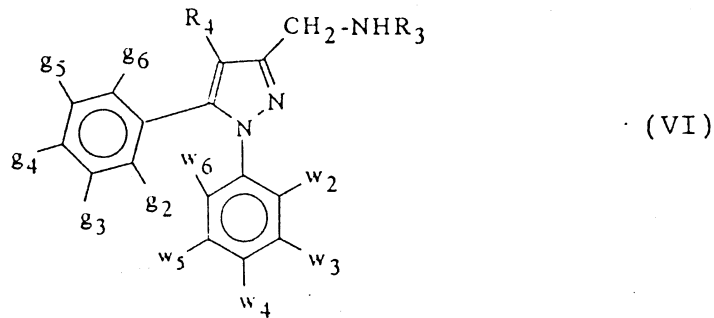
經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明(16)

(I) 所界定)處理,生成通式(V)之中間體醯胺

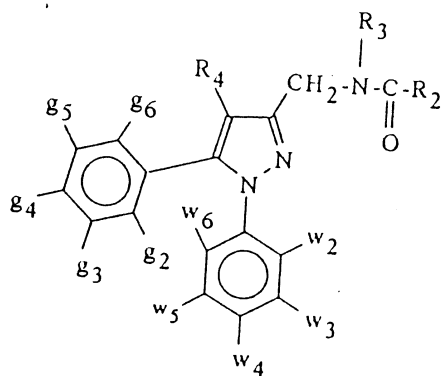


其中  $w_2, w_3, w_4, w_5$  及  $w_6, g_2, g_3, g_4, g_5$  及  $g_6$  與  $R_4$  及  $R_3$  之定義如為通式(I)所界定,再以氫化金屬還原得下式之中間體醯胺



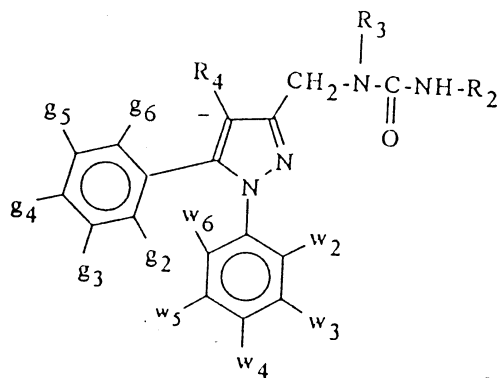
其中  $w_2, w_3, w_4, w_5$  及  $w_6, g_2, g_3, g_4, g_5$  及  $g_6$  與  $R_4$  及  $R_3$  之定義如為通式(I)所界定,此中間體醯胺再轉化成醯胺或下式的脲

五、發明說明 (17)



(Ib)

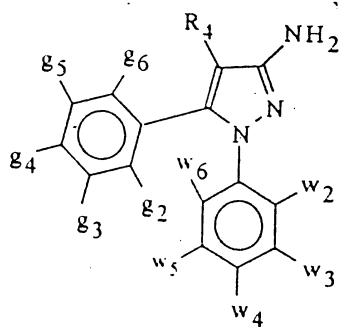
或



(Ic)

其中  $w_2, w_3, w_4, w_5$  及  $w_6, g_2, g_3, g_4, g_5$  及  $g_6$  與  $R_2, R_3$  及  $R_4$  之定義如為通式 (I) 所界定，再與通式  $R_2COCl$  之酰氯反應，或分別與通式  $R_2-N=C=O$  之異氰酸鹽（其中  $R_2$  之定義如為通式 (I) 所界定）反應，

或在鹼性介值中以二苯磷醯基疊氮處理，再以酸處理，得下式的中間體胺



(VII)

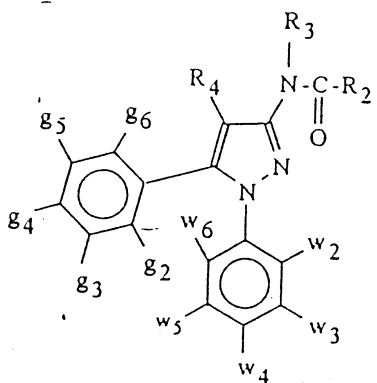
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

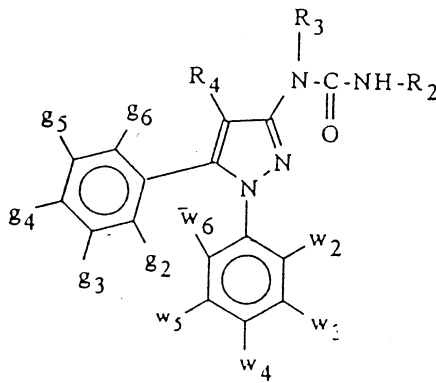
五、發明說明 (18)

其中  $w_2, w_3, w_4, w_5$  及  $w_6, g_2, g_3, g_4, g_5$  及  $g_6$  與  $R_4$  之定義如為通式 (I) 所界定，再分別與通式  $R_2COCl$  之醯氯或與通式  $R_2-N=C=O$  之異氰酸鹽反應，得下式之醯胺或脲



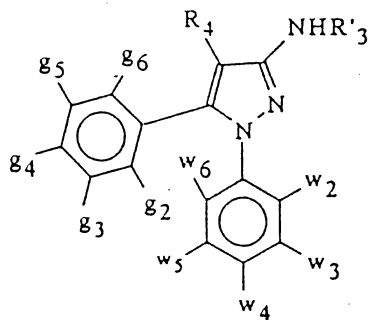
(Id)

及



(Ie)

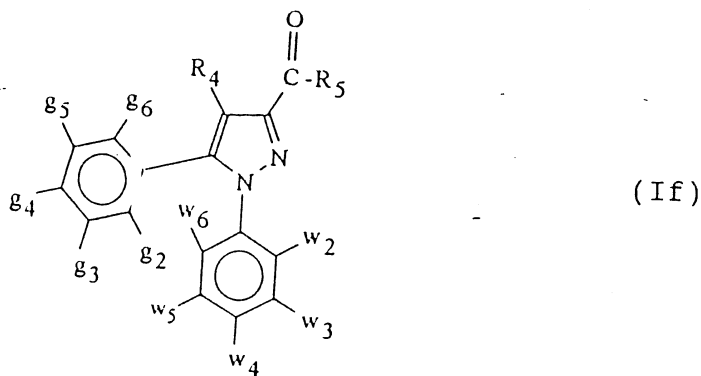
其中  $w_2, w_3, w_4, w_5$  及  $w_6, g_2, g_3, g_4, g_5$  及  $g_6$  與  $R_4$  之定義如為通式 (I) 所界定，而  $R_3$  是氫；同樣的化合物但其中  $R_3$  不是氫時，用上述之初級胺 (VII) 轉化成下式之二級胺



(VIIb)

五、發明說明 (19)

其中  $w_2, w_3, w_4, w_5$  及  $w_6, g_2, g_3, g_4, g_5$  及  $g_6$  與  $R_4$  之定義如為通式 (I) 所界定，而  $R'_3$  是  $(C_1-C_2)$ -烷基，再與通式  $R_2COCl$  之酰氯或與通式  $R_2-N=C=O$  之異氰酸鹽反應，得前所界定之通式 (Id) 及 (Ie) 之醯胺或脲，其中  $R_3$  不是氫，  
 或者以有機二價錳試劑  $R_6MnX_1$  (其中  $R_6$  之定義如為通式 (I) 所界定，而  $X_1$  是鹵素) 處理，得下式之酮衍生物



然後將所得化合物，在合適時轉化成其鹽。

在較佳的方法中，通式 (I) 之吡唑可從對應的酯將酯基經酸或酰氯轉化成醯胺、脲或酮合成。

該酯可用 Berichte (1887, 20, 2185) 所述之方法合成。

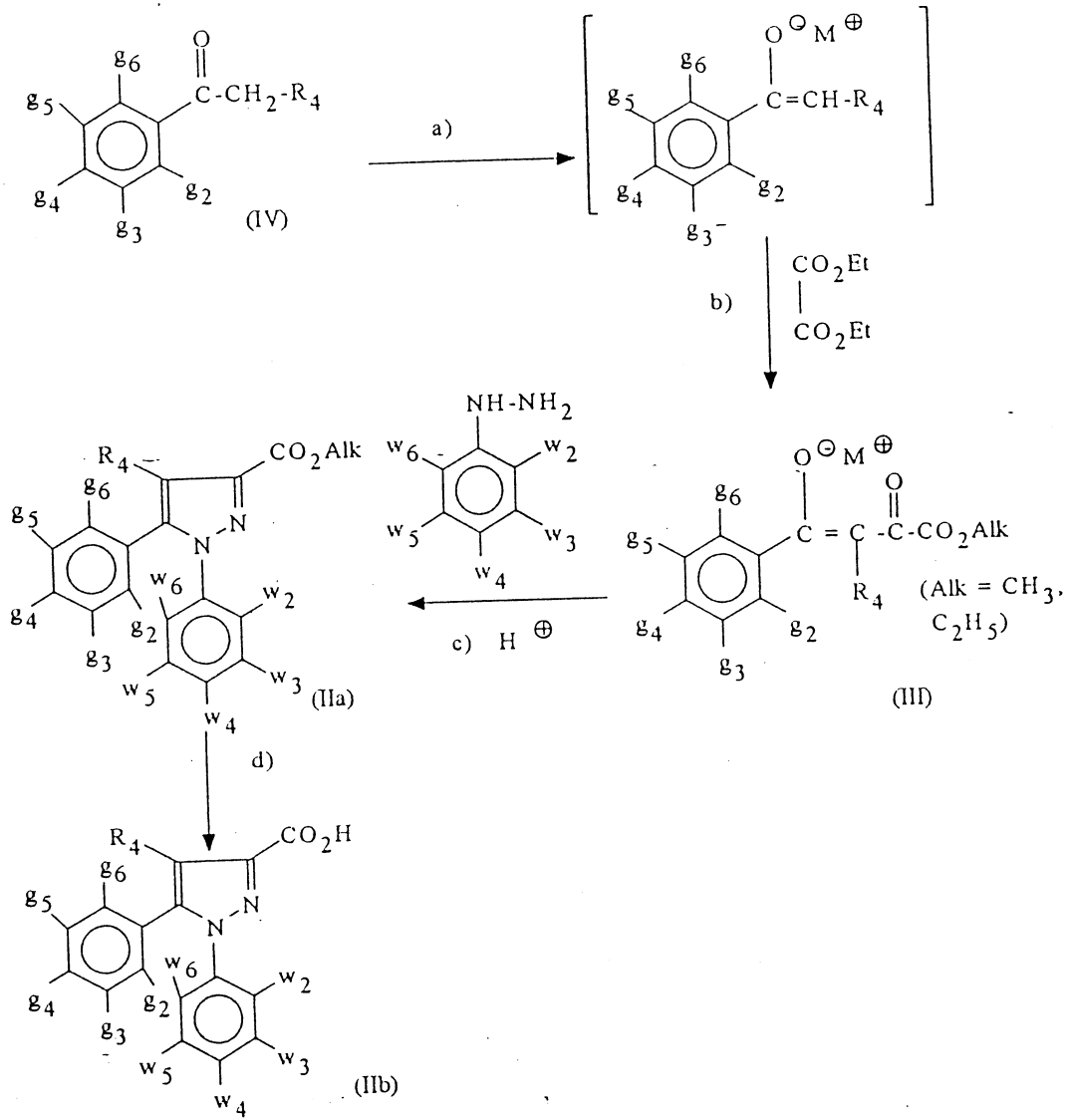
通式 (I) 化合物經其甲基或乙基酯 ( $Alk=CH_3$  或  $C_2H_5$ ) 之反應方案以下述流程圖 1 作代表：

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝訂

五、發明說明 ( 20 )

流程圖 1



第一步驟 a) 包括製備通式 (IV) 之乙醯苯衍生物之鹼金屬鹽，其中 R<sub>4</sub> 及 g<sub>2</sub>、g<sub>3</sub>、g<sub>4</sub>、g<sub>5</sub> 及 g<sub>6</sub> 之定義如為上述通式 (I) 所界定，然後再加等莫耳量之草酸二乙酯 (步驟 b)

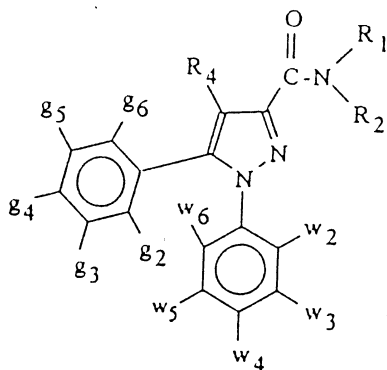
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝 訂



## 五、發明說明 (22)

當 X 為直接鍵時，根據本發明的通式 (Ia) 醃胺：



(Ia, 其中 X = 直接鍵)

其中  $w_2, w_3, w_4, w_5$  及  $w_6, g_2, g_3, g_4, g_5$  及  $g_6$  與  $R_1, R_2$ , 及  $R_4$  之定義如為通式 (I) 所界定，可由酸 (Iib) 的官能衍生物，較佳是氯化物，用一般方法製備，這樣該酸 (Iib) 可被通式  $HNR_1R_2$  之胺 (此胺以一般方法製備) 取代，製得本發明的通式 (Ia) 化合物。

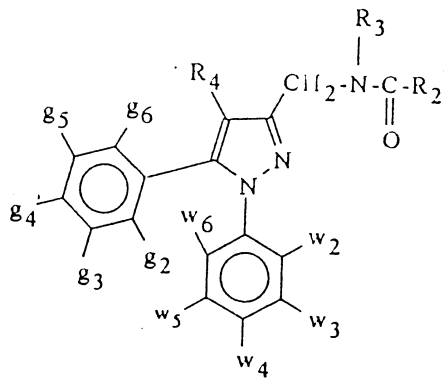
當 X 為  $-(CH_2)_x-N(R_3)-$  基 (其中  $x$  及  $R_3$  之定義如為通式 (I) 所界定) 時，根據本發明之通式 (Ib) 及 (Ic) 之醃胺及脲：

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

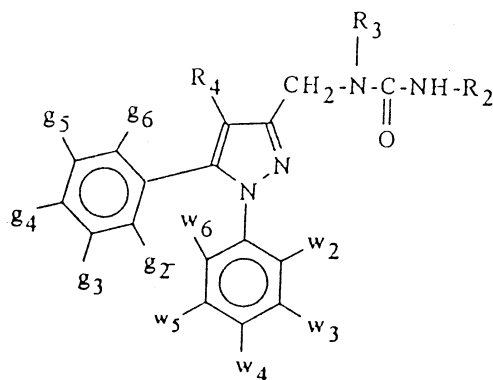
裝

訂

五、發明說明 (23)



及

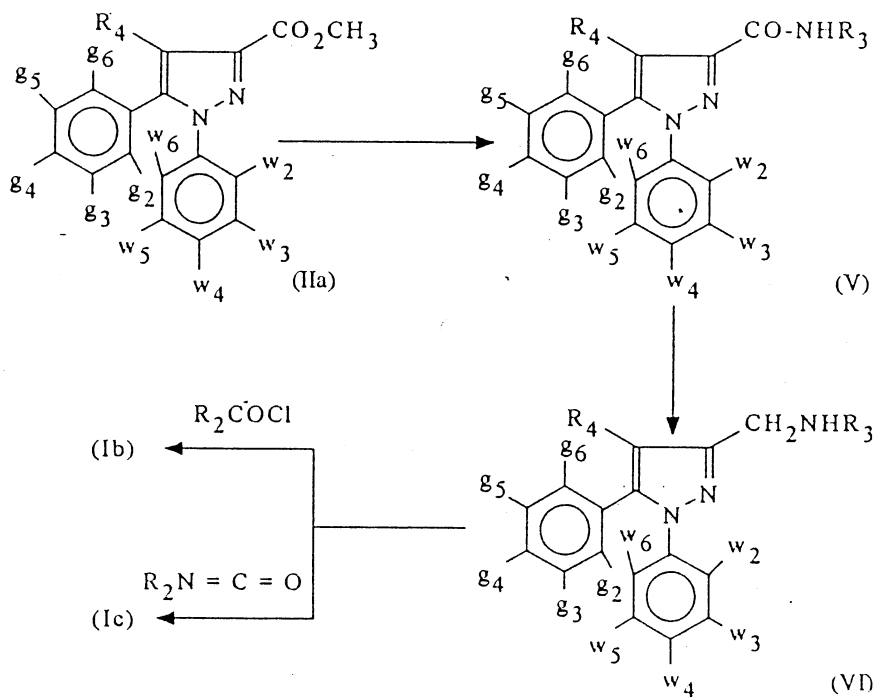


(Ib, 此處  $x=1$ , 而  $R=R_2$ )

(Ic, 此處  $x=1$ , 而  $R=NH-R_2$ )

其中  $w_2, w_3, w_4, w_5$  及  $w_6, g_2, g_3, g_4, g_5$  及  $g_6$  與  $R_2, R_3$ , 及  $R_4$  之定義如為通式 (I) 所界定, 可由上述酯 (IIa) 根據下述流程圖 2 製備:

流程圖 2



經濟部中央標準局員工消費合作社印製

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

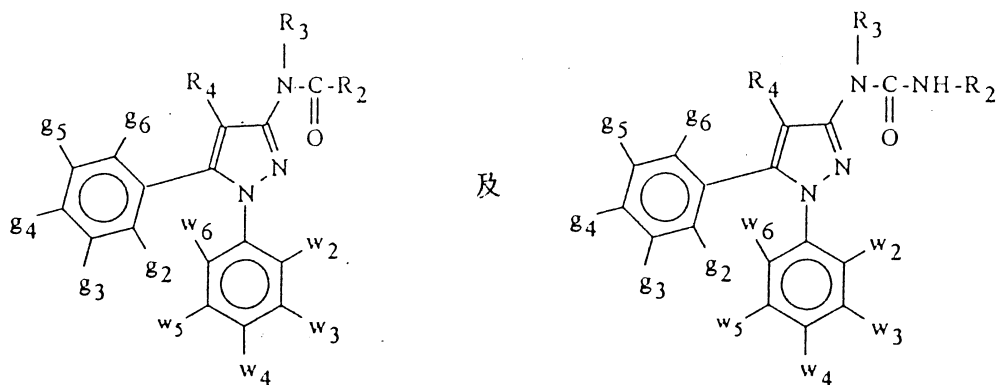
裝  
訂  
線

五、發明說明 (24)

通式 (IIa) 之酯之轉化成中間體醯胺 (V) ，可以，例如，通過對應的醯氯完成，後者係於烷醇（如乙醇）內與胺  $R_3NH_2$  反應。

然後用氫化金屬（如氫化鋰鋁）將醯胺 (V) 轉化成胺 (VI) ，較佳是用複合物  $BH_3-THF$  溶液在 THF 中在回流下進行。然後再將胺 (VI) 用傳統方法轉化成本發明的醯胺 (Ib) 或脲 (Ic) ，例如分別與醯氯  $R_2COCl$  或異氰酸鹽  $R_2-N=C=O$  反應。

