

402600



申請日期	83 年 4 月 20 日
案 號	83103505
類 別	COD 401/02, 413/06, 209/42, B1K 31/395

A4
C4

公告本

(以上各欄由本局填註)

發明專利說明書 (修正頁)

402600

一、發明 名稱	中 文	吡啶鹽基胍衍生物
	英 文	Indoloylguanidine derivatives
二、發明 創作人	姓 名	(1) 小島淳之 (2) 北野正史 (3) 宮岸明
	國 籍	(1) 日本 (2) 日本 (3) 日本 (1) 日本國宝塚市中山五月台一六一一二
	住、居所	(2) 日本國兵庫縣西宮市兩度町四一二三〇四 (3) 日本國兵庫縣神戸市灘區桜ヶ丘町一五一六五 一一〇三三
三、申請人	姓 名 (名稱)	(1) 住友製藥股份有限公司 住友製藥株式会社
	國 籍	(1) 日本 (1) 日本國大阪市中央區道修町二丁目二番八號
	住、居所 (事務所)	
	代 表 人 姓 名	(1) 橫塚實亮

裝

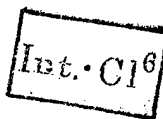
訂

線

402600



申請日期	83 年 4 月 20 日
案 號	83103505
類 別	COD 401/02, 413/06, 209/42, B1K 31/395

A4
C4

公告本

(以上各欄由本局填註)

發明專利說明書 (修正頁)

402600

一、發明 名稱	中 文	吡啶鹽基胍衍生物
	英 文	Indoloylguanidine derivatives
二、發明 創作人	姓 名	(1) 小島淳之 (2) 北野正史 (3) 宮岸明
	國 籍	(1) 日本 (2) 日本 (3) 日本 (1) 日本國宝塚市中山五月台一六一一二
	住、居所	(2) 日本國兵庫縣西宮市兩度町四一二三〇四 (3) 日本國兵庫縣神戸市灘區桜ヶ丘町一五一六五 一一〇三三
三、申請人	姓 名 (名稱)	(1) 住友製藥股份有限公司 住友製藥株式会社
	國 籍	(1) 日本 (1) 日本國大阪市中央區道修町二丁目二番八號
	住、居所 (事務所)	
	代 表 人 姓 名	(1) 橫塚實亮

裝

訂

線

402600

申請日期	83 年 4 月 20 日
案 號	83103505
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 新型名稱	中 文	
	英 文	
二、發明 創作人	姓 名	(4) 野口毅 (5) 八木秀樹 (6) 中野和弘
	國 籍	(4) 日本 (5) 日本 (6) 日本 (4) 日本國大阪府豊中市曾根東町二一〇-三一五
	住、居所	(5) 日本國大阪府大阪市西淀川區出來島一一二-八 ステュディオ・イン出來島駅三一八 (6) 日本國大阪府大阪市西淀川區出來島一一二-八 ステュディオ・イン出來島駅三四五
三、申請人	姓 名 (名稱)	
	國 籍	
	住、居所 (事務所)	
	代 表 人 姓 名	

裝

訂

線

申請日期	83 年 4 月 20 日
案 號	83103505
類 別	

A4
C4

(以上各欄由本局填註)

發 明 專 利 說 明 書		
一、發明 名稱	中 文	
	英 文	
二、發明 創作人	姓 名	(7) 大橋尚仁
	國 籍	(7) 日本 (7) 日本國大阪府高槻市高見台六一五
	住、居所	
三、申請人	姓 名 (名稱)	
	國 籍	
	住、居所 (事務所)	
	代 表 人 姓 名	

裝

訂

線

402600

(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
日本 1993 年 4 月 28 日 05-125085 ☒無主張優先權

有關微生物已寄存於： ，寄存日期： ，寄存號碼：

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

裝

訂

線

85.8.31 修正
年 月 日
補充

五、發明說明 ()

實施例 1 5 27 - [(3 - 胺丙基) 胺基] - 1 - 甲基 - 2 - 吡啶基胍
二鹽酸鹽之製備a) 7 - [(3 - 胺丙基) 胺基] - 1 - 甲基 - 2 - 吡啶
甲酸乙酯之製備

令 4 . 0 0 g (1 8 . 3 m m o l) 7 - 胺基 - 1 -
 甲基 - 2 - 吡啶甲酸乙酯 , 7 . 6 0 g (3 7 . 6
 m m o l) 3 - (苄氧羰胺基) 丙醛 , 2 . 4 3 g (3 8 . 6 m m o l) 氰硼氫化鈉 , 2 . 1 m L 乙酸 , 5 .
 0 g 分子篩 3 A 與 2 0 0 m L 甲醇之混合物在室溫下攪拌
 4 . 5 小時。將 2 8 % 氨水加至反應溶液中使其呈鹼性 ,
 此反應混合物以乙酸乙酯萃取三次。合併萃取液 , 以飽和
 氯化鈉水溶液清洗 , 經無水硫酸鈉乾燥 , 減壓下蒸去溶劑
 。令所得殘留物懸浮於 1 0 0 m L 乙醇中。將 6 . 4 0 g
 (1 0 1 m m o l) 甲酸鉍與 0 . 9 1 g 1 0 % P d /
 C 加至懸浮液中 , 再將此混合物加熱回流 8 小時。濾出不
 溶物 , 濾液於減壓下濃縮。所得殘留物以矽膠管柱層析單
 離純化 , 得出 1 . 0 4 g (2 4 . 6 %) 7 - [(3 - 胺
 丙基) 胺基] - 1 - 甲基 - 2 - 吡啶甲酸乙酯。

b) 7 - [(3 - 第三丁氧羰胺丙基) 胺基] - 1 - 甲基
- 2 - 吡啶甲酸乙酯之製備

令 0 . 2 0 g (0 . 7 1 m m o l) 7 - [(3 - 胺

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

錄

五、發明說明(1)

發明背景

發明範疇

本發明有關一種新穎之吲哚醯基胍衍生物。本發明亦有關一種鈉／質子 (Na^+/H^+) 交換抑制劑，其含有充作活性組份之吲哚醯基胍衍生物，且可用以治療或預防因鈉／質子 (Na^+/H^+) 交換活性增加所致之疾病。

相關技藝陳述

特定多環芳醯基胍衍生物亦已知之具有縮聚環者，例如：茚，9，10-二氫茚、苯並呋喃、2，3-二氫苯並呋喃、苯並噻吩、苯並噻唑、伸甲基二氧苯、吡啶並噻吩、嘧啶並噻吩、喹啉、1，6-茚啉、1，8-茚啉、3，4-二氫苯並吡喃、3，4-二氫喹啉-4-酮、1，2，3，4-四氫喹啉-2-酮、喹噁啉、5，6，7，8-四氫喹噁啉、苯並氮雜草、苯並三氮雜草、苯並咪唑並噻吩、苯並吡喃並吡喃或並並呋喃環。其中一種具有吲哚環之芳醯基胍衍生物係已知之1-胍基-羧基色胺酸，但該化合物僅登錄於化學摘要之註冊號碼18322-34-4，而未述及其來源。

至於其中部分單環芳醯基胍衍生物。已知吡嗪醯基胍衍生物之代表阿米若 (Amiloride) 具有鈉／質子 (Na^+/H^+) 交換抑制活性及抗-節律不整活性，比較 J. Membrane Biol., Vol. 105, 1 (1988) ; 及 Circulation, Vol. 79, 1257 (1989)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

402600

89. 3. 6 修正
年 月 日 補充

附件二(A)： 第 83103505 號專利申請案中文實施例取代基說明表

民國 89 年 3 月 呈

實施例編號	R ₁	R ₂	m.p.(°C)
1	H	CH ₃	>250
2	H	CH ₃	>260
3	H	CH ₃	252-253
4	H	CH ₃	186-187
5	Cl	CH ₃	288-290
6	Cl	CH ₃	281-282
7	Cl	CH ₃	290-294
8	Cl	CH ₃	243-244
9	CH ₃	CH ₃	279-280
10	CH ₃	CH ₃	281-282
11	CH ₃	CH ₃	267-269
12	CH ₃	CH ₃	271-273
13	OCH ₃	CH ₃	235-236
14	H	CH ₃	297-298
15	H	苄基	228-229
16	H	苄基	252-253
17	H	異丙基	221-223
18	H	H	192-194
19	H	H	287
20	H	H	219-222
21	H	異丙基	219
22	OCH ₃	CH ₃	281-282
23	OCH ₃	CH ₃	272
24	NO ₂	CH ₃	292-293
25	NO ₂	CH ₃	279-283
26	NO ₂	CH ₃	268-270
27	NO ₂	CH ₃	294-295
28	H	CH ₃	203-204
29	CF ₃	CH ₃	283-285
30	F	CH ₃	278-281
31	OCH ₂ CH ₃	CH ₃	234-236
32	苄氧基	CH ₃	249-251
33	CF ₃	CH ₃	255-257
34	苄氧基	CH ₃	221-222
35	H	萘基甲基	254-255
36	H	苯基乙基	262-264
37	H	溴苄基	260-263
38	H	硝基苄基	245-247