根據本發明的通式 (Id) 及 (Ie) 之醯胺及脲：



(Id, 此處  $X = -N(R_3)-$ )

(Ie, 此處  $X = -N(R_3)-, R_2 = H$ )

其中  $g_2, g_3, g_4, g_5$  及  $g_6, w_2, w_3, w_4, w_5$  及  $w_6$  與  $R_2, R_3, R_4$  之定義如為通式 (I) 所界定，可由前面製得之吡嗪 - 3 - 羧酸根據下述流程圖 3 製備：

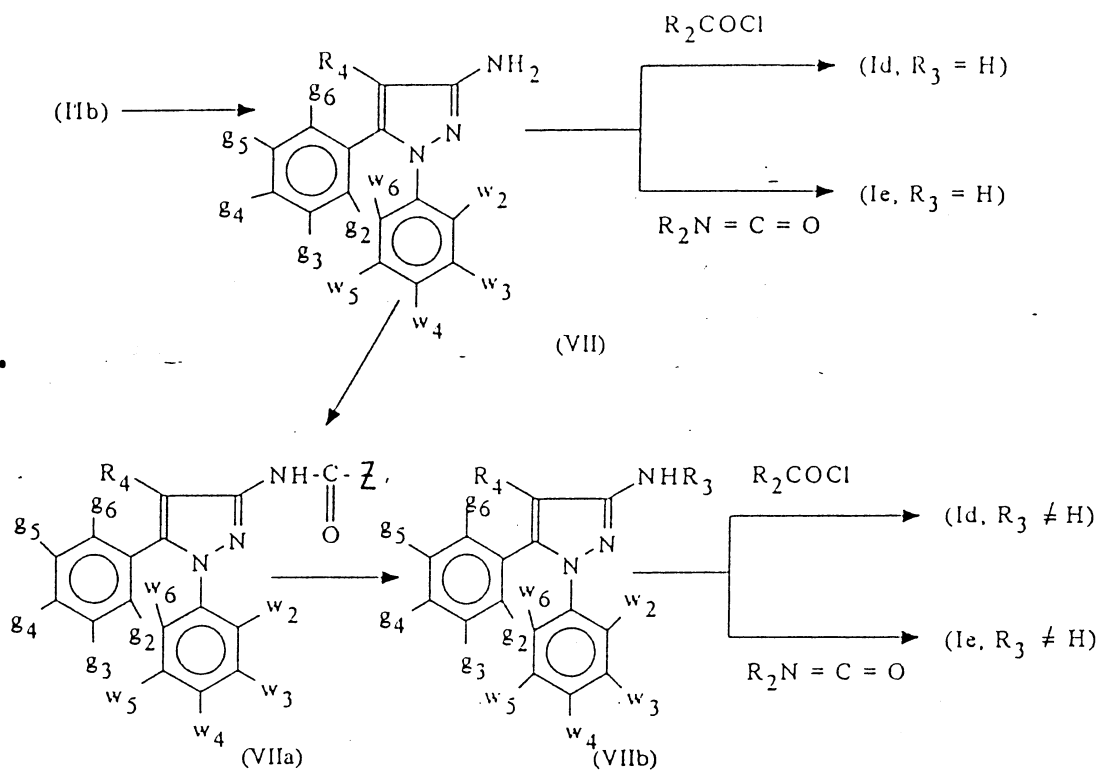
經濟部中央標準局員工消費合作社印製

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝 訂

五、發明說明 (25)

流程圖 3



將酸 (IIb) 用 Curtius 反應轉化成對應的胺 (VII) ，例如，用三苯磷鹽基疊氮在鹼性介質中反應，繼之再以強酸（如鹽酸或三氟醋酸）處理，如 Synthesis 1990, 295 所述。再將胺 (VII) 用一般方法轉化成本發明的鹽胺 (Id) 或脲 (Ie) ，例如為 (Id) 時（其中  $R_3 = H$ ）與鹽基  $R_2COCl$  反應，或為 (Ie) 時（其中  $R_2 = H$ ）與異氰酸鹽  $R_2-N=C=O$  反應。

或者，在脲 (Ie) 中  $R_2 = H$  時，也可用相反的反应製備：將酸 (IIb) 轉化成對應的異氰酸鹽 (VIIc) ，如 J. Org.

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

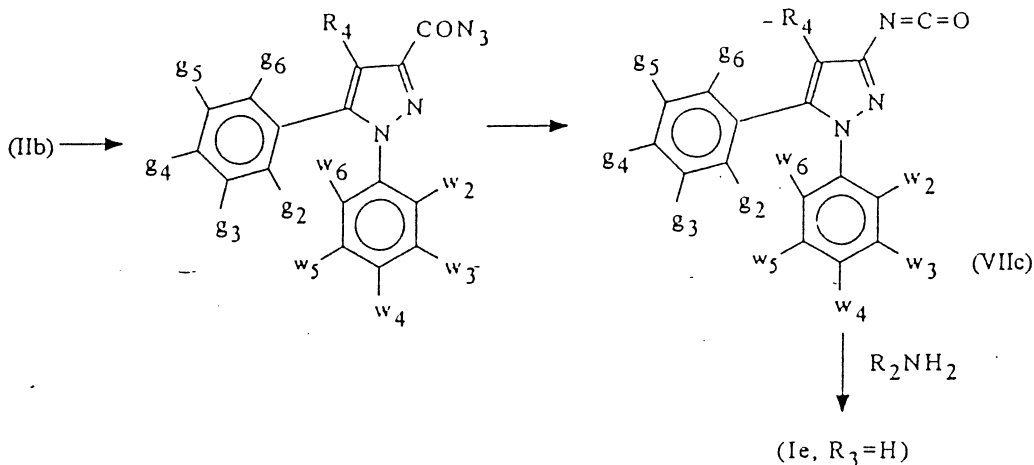
裝訂

五、發明說明 (26)

Chem. 1961, 26, 3511所述，用流程圖 4 的方法。

使異氰酸鹽 (VIIc) 與胺  $R_2NH_2$  反應直接得脲 (Ie)。

流程圖 4



在製備化合物 (Id) 及 (Ie) 時 (其中  $R_3$  不是氫)，將初級胺 (VII) 先轉化成二級胺 (VIIb)，其反應次序是，例如，先與醯氯  $R'_3COCl$  (此處  $R'_3 = (C_1-C_2)$ -烷基)，再將所得醯胺 (VIIa) 還原，例如與  $BH_3$  在 THF 中反應。在  $R_3$  為甲基時，較佳是將胺 (VII) 與碳酸氫三級丁酯， $(BOC)_2O$ ，或與甲酸及醋酸酐之混合物反應，分別得胺基甲酸酯 (VIIa,  $Z=OtBu$ ) 或甲醯胺 (VIIa,  $Z=H$ )，然後再將所得產物還原，如用  $LiAlH_4$  還原，即得胺 (VIIb,  $R=CH$ )。

再用上述方法將二級胺 (VIIb) 轉化成本發明醯胺 (Id) 或脲 (Ie)。

根據本發明的通式 (If) 酮衍生物：

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

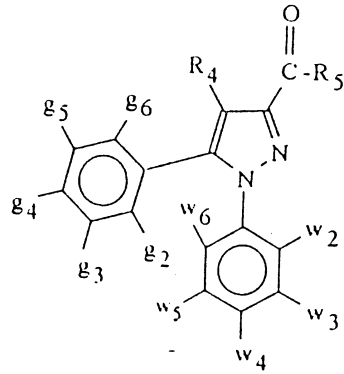
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

象

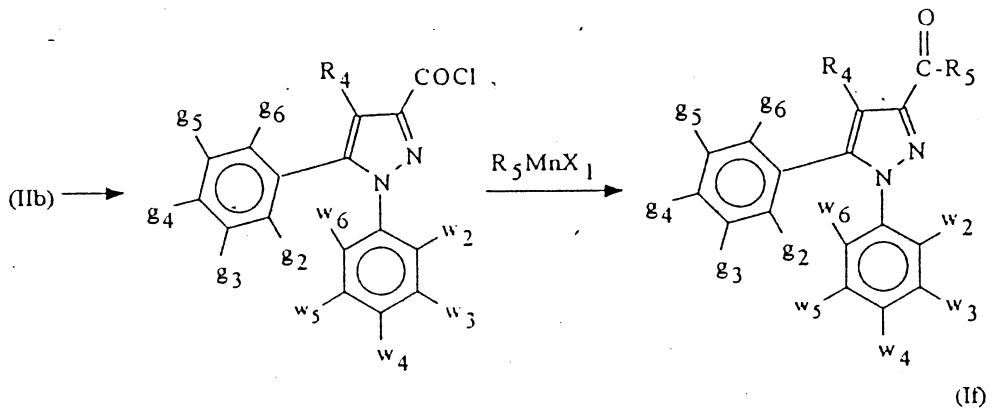
五、發明說明 (27)



(If, X=直接鍵, R=R<sub>5</sub>)

其中 g<sub>2</sub>, g<sub>3</sub>, g<sub>4</sub>, g<sub>5</sub> 及 g<sub>6</sub>, w<sub>2</sub>, w<sub>3</sub>, w<sub>4</sub>, w<sub>5</sub> 及 w<sub>6</sub> 與 R<sub>4</sub> 及 R<sub>5</sub> 如為通式 (I) 所界定者, 較佳是由上述吡唑-3-羧酸 (IIb) 用下述流程圖 5 製備:

流程圖 5



經濟部中央標準局員工消費合作社印製

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

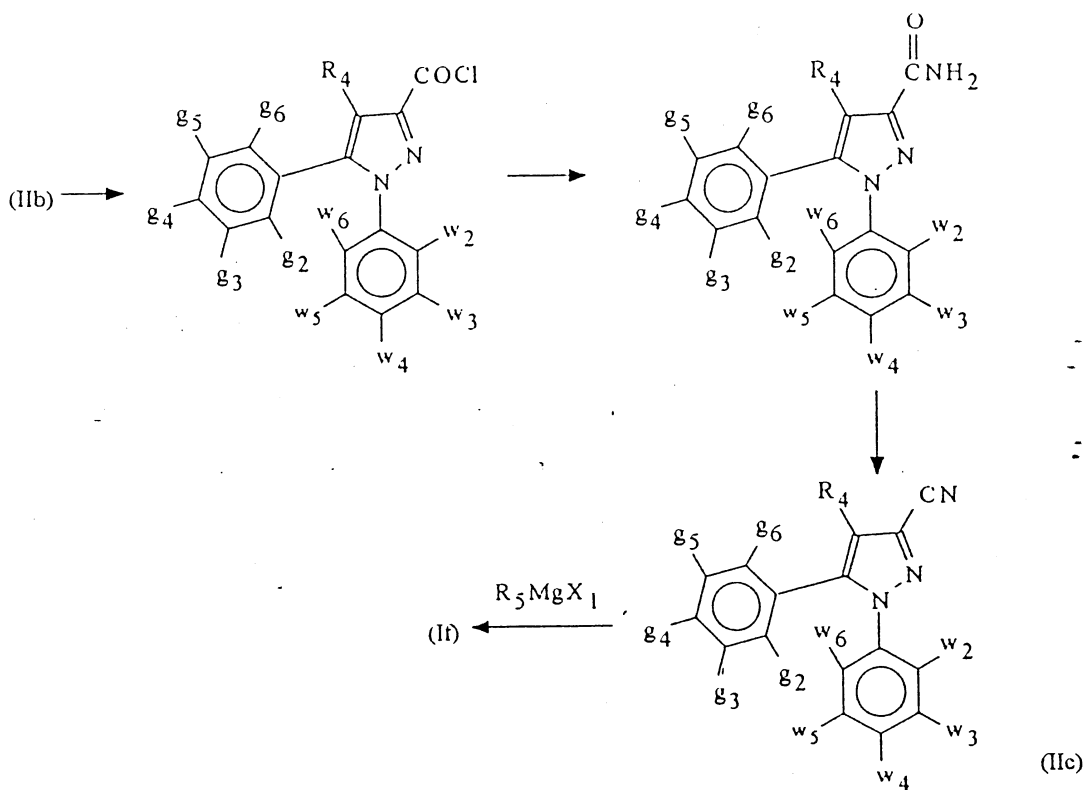
象

五、發明說明 (28)

用傳統方法將酸 (Iib) 轉化成醯氯；然後將後者與合適的有機亞錳試劑  $R_5MnX_1$  (其中  $R_5$  如為通式 (I) 所界定者， $X$  是鹵素，較佳是氯原子) 轉化成本發明的酮衍生物 (If)，例如用 Tetrahedron Letters, 1989, 30, 7369 所述之方法。

或者，酮衍生物 (If) 也可由酸 (Iib) 經腈 (Iic) 根據下述流程圖 6 製備：

流程圖 6



(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝訂

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

## 五、發明說明 (29)

以傳統方法將 (IIb) 轉化成 (IIc) ，例如轉化成醯氯後再行胺化 ( $\text{NH}_3/\text{THF}/\text{水}$ ) 及將所得醯胺脫水，例如用 J. Am. Chem. Soc., 1955, 77, 1701, 所述之在吡啶中用  $\text{CH}_3\text{SO}_2\text{Cl}$  處理。

再將這樣製得的腓 (IIc) 用有機金屬試劑 (較佳是通式為  $\text{R}_5\text{MgX}_1$  之有機鎂試劑) 處理，再以酸處理後即得酮衍生物 (If)。

這樣製得的通式 (I) 化合物用傳統技術分離成自由態的鹼或合適時鹽的形式。

在所得通式 (I) 化合物為自由態鹼的形式時，可在有機溶劑中用選擇的酸處理製得鹽的形式。自由態鹼的處理，例如，溶於醇 (如異丙醇) 中，與選擇的酸溶液在相同溶劑中反應，即製得對應的鹽，此鹽再用傳統的技術分離。用此法可製得鹽酸鹽，氫溴酸鹽，硫酸鹽，氫硫酸鹽，二氫磷酸鹽，甲烷磺酸鹽，草酸鹽，縮蘋果酸鹽，富馬酸鹽，及苯-2-磺酸鹽等。

反應完成後，通式 (I) 化合物可分離出其一種合適的鹽的形式，例如鹽酸鹽或草酸鹽；在此情形下，如有需要，可將該鹽用礦物或有機鹼 (如氫氧化鈉或三乙基胺) 或用碳酸鹼金屬鹽或碳酸氫鹽 (如碳酸鈉或鉀或碳酸氫鈉或鉀) 中和，製得自由態的鹼。

通式  $\text{HNR}_1\text{R}_2$  之胺可從市場購得，也可按文獻所述用下述各法製備。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

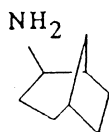
訂

錄

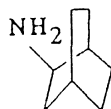
## 五、發明說明 (30)

此等胺的較佳的例如下所述：

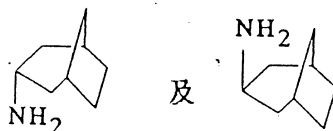
(1) 雙環 [3.2.1] 辛烷 - 2 - 基胺 -- 按 H. Maskill et al., J. Chem. Soc. Perkin II, 1984, 119 製備；



(2) 雙環 [2.2.2] 辛烷 - 2 - 基胺 -- 按 R. Seka et al., Ber. 1942, 1379 製備；



(3) 內向 - 及外向 - 雙環 [3.2.1] 辛烷 - 2 - 基胺 -- 按 H. Maskill et al., J. Chem. Soc. Perkin Trans II, 1984, 1369 製備；

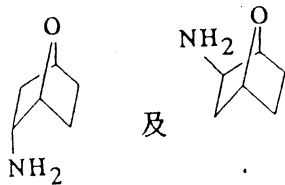


(4) 內向 - 及外向 - 7 - 雙環 [2.2.1] 庚烷 - 2 - 基胺 -- 按 W. L. Nelson et al., J. Heterocyclic Chem. 1972, 9, 561 製備；

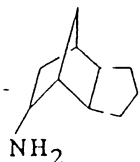
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝 訂

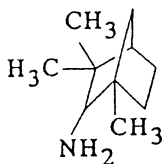
五、發明說明 (31)



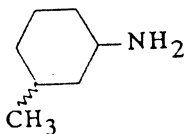
(5) 內向 - 三環 [5.2.1.0] 癸烷 - 8 - 胺 -- 按 G.  
Buchbauer et al., Arch. Pharm., 1990, 323, 367 製備



(6) 內向 - 1,3,3 - 三甲雙環 [2.2.1] 庚烷 - 2 - 基胺  
-- 按 Ingersoll et al., J. Am. Chem. Soc., 1951,  
73, 3360 製備 ;



(7) 3 - 甲環己基胺 -- 按 Smith et al., J. Org.  
Chem., 1952, 17, 294 製備 ;



(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

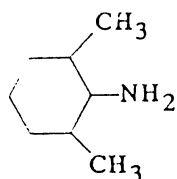
裝

訂

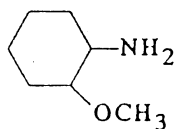
線

## 五、發明說明 ( 32 )

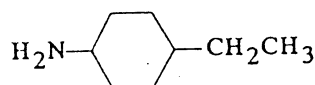
(8) 2,6 - 二甲環己基胺 -- 按 Cornubert et al.,  
Bull. Soc. Chim. Fr., 1945, 12, 367 製備 ;



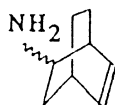
(9) 2 - 甲氧基環己基胺 -- 按 Noyce et al., J. Am.  
Soc., 1954, 76, 768 製備 ;



(10) 4 - 乙環己基胺 -- 按 A. Shirahate et al.,  
Biochem. Pharmacol., 1991, 41, 205 製備 ;

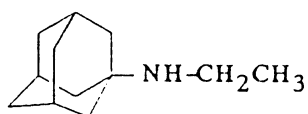


(11) 雙環 [2.2.2] 辛 - 2 - 烯 - 5 - 胺 -- 按 H. L.  
Goering et al., J. Am. Chem. Soc., 1961, 83, 1391  
製備 ;

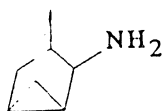


## 五、發明說明 (33)

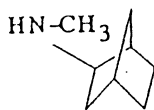
(12) N - 乙基 - 1 - 金剛基胺 -- 按 V.L. Narayanan et al., J. Med. Ber., 1965, 98, 1097 製備 ;



(13) 三環 [2.2.1.0<sup>2,6</sup>] 庚 - 3 - 基胺 -- 按 G. Muller et al., Chem. Ber., 1965, 98, 1097 製備 ;



(14) N-甲基-外向-雙環[2.2.1]庚-2-基胺 -- W.G. Kabalka et al., Synth. Commun., 1991, 20, 221 製備 ;