402600

五、發明說明(2)

)。最近之記錄亦示苯醯胍衍生物具有鈉／質子 (Na^+ / H^+) 交換抑制及抗－節律不整活性，比較 J. Mol. Cell Cardiol., Vol. 24, Supple. 1, S. 92 (1992)；同書，Vol. 24, Suppl. 1, S. 117 (1992)；及日本專利 KOKAI No. 3-106858 及 5-339228。

發明概論

本發明標的是提出一種新穎之吡啶醯基胍衍生物，其抑制鈉／質子 (Na^+ / H^+) 交換活性，因此，可用於治療及預防因鈉／質子 (Na^+ / H^+) 交換活性增加所致之疾病，例如，高血壓、節律不整、心绞痛、心肥大、局部缺血再灌流時所伴生之器官障礙（諸如心臟局部缺血再灌流損傷）、因外科手術所致之障礙（諸如器官移植或經皮照徹之冠狀血管造形術（PTCA））、腦局部缺血障礙（諸如腦部梗塞所致之障礙、腦中風後引發之障礙（後遺症或腦水腫）；或細胞過度增生所致之疾病，諸如纖維母細胞增生、平滑肌細胞增加或 mesangium 細胞增生，此類疾病有（例如）動脈硬化、肺部纖維變性、肝纖維變性、腎纖維變性、小球性腎硬化、器官肥大、攝護腺肥大、糖尿病併發症或 PTCA 後之返回性狹窄。

本發明另一目的係提出一種含有充作活性組份之吡啶醯基胍衍生物之組成物，其抑制鈉／質子 (Na^+ / H^+) 交換活性且可用於預防及治療因鈉／質子 (Na^+ / H^+)

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

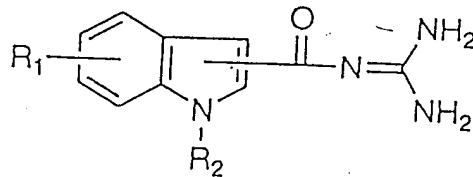
訂

線

五、發明說明(3)

) 交換活性異常所致之疾病。

本發明有關一種下式(1)之吡啶鹽基胍衍生物：



(1)

式中：

R_1 係一或多個、相同或相異之取代基，其包括氫原子、烷基、經取代之烷基、烯基、炔基、環烷基、鹵素原子、硝基、鹽基、羧基、烷氧羰基、芳基、及下式基團：
 $-OR_3$ 、 $-NR_6R_7$ 、 $-SO_2NR_6R_7$ 或 $-S(O)_nR_{40}$ ；

R_2 係氫原子、烷基、經取代之烷基、環烷基、羥基、烷氧基或下式基團： $-CH_2R_{20}$ ；

R_3 係氫原子、烷基、經取代烷基、環烷基或下式基團： $-CH_2R_{30}$ ，其中 R_{30} 係烯基或炔基；

R_6 及 R_7 各係氫原子、烷基、經取代烷基、環烷基、鹽基或下式基團： $-CH_2R_{60}$ ，其中 R_{60} 係烯基或炔基；或 R_6 及 R_7 一起形成在環中可含有其他雜原子之飽和 5 - 至 7 - 節環胺基；

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

象

五、發明說明 (4)

R_{40} 係烷基或經取代烷基；

n 係 0、1 或 2；且

R_{20} 係烯基或炔基；

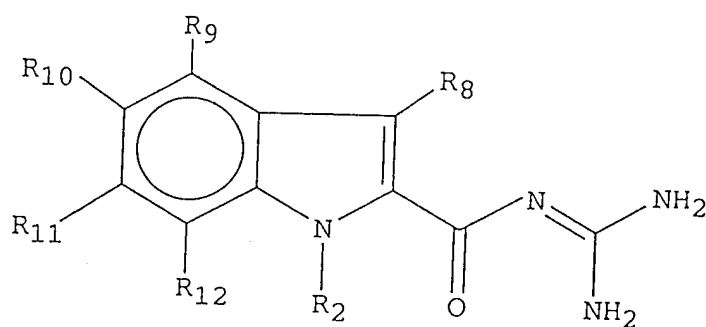
先決條件係 R_1 與胍羰基可在吡啶環中之任一個 5 - 及 6 - 節環經取代；

及

其藥學上可接受之酸加成鹽。

較佳實例詳述

在式 (1) 吡啶鹽基胍衍生物中，特佳者係式 (2) 化合物：



(2)

式中：

R_8 、 R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 及 R_{12} 各係氫原子、烷基、經取代之烷基、烯基、炔基、環烷基、鹵素原子、硝基、醯基、羧基、烷氧羰基、芳基、及下式基團：

$-OR_3$ 、 $-NR_6R_7$ 、 $-SO_2NR_6R_7$ 或 $-S(O$

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

402600

五、發明說明(5)

) $n R_{40}$;

~~402600~~ R_2 係氫原子、烷基、經取代之烷基、環烷基、羥基、烷氧基或下式基團： $-CH_2R_{20}$;

R_3 係氫原子、烷基、經取代烷基、環烷基或下式基團： $-CH_2R_{30}$, 其中 R_{30} 係烯基或炔基 ;

R_6 及 R_7 各係氫原子、烷基、經取代烷基、環烷基、鹽基或下式基團： $-CH_2R_{60}$, 其中 R_{60} 係烯基或炔基 ; 或 R_6 及 R_7 一起形成在環中可含有其他雜原子之飽和 5 - 至 7 - 節環胺基 ;

R_{40} 係烷基或經取代烷基 ;

n 係 0 、 1 或 2 ; 且

R_{20} 係烯基或炔基 ;

及

其藥學上可接受之酸加成鹽。

本發明吡啶鹽基胍衍生物中之各基團詳述如下。

烷基意指具有 8 或更少個碳原子之直鏈或支鏈烷基，例如，甲基、乙基、丙基、2 - 丙基、丁基、2 - 丁基、2 - 甲基丙基、1, 1 - 二甲基乙基、戊基、己基、庚基及辛基。

烯基意指具有最多 6 個碳原子之烯基，例如乙烯基、烯丙基、異丙烯基、1 - 丙烯基、丁烯基、戊烯基及己烯基。

炔基意指具有 2 至 6 個碳原子之炔基，例如乙炔基、炔丙基、丁炔基及戊炔基。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明(6)

環烷基係具有3至7個碳原子之環烷基，例如環丙基、環丁基、環戊基、環己基及環庚基。

鹵素原子之一般實例包括氟、氯及溴。

醯基意指具有最多8個碳原子之直鏈或支鏈烷醯基，例如乙醯基、丙醯基及2-甲基丙醯基；具有最多10個碳原子之芳醯基，例如苯乙醯及苯丙醯基；及具有11或更少個碳原子之芳醯基，例如苯醯基、1-萘醯基及2-萘醯基。

烷氧羰基意指具有最多6個碳原子之直鏈或支鏈烷氧羰基，例如甲氧羰基、乙氧羰基、丙氧羰基及2-丙氧羰基。

芳基意指可具取代基之芳基或雜芳基。芳基實例係具有最多10個碳原子者，例如苯基、甲苯基或萘基，而雜芳基實例係含有1至4個氮原子之5-或6-節芳族基或含有1至2個氮原子及一個氧原子或一個硫原子之5-或6-節芳族環，例如2-、3-或4-吡啶基、2-或3-呋喃基、2-或3-噻吩基、1-、3-或4-噁唑基、及3-、4-或5-異噁唑基。

經取代芳基或雜芳基中之取代基實例有羥基、烷氧基、鹵素原子、硝基及下式基團： $-N R_6 R_7$ 。

烷氧基意指具有最多6個碳原子之直鏈或支鏈烷氧基，例如甲氧基、乙氧基、異丙氧基及第三丁氧基。

由 R_6 及 R_7 組合形成且可含有其他雜原子之飽和5-至7-節環胺基係(例如)含有1至3個氮原子之5-

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

402606

五、發明說明(7)