通式  $R_3NH_2$  胺可從市場購得或按已知方法製備。

醯氯  $R_2COCl$  可從市場購得或按已知方法從對應的酸製備

異氰酸鹽  $R_2-N=C=O$  也可從市場購得或由對應的胺 (與碳

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

## 五、發明說明 (34)

鹵氣反應) 或應的酸 (Curtius 重排) 用已知方法製備。

本發明化合物可作生物化學試驗。

通式 (I) 化合物及其合適的鹽按 Devane et al.,  
Molecular Pharmacology, 1988, 34, 605-613 所述之實  
驗條件作試驗, 於體外展現對類大麻甘受體之良好親合性  
。

本發明化合物也具對可作電刺激的分離的器官上的類大  
麻甘受體的親合性。此等試驗係用天竺鼠回腸及鼠輸精管  
按 Roselt et al., Acta Physiologica, Scandinavia,  
1975, 94, 142-144 及 Nicolau et al., Arch. Int.  
Pharmacodyn., 1978, 236, 131-136 所述方法完成。

本發明化合物一般係以劑量單位給予。

該劑量單位較佳是配製成醫藥上可接受的組合物, 在此  
組合物中有效成分係與醫藥上的賦形劑混合。

是以, 根據其另一特點, 本發明關於含通式 (I) 化合物  
或其醫藥上可接受的鹽作為有效成分的醫藥組合物。

上述通式 (I) 化合物及其醫藥上可接受的鹽給要治療的  
哺乳動物可用的每日劑量為 0.01 至 100 毫克 / 公斤體重,  
較佳的每日劑量是 0.5 至 50 毫克 / 公斤。於人類, 每日劑  
量可在 0.5 至 4000 毫克間變化, 較佳是自 2.5 至 1000 毫克  
。視要治療的病人的年齡及處理方式 (預防或治病) 而定  
。

本發明作經口、舌下、皮下、靜脈、經皮、局部、或直  
腸給予的醫藥組合物, 其有效成分可與傳統的醫藥載劑以

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

84.7.24

## 五、發明說明 (35)

其單位形式給予。合適的單位給予形式包括經口給予的形式，如錠劑、膠囊、散劑、顆粒劑、及溶液或懸浮液，經舌下或頰給予的形式，經皮下、肌肉內、靜脈內、鼻內、或眼內給予的形式，及經直腸給予的形式。

在本發明醫藥組合物內，有效成分一般配合成劑量單位，每劑量單位含從 0.5 至 1000 毫克。

在製成錠劑形式的固體組合物時，主有效成分是與醫藥上的賦形劑如明膠、澱粉、乳糖、硬脂酸鎂、滑石粉、阿拉伯膠等相混合。錠劑可用蔗糖或其它合適的物質塗覆，也可加以處理使具延長或延緩作用，以使預先決定的有效成分繼續釋出。

膠囊形式的製劑可將有效成分與稀釋劑混合，將混合物裝入軟或硬膠囊內。

糖漿或劑形式的製劑可含有效成分與甘味劑（此甘味劑較佳是無熱量的），對羥基苯甲酸甲酯及對羥基苯丙酸甲酯防腐劑，調味劑及合適的顏色。

分散於水的散劑或顆粒劑可含有效成分及分散劑或濕潤劑，或懸浮劑（如聚乙烯吡咯啉酮），也可加甘味劑或調味劑。

直腸給予是用塞劑完成，塞劑以在直腸溫度熔化的粘合劑製成，粘合劑的例有可可脂，聚乙二醇。

非經口、鼻內、或眼內給予是用水性懸浮液、等張生理食鹽水或滅菌並可注射的溶液完成，此溶液含醫藥上相容

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

## 五、發明說明 (36)

的分散劑及／或濕潤劑，如丙烯二醇或丁烯二醇。

吸入給予是用噴霧劑完成，噴霧劑含，例如，三油酸山梨糖醇或油酸，以及三氯氟甲烷，二氯四氟乙烷或任何其他生物學上相容的噴霧氣。

此有效成分，假如與一種或多種載劑或附加劑相容時，也可配合成微顆粒劑。

此有效成分也可與環糊精（如 $\alpha$ -， $\beta$ -或 $\gamma$ -環糊精，2-羥丙基- $\beta$ -環糊精，或甲基- $\beta$ -環糊精）製成複合物的形式。

這樣配合的通式(I)化合物可用以治療免疫調節，偏頭痛，氣喘，癲癇，青光眼，巴金氏病，運動困難症，神經病，記憶及胸腺障礙，嘔吐，局部缺血，氣塞病，直立低血壓或心功能不足。

下述諸實例說明本發明但不限制本發明。

產物之熔點或分解點(m.p.)係用tottoli裝置在毛細管中測量。

光學活性胺之對映異構過量(e.e.)係用 $^{19}\text{F}$  NMR在與S(+)-Mosher's酸的氯化物反應後測量，根據J. Org. Chem., 1969, 34, 2543。

旋光度( $[\alpha]_D^{20}$ )係於c=1於乙醇中測量。

製備A.  $\text{NHR}_1\text{R}_2$  胺

1 (1R,2S-內向) - (+) - 雙環[2.2.1]庚烷-2-基胺

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝  
訂

## 五、發明說明 (37)

根據 Tetrahedron Letters, 1985, 26, 3095 製備 (1R,2S-內向) - (-) - 雙環 [2.2.1] 庚烷 - 2 - 羧酸。

根據 J. Org. Chem., 1961, 26, 3511 行 Curtius 反應後，此酸即轉化成對應的 (1R,2S-內橋) - (+) - 胺。

$[\alpha]_D^{20} = +13.4^\circ$  (C=1, EtOH)。

e.e. > 5% ,  $\delta$  (CF) = 6.67 ppm, 相對於  $CF_3CO_2H$ 。

2 (1R,2S-外向) - (-) - 雙環 [2.2.1] 庚烷 - 2 - 基胺

根據 J. Am. Chem. Soc. 1983, 105, 950 將前述實例製得之 (1R,2S-內向) - (-) - 雙環 [2.2.1] 庚烷 - 2 - 羧酸轉化成其 (1R,2S-外向) - (-) 異構物，然後如前述實例所述轉化成對應的 (1R,2S-外向) - (-) - 胺。

$[\alpha]_D^{20} = -17.7^\circ$  (C=1, EtOH)。

e.e. > 94% (如前測定,  $\delta$  (CF<sub>3</sub>) = 6.81 ppm)。

3 (1S,2R-內向) - (-) - 雙環 [2.2.1] 庚烷 - 2 - 基胺

根據 Tetrahedron Letters, 1989, 30, 5595 製備 (1S,2R-內向) - (+) - 雙環 [2.2.1] 庚烷 - 2 - 羧酸，然後以前法轉化成對應的 (1S,2R-內向) - (-) - 胺。

e.e. > 95% (如前測定,  $\delta$  (CF<sub>3</sub>) = 6.62 ppm)。

4 (1S,2S-外向) - (+) - 雙環 [2.2.1] 庚烷 - 2 - 基胺

根據 J. Org. Chem., 1983, 105, 950 將前實例製得之 (1S,2R-外向) - (+) - 酸轉化成其 (1S,2S-外向) -

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝  
訂

## 五、發明說明 (38)

(+) 異構物，再將此異構物轉化成對應的 (1S, 2R-外向) 一 (+) 一胺，方法如前述。

e. e. > 94% (如前測定， $\delta$  (CF<sub>3</sub>) = 6.91 ppm)。

5. 外向 - 3 - 氯雙環 [3.2.1] 辛 - 3 - 烯基 - 2 - 胺

將 0.4 克 PtO 加於 6.1 克外向 - 3 - 氯 - 2 - 疊氮雙環 [3.2.1] 辛 - 3 - 烯 (根據 J. Chem. Soc. Perkin Trans. II, 1984, 119 製得) 於 600 毫升乙醇及 60 毫升 CHCl<sub>3</sub> 內所之溶液中，在 4 巴及室溫下用 Parr 裝置行氫化，直至疊氮基消失。以矽藻土過濾後，將反應混合物蒸發，殘渣以乙醇 / CHCl<sub>3</sub> 混合物結晶，得 0.49 克希望得到的胺的鹽酸化物。

M. P. > 240°C。

6. N - 乙基 - 外向 - 雙環 [2.2.1] 庚烷 - 2 - 基胺

6. 1 N - 乙醯基 - 外向 - 雙環 [2.2.1] 庚烷 - 2 - 基胺

將 3.50 毫升乙醯氯於 10 毫升 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 內所成之溶液一滴滴加於 5.00 克外向 - 雙環 [2.2.1] 庚烷 - 2 - 基胺與 6.90 毫升三乙基胺於 50 毫升 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 內所成之溶液中，冷至 0°C。於室溫攪拌 16 小時後，將混合物倒入 100 毫升冰水中，分離有機相，以 5% HCl 溶液洗，再以水洗，再以飽和 NaCl 溶液洗。於 MgSO<sub>4</sub> 上乾燥並蒸發溶劑後，得 5.80 克希得之乙醯胺。

M. P. = 128°C。

6. 2 N - 乙基 - 外向 - 雙環 [2.2.1] 庚烷 - 2 - 基胺

將 5.10 克上述衍生物於 30 毫升 THF 內所成之溶液一滴滴

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

象

## 五、發明說明 (39)

加於 2.18 克  $\text{LiAlH}_4$  於 30 毫升 THF 內所成之溶液中，冷至  $0^\circ\text{C}$ ，並將此混合物回流 8 小時。以 2.2 毫升水於  $0^\circ\text{C}$  水解，再以 2.2 毫升 15% 的  $\text{NaOH}$  溶液水解，再以 7.5 毫升水水解。攪拌 15 分鐘後，過濾出沉澱物，以 THF 洗，將濾過物蒸發，再將殘渣溶於 50 毫升乙醚中。此醚溶液以 5%  $\text{HCl}$  萃取；所得水相以 30%  $\text{NaOH}$  中和，再以乙醚萃取。以飽和  $\text{NaCl}$  溶液洗後，於  $\text{MgSO}_4$  上乾燥並蒸發，得 3.82 克灰黃色液體。再溶於乙醚中，並於無水乙醚中以  $\text{HCl}$  氣處理，得白色沉澱物，過濾出此沉澱物後，以乙醚洗，並真空乾燥，得 4.15 克希望得到的胺的鹽酸化物。

M.P. =  $145^\circ\text{C}$  (分解)。

7. N-(n-丙基)-外向-雙環[2.2.1]庚烷-2-基胺

7. 1 N-丙醯基-外向-雙環[2.2.1]庚烷-2-基胺

此醯胺的製法與上實例 6 所述 N-乙醯基同類物相同，只是用丙醯基代替乙醯基。

7. 2 N-(n-丙基)-外向-雙環[2.2.1]庚烷-2-基胺

此胺之製備以上述醯胺起始，其法與前例所述製備 N-乙基同類物法相同。於  $\text{Et}_2\text{O}/i\text{Pr}_2\text{O}$  之混合物內用  $\text{HCl}/\text{Et}_2\text{O}$  鹽化即得希望得到的胺的鹽酸化物。

M.P. =  $230^\circ\text{C}$  (分解)。

8. 雙環[3.3.1]壬烷-9-基胺

8. 1 雙環[3.3.1]壬烷-9-酮肟

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

裝

## 五、發明說明 (40)

將 1.83 克鹽酸化羥基胺及 2.95 克醋酸鈉於 22 毫升內所成之溶液加於 2.43 克雙環 [3.3.1] 壬-9-酮於 9 毫升甲醇內所成之溶液中，並將此混合物回流 24 小時。冷卻後，以乙醚萃取，以飽和 NaCl 溶液洗有機相，再以 5%  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  溶液洗，再以水洗，於  $\text{MgSO}_4$  上乾燥併蒸發，得 3.00 克脞。

M.P. = 151°C。

## 8. 2 雙環 [3.3.1] 壬烷-9-基胺

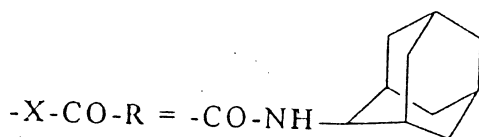
將 0.20 克  $\text{PtO}_2$  加於 1.00 克脞於 250 毫升乙醇及 4 毫升  $\text{CHCl}_3$  內所成之溶液中，在 6 巴及室溫下用 Parr 裝置行氫化 18 小時。以矽藻土過濾後，蒸發去溶劑，殘渣以乙醇/庚烷混合物結晶，得 0.55 克希望得到的胺的鹽酸化物。

M.P. > 240°C。

## 實例 1

N - (2-金剛基) - 1 - (2,4-二氯苯基) - 5 - (4-氯苯基) - 1H-吡唑 - 3 - 羧醯胺

(I):  $w_2, w_4 = \text{Cl}; g_4 = \text{Cl}; R_4 = \text{H};$



## A) 4-氯苯甲醯基丙酮酸甲酯之鈉鹽

將 12 克鈉溶於 250 毫升無水甲醇中。然後加 64.6 毫升 4-氯乙醯苯及 67.1 毫升草酸二乙酯於 600 毫升甲醇內所成

## 五、發明說明 (41)

之混合物，溫度維持在 10℃。然後將反應混合物在室溫攪拌 3 小時，之後再加 1 公升無水醚。繼續攪拌 20 分鐘，將混合物過濾，以醚洗沉澱物，真空乾燥，得 74.6 克希望得到的鈉鹽。

B) 1—(2,4—二氯苯基)—5—(4—氯苯基)—1H—吡啶—3—羧酸甲酯

將由 26.3 克前面製得的鈉鹽及 23.5 克 2,4—二氯苯基肼於 250 毫升醋酸內所成之懸浮液回流 4 小時。冷卻後，將混合物倒於 250 克冰上，濾除所得結晶，以水洗，真空乾燥，得 26.3 克酯。

M.P. = 167℃。

C) 1—(2,4—二氯苯基)—5—(4—氯苯基)—1H—吡啶—3—羧酸

將由 3.70 克 KOH 於 35 毫升水內所成之溶液加於由 10.0 克前面所得的酯於 35 毫升甲醇內所成之溶液中。將此混合物回流 4 小時，冷至室溫，倒於 100 毫升水內，然後以 5% HCl 溶液中和。濾除所得結晶，以水洗，再以戊烷洗，真空乾燥，得 9.50 克酸。

M.P. = 185℃。

D) 1—(2,4—二氯苯基)—5—(4—氯苯基)—1H—吡啶—3—羧酸氯

將 5.8 毫升亞硫酸氯加於由 9.50 克前面所得之酸於 100 毫升甲苯內所成之懸浮液中，並將此混合物回流 3 小時。然後蒸發去溶劑，將殘渣溶於 50 毫升甲苯中，再蒸發去溶

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

## 五、發明說明 ( 42 )

劑 (此過程重複二次) , 得 8.28 克 醯 氯。

E) N - ( 2 - 金 剛 基 ) - 1 - ( 2,4 - 二 氯 苯 基 ) - 5 - ( 4 - 氯 苯 基 ) - 1H - 吡 啶 - 3 - 羧 醯 胺

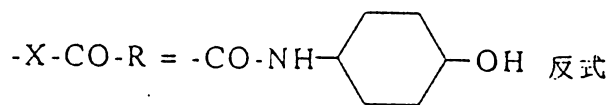
將由前面所得之 0.50 克 醯 氯 於 10 毫 升  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  內 所 成 之 溶 液 一 滴 滴 加 於 由 0.30 克 鹽 酸 化 金 剛 烷 - 2 - 胺 及 0.41 毫 升 三 乙 胺 於 10 毫 升  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  內 所 成 之 溶 液 中 , 冷 至  $0^\circ\text{C}$  。 然 後 將 此 混 合 物 於 室 溫 攪 拌 16 小 時 , 再 倒 於 30 毫 升 冰 水 內 。 以  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  萃 取 此 混 合 物 , 相 繼 以 5%  $\text{HCl}$  溶 液 、 水 、 5%  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  溶 液 及 飽 和  $\text{NaCl}$  溶 液 洗 有 機 相 。 於  $\text{MgSO}_4$  上 乾 燥 並 蒸 發 溶 劑 後 , 以 苯 結 晶 粗 製 產 物 , 得 0.32 克 白 色 結 晶 。

M.P. =  $203^\circ\text{C}$  。

## 實 例 2

N - ( 反 式 - 4 - 羥 環 己 基 ) - 1 - ( 2,4 - 二 氯 苯 基 ) - 5 - ( 4 - 氯 苯 基 ) - 1H - 吡 啶 - 3 - 羧 醯 胺

(I) :  $w_2, w_4 = \text{Cl}$  ;  $g_4 = \text{Cl}$  ;  $R_4 = \text{H}$



A) 反 式 - 4 - 三 甲 矽 烷 氧 基 環 己 基 胺

將 1.85 毫 升 氯 三 甲 基 矽 烷 於 10 毫 升  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  內 所 成 之 溶 液 一 滴 滴 加 於 由 2.0 克 鹽 酸 化 反 式 - 4 - 羥 環 己 基 胺 及 4.05 毫 升 三 乙 基 胺 於 20 毫 升  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  內 所 成 之 溶 液 中 , 冷 至

## 五、發明說明(43)

0 °C。於室溫攪拌 16 小時後，此混合物以水水解並萃取。有機相相繼以水、5%  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  溶液、及飽和  $\text{NaCl}$  溶液洗。於  $\text{MgSO}_4$  上乾燥並蒸發溶劑後，得 1.43 克胺（無色液體）。

B) N - (反式 - 4 - 羥環己基) - 1 - (2,4 - 二氯苯基) - 5 - (4 - 氯苯基) - 1H - 吡啶 - 3 - 羧醯胺

將由實例 1D) 所製得之醯氯 0.60 克於 10 毫升  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  內所成之溶液一滴滴加於由 0.35 克反式 - 4 - 三甲矽烷基環己基胺及 0.32 毫升三乙胺於 10 毫升  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  內所成之溶液中，冷至 0 °C。於室溫攪拌 16 小時後，將此混合物倒於 30 毫升冰水中，並以  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  萃取。有機相相繼以 5%  $\text{HCl}$  及飽和  $\text{NaCl}$  溶液洗，於  $\text{MgSO}_4$  上乾燥並蒸發。將粗製產物溶於 15 毫升 THF 中；再加 15 毫升 5%  $\text{HCl}$ ，然後將混合物攪拌 1 小時。然後再以醚萃取，以水萃取出，於  $\text{MgSO}_4$  上乾燥並蒸發，並以  $\text{CH}_3\text{OH}$  結晶，得 0.20 克希望得到之吡啶。

M.P. = 209 °C。

以下表 I 至表 XII 所列諸化合物係以前述實例 1 之方法製備，然係由下表 A 所列之酸或酯衍生物起始。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

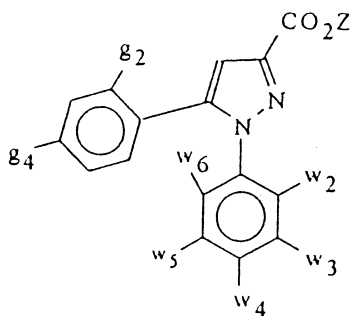
裝

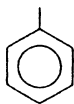
訂

線

五、發明說明(44)

表 A



w2	w3	w4	w5	w6	g2	g4	F; °C Z = H	F; °C Z = CH3
H	H	CH3	H	H	H	Cl	185	98
H	Cl	Cl	H	H	H	Cl	162	147
H	Cl	Cl	H	H	H	CH3	188	145
Cl	H	H	Cl	H	H	CH3	232	132
Cl	H	H	Cl	H	H	CF3	214	179
Cl	Cl	H	H	H	H	CH3	214	101
H	H	CH3	H	H	Cl	Cl	188	102
H	H	Cl	H	H	Cl	Cl	224	118
H	H	OCH3	H	H	H	Cl	168	-
Cl	H	Cl	H	Cl	H	Cl	255	214
Cl	H	Cl	H	H	H		115	138
Cl	H	Cl	H	H	H	Br	188	177
H	H	NO2	H	H	H	CH3	106	166

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

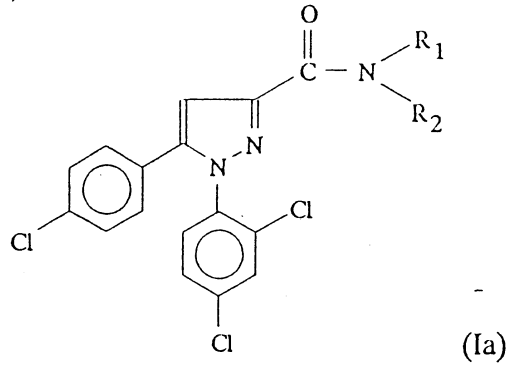
裝

訂

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明 (45)

表 I



(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

實例編號	$\begin{array}{c} R_1 \\ \diagup \\ -N \\ \diagdown \\ R_2 \end{array}$	F; °C 或 [α] <sub>D</sub> <sup>20</sup> 鹽
3	-NH-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	100
4	$\begin{array}{c} H \\   \\ -NH-(CH_2)_2-C- \\   \\ \text{C}_6\text{H}_5 \end{array}$	102
5	-NH-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	60
6	-NH-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -CH <sub>3</sub>	97
7	$\begin{array}{c} H \\   \\ -NH-C-CH_3 \\   \\ CH_3 \end{array}$	152
8	$\begin{array}{c} C_5H_{11} \\ \diagup \\ -N \\ \diagdown \\ C_5H_{11} \end{array}$	(1)
9	-NH-C <sub>3</sub> H <sub>5</sub>	152

裝訂

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明 (46 )

表 I ( 續 1)

實例編號	$\begin{array}{c} R_1 \\   \\ -N \\   \\ R_2 \end{array}$	$l; ^\circ C \text{ 或 } [\alpha]_D^{20}$ 鹽
10	$-NH-\text{Cyclopentane}$	148
11	$-NH-\text{Cyclohexane}$	162
12	$-NH-\text{Cycloheptane}$	83
13	$-NH-\text{Cyclooctane}$	132
14	$-NH-\text{Cyclohexane}-CH_3 \text{ 反式}$	186
15	$-NH-\text{Cyclohexane}-CH_3 \text{ 順式}$	165
16	$-NH-\text{Cyclohexane}-C_2H_5$	134
17	$-NH-\text{Cyclohexane}-CH_3$	144
18	$-NH-\text{Cyclohexane}-CH_3$	174
19	$-NH-\text{Cyclohexane}-OCH_3$	188
20	$-NH-\text{Cyclohexane}-CH_3$	120

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝 訂

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明 (47)

表 I (續 2)


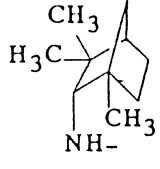

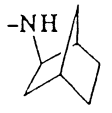
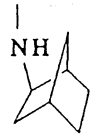
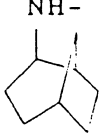
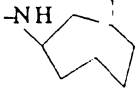
實例編號	$  \begin{array}{c}  R_1 \\  \diagup \\  -N \\  \diagdown \\  R_2  \end{array}  $	F; °C 或 $[\alpha]_D^{20}$ 鹽
21	$  \begin{array}{c}  \text{CH}_3 \\    \\  -\text{NH}-\text{C}_6\text{H}_{10} \cdots \text{C}-\text{CH}_3 \text{ 反式} \\    \\  \text{CH}_3  \end{array}  $	208
22	$  \begin{array}{c}  \text{CH}_3 \\    \\  -\text{NH}-\text{C}_6\text{H}_{10} \text{---} \text{C}-\text{CH}_3 \text{ 順式} \\    \\  \text{CH}_3  \end{array}  $	81
23	$  \begin{array}{c}  \text{CH}_3 \\    \\  -N-\text{C}_6\text{H}_{10}  \end{array}  $	122
24	$  \begin{array}{c}  \text{C}_6\text{H}_{10} \\    \\  -N \\    \\  \text{C}_6\text{H}_{10}  \end{array}  $	188
25	$  \begin{array}{c}  \text{NH} \\    \\  \text{---} \text{+} \text{---}  \end{array}  $	194
26	$  \begin{array}{c}  \text{NH} \\    \\  \text{---} \text{內向 (+,-)}  \end{array}  $	190
27	$  \begin{array}{c}  \text{NH} \\    \\  \text{---} \text{內向 (+)}  \end{array}  $	183 + 14,1°

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝 訂

五、發明說明(48)

表 I(續 3)

實例編號	$\begin{array}{c} R_1 \\   \\ -N \\   \\ R_2 \end{array}$	F; °C 或 [α] <sub>D</sub> <sup>20</sup> 鹽
28	 <p>內向(-) NH-</p>	182 - 14,1°
29	 <p>內向 NH-</p>	178
30	 <p>外向(+,-) NH</p>	191
31	 <p>外向(+) -NH</p>	185 + 10,2°
32	 <p>外向(-) NH</p>	184 - 10,6°
33	 <p>外向 NH-</p>	170
34	 <p>外向 -NH</p>	198

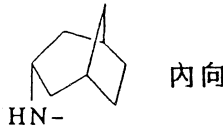
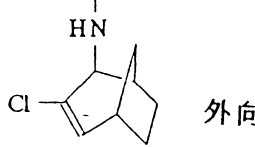
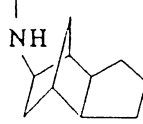
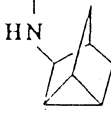

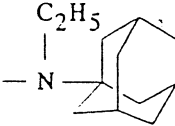
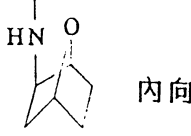
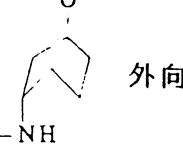
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝  
訂

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明 (49)

表 I ( 續 4 )

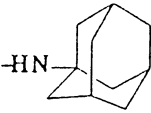
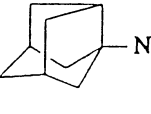
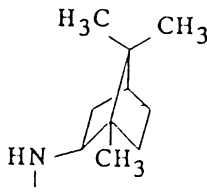
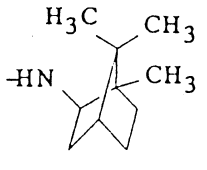
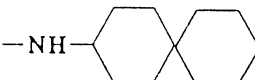
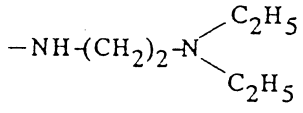
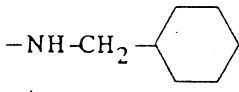
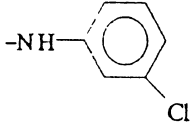
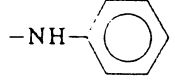
實例編號	$  \begin{array}{c}  R_1 \\    \\  -N \\    \\  R_2  \end{array}  $	F; °C 或 $[\alpha]_D^{20}$ 鹽
35	 內向 HN-	182
36	 外向 HN Cl	188
37	 NH	141
38	 HN	197
39	 NH	209
40	 C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> -N NH	164
41	 內向 HN O	184
42	 外向 O -NH	180

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝  
訂

五、發明說明 (50)

表 I ( 續 5)

實例編號	$  \begin{array}{c}  R_1 \\  \diagup \\  -N \\  \diagdown \\  R_2  \end{array}  $	F; °C 或 $[\alpha]_D^{20}$ 鹽
43		233
44		220
45	 (+)	156 +11,7°
46	 (-)	151 -61,6°
47		168
48		108
49		161
50		154
51		112

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝 訂

五、發明說明 (51)

表 I ( 續 6 )

實例編號	$  \begin{array}{c}  R_1 \\  \diagup \\  -N \\  \diagdown \\  R_2  \end{array}  $	F; °C 或 $[\alpha]_D^{20}$ 鹽
52	$  \begin{array}{c}  \text{---NH---} \\    \\  \text{C}_6\text{H}_4 \\    \\  \text{---CH}_3  \end{array}  $	159
53	$  \begin{array}{c}  \text{---NH---CH}_2\text{---} \\    \\  \text{C}_6\text{H}_5  \end{array}  $	149
54	$  \begin{array}{c}  \text{---NH---(CH}_2\text{)}_2\text{---} \\    \\  \text{C}_6\text{H}_5  \end{array}  $	125
55	$  \begin{array}{c}  \text{---NH---CH}_2\text{---} \\    \\  \text{C}_{10}\text{H}_{16}  \end{array}  $	220
57	$  \begin{array}{c}  \text{---NH---(CH}_2\text{)}_2\text{---} \\    \\  \text{N} \\    \\  \text{CH}_3  \end{array}  $	158
58	$  \begin{array}{c}  \text{---NH---(CH}_2\text{)}_2\text{---} \\    \\  \text{N}  \end{array}  $	234 HCl
59	$  \begin{array}{c}  \text{---NH---CH}_2\text{---} \\    \\  \text{N} \\    \\  \text{H}  \end{array}  $	96
60	$  \begin{array}{c}  \text{---N---CH}_2\text{---} \\    \\  \text{CH}_3 \\    \\  \text{N} \\    \\  \text{H}  \end{array}  $	95

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明 ( 52 )

表 I ( 續 7 )

實例編號	$  \begin{array}{c}  R_1 \\  \diagup \\  -N \\  \diagdown \\  R_2  \end{array}  $	F; °C 或 $[\alpha]_{D}^{20}$ 鹽
61	$  \begin{array}{c}  -NH-(CH_2)_2 \\    \\  \text{Indole ring}  \end{array}  $	179
62	$  \begin{array}{c}  -N(CH_3)-(CH_2)_2 \\    \\  \text{Indole ring}  \end{array}  $	172
63	$  \begin{array}{c}  -NH-N \\    \\  \text{Piperidine ring}  \end{array}  $	215 (分解) HCl
64	$  \begin{array}{c}  -NH-N \\    \\  \text{Piperazine ring}  \end{array}  $	184
65	$  \begin{array}{c}  -NH-N \\    \\  \text{Azepane ring}  \end{array}  $	195 (分解) HCl
66	$  \begin{array}{c}  -NH-N \\    \\  \text{Morpholine ring}  \end{array}  $	158
67	$  \begin{array}{c}  -NH- \\    \\  \text{Piperazine ring} - CH_2 - \text{Benzene ring}  \end{array}  $	147
68	$  \begin{array}{c}    \\  HN \\    \\  \text{Bicyclic structure}  \end{array}  $	186
69	$  \begin{array}{c}    \\  HN \\    \\  \text{Bicyclic structure}  \end{array}  $	205 HCl


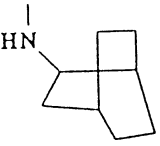
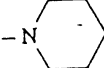
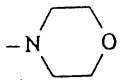
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝 訂

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

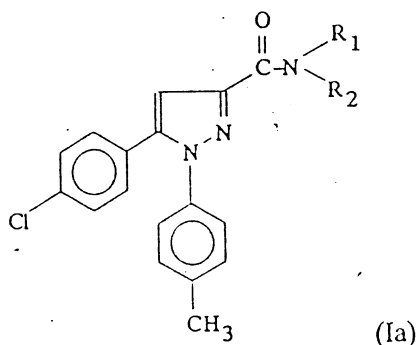
五、發明說明 (53)

表 I ( 續 8 )

實例編號	$\begin{array}{c} R_1 \\   \\ -N \\   \\ R_2 \end{array}$	F; °C 或 [α] <sub>D</sub> <sup>20</sup>	鹽
70		136	
71		208	
72		162	
73		139	

(1). 實例 8 化合物之 NMR 譜 (200 MHz, DMSO d<sub>6</sub>):  
 0.74 (3H, t, J = 5 Hz, CH<sub>3</sub>); 0.91 (3H, t, J = 5 Hz, CH<sub>3</sub>); 1.41-1.69 (12H, m, 6CH<sub>2</sub>); 3.43 (2H, t, NCH<sub>2</sub>); 3.66 (2H, s, NCH<sub>2</sub>); 7.06 (1H, s H 吡嗪); 7.29 (2H, d, J = 8 Hz, H ar); 7.49 (2H, d, J = 8 Hz, H ar); 7.62-7.77 (2H, m, H ar); 7.92 (1H, d, J = 2 Hz, H ar).

表 II



實例編號	$\begin{array}{c} R_1 \\   \\ -N \\   \\ R_2 \end{array}$	F; °C
74	-NH-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	95

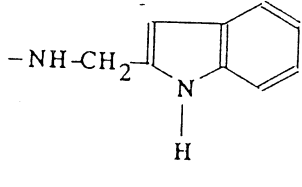
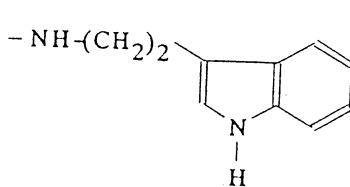
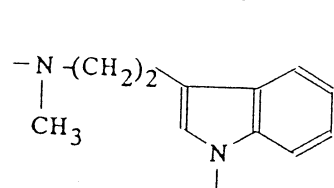
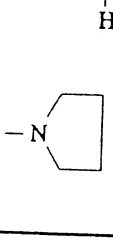
經濟部中央標準局員工消費合作社印製

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝 訂

五、發明說明 (54)

表 II ( 續 )

實例編號	$  \begin{array}{c}  R_1 \\  \diagup \\  -N \\  \diagdown \\  R_2  \end{array}  $	F; °C
75	$  \begin{array}{c}  CH_3 \\    \\  -NH-CH \\    \\  CH_3  \end{array}  $	114
76	$  \begin{array}{c}  C_5H_{11} \\  \diagup \\  -N \\  \diagdown \\  C_5H_{11}  \end{array}  $	59
77		175
78		178
79		175
80		147

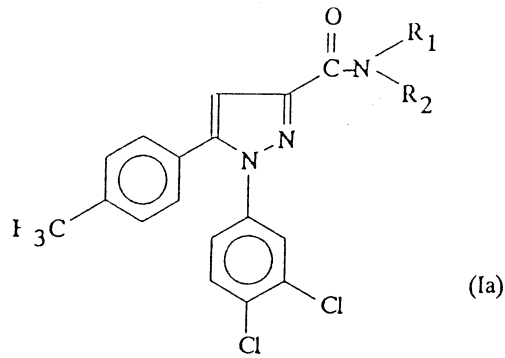
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝 訂

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明 (55)

表 III



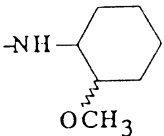
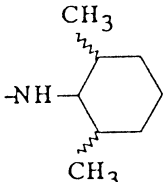
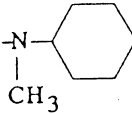
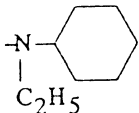
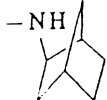
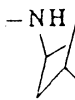
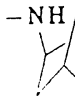
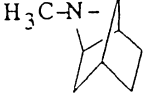
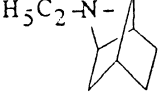
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

實例編號		F; °C
81		144
82	<p>反式</p>	165
83	<p>順式</p>	143
84		155
85		153
86		129

裝 訂

五、發明說明 (56)

表 III (續 1)

實例編號	$\begin{array}{c} \text{R}_1 \\   \\ \text{---N} \\   \\ \text{R}_2 \end{array}$	F; °C
87		140
88		148
89		137
90	 順式及反式	63
91	 外向(+,-)	156
92	 外向(-)	149 - 15,1°
93	 外向(+)	149 + 15,1°
94	 外向	(2)
95	 外向	48

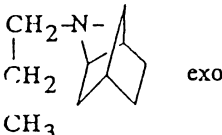
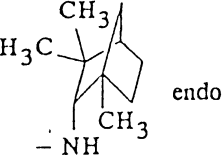
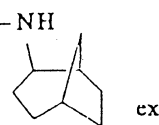
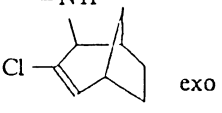
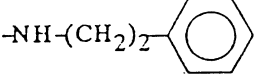
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝 訂

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明 (57)

表 III ( 續 2 )

實例編號	$\begin{array}{c} \text{R}_1 \\   \\ \text{---N} \\   \\ \text{R}_2 \end{array}$	F; °C
96		57
97		157
98		168
99		156
100		112

(2) 實例 94 化合物之 NMR 光譜 (200 MHz, DMSO d<sub>6</sub>):  
 1.14-1.80 (10H, m, 正萜基); 2.34 (3H, s, CH<sub>3</sub> 甲基); 3.12 (3H, sb, NCH<sub>3</sub>); 4.40 (1H, t, N-CH 正萜基); 6.90 (1H, s, H<sub>1</sub> 吡啶); 7.23-7.31 (2H, m, H<sub>ar</sub>); 7.71-7.77 (5H, m, H<sub>ar</sub>).