至 7 - 節環基及含有一個氮原子與一個氧原子之 5 - 至 7 - 節環基。此種環胺基之特例有 1 - 吡咯烷基、哌啶基、1 - 哌嗪基、嗎啉基及 4 - 甲基嗎啉基。

經取代烷基中之取代基實例有環烷基、鹵素原子、羥基、烷氧基、氰基、羧基、烷氧羰基、醯基、芳族基或下式基團： $-CONR_4R_5$ 或 $-NR_6R_7$ ，其中 R_4 及 R_5 各為氫原子或烷基，或 R_4 與 R_5 組合形成環中可含其他雜原子之飽和 5 - 至 7 - 節環胺基。尤其當 R_1 ， R_2 及 R_3 係經取代烷基時，取代基實例有環烷基、鹵素原子、羥基、烷氧基、羧基、烷氧羰基、醯基、芳族基或下式基團： $-CONR_4R_5$ 或 $-NR_6R_7$ 。當 R_6 及 R_7 係經取代之烷基時，取代基實例有環烷基、羥基、烷氧基、羧基、烷氧羰基、醯基、芳基或下式所示基團： $-CONR_4R_5$ 或 $-NR_4R_5$ 。而經取代烷基中烷基之實例係同於上述烷基者。

此類經取代烷基實例有經具 3 至 6 個碳原子之環烷基所取代之具有 1 至 5 個碳原子的烷基，具 1 至 5 個碳原子之多鹵代烷基、具 1 至 6 個碳原子之羥烷基、具 2 至 6 個碳原子之烷氧烷基、具 2 至 6 個碳原子之氰烷基、具 2 至 6 個碳原子之羧烷基、具 3 至 8 個碳原子之烷氧羰烷基、具 3 至 8 個碳原子之烷醯烷基、具最多 16 個碳原子之芳醯烷基、可經取代之苯基 - 或萘基 - C_1 至 C_5 烷基、氮原子可經一或二個 C_1 至 C_3 烷基所取代之胺甲醯 - C_1 至 C_3 烷基、氮原子可經由一或二個 C_1 至 C_3 烷基或

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

像

402600

五、發明說明(8)

C₇ 至 C₁₁ 芳烷基取代之胺基 - C₁ 至 C₅ 烷基、及飽和 5 - 至 7 - 節環胺基 - C₁ 至 C₃ 烷基。

經取代烷基之代表性實例有：

R₁：具有 1 至 3 個碳原子之多鹵代烷基，諸如三氮甲基、三氟乙基或三氯甲基；具有 1 至 6 個碳原子之羥烷基，諸如羥甲基、羥乙基或 1 - 羥乙基；及具有 1 至 5 個碳原子之胺烷基，諸如胺甲基、胺乙基或 1 - 胺乙基；

R₂：具有 1 至 6 個碳原子之羥烷基，諸如羥乙基、羥丙基、羥丁基、2 - 羥丙基或 3, 4 - 二羥丁基；具有 1 至 6 個碳原子之烷氧烷基，諸如甲氧乙基、乙氧乙基或甲氧丙基；具有 2 至 6 個碳原子之羧烷基，諸如羧乙基或羧丙基；具 3 至 7 個碳原子之烷氧羧烷基，諸如甲氧羧甲基、乙氧羧甲基或甲氧羧乙基；苯基 - 或萘基 - C₁ 至 C₅ 烷基（其中苯基或萘基可經取代基（例如 C₁ 至 C₃ 烷基、鹵素原子、硝基、胺基、羥基或 C₁ 至 C₃ 烷氧基）所取代），諸如苄基、苄乙基、苄丙基、苄丁基或 1 - 或 2 - 萘甲基；胺甲醯 - C₁ 至 C₃ 烷基，其中氮原子可經一或二個 C₁ 至 C₃ 烷基所取代，諸如胺甲醯甲基、胺甲醯乙基或二甲基胺甲醯甲基；或為胺基 - C₁ 至 C₅ 烷基，其中氮原子可經一或二個 C₁ 至 C₃ 烷基所取代，諸如胺乙基、胺丙基、二甲基胺乙基或二乙基胺乙基；

R₃ 及 R₄₀：具 1 至 6 個碳原子之羥烷基，諸如羥乙基、羥丙基、2 - 羥丙基、羥丁基或 2, 3 - 二羥丁基；具 2 至 6 個碳原子之羧烷基，諸如羧甲基或羧乙基；苯

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

訂

線

402600

五、發明說明(9)

基 - C₁ 至 C₅ 烷基, 諸如苄基、苯乙基或苯丙基; 胺甲
 醯 - C₁ 至 C₃ 烷基, 諸如胺甲醯甲基或胺甲醯乙基; 含
 有一或二個氮原子之胺基 - C₁ 至 C₅ 烷基, 其中氮原子
 可經由一或二個 C₁ 至 C₃ 烷基或 C₇ 至 C₁₁ 芳烷基所
 取代, 諸如胺乙基、胺丙基、二甲基胺乙基、二甲基胺丙
 基或苄甲基 - 胺乙基; 或飽和 5 - 至 7 - 節環狀胺基 -
 C₁ 至 C₃ 烷基, 諸如 1 - 吡咯烷乙基或哌啶烷乙基; 且

R₆ 及 R₇: 苯基 - C₁ 至 C₅ 烷基, 諸如苯乙基。

R₄ 與 R₅ 組合形成之飽和 5 - 至 7 - 節環胺基 (環
 中可含其他雜原子) 實例包括上述由 R₆ 與 R₇ 形成之環
 胺基。

式 - S (O)_n R₄₀ 所示之基團實例有碳原子數最多
 8 個之烷磺醯基, 諸如甲磺醯基、乙磺醯基、丙磺醯基、
 異丙磺醯基; 及對應之烷亞磺醯基及烷硫基。

在式 (1) 吡啶醯基胍衍生物中, 較佳者係下列者。

1. 式 (1) 之吡啶醯基胍衍生物, 式中:

R₁ 係氫原子、烷基、經取代之烷基、烯基、環烷基
 、鹵素原子、硝基、烷醯基、羧基、芳基、烷磺醯基、或
 式 - O R₃ 或 - N R₆ R₇ 所示之基團;

R₃ 係氫原子、烷基或經取代之烷基;

R₆ 及 R₇ 各為氫原子、烷基、經取代之烷基、烷醯
 基、芳醯基或芳烷基;

或 R₆ 與 R₇ 組合形成環中可含其他雜原子之飽和 5 - 至
 7 - 節環胺基。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (10)

2 . 上述第 1 項所列之吡啶醯基胍衍生物，式中：

R_1 係氫原子、烷基、經取代烷基（取代基係羥基或 $-NR_6R_7$ 基團），多鹵代烷基、烯基、環烷基、鹵素原子、硝基、烷醯基、羧基、苯基、烷磺醯基或式 $-OR_{31}$ 之基團（其中 R_{31} 係氫原子或烷基、或經羥基、羧基、苯基、胺甲醯基、單一或二—烷基胺甲醯基或式 $-NR_6R_7$ 所示之基團所取代之烷基）。

3 . 上述第 1 項所述之吡啶醯基胍衍生物，式中：

R_1 係烷基、多鹵代烷基，烯基、鹵素原子、硝基或式 $-OR_{32}$ 之基團（其中 R_{32} 係氫原子或烷基，或經羥基、胺甲醯基或單一或二—烷基胺甲醯基或式 $-NR_6R_7$ 之基團所取代之烷基）。

4 . 上述 1 至 3 項中任一項所述之吡啶醯基胍衍生物，式中：

R_2 係氫原子、烷基、經取代烷基、羥基或烷氧基。

5 . 2—吡啶醯基胍化合物／

6 . 式 (2) 之吡啶醯基胍衍生物，式中：

R_8 係氫原子，且 R_{10} 係氫原子或鹵素原子。

7 . 第 6 項所述之吡啶醯基胍衍生物，式中：

R_9 係氫原子、烷基、多鹵代烷基、環烷基、烯基、鹵素原子、硝基、烷磺醯基或式 $-OR_{33}$ 之基團（其中 R_{33} 係氫原子、烷基或芳烷基）。

8 . 上述第 6 及 7 項任一項之吡啶醯基胍衍生物，式中：

R_{11} 及 R_{12} 各為氫原子、烷基，經取代之烷基（其

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

訂

五、發明說明 (11)