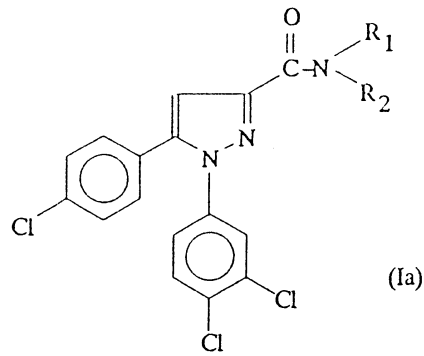
經濟部中央標準局員工消費合作社印製

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

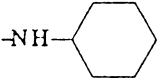
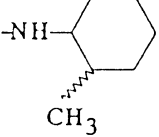
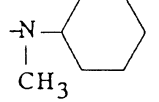

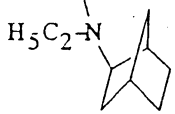
裝 訂

五、發明說明 (58)

表 IV



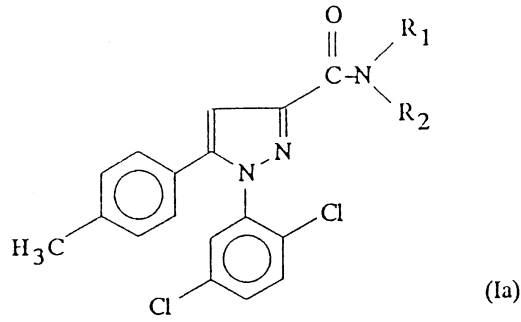
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

實例編號	$\begin{array}{c} R_1 \\   \\ -N \\   \\ R_2 \end{array}$	F; °C
101		154
102		149
103		136
104	 外向	165
105	 外向	134

裝 訂 線

五、發明說明 (59)

表 V



實例編號		F; °C
106		205
107		175
108		214
109	<p style="text-align: right;">外向</p>	240
110	<p style="text-align: right;">外向</p>	124
111	<p style="text-align: right;">外向</p>	124

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

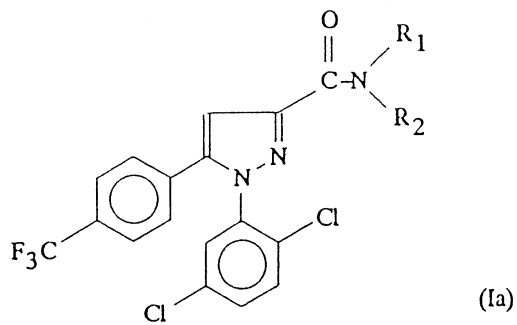
裝

訂

線

五、發明說明 ( 60 )

表 VI



(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

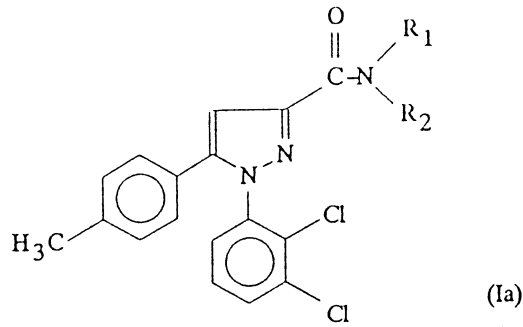
實例編號		F; °C
112	<p>外向</p>	215
113	<p>外向</p>	55
114		168

裝 訂

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明 (61)

表 VII



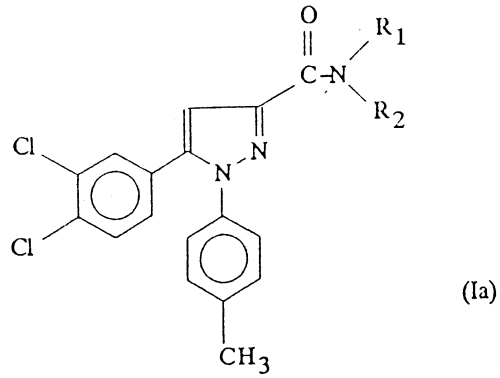
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

實例編號		F; °C
115		193
116		168
117		152
118		216
119		154
120		102

裝 訂

五、發明說明 ( 62)

表 VIII



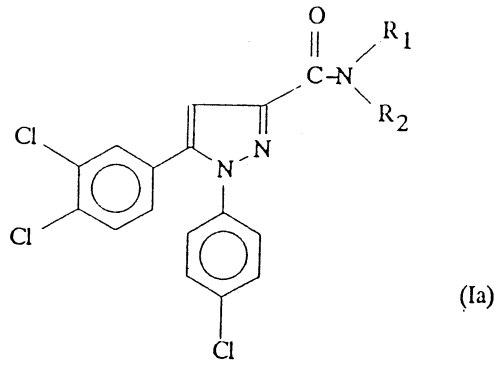
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

實例編號		F; °C
121		146
122		115
123		119
124		115
125		112

裝 訂

五、發明說明 (63)

表 IX



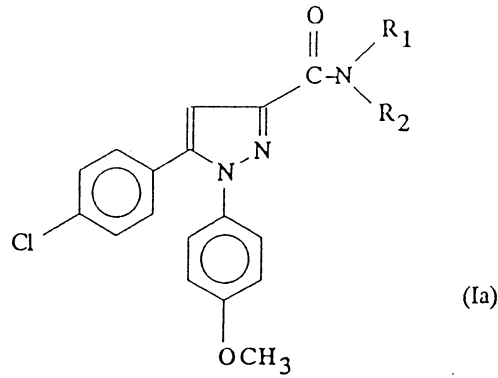
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

實例編號	$\begin{array}{c} \text{R}_1 \\ \diagup \\ \text{---N} \\ \diagdown \\ \text{R}_2 \end{array}$	F; °C
126		150
127		142
128	<p style="text-align: right;">外向</p>	159
129	<p style="text-align: right;">外向</p>	108

裝 訂

五、發明說明 (64)

表 X



(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

實例編號	$\begin{array}{c} R_1 \\   \\ -N \\   \\ R_2 \end{array}$	F; °C
130	$-NH-(CH_2)_2-CH_3$	144
131	$\begin{array}{c} CH_3 \\   \\ -NH-CH \\   \\ CH_3 \end{array}$	115
132	$-NH-\text{C}_6\text{H}_{11}$	123
133	$\begin{array}{c} \text{C}_6\text{H}_{11} \\   \\ -N \\   \\ CH_3 \end{array}$	108
134	$\begin{array}{c} \text{C}_6\text{H}_{11} \\   \\ -NH \\   \\ CH_3 \end{array}$	120
135	$\begin{array}{c} \text{HN} \\   \\ \text{C}_{10}\text{H}_{16} \end{array}$ <p style="text-align: right;">外向</p>	169
136	$\begin{array}{c} CH_3 \\   \\ -N \\   \\ \text{C}_{10}\text{H}_{16} \end{array}$ <p style="text-align: right;">外向</p>	68

裝 訂

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明(65)

表 X ( 續 )

實例編號	$  \begin{array}{c}  R_1 \\  \diagup \\  -N \\  \diagdown \\  R_2  \end{array}  $	F; °C
137	$  \begin{array}{c}  C_2H_5 \\    \\  -N \\  \diagup \quad \diagdown \\  \text{[Bicyclic structure]}  \end{array}  $ 外向	58
138	$  \begin{array}{c}  \text{[Bicyclic structure]} \\    \\  -NH-  \end{array}  $	182
139	$  \begin{array}{c}  \text{[Cyclopentane ring]} \\    \\  -N  \end{array}  $	152

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

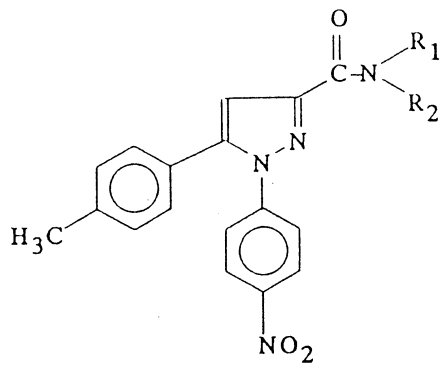
裝

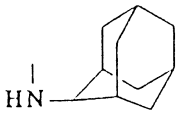

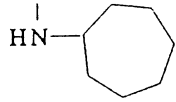
訂

線

五、發明說明 ( 66 )

表 XI



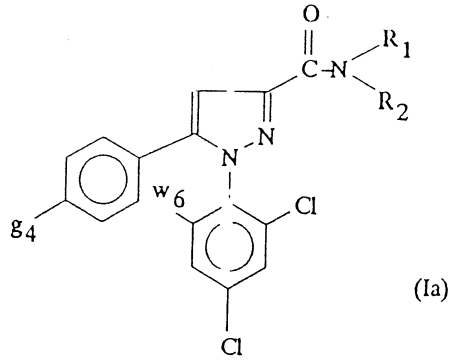
實例編號	$\begin{array}{c} \text{R}_1 \\   \\ \text{---N} \\   \\ \text{R}_2 \end{array}$	F; °C
140		260
141		191
142		182

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝 訂

五、發明說明 (67)

表 XII



(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

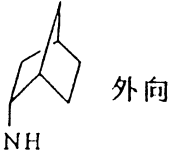
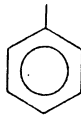
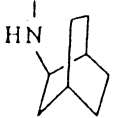
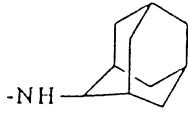
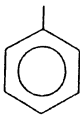
實例編號		g <sub>4</sub>	w <sub>6</sub>	F; °C
143		Br	H	130
144		Cl	Cl	224
145		Br	H	148
146		Cl	Cl	245
147		Br	H	206
148		Cl	Cl	231
149		Br	H	201

裝 訂

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明 (68)

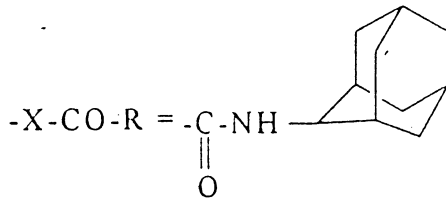
表 XII ( 續 )

實例編號	$\begin{array}{c} R_1 \\   \\ -N \\   \\ R_2 \end{array}$	g4	w6	F; °C
150	 外向 NH		H	165
151	 HN	Br	H	209
152	 -NH		H	204

實例 153

N—(2-金剛基)—1—(2-,4-二氯苯基)—4-甲  
基—5—(4-氯苯基)—1H-吡啶—3-羧醯胺

(I) ;; g4 = Cl; w2, w4 = Cl; R4 = CH3;



(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝 訂 線

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

87.2.3-修正  
年 月 日 補充

## 五、發明說明 (69)

A) 3-甲基-4-氧-2-氧代-4-(4-氯苯基)丁-3-烯酸乙酯之鎂鹽

將 60 毫升 1.0M 之六甲基二矽胺烷於 THF 內之溶液加於 240 毫升之無水醚中。將混合物冷至  $-78^{\circ}\text{C}$ ，再一滴滴加 10.12 克 4-氯苯乙酮於 50 毫升醚內所成之溶液。於  $-78^{\circ}\text{C}$  攪拌 30 分鐘後，快速加 9.16 毫升草酸二乙酯於 50 毫升醚內所成之溶液，然後使溫度升高，並將混合物於室溫攪拌 5 小時。濾除所形成的灰黃色沉澱物，以醚洗，真空乾燥，得 6.32 克希望得到的鹽。

B) 1-(2-,4-二氯苯基)-4-甲基-5-(4-氯苯基)-1H-吡啶-3-羧酸乙酯

此酯可用上面所得之鎂鹽用實例 1B) 相同之方法製得，並用異丙基醚重結晶純化。

M.P. =  $105^{\circ}\text{C}$ 。

C) 化合物 153

此醯胺可用上面所得之酯以實例 1C), 1D) 及 1E) 相同之方法將酯轉化成醯氨，後者與金剛烷-2-胺反應，並以異丙基醚再結晶純化。

M.P. =  $190^{\circ}\text{C}$ 。

下表 XIII 所述各醯胺用上述實例 153 方法製備。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

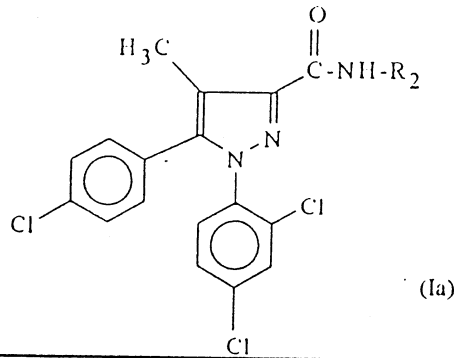
裝

訂

線

五、發明說明 (70)

表 XIII



實例編號	NH-R <sub>2</sub>	F; °C
154		78
155	外向	85
156		148
157		155
158		201

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝 訂 線

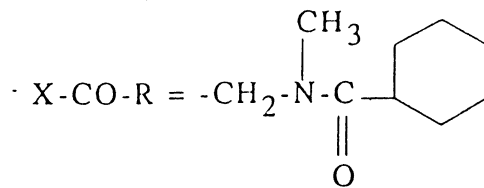
經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明 (71)

實例 159

N - [ 1 - ( 對位 - 甲苯基 ) - 5 - ( 4 - 氯苯基 ) -  
1H - 吡啶 - 3 - 基甲基 ] - N - 甲環己基羧醯胺

(I) :  $g_4 = Cl$  ;  $w_4 = CH_3$  ;  $R_4 = H$  ;



A) N - 甲基 - 1 - ( p - 甲苯基 ) - 5 - ( 4 - 氯苯基 ) -  
1H - 吡啶 - 3 - 羧醯胺

將由 0.50 克 1 - ( 4 - 甲苯基 ) - 5 - ( 4 - 氯苯基 ) - 吡  
啶 - 3 - 羧酸氯於 5 毫升  $CH_2Cl_2$  內所成之溶液一滴滴加於  
100 毫升 33% 的甲基胺於乙醇內之溶液中。於室溫攪拌 2  
小時後，於真空下將混合物濃縮，將殘之渣溶於 5 %  
 $Na_2CO_3 + AcOEt$  之混合物中，滲取有機相，以飽和  $NaCl$  溶液  
洗，於  $MgSO_4$  上乾燥並蒸發去溶劑。將殘渣溶於異丙基醚  
中，濾除所得結晶並真空乾燥，得 0.44 克希望得到的醯胺  
。

M.P. = 138 °C 。

B) N - 甲基 - [ 1 - ( p - 甲苯基 ) - 5 - ( 4 - 氯苯基 ) -  
1H - 吡啶 - 3 - 基 ] 甲基胺

將上面所得之醯胺 8.76 克於 25 毫升無水 THF 內所成之溶

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝 訂 線

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

## 五、發明說明 ( 72 )

液於 0 至 -5℃ 間一滴滴加於 75 毫升之 1.0M  $\text{BH}_3$  於 THF 內所成之溶液中。待反應混合物升至室溫後，回流 16 小時，再加 18 毫升 6N HCl，同時以冰浴冷卻。此混合物於室溫攪拌 1.5 小時，然後蒸餾去 THF，真空下將殘渣濃縮。然後用 NaOH 小丸使反應混合物 pH 調整至 9-10；用醋酸乙酯萃取，將萃取物於  $\text{MgSO}_4$  上乾燥，蒸發去溶劑，將所得粗製產物以二氧化矽膠 (300 克) 作色層分析純化，用  $\text{CH}_2\text{Cl}_2 / \text{CH}_3\text{OH}$  (97/3，容積 / 容積) 洗離，得胺 6.0 克。

M.P. = 85℃。

## C) 化合物 159

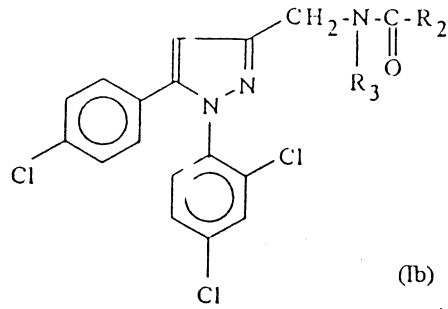
將 0.62 毫升三乙基胺及 0.23 克環己醯氯於 5 毫升  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  內所成之溶液相繼加於 0.46 克上面所得之胺於 10 毫升  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  內所成之溶液中。於室溫攪拌 15 分鐘後，將反應混合物真空濃縮，將殘渣溶於 30 毫升水中，並以醋酸乙酯萃取。有機相相繼以 5%  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ ，水及飽和 NaCl 溶液洗，於  $\text{MgSO}_4$  上乾燥並蒸發去溶劑。將粗製產物以二氧化矽膠 (25 克) 作色層分析純化，用甲苯 / AcOEt (70/30，容積 / 容積) 洗離。純產物部分在作真空濃縮，殘渣以異丙基醚重結晶，得 0.38 克醯胺。

M.P. = 124℃。

下表 XIV 及 XV 所列各醯胺用上述實例 159 方法製備。

五、發明說明 (73)

表 XIV



實例編號	$\begin{array}{c} \text{-N-C-R}_2 \\   \\ \text{O} \\   \\ \text{R}_3 \end{array}$	F; °C
160		178
161		148
162		148
163		123
164		142

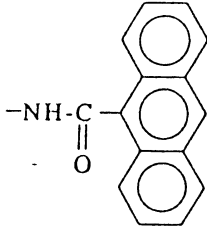
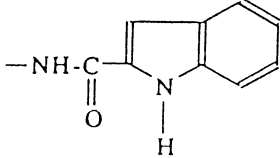
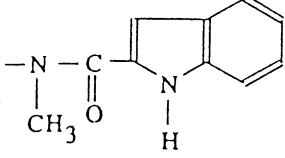
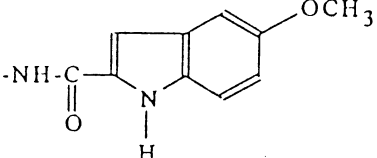
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝 訂 線

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明 (74 )

表 XIV ( 續 )

實例編號	$\begin{array}{c} -N-C-R_2 \\   \quad    \\ R_3 \quad O \end{array}$	F; °C
165		175
166		225
167		155
168		228

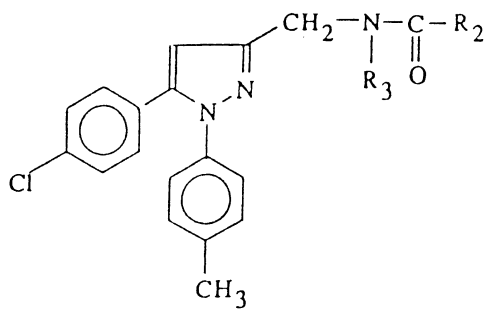
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝 訂 線

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明 (75)

表 XV



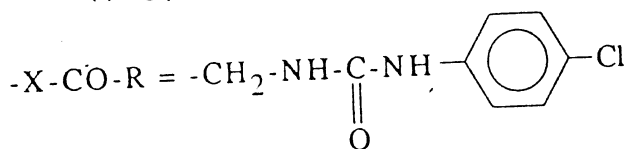
(Ib)

實例編號	$\begin{array}{c} \text{-N-C-R}_2 \\   \\ \text{O} \\   \\ \text{R}_3 \end{array}$	F; °C
169		103
170		166
171		165

實例 172

N— [ 1— ( 2,4 - 二氯苯基 ) — 5— ( 4 - 氯苯基 ) — 1H— 吡啶 — 3 - 基甲基 ] — N'— ( 4 - 氯苯基 ) 脲

(I) : g<sub>4</sub> = Cl ; w<sub>2</sub>, w<sub>4</sub> = Cl ; R<sub>4</sub> = H ;