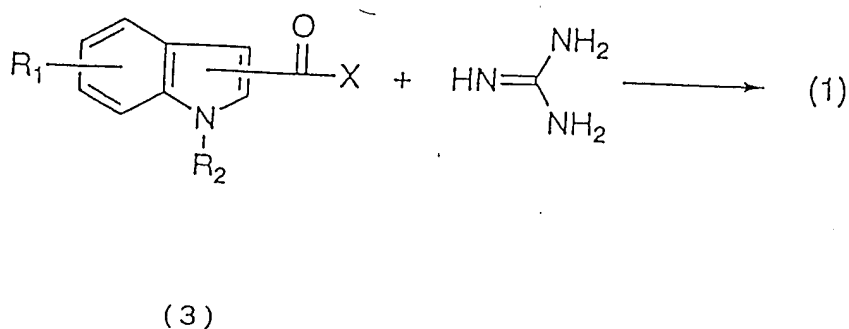
中取代基係羥基或 $-N R_6 R_7$ 之基團)、多鹵代烷基、烯基、環烷基、鹵素原子、硝基、或 $-O R_3$ 或 $-N R_6 R_7$ 所示之基團。

9. 上述第 6、7 及 8 項中任一種吲哚鹽基胍衍生物，其中：

R_2 係氫原子、烷基、經取代之烷基、羥基或烷氧基。

本發明具式 (1) 之化合物可藉下列製法製得。

(a) 本發明化合物 (1) 可使用之製法係在惰性溶劑中使式 (3) 之吲哚羧酸之反應性衍生物與胍反應。



其中 X 係可藉親核性試劑輕易取代之脫離基，而 R_1 及 R_2 具上述定義。

此反應中，當吲哚羧酸衍生物 (3) 含有反應性基團 (諸如羥基或胺基) 時，此類基團可事先藉其保護基保護。在完全反應後再去除此類保護基。藉此製得所需之吲哚鹽基胍衍生物 (1)。

五、發明說明 (12)

羧酸之反應性衍生有酸鹵化物、酸酐（包括混合酸酐）及酯衍生物。酸鹵化物之詳例有酸氯化物及酸溴化物；烷氧基氯型混合酸酐（諸如乙氧羰基氯或異丁氧羰基氯）及 α -多烷基-取代羧酸酯型者（諸如二乙基乙醯氯或三甲基乙醯氯；而酯衍生物有活性酯類（諸如對-硝苯基酯、N-羥基琥珀醯亞胺酯或五氟苯酯），及一般酯類（諸如甲酯或乙酯）。此種羧酸反應性衍生物可依習用方式由對應羧酸輕易製得。

若進行酸鹵化物或酸酐（包括混合酸酐）間之反應，則可在溶劑中冷卻下或在室溫、鹼或過量胍存在下進行反應。可使用無機鹼（諸如氫氧化鈉、氫氧化鉀、碳酸鈉、碳酸鉀或碳酸氫鈉）或有機鹼（諸如三乙胺或吡啶）充作鹼。溶劑實例有芳族烴（諸如苯、甲苯或二甲苯）、醚（諸如四氫呋喃或二噁烷）、鹵化烴（諸如二氯甲烷、氯仿或1,2-二氯乙烷）、醯胺（諸如二甲基甲醯胺或二甲基乙醯胺）、鹼性溶劑（諸如吡啶、或此類溶劑之混合物）。

當酯衍生物反應後，通常在高溫、等莫耳量或過量胍存在下于溶劑中進行反應。若使用活性酯，則較佳反應方式係在醚（諸如四氫呋喃、1,2-二甲氧乙烷或1,4-二噁烷）、酯型溶劑（諸如乙酸乙酯）、二甲基甲醯胺或其溶劑混合物中進行。若使用其他酯，則較佳反應方式係在醇型溶劑（諸如甲醇、乙醇或異丙醇）、醚型溶劑（諸如四氫呋喃、1,2-二甲氧乙烷或1,4-二噁烷）

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

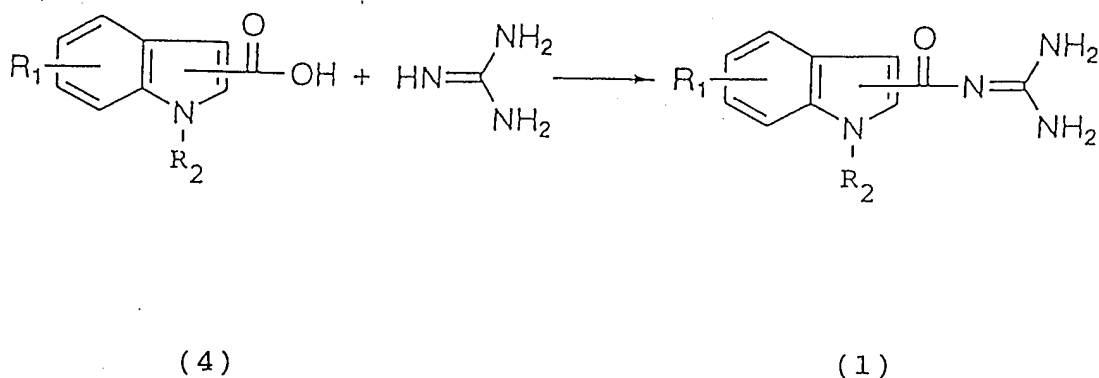
訂

線

五、發明說明 (13)

、二甲基甲醯胺或其溶劑混合物中進行。去除溶劑後，視需要在約 130 °C 暫加熱反應系統。

(b) 本發明化合物 (1) 可採用之一種製法係在惰性溶劑中室溫下或加熱下 (較佳情況係存有縮合劑) 使式 (4) 之吡啶羧酸與胍反應。



式中 R_1 與 R_2 具上述定義。

此反應中，吡啶羧酸衍生物 (4) 含有反應性基團 (諸如羥基或胺基)，以保護基預先保護此類基團。此類保護基在反應完全後移除。可藉以製得所需之吡啶鹽基胍衍生物 (1)。

該反應係在溶劑 (例如芳族烴，諸如苯、甲苯或二甲苯，醚類，諸如四氫呋喃或 1,4-二噁烷、鹵代烴、諸如二氯甲烷、氯仿或 1,2-二氯乙烷、醯胺，諸如二甲基甲醯胺或二甲基乙醯胺、鹼性溶劑，諸如吡啶，或此類溶劑之混合物) 中，縮合劑 (例如二環己基羰化二亞胺 (DCC)、二異丙基碳化二亞胺 (DIPE)、1-乙基

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

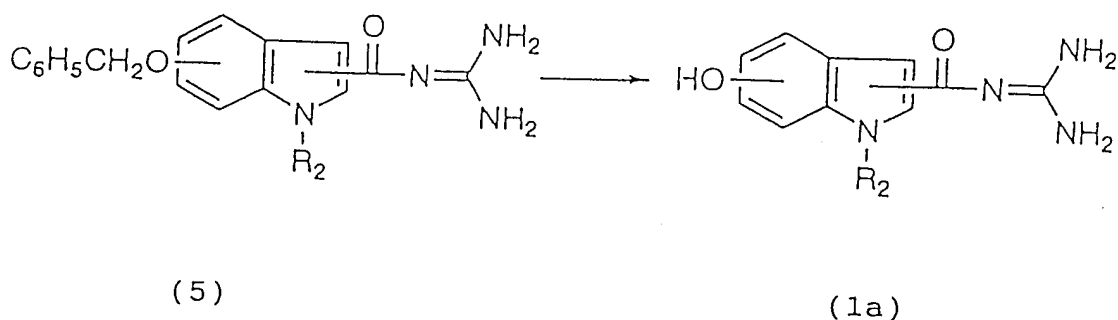
訂

線

402600發明說明(14)

— 3 — (3 — 二甲基胺丙基) 碳化二亞胺 (W S C) 、 六
 氟磷酸苯並三唑 — 1 — 基 — 三 (二甲胺基) 磷 (B O P)
 、 二苯基磷醯疊氮 (D P P A) 、 或 N , N — 羰基二亞咪
 唑 , 比較 Angew. Chem. Int. Ed. Engl. , V o l . 1 ,
 3 5 1 (1 9 6 2)) 存在下 , 且視情況存有諸如 N — 羥
 基琥珀醯亞胺 (H O N S u) 、 1 — 羥基苯並三唑 (H O B t) 、 3 — 羥基 — 4 — 氧代 — 3 , 4 — 二氫 — 1
 , 2 , 3 — 苯並三嗪 (H O O b t) 等添加劑存在下進行
 。

(c) 本發明化合物 (1 a) 可藉通式 (5) 苄氧吡
 啶鹽基胍衍生物脫苄基製得。



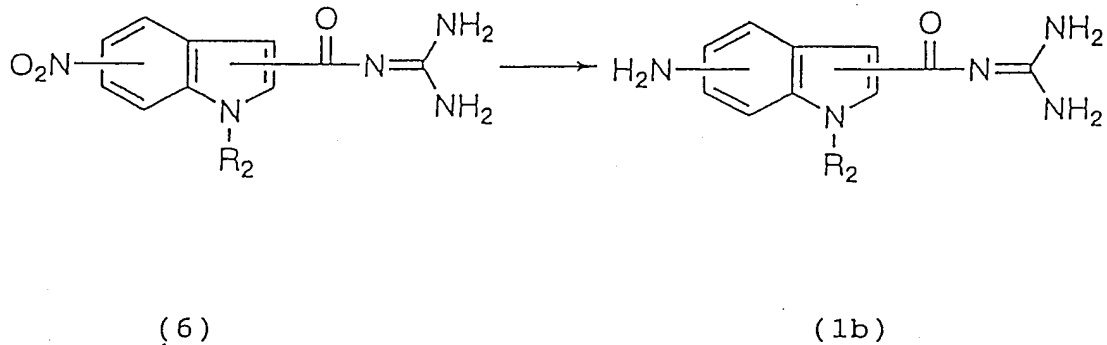
式中 R_2 具有上述定義。

脫苄基方法同於刊物所述者 , 諸如使用鈀 / 碳觸媒之
 催化氫化 (比較 J. Chem. Soc. , 1 9 5 3 , 4 0 5 8)
 或在酸性條件下使用鹽酸 / 乙酸分解 , 比較 J. Amer.
 Chem. Soc. , V o l . 7 3 , 5 7 6 5 (1 9 5 1) 。

五、發明說明 (15)

432600

(d) 本發明化合物 (1 b) 可採用之製法係將式 (6) 硝基吲哚醯基胍衍生物還原。



式中 R_2 具上述定義。

可使用之還原條件有 (例如) 在酸性條件下使用鋅、鐵、錫或氯化錫 (II) 還原，比較 Ann., 6 4 1, 8 1 (1 9 6 1) , J. Amer. Chem. Soc., Vol. 6 6, 1 7 8 1 (1 9 4 4) ; 使用硫化物 (諸如二硫代甲酸鹽 ($Na_2S_2O_4$)) 還原，比較 J. Amer. Chem. Soc., Vol. 7 2, 1 3 6 1 (1 9 5 0) ; 使用諸如鈀／碳等觸媒催化氫化，比較 Synth. Commun, 1 4 7 (1 9 7 1) or Raney nickel, cf., Org. Synth., I V, 2 6 6 (1 9 6 3) 。

在上述反應 (a) 或 (b) 中具反應性之羥基、胺基或羧基所用之保護基係有機合成化學所習用之保護基。此類保護基之導入及去除法可為習用法，例如 Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons,

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

象

五、發明說明 (16)

1 9 9 1 。

羥基所用之保護基實例有甲氧甲基及四氫－吡喃基。胺基所用之保護基實例有第三丁氧羰基等。此種羥基所用之保護基可藉在溶劑（諸如水合甲醇、水合乙醇或水合四氫呋喃）中，酸（例如鹽酸、硫酸或乙酸）存在下反應而去除。胺基保護基可藉在諸如水合四氫呋喃、二氯甲烷、氯仿或水合甲醇等溶劑中，酸（例如鹽酸或三氟乙酸）存在下反應而去除。

保護羧基時，保護形式係第三丁酯、原酸酯（ortho-esters）或酸鹽胺。至于此類保護基之去除法，若為第三丁酯，則（例如）在水合溶劑中鹽酸存在下反應；若為原酸酯（ortho-ester），則（例如）在諸如水合甲醇，水合四氫呋喃或水合1，2－二甲氧乙烷等溶劑中以酸處理經保護之化合物，然後以鹼（諸如氫氧化鈉）處理而去除保護基。若為酸鹽胺，則（例如）在諸如水，水合甲醇或水合四氫呋喃等溶劑中，酸（諸如鹽酸或硫酸）存在下反應去除保護基。

上述方法（a）及（b）中之原料化合物吡啶羧酸係市售者。此類市售吡啶羧酸實例有吡啶－5－羧酸、5－氯－2－吡啶羧酸、吡啶－3－羧酸、吡啶－2－羧酸、吡啶－4－羧酸、5－甲氧－2－吡啶羧酸。或者，可藉已知法製得該吡啶羧酸。

根據（例如）Reissert之方法（Reissert氏吡啶合成法），可製得4－氯－2－吡啶羧酸，比較 J. Chem

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

訂

五、發明說明 (17)

402600

. Soc., 1 9 5 5 , 3 4 9 0 ; 6 - 正戊基 - 2 - 吡啶羧酸, 比較 J. Amer. Chem. Soc., V o l . 7 5 , 4 9 2 1 (1 9 5 3) ; 7 - 吡啶羧酸, 比較 J. Amer. Chem. Soc., V o l . 7 7 , 5 7 0 0 (1 9 5 5) ; 5 - 氟基 - 2 - 吡啶羧酸, 比較 J. Org. Chem., V o l . 1 8 , 3 5 4 (1 9 5 3) ; 6 - 氟基 - 2 - 吡啶羧酸, 比較 J. Chem. Soc. 1 9 2 4 , 2 2 8 5 ; 6 - 苄氧 - 2 - 吡啶羧酸, 比較 J. Chem. Soc., 1 9 3 7 , 1 7 2 6 等。

Fischer 之方法 (Fischer 氏吡啶合成法) 產生硝基 - 2 - 吡啶, (J. Amer. Chem. Soc., V o l . 8 0 , 4 6 2 1 (1 9 5 8) , 7 - 氯 - 2 - 吡啶羧酸 (J. Chem. Soc., 1 9 5 5 , 3 4 9 9) , 4 - 三氟甲基 - 2 - 吡啶羧酸 (J. Amer. Chem. Soc., V o l . 7 9 , 1 7 4 5 (1 9 5 7) 等。

2 - 吡啶羧酸亦可藉已知法使用苯甲醛衍生物為原料製得, 參閱, 例如 Tetrahedron, V o l 4 2 , 3 2 5 9 (1 9 8 6) 。

4 - 吡啶羧酸、5 - 吡啶羧酸及 6 - 吡啶羧酸可藉 J. Chem. Tech. Biotechnol., V o l . 3 6 , 5 6 2 (1 9 8 6) , Tetrahedron Letters, V o l . 2 7 , 1 6 5 3 (1 9 8 6) , etc. 所述之方法製得。

1 - 羥基吡啶羧酸可藉 Chem. Ber., V o l . 5 6 , 1 0 2 4 (1 9 2 3) 所述之方法製得。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

象

五、發明說明 (18)

以上述方法製得之式 (1) 化合物說明如下。

402600

- 1 - 甲基 - 2 - 吡啶醯基胍
- 1 - 甲基 - 3 - 吡啶醯基胍
- 1 - 甲基 - 4 - 吡啶醯基胍
- 1 - 甲基 - 5 - 吡啶醯基胍
- 1 - 甲基 - 6 - 吡啶醯基胍
- 4 - 氯 - 1 - 甲基 - 2 - 吡啶醯基胍
- 5 - 氯 - 1 - 甲基 - 2 - 吡啶醯基胍
- 6 - 氯 - 1 - 甲基 - 2 - 吡啶醯基胍
- 7 - 氯 - 1 - 甲基 - 2 - 吡啶醯基胍
- 5 - 氯 - 2 - 吡啶醯基胍
- 1 , 4 - 二甲基 - 2 - 吡啶醯基胍
- 1 , 5 - 二甲基 - 2 - 吡啶醯基胍
- 1 , 6 - 二甲基 - 2 - 吡啶醯基胍
- 1 , 7 - 二甲基 - 2 - 吡啶醯基胍
- 4 - 甲氧 - 1 - 甲基 - 2 - 吡啶醯基胍
- 5 - 甲氧 - 1 - 甲基 - 2 - 吡啶醯基胍
- 6 - 甲氧 - 1 - 甲基 - 2 - 吡啶醯基胍
- 7 - 甲氧 - 1 - 甲基 - 2 - 吡啶醯基胍
- 1 - 甲基 - 4 - 硝基 - 2 - 吡啶醯基胍
- 1 - 甲基 - 5 - 硝基 - 2 - 吡啶醯基胍
- 1 - 甲基 - 6 - 硝基 - 2 - 吡啶醯基胍
- 1 - 甲基 - 7 - 硝基 - 2 - 吡啶醯基胍