A) 1— ( 2,4 - 二氯苯基 ) — 5— ( 4 - 氯苯基 ) — 1H— 吡啶

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝 訂 線

## 五、發明說明(76)

## - 3 - 羧醯胺

此醯胺可用與實例 159A) 相同的方法使實例 1D) 所述之醯氯與飽和氨於乙醇內之溶液反應製得。

M.P. = 178°C。

B) [1-(2,4-二氯苯基)-5-(4-氯苯基)-1H-吡唑-3-基] 甲基胺

此胺可用與實例 159B) 相同的方法使上面製得之醯胺以溶於 THF 內之  $BH_3$  還原製得。

## C) 化合物 172

將 0.20 克異氰酸 4-氯苯酯加於 0.45 克上面所製得之胺於 10 毫升甲苯內所成之溶液中，將此反應混合物於室溫攪拌 16 小時。蒸發去溶劑，將殘渣溶於 20 毫升醋酸乙酯中，以水洗，再於  $MgSO_4$  上乾燥，並蒸發去溶劑。殘渣於二氧化矽膠 (20 克) 作色層分析純化，用甲苯 / AcOEt (60/40，容積 / 容積) 洗離。將純產物部分濃縮，所得殘渣以異丙醇 / 異丙基醚混合物重結晶，得所希望得到的脲 0.18 克。

M.P. = 172°C。

下表 XVI 中所列各脲用上述實例 172 相同方法製備。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

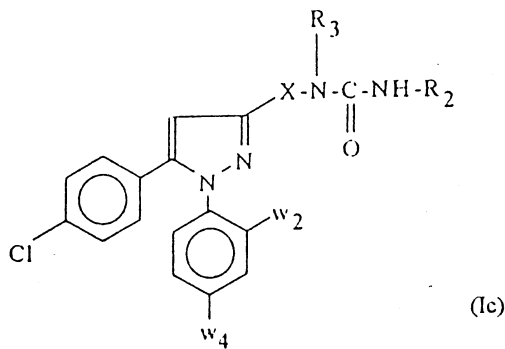
裝

訂

線

五、發明說明 (77)

表 : XVI



實例編號	$\begin{array}{c} R_3 \\   \\ -X-N-C-NH-R_2 \\    \\ O \end{array}$	w <sub>2</sub>	w <sub>4</sub>	F; °C
173	$-CH_2-NH-C(=O)-NH-$	Cl	Cl	122
174	$-CH_2-NH-C(=O)-NH-$	Cl	Cl	88

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝 訂 線

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明(78)

表 XVI (續)

實例編號	$\begin{array}{c} R_3 \\   \\ -X-N-C-NH-R_2 \\    \\ O \end{array}$	w2	w4	F; °C
175	$-CH_2-NH-C(=O)-NH-C_6H_4-CH_3$	Cl	Cl	120
176	$-CH_2-N(CH_3)-C(=O)-NH-C_6H_4-Cl$	Cl	Cl	157
177	$-CH_2-NH-C(=O)-NH-C_6H_3(Cl)_2$	Cl	Cl	157
178	$-CH_2-NH-C(=O)-NH-C_6H_4-OCH_3$	Cl	Cl	138
179	$-CH_2-NH-C(=O)-NH-C_6H_4-Cl$	H	CH <sub>3</sub>	183
180	$-CH_2-N(CH_3)-C(=O)-NH-C_6H_4-Cl$	H	CH <sub>3</sub>	148

實例 181

N-[1-(2,4-二氯苯基)-5-(4-氯苯基)-1H-吡唑-3-基]環己基羧醯胺

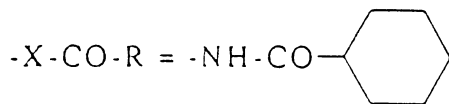
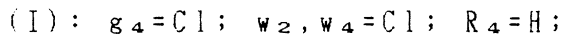
經濟部中央標準局員工消費合作社印製

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝 訂 線



## 五、發明說明 ( 79 )



A) N - (三級 - 丁氧羰基) - [ 1 - (2,4 - 二氯苯基) - 5 - (4 - 氯苯基) - 1H - 吡啶 - 3 - 基 ] 胺

將根據實例 1C) 所製得之 1 - (2,4 - 二氯苯基) - 5 - (4 - 氯苯基) - 1H - 吡啶 - 3 - 羧酸 3.25 克及 1.32 毫升三乙基胺相繼加於由 2.05 毫升二苯磷醯基疊氮於 40 毫升無水 t - 丁醇內所成之溶液中，此反應混合物於氮氣下回流 12 小時。冷卻後，以飽和  $NaHCO_3$  溶液處理，並以醋酸乙酯萃取。相繼以水及飽和  $NaCl$  溶液洗後，再於  $MgSO_4$  上乾燥，並蒸發去溶劑，粗產物以 70-230 網眼的二氧化矽膠作色層分析純化，用  $CH_3OH / CH_2Cl_2$  (1/99, 容積 / 容積) 洗離，得 1.09 克希望得到的產物。

B) 1 - (2,4 - 二氯苯基) - 5 - (4 - 氯苯基) - 1H - 吡啶 - 3 - 基 銨鹽 酸 化 物

將 1.09 克上述產物溶於 20 毫升  $HCl$  於  $EtOH$  內之飽和溶液中，稀釋至 50%，將此反應混合物回流 2 小時。然後蒸發去溶劑，殘渣在回流下於醋酸乙酯內研磨，然後過濾，真空乾燥，得 0.55 克鹽酸化物。

C) 化合物 181

將由 0.11 毫升環己烷羧酸氮於 2 毫升  $CH_2Cl_2$  內所成之溶液一滴滴加於由 0.20 克前一實例所得之鹽酸化物及 0.19 毫

## 五、發明說明 (80)

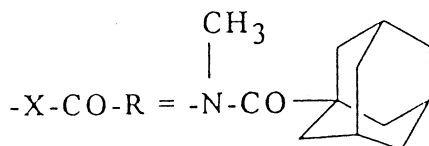
升三乙基胺於5毫升 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 內所成之溶液中。於室溫攪拌24小時後，此混合物相繼以5%  $\text{HCl}$  溶液，水，5%  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  溶液洗，再用飽和 $\text{NaCl}$ 溶液洗，於 $\text{MgSO}_4$ 上乾燥，並蒸發去溶劑。粗產物以 $i\text{Pr}_2\text{O}$ 重結晶，得0.12克希望得到之醯胺。

M.P. =  $213^\circ\text{C}$ 。

## 實例 182

N-甲基-N-[1-(2,4-二氯苯基)-5-(4-氯苯基)-1H-吡唑-3-基] 金剛基-1-羧醯胺

(I):  $w_2 = w_4 = \text{Cl}$ ;  $g_4 = \text{Cl}$ ;  $R_4 = \text{H}$ ;



A) N-[1-(2,4-二氯苯基)-5-(4-氯苯基)-1H-吡唑-3-基] 甲醯胺

將0.50克前面實例所製得的1-(2,4-二氯苯基)-5-(4-氯苯基)-1H-吡唑-3-基胺分小部分加於由4毫升甲酸及0.5毫升醋酸酐所成之已在冰浴冷卻之混合物中。攪拌30分鐘後，真空蒸發去溶劑，將殘渣溶於異丙基醚中。過濾白色固體物，以異丙基醚洗，真空乾燥，得0.49克希望得到的甲醯胺。

## 五、發明說明(81)

M.P. = 181°C。

B) N-甲基-[1-(2,4-二氯苯基)-5-(4-氯苯基)-1H-吡唑-3-基]胺

將1.15克由前實例所製得的甲醯胺於10毫升無水THF內所成之溶液於室溫一滴滴加於由0.24克LiAlH<sub>4</sub>於40毫升無水THF內所成之懸浮液中。然後將此混合物回流20分鐘，冷至0°C，以0.24毫升水水解，再以0.24毫升15% NaOH溶液水解，再以0.72毫升水水解。於室溫攪拌20分鐘後，將混合物過濾，將過濾器上的物質以THF洗，並將濾過物蒸發至乾。將殘渣溶於異丙基醚中，濾除，並真空乾燥，得1.02克所希望得到的胺。

M.P. = 157°C。

C) 化合物182

用實例181C)的方法，使上面所得胺與金剛烷-1-羧酸氯反應，得希望得到的醯胺，此醯胺再以二氧化矽柱作色層分析純化，用AcOEt / 甲苯(7:93)洗離。

M.P. = 65°C。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

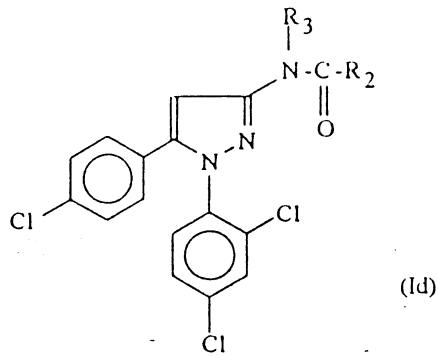
裝

訂

線

五、發明說明 ( 82 )

表 XVII



實例編號	R <sub>3</sub>	R <sub>2</sub>	F; °C
183	H		284
184	H		291
185	H		164
186	CH <sub>3</sub>		127

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝 訂 線

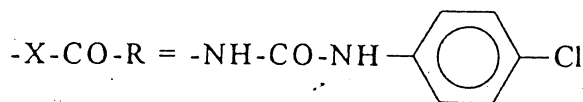
經濟部中央標準局員工消費合作社印製

## 五、發明說明 ( 83 )

## 實例 187

N - 甲基 - [ 1 - ( 2,4 - 二氯苯基 ) - 5 - ( 4 - 氯  
 苯基 ) - 1H - 吡啶 - 3 - 基 ] - N' - ( 4 - 氯苯基 )  
 脲

(I) :  $w_2 = w_4 = \text{Cl}$  ;  $g_4 = \text{Cl}$  ;  $R_4 = \text{H}$  ;



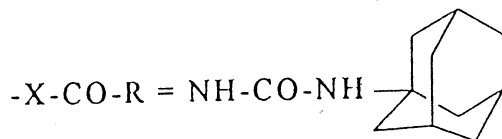
將 225 毫克 4 - 氯苯基異氰酸化合物加於由 0.40 克 1 -  
 ( 2,4 - 二氯苯基 ) - 5 - ( 4 - 氯苯基 ) - 1H - 吡啶 - 3  
 - 基胺 ( 將實例 181B ) 所得鹽酸化物中和而得 ) 於 15 毫升  
 甲苯內所成之懸浮液中，將此混合物於 40℃ 加熱 1 小時，  
 然後任其於室溫反應 16 小時。濾除所得沉澱物，以甲苯洗  
 ，真空乾燥，得 0.46 克所希望得到的脲。

M.P. = 215℃ 。

## 實例 188

N - [ 1 - ( 2,4 - 二氯苯基 ) - 5 - ( 4 - 氯苯基 )  
 - 1H - 吡啶 - 3 - 基 ] - N' - ( 1 - 金剛基 ) 脲

(I) :  $w_2 = w_4 = \text{Cl}$  ;  $g_4 = \text{Cl}$  ;  $R_4 = \text{H}$  ;



(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

## 五、發明說明 ( 2 )

A) 1-(2,4-二氯苯基)-5-(4-氯苯基)-1H-吡唑-3-羰基疊氮物

將由 2.54 克疊氮鈉於 10 毫升水內所成之溶液加於由 10.0 克根據實例 1D) 所製得之醯氯於 320 毫升丙酮內所成之溶液中，冷至 0°C。於 0°C 攪拌 1 小時後，濾除所得沉澱物，以丙酮洗，然後真空乾燥，得 9.86 克所希望得到的醯基疊氮。

B) N-[1-(2,4-二氯苯基)-5-(4-氯苯基)-1H-吡唑-3-基]-N'-(1-金剛基)脲

將由 1.00 克前面實例所得醯基疊氮於 5 毫升甲苯內所成之溶液回流 30 分鐘。待冷至室溫後，將所得異氰酸酯溶液以 0.39 克金剛烷-1-胺處理，並將此混合物攪拌 1.5 小時。濾除所得沉澱物，以甲苯洗，再以異丙基醚洗，然後於丙酮/甲醇混合物內研磨純化。真空乾燥，得 0.48 克所希望得到的脲。

M.P. = 244°C。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

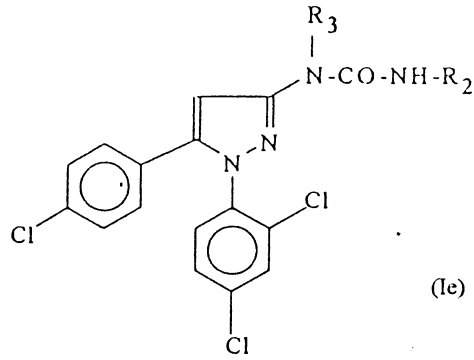
裝

訂

線

五、發明說明(85)

表 XVIII

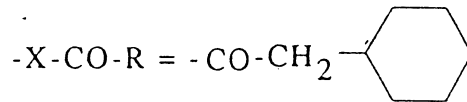


實例編號	R <sub>3</sub>	R <sub>2</sub>	F; °C
189	H		227
190	CH <sub>3</sub>		144

實例 191

1 - 環己甲基 [ 1 - ( 2,4 - 二氯苯基 ) - 5 - ( 4 - 氯苯基 ) - 1H - 吡唑 - 3 - 基 ] 酮

(I) : g<sub>4</sub> = Cl ; w<sub>2</sub>, w<sub>4</sub> = Cl ; R<sub>4</sub> = H ;



(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝 訂 線

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

## 五、發明說明 ( 86)

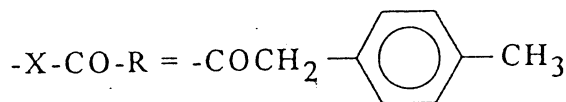
將 2.5 毫升 0.625M 的  $MnLi_2Cl_4$  於 THF 內之溶液 ( Tetrahedron, 1989, 45, 4163 ) 冷至  $0^\circ C$  , 一滴滴加 3.12 毫升之 0.50M 的溴化甲環己基鎂於 THF 內的溶液, 並將反應混合物於  $0^\circ C$  攪拌 2 小時。然後再冷至  $-10^\circ C$  , 再一滴滴加由 0.50 克根據實例 1D) 所製備之醯氯於 8 毫升 THF 內所成之溶液。此混合物於室溫攪拌 5 小時, 然後以飽和  $NH_4Cl$  溶液水解, 以醚萃取, 以水洗, 再以飽和  $NaCl$  溶液洗。於  $MgSO_4$  上乾燥並蒸發溶劑洗, 此粗產物以 230-400 網眼的二氧化矽膠作色層分析純化, 用  $AcOEt$  / 己烷 ( 5/95, 容積 / 容積 ) 洗離, 得 0.09 克所希望得到的酮。

M. P. =  $118^\circ C$  。

## 實例 192

1 — [ 1 — ( 2,4 — 二氯苯基 ) — 5 — ( 4 — 氯苯基 ) — 1H — 吡啶 — 3 — 基 ] 2 — ( 4 — 甲苯基 ) 乙烷 — 1 — 酮

(I) :  $g_4 = Cl$  ;  $w_2, w_4 = Cl$  ;  $R_4 = H$  ;



A) 1 — ( 2,4 — 二氯苯基 ) — 3 — 氯基 — 5 — ( 4 — 氯苯基 ) — 吡啶

將 0.70 克實例 172A) 所製得之 1 — ( 2,4 — 二氯苯基 ) —

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

錄

## 五、發明說明 ( 87)

5 - ( 4 - 氯 苯 基 ) - 1H - 吡 啶 - 3 - 羧 醯 胺 及 0.74 毫 升 甲 磺 醯 氯 於 6 毫 升 吡 啶 內 所 成 之 溶 液 於 50℃ 加 熱 8 小 時 。 真 空 蒸 發 去 溶 劑 ， 將 殘 渣 溶 於 20 毫 升  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  中 。 所 得 溶 液 相 繼 以 5%  $\text{HCl}$  溶 液 洗 ， 以 水 洗 ， 以 飽 和  $\text{NaCl}$  溶 液 洗 ， 然 後 於  $\text{MgSO}_4$  上 乾 燥 ， 並 蒸 發 去 溶 劑 。 殘 渣 以 異 丙 基 醚 結 晶 ， 得 0.66 克 所 希 望 得 到 的 腓 。

M. P. = 123℃ 。

## B) 化 合 物 192

將 6.3 毫 升 1.0M 的 4 - 氯 化 甲 苄 基 鎂 於 乙 醚 內 之 溶 液 一 滴 滴 加 於 由 0.73 克 上 述 的 腓 於 20 毫 升 乙 醚 內 所 成 之 溶 液 內 。 於 室 溫 反 應 2 小 時 後 ， 此 混 合 物 以 50 毫 升 5 % 鹽 酸 水 解 ， 再 將 所 得 二 相 混 合 物 攪 拌 30 分 鐘 。 濾 除 形 成 的 紅 色 沉 澱 物 ， 以 水 及 乙 醚 洗 ， 然 後 溶 於 100 毫 升  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  內 ， 此 溶 液 在 有 約 10 克 濕 二 氧 化 矽 的 存 在 下 攪 拌 30 分 鐘 。 然 後 濾 除 二 氧 化 矽 ， 將 濾 過 物 蒸 發 ， 殘 渣 以  $\text{CH}_2\text{Cl}_2 / \text{iPr}_2\text{O}$  混 合 物 結 晶 ， 得 0.37 克 所 希 望 得 到 的 酮 。

M. P. = 175℃ 。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

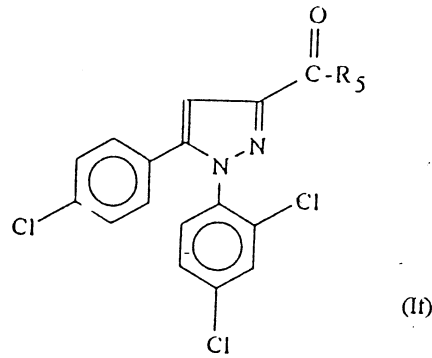
裝

訂

家

五、發明說明 ( 88 )

表 XIX



實例編號	R <sub>5</sub>	F; °C
193		129
194		152

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝 訂

補充說明書(八十四年七月)

84.7.24

表 1

實例號碼	IC <sub>50</sub> (nM)
1	2
2	500
3	100
4	30
5	6
6	20
7	140
8	>100
9	200
10	26
11	4
12	3
13	47
14	28
15	2
16	8
17	23
18	7
19	36
20	18
21	500
22	300
23	20
24	100
25	260
26	8
27	4
28	4
29	19
30	9
31	35
32	5
33	5.5
34	14
35	13
36	14
37	60
38	38

表 1 (續)

實例號碼	IC <sub>50</sub> (nM)
39	2.5
40	360
41	99
42	87
43	2.5
44	4
45	5
46	7
47	36
48	400
49	22
50	25
51	22
52	88
53	600
54	30
55	16

57	180
58	280
59	33
60	28
61	9
62	300
63	43
64	18
65	35
66	170
67	150
68	11
69	600
70	80
71	2.4
72	280
73	230
74	600
75	70
76	55

表 1 (續)