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (19)

402600

4 - 胺基 - 1 - 甲基 - 2 - 吡啶醯基胍

5 - 胺基 - 1 - 甲基 - 2 - 吡啶醯基胍

6 - 胺基 - 1 - 甲基 - 2 - 吡啶醯基胍

7 - 胺基 - 1 - 甲基 - 2 - 吡啶醯基胍

1 - 苄基 - 2 - 吡啶醯基胍

1 - 苄基 - 3 - 吡啶醯基胍

1 - 苄基 - 5 - 吡啶醯基胍

1 - 異丙基 - 2 - 吡啶醯基胍

1 - 異丙基 - 3 - 吡啶醯基胍

1 - 異丙基 - 5 - 吡啶醯基胍

2 - 吡啶醯基胍

3 - 吡啶醯基胍

5 - 吡啶醯基胍

4 - 羥基 - 1 - 甲基 - 2 - 吡啶醯基胍

5 - 羥基 - 1 - 甲基 - 2 - 吡啶醯基胍

6 - 羥基 - 1 - 甲基 - 2 - 吡啶醯基胍

7 - 羥基 - 1 - 甲基 - 2 - 吡啶醯基胍

1 - (3 - 二甲胺丙基) - 4 - 三氟甲基 - 2 - 吡啶
醯基胍

1 - (3 - 二乙胺丙基) - 4 - 三氟甲基 - 2 - 吡啶
醯基胍

1 - [3 - (N - 吡咯烷基) 丙基] - 4 - 三氟甲基
- 2 - 吡啶醯基胍

6 - (3 - 胺丙氧) - 1 - 甲基 - 4 - 三氟甲基 - 2

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

表

訂

圖

五、發明說明(20)

402600-吡啶鹽基胍

6 - (3 - 甲胺丙氧) - 1 - 甲基 - 4 - 三氟甲基 -
2 - 吡啶鹽基胍

6 - (3 - 二乙胺丙氧) - 1 - 甲基 - 4 - 三氟甲基
- 2 - 吡啶鹽基胍

6 - (2 - 胺乙氧) - 1 - 甲基 - 4 - 三氟甲基 - 2
- 吡啶鹽基胍

6 - (2 - 二甲胺乙氧) - 1 - 甲基 - 4 - 三氟甲基
- 2 - 吡啶鹽基胍

6 - (2 - 二乙胺乙氧) - 1 - 甲基 - 4 - 三氟甲基
- 2 - 吡啶鹽基胍

1 - 甲基 - 6 - [3 - (N - 吡咯烷基) 丙氧] - 4
- 三氟甲基 - 2 - 吡啶鹽基胍

1 - 甲基 - 6 - [2 - (N - 吡咯烷基) 乙氧] - 4
- 三氟甲基 - 2 - 吡啶鹽基胍

1 - (3 - 二甲胺丙基) - 4 - 甲氧 - 2 - 吡啶鹽基
胍

1 - (3 - 二乙胺丙基) - 4 - 甲氧 - 2 - 吡啶鹽基
胍

1 - (3 - 胺丙基) - 4 - 甲氧 - 2 - 吡啶鹽基胍

4 - 甲氧 - 1 - [3 - (N - 吡咯烷基) 丙基] - 2
- 吡啶鹽基胍

6 - (3 - 胺丙氧) - 4 - 甲氧 - 1 - 甲基 - 2 - 吡
啶鹽基胍

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (21)

402600

6 - (3 - 二甲胺丙氧) - 4 - 甲氧 - 1 - 甲基 - 2
- 吡啶鹽基胍

6 - (3 - 二乙胺丙氧) - 4 - 甲氧 - 1 - 甲基 - 2
- 吡啶鹽基胍

6 - (2 - 胺乙氧) - 4 - 甲氧 - 1 - 甲基 - 2 - 吡
啶鹽基胍

6 - (2 - 二甲胺乙氧) - 4 - 甲氧 - 1 - 甲基 - 2
- 吡啶鹽基胍

6 - (2 - 二乙胺乙氧) - 4 - 甲氧 - 1 - 甲基 - 2
- 吡啶鹽基胍

4 - 甲氧 - 1 - 甲基 - 6 - [3 - (N - 吡咯烷基)
丙氧] - 2 - 吡啶鹽基胍

4 - 甲氧 - 1 - 甲基 - 6 - [2 - (N - 吡咯烷基)
乙氧] - 2 - 吡啶鹽基胍

7 - (3 - 胺丙氧) - 4 - 甲氧 - 1 - 甲基 - 2 - 吡
啶鹽基胍

7 - (3 - 二甲胺丙氧) - 4 - 甲氧 - 1 - 甲基 - 2
- 吡啶鹽基胍

7 - (3 - 二乙胺丙氧) - 4 - 甲氧 - 1 - 甲基 - 2
- 吡啶鹽基胍

4 - 甲氧 - 1 - 甲基 - 7 - [3 - (N - 吡咯烷基)
丙氧] - 2 - 吡啶鹽基胍

1 - (3 - 二甲胺丙基) - 4 - 異丙氧 - 2 - 吡啶鹽
基胍

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

表

五、發明說明(22)

02600 1 - (3 - 二乙胺丙基) - 4 - 異丙氧 - 2 - 吡啶鹽基胍

1 - (3 - 胺丙氧) - 4 - 異丙氧 - 2 - 吡啶鹽基胍
4 - 異丙氧 - 1 - [3 - (N - 吡咯烷基) 丙基] -
2 - 吡啶鹽基胍

6 - (3 - 胺丙氧) - 4 - 異丙氧 - 1 - 甲基 - 2 -
吡啶鹽基胍

6 - (3 - 二甲胺丙氧) - 4 - 異丙氧 - 1 - 甲基 -
2 - 吡啶鹽基胍

6 - (3 - 二乙胺丙氧) - 4 - 異丙氧 - 1 - 甲基 -
2 - 吡啶鹽基胍

6 - (2 - 胺乙氧) - 4 - 異丙氧 - 1 - 甲基 - 2 -
吡啶鹽基胍

6 - (2 - 二甲胺乙氧) - 4 - 異丙氧 - 1 - 甲基 -
2 - 吡啶鹽基胍

6 - (2 - 二乙胺乙氧) - 4 - 異丙氧 - 1 - 甲基 -
2 - 吡啶鹽基胍

4 - 異丙氧 - 1 - 甲基 - 6 - [3 - (N - 吡咯烷基)
丙氧] - 2 - 吡啶鹽基胍

4 - 異丙氧 - 1 - 甲基 - 6 - [2 - (N - 吡咯烷基)
乙氧] - 2 - 吡啶鹽基胍

7 - (3 - 胺丙氧) - 4 - 異丙氧 - 1 - 甲基 - 2 -
吡啶鹽基胍

7 - (3 - 二甲胺丙氧) - 4 - 異丙氧 - 1 - 甲基 -

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

象

五、發明說明 (23)

2 - 吡啶噻基胍

7 - (3 - 二乙胺丙氧) - 4 - 異丙氧 - 1 - 甲基 -

2 - 吡啶噻基胍

4 - 異丙氧 - 1 - 甲基 - 7 - [3 - (N - 吡咯烷基) 丙氧] - 2 - 吡啶噻基胍

1 - (3 - 胺丙基) - 4 - 甲基 - 2 - 吡啶噻基胍

1 - (3 - 二甲胺丙基) - 4 - 甲基 - 2 - 吡啶噻基胍

1 - (3 - 二乙胺丙基) - 4 - 甲基 - 2 - 吡啶噻基胍

4 - 甲基 - 1 - [3 - (N - 吡咯烷基) 丙基] - 2 - 吡啶噻基胍

6 - (3 - 胺丙氧) - 1 , 4 - 二甲基 - 2 - 吡啶噻基胍

1 , 4 - 二甲基 - 6 - (3 - 二甲胺丙基) - 2 - 吡啶噻基胍

6 - (3 - 二乙胺丙氧) - 1 , 4 - 二甲基 - 2 - 吡啶噻基胍

1 , 4 - 二甲基 - 6 - (2 - 二乙胺乙氧) - 2 - 吡啶噻基胍

6 - (2 - 二乙胺乙氧) - 1 , 4 - 二甲基 - 2 - 吡啶噻基胍

6 - (2 - 胺乙氧) - 1 , 4 - 二甲基 - 2 - 吡啶噻基胍

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

象

五、發明說明 (24)

102600 1, 4 - 二甲基 - 6 - [3 - (N - 吡咯烷基) 丙氧] - 2 - 吡啶鹽基胍

402600 1, 4 - 二甲基 - 6 - [2 - (N - 吡咯烷基) 乙氧] - 2 - 吡啶鹽基胍

7 - (3 - 胺丙氧) - 1, 4 - 二甲基 - 2 - 吡啶鹽基胍

1, 4 - 二甲基 - 7 - [3 - 二甲胺丙氧] - 2 - 吡啶鹽基胍

7 - (3 - 二乙胺丙氧) - 1, 4 - 二甲基 - 2 - 吡啶鹽基胍

1, 4 - 二甲基 - 7 - [3 - (N - 吡咯烷基) 丙氧] - 2 - 吡啶鹽基胍

4 - 第三丁基 - 1 - 甲基 - 2 - 吡啶鹽基胍

1 - (3 - 胺丙基) - 4 - 第三丁基 - 2 - 吡啶鹽基胍

4 - 第三丁基 - 1 - (3 - 二甲胺丙基) - 2 - 吡啶鹽基胍

4 - 第三丁基 - 1 - (3 - 二乙胺丙基) - 2 - 吡啶鹽基胍

4 - 第三丁基 - 1 - [3 - (N - 吡咯烷基) 丙基] - 2 - 吡啶鹽基胍

6 - (3 - 二甲胺丙氧) - 1 - 甲基 - 2 - 吡啶鹽基胍

6 - (3 - 二乙胺丙氧) - 1 - 甲基 - 2 - 吡啶鹽基胍

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

象

五、發明說明 (25)

胍

402600

6 - (2 - 胺乙氧) - 1 - 甲基 - 2 - 吡啶鹽基胍

6 - (2 - 二甲胺乙氧) - 1 - 甲基 - 2 - 吡啶鹽基

胍

6 - (2 - 二乙胺乙氧) - 1 - 甲基 - 2 - 吡啶鹽基

胍

1 - 甲基 - 6 - [3 - (N - 吡咯烷基) 丙氧] - 2
- 吡啶鹽基胍

1 - 甲基 - 6 - [2 - (N - 吡咯烷基) 乙氧] - 2
- 吡啶鹽基胍

7 - (3 - 二甲胺丙氧) - 1 - 甲基 - 2 - 吡啶鹽基

胍

7 - (3 - 二乙胺丙氧) - 1 - 甲基 - 2 - 吡啶鹽基

胍

1 - 甲基 - 7 - [3 - (N - 吡咯烷基) 丙氧] - 2
- 吡啶鹽基胍

式 (1) 化合物可視需要藉藥學上可接受之無機酸或有機酸轉化成酸加成鹽。此類酸加成鹽實例係使用諸如鹽酸、氫溴酸、硫酸或磷酸等無機酸所形成之鹽；使用諸如甲酸、乙酸、富馬酸、馬來酸、草酸、檸檬酸、蘋果酸、酒石酸、天冬胺酸或穀胺酸等有機酸所形成之鹽；使用諸如甲磺酸、苯磺酸、對一甲苯磺酸、羥基苯磺酸、二羥基苯磺酸等磺酸所形成之鹽。

五、發明說明 (26)

402600 本發明化合物抑制鈉／質子 (Na^+ / H^+) 交換系統，因此可用于治療及預防因鈉／質子 (Na^+ / H^+) 交換活性增加所致之疾病，例如高血壓、節律不整、心绞痛、心肥大、局部缺血再灌流時所伴生之器官障礙（諸如心臟局部缺血再灌流損傷）、因外科手術所致之障礙（諸如器官移植或經皮照徹之冠狀血管造形術 (P T C A))、腦局部缺血障礙（諸如腦部梗塞所致之障礙、腦中風後引發之障礙（後遺症或腦水腫）；或細胞過度增生所致之疾病，諸如纖維母細胞增生、平滑肌細胞增加或 mesangium 細胞增生，此類疾病有（例如）動脈硬化、肺部纖維變性、肝纖維變性、腎纖維變性、小球性腎硬化、器官肥大、攝護腺肥大、糖尿病併發症或 P T C A 後之返回性狹窄。

本發明化合物可製成適於經口或非經腸給藥之藥學配方形式。此類藥學經口給藥之形式有粉末、顆粒、錠劑、膠囊、糖漿或懸浮液；而非經腸注射形式有溶液、乳液、或懸浮液。該藥學配方亦可藉栓劑形式直腸給藥。

此類藥學組成物可採用之製法係混合充作活性組份之本發明化合物與習用載體、受體 (recipient)、粘合劑、安定劑及稀釋劑。若使用注射形式之本發明化合物，則亦可在組成物中摻入溶解助劑或等張劑。

劑量及給藥時間視疾病、病況、年齡、體重及給藥方式而定，但組成物之成人給藥日劑量為 0 . 1 至 2 0 0 0 m g ，較佳 1 至 2 0 0 m g ，可在一日內一次或分數次給

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂



五、發明說明 (27)

402600 藥。

茲以下列參考例、實施例及實驗詳述本發明，但非限制。

參考例 1

7 - 氯 - 2 - 吡啶羧酸之製法 (Fischer 氏吡啶合成法)

a) 2 - (2 - 氯苯基) 伸肼基丙酸乙酯之製法

14.4 g (0.10 m o l) 2 - 甲基乙醯乙酸乙酯在 100 m l 乙醇中之溶液在 0 °C 逐滴添加 50 g 之 50 % 氫氧化鉀水溶液。在溶液中添加 70 g 冰後，在混合物中一次添加藉混合 12.8 g (0.10 m o l) 鄰 - 氯苯胺、13.6 g (0.20 m o l) 亞硝酸鈉及 60 g 濃鹽酸製得之重氮鎘鹽溶液。反應混合物在 0 °C 攪拌 30 分鐘。收集沈澱物並在減壓下乾燥產生 9.10 g (37.7 %) 所需之 2 - (2 - 氯苯基) 伸肼基丙酸乙酯。

b) 7 - 氯 - 2 - 吡啶羧酸乙酯之製法

在 20 g 多磷酸中添加 8.00 g (33.2 m m o l) 2 - (2 - 氯苯基) 伸肼基丙酸乙酯後，混合物慢慢加熱至 190 °C，並保持 5 分鐘。反應混合物冷卻至 60 °C 並添加水。混合物以乙酸乙酯萃取 3 次。組合之萃取液以水洗滌。以無水硫酸鎂乾燥後，在減壓下餾除溶

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

象

五、發明說明 (28)

劑。形成之殘留物以矽膠管柱層析純化產生得到 3 . 4 0 g (4 5 . 7 %) 所需之 7 - 氯 - 2 - 吡啶羧酸乙酯。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ :

1 . 4 0 - 1 . 4 6 (3 H , m) ,
 4 . 4 3 (2 H , d d , $J = 7 . 3$,
 1 4 . 2 H z) ,
 7 . 0 9 (1 H , t , $J = 7 . 9$ H z) ,
 7 . 2 5 (1 H , d , $J = 2 . 3$ H z) ,
 7 . 3 2 (1 H , d d , $J = 1 . 0$,
 7 . 6 H z) ,
 7 . 5 8 - 7 . 6 1 (1 H , m) ,
 9 . 0 2 (1 H , b r - s) 。

藉參考例 1 之方法製得下列化合物。

(1) 5 - 硝基 - 2 - 吡啶羧酸乙酯 :

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ :

1 . 4 2 - 1 . 4 7 (3 H , m) ,
 4 . 4 5 (2 H , d d , $J = 7 . 3$,
 1 4 . 2 H z) ,
 7 . 3 8 (1 H , d d , $J = 0 . 7$,
 2 . 0 H z) ,
 7 . 5 0 (1 H , d , $J = 9 . 3$ H z) ,
 8 . 2 1 - 8 . 2 5 (1 H , m) ,
 8 . 6 9 (1 H , d , $J = 2 . 0$ H z) ,

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (29)