實例號碼	IC <sub>50</sub> (nM)
77	130
78	16
79	50
80	99
81	14
82	6
83	10
84	10
85	20
86	14
87	7
88	8
89	14
90	24
91	10
92	10
93	13
94	10
95	3
96	5
97	3
98	8
99	3
100	19
101	76
102	35
103	200
104	5
105	3
106	250
107	56
108	30
109	13
110	2
111	7
112	140
113	150
114	23

表 1 (續)

實例號碼	IC <sub>50</sub> (nM)
115	400
116	460
117	430
118	280
119	520
120	110
121	180
122	80
123	150
124	51
125	12
126	230
127	380
128	98
129	21
130	1100
131	1000
132	100
133	110
134	36
135	95
136	50
137	5
138	14
139	100
140	55
141	160
142	140
143	9
144	490
145	4
146	100
147	10
148	100
149	10
150	46
151	4
152	100

表 1 (續)

實例號碼	IC <sub>50</sub> (nM)
153	2
154	5
155	4
156	2
157	4
158	5
159	400
160	12
161	58
162	13
163	300
164	19
165	32
166	7
167	300
168	8
169	98
170	46
171	200
172	3
173	13
174	66
175	24
176	35
177	8
178	38
179	36
180	150
181	68
182	320
183	96
184	960
185	62
186	680
187	96
188	57
189	39
190	87

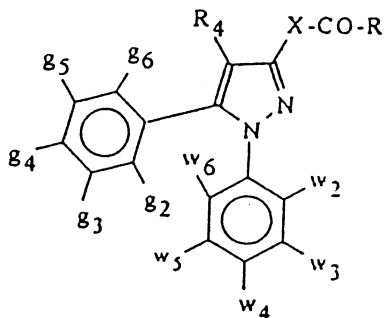
表 1 (續)

實例號碼	IC <sub>50</sub> (nM)
191	35
192	1000
193	200
194	150

四、中文發明摘要 (發明之名稱：

新穎吡唑衍生物，其製備方法及含  
其之藥學組合物

一種下式之化合物

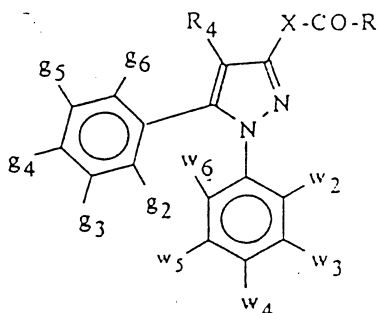


(I)

其中

英文發明摘要 (發明之名稱： "NOVEL PYRAZOLE DERIVATIVES, METHOD OF PREPARING THEM AND PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS IN WHICH THEY ARE PRESENT"

A compound of the formula



(I)

in which

- g2, g3, g4, g5 and g6 and w2, w3, w4, w5 and w6 are

附註：本案已向

國 (地區) 申請專利、申請日期：

案號：

法

1992.6.23

92 07645

(請先閱本頁背面之注意事項再填寫本頁各欄)

裝

訂

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

## 四、中文發明摘要(發明之名稱: )

-- $g_2, g_3, g_4, g_5$ , 及  $g_6$  與  $w_2, w_3, w_4, w_5$ , 及  $w_6$  可相同或相異, 且各自是氫, 氯或溴原子、 $(C_1-C_3)$ -烷基、 $(C_1-C_3)$ -烷氧基、三氟甲基或硝基,  $g_4$  視需要也可是苯基;

-- $R_4$  是氫或  $(C_1-C_3)$ -烷基;

-- $X$  是直接鍵或  $-(CH_2)_x-N(R_3)-$  基, 其中  $R_3$  是氫或  $(C_1-C_3)$ -烷基, 而  $x$  是零或一; 而

-- $R$  是

--  $-NR_1R_2$  基 (其中  $R_1$  及  $R_2$  各自是  $(C_1-C_6)$  烷基);

視需要經取代的非芳香族  $(C_3-C_{15})$  碳環根; 胺基

$(C_1-C_4)$  烷基 (其中胺基視需要經  $(C_1-C_3)$  烷基雙取

## 英文發明摘要(發明之名稱: )

identical or different and are independently hydrogen, a chlorine or bromine atom, a  $(C_1-C_3)$ -alkyl, a  $(C_1-C_3)$ -alkoxy, a trifluoromethyl or a nitro group and  $g_4$  is optionally a phenyl group;

-  $R_4$  is hydrogen or a  $(C_1-C_3)$ -alkyl;

-  $X$  is either a direct bond or a group  $-(CH_2)_x-N(R_3)-$ , in which  $R_3$  is hydrogen or a  $(C_1-C_3)$ -alkyl and  $x$  is zero or one; and

-  $R$  is

- a group  $-NR_1R_2$  in which  $R_1$  and  $R_2$  are independently a  $(C_1-C_6)$ -alkyl; an optionally-substituted non-aromatic  $(C_3-C_{15})$  carbocyclic radical; an amino  $(C_1-C_4)$  alkyl group in which the

附註: 本案已向

國(地區)申請專利、申請日期:

案號:

## 四、中文發明摘要(發明之名稱: )

代) ; 環烷基 - (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) 烷基 (其中環烷基為 C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>) ; 苯基, 此苯基可為未取代的或以鹵素、(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)-烷基或 (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)-烷氧基作單取代的或多取代的 ; 苯基 (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-烷基 ; 二苯基 - (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-烷基 ; 萘基 ; 蒽基 ; 飽和的 5-至 8-員的雜環根, 此雜環根是未取代的或經 (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-烷基、羥基或苄基取代的 ; 1-金剛烷甲基 ; 芳香族雜環, 此雜環是未經取代的或經鹵素、(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)-烷基、(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)-烷氧基或 (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-烷基作單或多取代的, 或是經未取代的或經鹵素、(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)-烷基、(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)-烷氧基作單或多取代的芳香族雜環取代的 (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-烷基, 或者 R<sub>1</sub> 是氫而 R<sub>2</sub> 之定義

## 英文發明摘要(發明之名稱: )

amino is optionally disubstituted by a (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-alkyl; a cycloalkyl-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) alkyl in which the cycloalkyl is C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>; a phenyl which is unsubstituted or monosubstituted or polysubstituted by a halogen, by a (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)-alkyl or by a (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)-alkoxy; a phenyl (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-alkyl; a diphenyl-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-alkyl; a naphthyl; an anthracenyl; a saturated 5-to 8-membered heterocyclic radical which is unsubstituted or substituted by a (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-alkyl, by a hydroxyl or by a benzyl group ; a 1-

附註: 本案已向

國(地區)申請專利、申請日期:

案號:

## 四、中文發明摘要(發明之名稱: )

如前述，或者  $R_1$  及  $R_2$  以氮原子相聯共同形成飽和的 5-至 8-員的雜環根，而該雜環在  $w_2, w_3, w_4, w_5$ ，及  $w_6$  與  $g_2, g_3, g_4, g_5$ ，及  $g_6$  都是氫時不是嗎啉；

--在 X 是  $-(CH_2)_x N(R_3)-$  時為前所界定之  $R_2$  基；或

--在 X 是直接鍵時為  $R_5$  基， $R_5$  為  $(C_1-C_3)$ -烷基；  
 $(C_3-C_{12})$ -環烷基，此環烷基為未經取代的或經  $(C_1-C_5)$ -烷基取代的；未經取代的或經鹵素或  $(C_1-C_5)$ -烷基取代的苯基 -  $(C_1-C_3)$ -烷基；環烷基 -  $(C_1-C_3)$ -烷基，其中此環烷基是  $C_3-C_{12}$ ，且是未經取代的或經  $(C_1-C_5)$ -烷基取代的；或 2-正硝甲基；  
 或其一種合適的鹽。

## 英文發明摘要(發明之名稱: )

adamantylmethyl; an aromatic heterocycle unsubstituted, mono or-polysubstituted by a halogen, a  $(C_1-C_5)$ alkyl, a  $(C_1-C_5)$ -alkoxy or a  $(C_1-C_3)$ -alkyl substituted by an aromatic heterocycle unsubstituted or mono- or - polysubstituted by a halogen, a  $(C_1-C_5)$  alkyl, a  $(C_1-C_5)$ -alkoxy, or else  $R_1$  is hydrogen and  $R_2$  is as defined above, or else  $R_1$  and  $R_2$ , together with the nitrogen atom to which they are bonded, form a saturated 5- to 8-membered heterocyclic radical, said heterocyclic radical being other than morpholine when  $w_2, w_3, w_4, w_5$  and  $w_6$  and  $g_2, g_3, g_4, g_5$  and  $g_6$  are all hydrogen;

- a group  $R_2$  as defined above when X is -

附註：本案已向

國(地區)申請專利、申請日期：

案號：

四、中文發明摘要(發明之名稱： )

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

裝

英文發明摘要(發明之名稱： )

$(CH_2)_xN(R_3)-$ ; or

- a group  $R_5$  when X is a direct bond,  $R_5$  being a  $(C_1-C_3)$ -alkyl; a  $(C_3-C_{12})$ -cycloalkyl which is unsubstituted or substituted by a  $(C_1-C_5)$ -alkyl; a phenyl- $(C_1-C_3)$ -alkyl which is unsubstituted or substituted by a halogen or by a  $(C_1-C_5)$ -alkyl; a cycloalkyl- $(C_1-C_3)$ -alkyl in which the cycloalkyl is  $C_3-C_{12}$  and is unsubstituted or substituted by a  $(C_1-C_5)$ -alkyl; or a 2-norbornylmethyl; or one of their salts, where appropriate.

訂

線

附註：本案已向

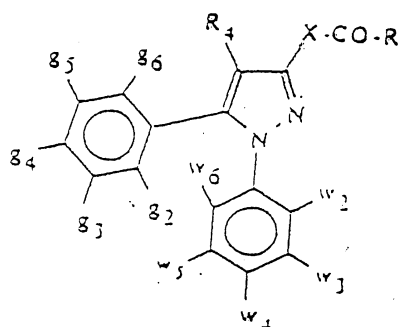
國(地區)申請專利，申請日期：

案號：

## 六、申請專利範圍

公告本

1. 一種下式 (I) 之化合物，



(I)

其中

-- $g_2$ ,  $g_3$  及  $g_5$  是氫； $g_4$  是氯或溴原子、 $(C_1-C_3)$ -烷基、三氟甲基或苯基； $g_6$  是氫或氯原子；

-- $w_2$ ,  $w_3$ ,  $w_5$  及  $w_6$  各自是氫或氯原子； $w_4$  是氫、氯原子、 $(C_1-C_3)$  烷基、 $(C_1-C_3)$  烷氧基或硝基；

-- $R_4$  是氫或  $(C_1-C_3)$  烷基；

-- $X$  是直鍵或  $-(CH_2)_x-N(R_3)-$  基，其中  $R_3$  是氫或  $(C_1-C_3)$  烷基，而  $x$  是零或一；而

(i) 當  $X$  是直鍵， $R$  是

- $-NR_1R_2$  基，其中  $R_1$  是氫、 $(C_1-C_6)$  烷基或  $(C_5-C_7)$  環烷基，和  $R_2$  是  $(C_1-C_6)$  烷基、非芳香族  $(C_3-C_{15})$  碳環根，其視需要由羥基、一、二或三  $(C_1-C_5)$  烷基、 $(C_1-C_5)$  烷氧基或鹵素取代；二  $(C_1-C_3)$  烷胺基  $(C_1-C_4)$  烷基； $(C_3-C_{10})$  環烷基  $(C_1-C_3)$  烷基；苯基，其視需要以鹵素或  $(C_1-C_5)$  烷

## 六、申請專利範圍

基取代；苯基(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)烷基；二苯基(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)烷基；吡咯啉-1-基；六氫吡啉-1-基；六氫氮雜草-1-基；嗎啉-4-基；奎寧環基；氧雜二環庚基；1-苄基六氫吡啉-4-基；(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)烷基吡咯基(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)烷基；吡啶(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)烷基；吡啶基(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)烷基；或者R<sub>1</sub>及R<sub>2</sub>以氮原子相聯共同形成吡咯啉基、六氫吡啉基或嗎啉基；

• R<sub>5</sub>基，其中R<sub>5</sub>為苯基(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)烷基，其經(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)烷基取代；或(C<sub>5</sub>-C<sub>8</sub>)環烷基(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)烷基；

(ii) 當X是-CH<sub>2</sub>-N(R<sub>3</sub>)-，R是(C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>)環烷基；吡啶，其視需要經(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)烷氧基取代；萸基；經鹵素取代之苯基；(C<sub>5</sub>-C<sub>7</sub>)環烷胺基；或苯胺基，其視需要以一或二鹵素、(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)烷基或(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)烷氧基取代；

(iii) 當X是-N(R<sub>3</sub>)-，R是吡啶基；於苯環上經鹵素取代之苄基；(C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>)環烷基；經鹵素取代之苯胺基；或(C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>)環烷胺基；

或其鹽，

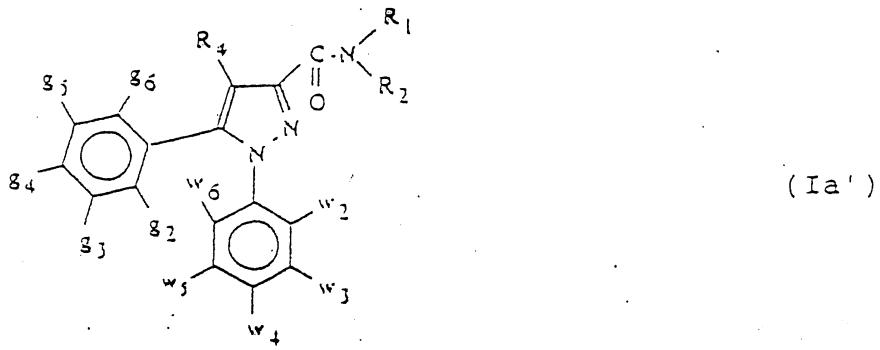
其條件為：

- 1/ 當X是直鏈和R是-NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>，其中R<sub>2</sub>是(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)烷基、(C<sub>3</sub>-C<sub>15</sub>)環烷基或未經取代苯基，
- 2/ 當X是直鏈和R是-NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>，其中R<sub>1</sub>及R<sub>2</sub>以氮原子相聯共同形成吡咯啉基、六氫吡啉基或嗎啉基，
- 3/ 當X是-N(R<sub>3</sub>)-，其中R<sub>3</sub>是氫和R是吡啶基或(C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>)環烷胺基，

六、申請專利範圍

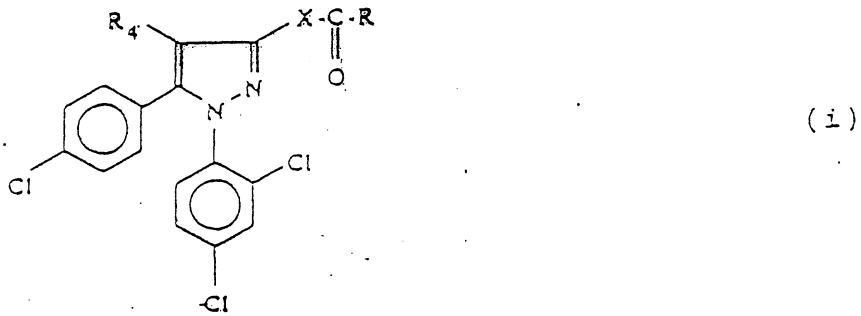
則  $g_4$  是三氟甲基或苯基。

2 根據申請專利範圍第 1 項下式 (Ia') 的化合物，



其中  $w_2, w_3, w_4, w_5, w_6, g_2, g_3, g_4, g_5, g_6$  與  $R_4$  之定義如申請專利範圍第 1 項通式 (I) 所界定， $R_1$  是氫或  $(C_1-C_6)$ -烷基，而  $R_2$  是非芳香族  $(C_3-C_{15})$  碳環根；1-吡咯啉基，1-六氫吡啶基，1-六氫氮雜草基或 4-嗎啉基，及其一種鹽。

3 根據申請專利範圍第 1 項下式 (i) 的化合物，



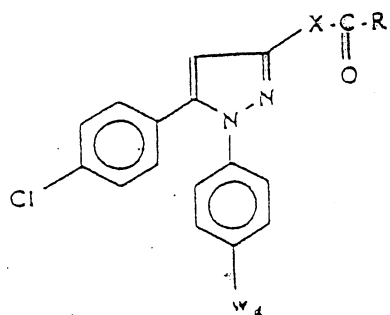
## 六、申請專利範圍

其中  $R_4$ 、 $X$  及  $R$  之定義如申請專利範圍第 1 項通式 (I) 中所界定，

或其一種鹽。

4. 根據申請專利範圍第 3 項通式 (i) 的化合物，其中  $R_4$  是氫或甲基，或其一種鹽。
5. 根據申請專利範圍第 4 項通式 (i) 的化合物，其中  $X$  是直接鍵，或其一種鹽。
6. 根據申請專利範圍第 5 項通式 (i) 的化合物，其中  $R$  是  $-NR_1R_2$  基，其中  $R_1$  是氫或甲基， $R_2$  是 1-吡咯啶基；1-六氫吡啶基；1-六氫氮雜草基；或 4-嗎啉基，或其一種鹽。
7. 根據申請專利範圍第 3 項通式 (i) 的化合物，其中  $R_4$  是氫或甲基， $X$  是  $-(CH_2)_x-N(R_3)-$  而  $x$  為零或一， $R_3$  為氫或甲基，及
  - (i) 當  $X$  是  $-CH_2-N(R_3)-$ ， $R$  是  $(C_5-C_7)$  環烷胺基或苯胺基，其視需要以一或二鹵素、 $(C_1-C_3)$  烷基或  $(C_1-C_3)$  烷氧基取代；
  - (ii) 當  $X$  是  $-N(R_3)-$ ， $R$  是經鹵素取代之苯胺基，或其一種鹽。
8. 根據申請專利範圍第 1 項下式 (ii) 的化合物，

## 六、申請專利範圍



(ii)

其中 R<sub>4</sub> 是氫，w<sub>4</sub> 是甲基或甲氧基，X 是直鍵或

CH<sub>2</sub>-N(R<sub>3</sub>)-，而 R<sub>3</sub> 如申請專利範圍第 1 項所定義，及

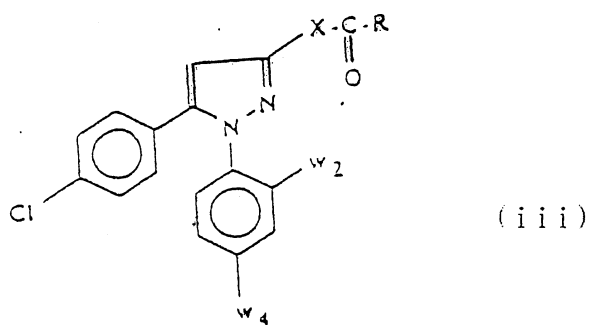
(i) 當 X 是直鍵，R 是 -NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>，其中 R<sub>1</sub> 是氫或 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基和 R<sub>2</sub> 是以 (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>) 烷基取代之非芳香族 (C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>) 碳環根；吡啶 (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) 烷基；

(ii) 當 X 是 -CH<sub>2</sub>-N(R<sub>3</sub>)-，R 是 (C<sub>5</sub>-C<sub>7</sub>) 環烷基；吡啶基；或經鹵素取代之苯胺基，

或其一種鹽。

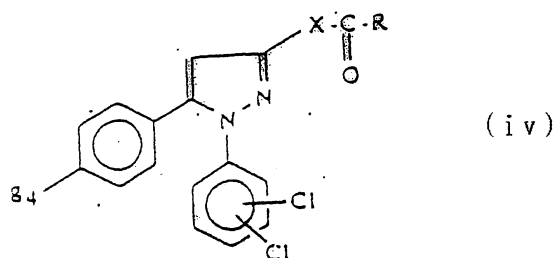
9. 根據申請專利範圍第 8 項通式 (ii) 的化合物，其中 X 是直接鍵，而 R 是 -NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub> 基（其中 R<sub>1</sub> 是氫或甲基），或其一種鹽。
10. 根據申請專利範圍第 8 項的化合物，其中 X 是 -CH<sub>2</sub>-N(R<sub>3</sub>)- 基（其中 R<sub>3</sub> 是氫或甲基），或其一種鹽。
11. 根據申請專利範圍第 1 項通式 (I) 的化合物，其中 w<sub>2</sub>，w<sub>3</sub>，w<sub>4</sub>，w<sub>5</sub>，w<sub>6</sub>，g<sub>2</sub>，g<sub>3</sub>，g<sub>4</sub>，g<sub>5</sub> 及 g<sub>6</sub> 之定義如申請專利範圍第 1 項所界定，R<sub>4</sub> 是氫，X 是直鍵，而 R 是 -NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub> 基，其中 R<sub>1</sub> 是氫或 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基，而 R<sub>2</sub> 是 2 - 或 3 - 吡啶 (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) 烷基，或其一種鹽。
12. 根據申請專利範圍第 1 項通式 (iii) 之化合物，

六、申請專利範圍



其中 X 為直鍵，R 是  $-NR_1R_2$  基，其中  $R_1$  是氫或  $(C_1-C_6)$  烷基，而  $R_2$  是 2 - 或 3 - 吡啶 -  $(C_1-C_3)$  烷基，且  $w_2$  是氫  $w_4$  是甲基或甲氧基或者  $w_2$  及  $w_4$  是氮原子，或其一種鹽。

13. 根據申請專利範圍第 1 項通式 (iv) 之化合物，



其中 X 是直鍵和 R 是  $-NR_1R_2$ ，其中  $R_1$  是氫或  $(C_1-C_6)$  烷基和

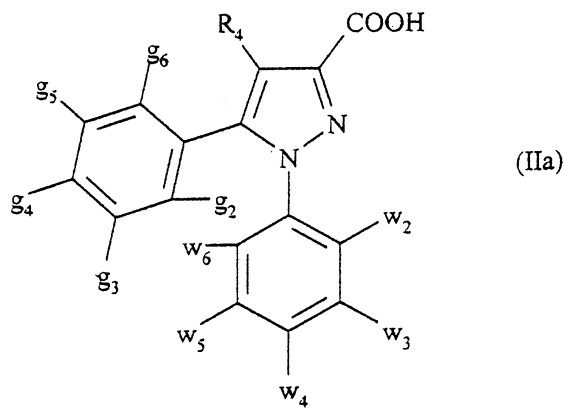
\* $R_2$  是非芳香族  $(C_5-C_{10})$  碳環根和  $g_4$  是三氟甲基，或  
\* $R_2$  是以一或二  $(C_1-C_5)$  烷基或  $(C_1-C_5)$  烷氧基取代之非芳香族  $(C_5-C_{10})$  碳環根，或苯基  $(C_1-C_3)$  烷基，和  $g_4$  是溴原子、甲基或三氟甲基，

## 六、申請專利範圍

或其一種鹽。

14. 一種製備根據申請專利範圍第1項通式(I)化合物的方法，其中X是直鍵，其包括

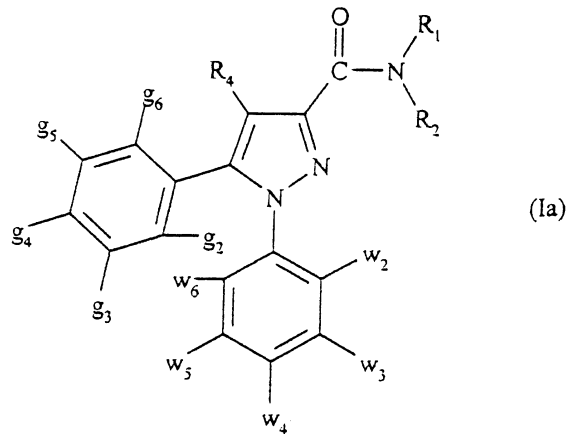
1/將通式(IIa)之吡唑-3-羧酸衍生物



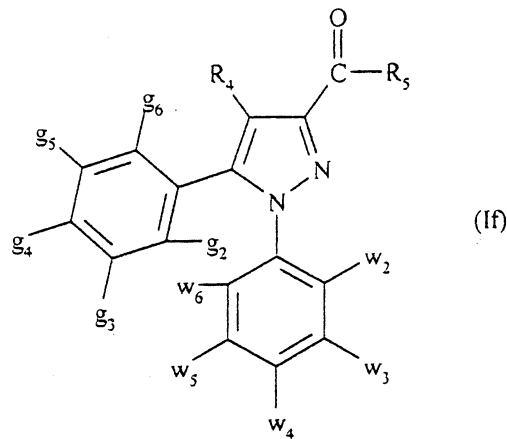
其中  $W_2$ ,  $W_3$ ,  $W_4$ ,  $W_5$ ,  $W_6$ ,  $G_2$ ,  $G_3$ ,  $G_4$ ,  $G_5$ ,  $G_6$  及  $R_4$  之定義如申請專利範圍第1項為通式(I)所界定，或其一種活化形式，即其一種酯或醯氨，作如下的反應：

--或與通式  $HNR_1R_2$  之胺反應，其中  $R_1$  及  $R_2$  之定義如申請專利範圍第1項中(i)部份所界定，以製得通式(Ia)的醯胺

## 六、申請專利範圍



--或與  $MnLi_2Cl_4$  與  $R_5MnBr$  反應而得之產物反應 (其中  $R_5$  之定義如申請專利範圍第1項中 (i) 部份所界定) , 製得通式 (If) 之酮衍生物



及

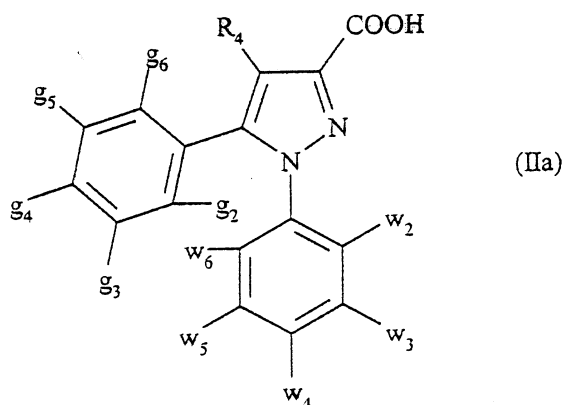
2/ 將所得化合物在合適時轉化成其一種鹽。

15. 一種對類大麻甘受體具親合性之醫藥組合物，其包含根據申請專利範圍第1至13項中任一項的化合物作為有效成分。
16. 根據申請專利範圍第15項之醫藥組合物，其為劑量單位

## 六、申請專利範圍

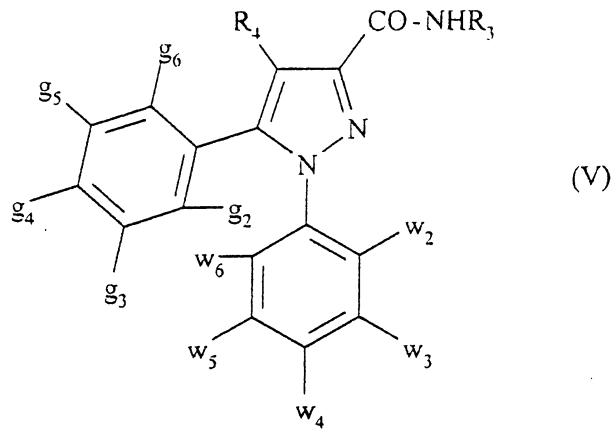
形式，且其中的有效成分與至少一種醫藥上的賦形劑混合。

17. 根據申請專利範圍第16項之醫藥組合物，其包含0.5至1000毫克的有效成分。
18. 一種製備根據申請專利範圍第1項通式(I)化合物的方法，其中X是 $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{R}_3)-$ ，其包括
- 1/將通式(IIa)之吡唑-3-羧酸衍生物

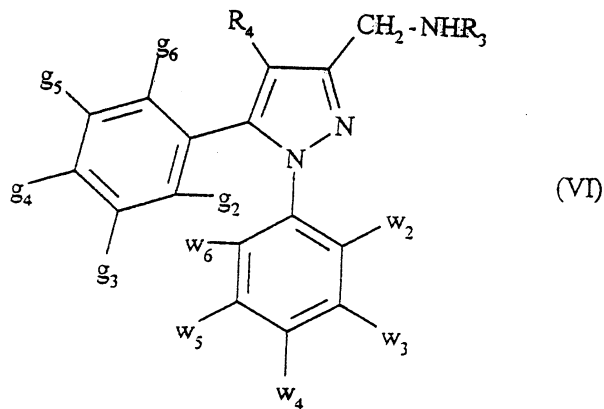


其中  $w_2, w_3, w_4, w_5, w_6, g_2, g_3, g_4, g_5, g_6$  及  $R_4$  之定義如申請專利範圍第1項為通式(I)所界定，或其一種活化形式，即其一種酯或醯氨，與初級胺  $\text{R}_3\text{NH}_2$  反應，其中  $\text{R}_3$  之定義如申請專利範圍第1項為通式(I)所界定，製得通式(V)之中間體醯胺(V)

## 六、申請專利範圍

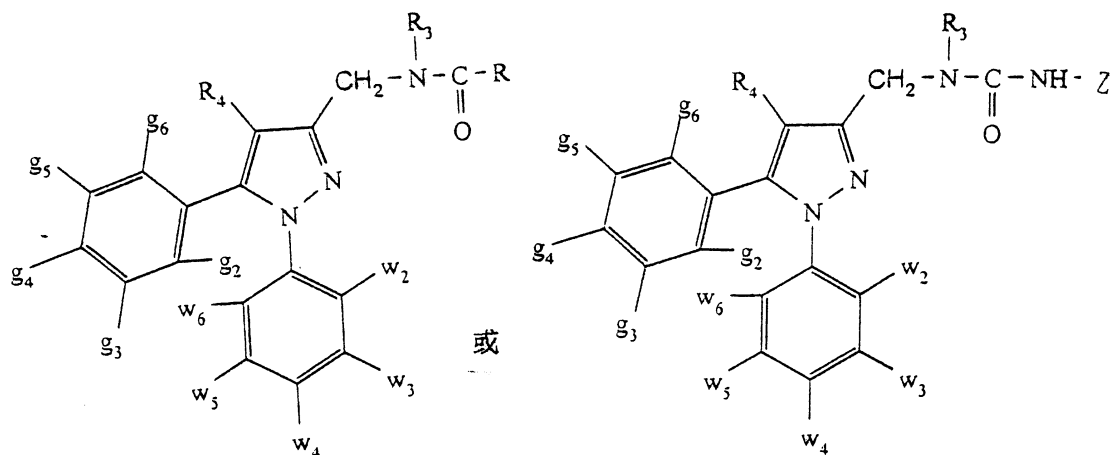


再以氫化金屬還原製得通式 (VI) 之中間體胺



再與通式  $\text{RCOCl}$  之醯氯或通式  $\text{Z-N=C=O}$  之異氰酸鹽 (其中  $\text{Z}$  是  $(\text{C}_5-\text{C}_7)$  環烷基；或苯基，其視需要以一或二鹵素、 $(\text{C}_1-\text{C}_3)$  烷基或  $(\text{C}_1-\text{C}_3)$  烷氧基取代) 反應轉化成通式 (Ib) 或 (Ic) 之醯胺或脲

六、申請專利範圍



(Ib, 其中 R 是 (C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>)  
環烷基; 吡啶, 其視需要  
經 (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) 烷氧基取代;  
蒽基; 或經鹵素取代之  
苯基)

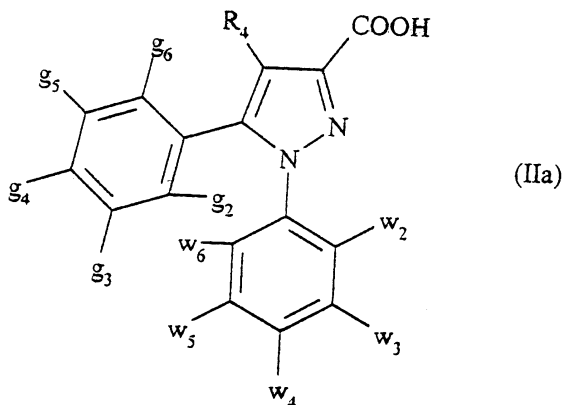
(Ic, 其中 NHZ 等於 R, R 是  
(C<sub>5</sub>-C<sub>7</sub>) 環烷胺基; 或  
苯胺基, 其視需要以一或  
二鹵素、(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) 烷基  
或 (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) 烷氧基取代)

及

2/將所得化合物在合適時轉化成其一種鹽。

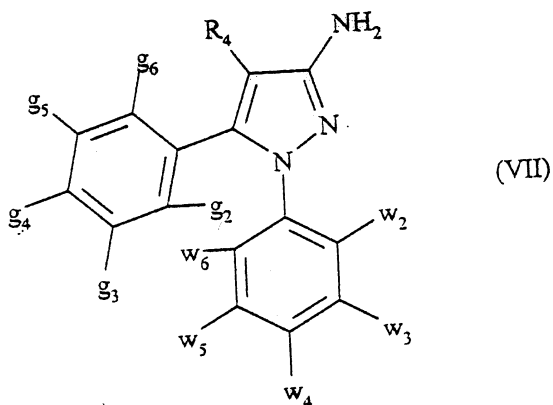
19. 一種製備根據申請專利範圍第 1 項通式 (I) 化合物的方法, 其中 X 是 -N(R<sub>3</sub>)-, 其包括

1/將通式 (IIa) 之吡啶 - 3 - 羧酸衍生物

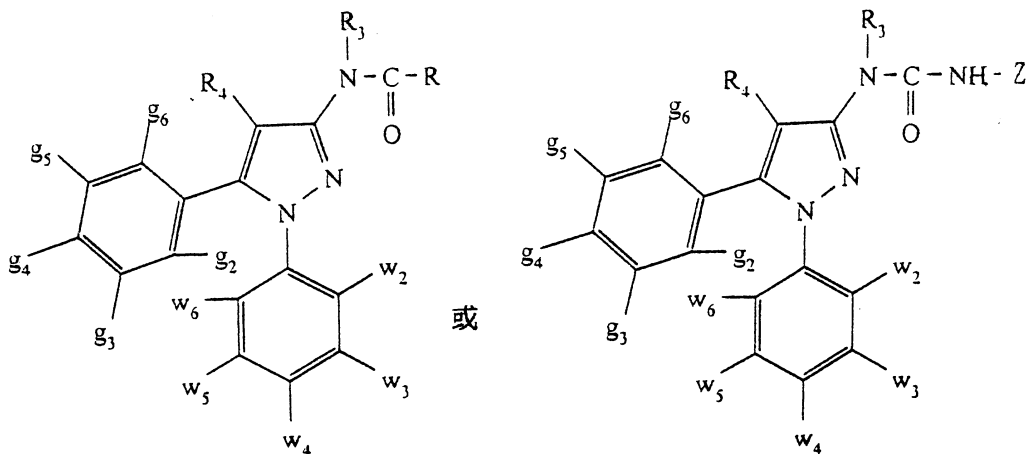


六、申請專利範圍

其中  $w_2, w_3, w_4, w_5, w_6, g_2, g_3, g_4, g_5, g_6$  及  $R_4$  之定義如申請專利範圍第 1 項為通式 (I) 所界定，或其一種活化形式，即其一種酯或醯氯，在鹼性介質中與二苯基磷醯基疊氮反應，再於醇介質中以酸處理，得通式 (VII) 之中間體胺



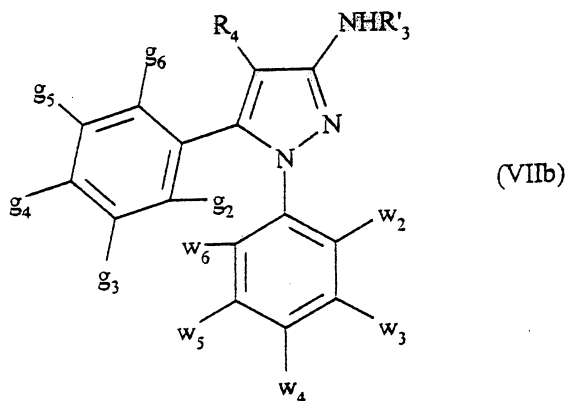
再與通式  $RCOCl$  之醯氯或通式  $Z-N=C=O$  之異氰酸鹽 (其中  $Z$  是經鹵素取代之苯基，或  $(C_5-C_{10})$  環烷基) 反應分別製得通式 (Id) 或 (Ie) 之醯胺與脲



六、申請專利範圍

(Id, 其中 R 是 吡啶基 ; 於 苯 (Ie, 其中 NHZ 等於 R, R 是  
環上經鹵素取代之苄基 ; 或 經鹵素取代之苯胺基 ; 或  
(C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>)環烷基) (C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>)環烷胺基)

其中 R<sub>3</sub> 是 氫 , 而 同樣 化合物 然 其 R<sub>3</sub> 不是 氫 時 , 可用 上述 之 初  
級 胺 (VII) 轉 化 成 通 式 (VIIb) 之 二 級 胺



其中 R'<sub>3</sub> 是 (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>) 烷基 , 然後 再 與 通 式 RCOCl 之 酰 氯 或 通  
式 Z-N=C=O 之 異 氰 酸 鹽 (其中 Z 是 經 鹵 素 取 代 之 苄 基 , 或  
(C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>)環 烷 基 ) 反 應 製 得 上 面 所 界 定 的 通 式 (Id) 或 (Ie) 之  
酰 胺 及 脲 , 然 其 中 R<sub>3</sub> 不 是 氫 ,  
及

2/ 將 所 得 化 合 物 在 合 適 時 轉 化 成 其 一 種 鹽 。

裝  
訂  
線