402600

9 . 3 (1 H , b r - s) 。

(2) 7 - 硝基 - 2 - 吡啶羧酸乙酯 :

 $^1\text{H NMR (CDCl}_3\text{)} \delta$:

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

4 . 4 3 - 4 . 5 1 (2 H , m) ,

7 . 2 5 - 7 . 2 8 (1 H , m) ,

7 . 3 7 (1 H , d , J = 2 . 3 \text{ Hz}) ,

8 . 0 4 - 8 . 0 8 (1 H , m) ,

8 . 3 1 (1 H , d d , J = 1 . 0 ,

7 . 9 \text{ Hz}) ,

1 0 . 4 (1 H , b r - s) 。

(3) 4 - 甲氧 - 2 - 吡啶羧酸乙酯 :

 $^1\text{H NMR (CDCl}_3\text{)} \delta$:

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

3 . 9 6 (3 H , s) ,

4 . 3 6 - 4 . 4 4 (2 H , m) ,

6 . 5 1 (1 H , d , J = 7 . 9 \text{ Hz}) ,

7 . 0 1 (1 H , d , J = 8 . 3 \text{ Hz}) ,

7 . 2 2 (1 H , d , J = 7 . 9 \text{ Hz}) ,

7 . 3 4 - 7 . 3 5 (1 H , m) ,

8 . 9 (1 H , b r - s) 。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

402600

五、發明說明 (30)

(4) 6 - 甲氧 - 2 - 吡啶羧酸乙酯 :

 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ :

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

3 . 8 5 (3 H , s) ,

4 . 3 9 (1 H , d d , $J = 7 . 3$,

1 4 . 2 H z) ,

6 . 8 0 - 6 . 8 4 (2 H , m) ,

7 . 1 6 - 7 . 1 7 (1 H , m) ,

7 . 5 2 - 7 . 5 6 (1 H , m) ,

8 . 9 (1 H , b r - s) 。

(5) 4 - 硝基 - 2 - 吡啶羧酸乙酯 :

 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ :

1 . 4 4 - 1 . 4 9 (3 H , m) ,

4 . 4 3 - 4 . 5 1 (2 H , m) ,

7 . 4 1 - 7 . 4 7 (1 H , m) ,

7 . 7 7 - 7 . 8 0 (1 H , m) ,

7 . 9 2 (1 H , d d , $J = 1 . 0$,

2 . 3 H z) ,

8 . 2 0 (1 H , d d , $J = 0 . 7$,

7 . 9 H z) ,

9 . 4 (1 H , b r - s) 。

(6) 6 - 硝基 - 2 - 吡啶羧酸乙酯 :

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

1 象

五、發明說明 (31)

 ^1H NMR (CDCl_3) δ :1 . 4 6 (3 H , t , $J = 7 . 3 \text{ Hz}$) ,4 . 4 8 (2 H , dd , $J = 7 . 3$,

1 4 . 2 Hz) ,

7 . 2 9 - 7 . 3 0 (1 H , m) ,

7 . 7 8 (1 H , d , $J = 8 . 9 \text{ Hz}$) ,8 . 0 5 (1 H , dd , $J = 2 . 0$,

8 . 9 Hz) ,

8 . 4 2 (1 H , t , $J = 1 . 0 \text{ Hz}$) ,

9 . 6 (1 H , br - s) 。

(7) 4 - 氟 甲 基 - 2 - 吡 啶 羧 酸 乙 酯 :

 ^1H NMR (CDCl_3) δ :

1 . 4 2 - 1 . 4 7 (3 H , m) ,

4 . 4 5 (2 H , dd , $J = 6 . 9$,

1 4 . 2 Hz) ,

7 . 3 5 - 7 . 4 1 (2 H , m) ,

7 . 4 6 - 7 . 4 9 (1 H , m) ,

7 . 6 2 (1 H , d , $J = 8 . 3 \text{ Hz}$) ,

9 . 3 2 (1 H , br - s) 。

(8) 6 - 三 氟 甲 基 - 2 - 吡 啶 羧 酸 乙 酯 :

 ^1H NMR (CDCl_3) δ :

1 . 4 1 - 1 . 4 7 (3 H , m) ,

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (32)

4 . 4 1 - 4 . 4 9 (2 H , m) ,
 7 . 2 6 - 7 . 2 7 (1 H , m) ,
 7 . 3 6 - 7 . 4 0 (1 H , m) ,
 7 . 7 3 - 7 . 8 1 (2 H , m) ,
 9 . 2 6 (1 H , b r - s) 。

(9) 7 - 苯基 - 2 - 吡啶羧酸乙酯 :

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ :

1 . 2 8 - 1 . 4 3 (3 H , m) ,
 4 . 4 1 (2 H , d d , $J = 6 . 9$,
 1 4 . 2 H z) ,
 7 . 2 0 - 7 . 2 6 (1 H , m) ,
 7 . 3 5 - 7 . 5 7 (6 H , m) ,
 7 . 6 6 - 7 . 7 0 (2 H , m) ,
 9 . 1 1 (1 H , b r - s) 。

(1 0) 4 - 乙醯 - 2 - 吡啶羧酸乙酯 :

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ :

1 . 4 1 - 1 . 4 7 (3 H , m) ,
 2 . 7 2 (3 H , s) ,
 4 . 4 0 - 4 . 4 8 (2 H , m) ,
 7 . 3 8 (1 H , d d , $J = 7 . 3$,
 8 . 2 H z) ,
 7 . 6 6 (1 H , d d , $J = 1 . 0$,

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

泉

五、發明說明 (33)

8 . 3 H z) ,
 7 . 7 8 (1 H , d d , J = 1 . 0 ,
 7 . 3 H z) ,
 7 . 9 9 - 8 . 0 0 (1 H , m) ,
 9 . 4 2 (1 H , b r - s) 。

參考例 2

4 - 甲基 - 2 - 吡啶羧酸之製法 (Reissert 氏吡啶合成法)

a) (6 - 甲基 - 2 - 硝苯基) 丙酮酸之製法

1 5 . 1 g (0 . 1 0 m o l) 2 - 甲基 - 3 - 硝基
 甲苯與 1 4 . 6 g (0 . 1 0 m o l) 草酸二乙酯在 1 0
 m l 乙醇中之溶液添加于 1 1 . 2 g (0 . 1 0 m o l)
 第三丁醇鉀在 5 0 m l 乙醇中之溶液中。在室溫攪拌
 1 . 5 小時後，反應混合物回流 1 . 5 小時。在反應混合
 物中添加 6 0 m l 水，混合物再回流 1 小時。冷卻後，冰
 水倒于反應混合物上，接著以乙酸乙酯洗滌兩次。水層以
 濃鹽酸酸化並以氯仿萃取三次。組合之萃取液以水洗滌。
 以無水硫酸鎂乾燥後，在減壓下餾除溶劑產生 1 0 . 4 g
 (4 6 . 6 %) 所需之 6 - 甲基 - 2 - 硝苯基丙酮酸。

b) 4 - 甲基 - 2 - 吡啶羧酸之製法

1 0 . 4 g (4 6 . 6 m m o l) 上述 6 - 甲基 - 2
 - 硝苯基丙酮酸之 5 % 氨水溶液添加于 9 6 . 4 g (

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

象

五、發明說明 (34)

0 . 3 3 m o l) 硫酸鐵七水合物在 3 2 4 m l 含 3 7 m l 2 8 % 氨水之水中的懸浮液中。混合物回流 1 0 分鐘。濾除不溶物後，濾液以濃鹽鹽酸酸化，接著以乙酸乙酯萃取三次。結合之萃取液以飽和氯化鈉溶液洗滌並以無水硫酸鎂乾燥。在減壓下餾除溶劑，產生 4 . 3 0 g (2 4 . 5 % ，基於 2 - 甲基 - 3 - 硝基甲苯之產率) 所需之 4 - 甲基 - 2 - 吡啶羧酸。

$^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ :

2 . 4 9 (3 H , s) ,
6 . 8 3 (1 H , d , $J = 6 . 3 \text{ Hz}$) ,
7 . 0 8 - 7 . 1 4 (2 H , m) ,
7 . 2 5 (1 H , d , $J = 8 . 3 \text{ Hz}$) ,
1 1 . 7 (1 H , b r - s) ,
1 2 . 8 (1 H , b r - s) 。

藉參考例 2 之方法製得下列化合物。

(1) 4 - 氯 - 2 - 吡啶羧酸：

$^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ :

7 . 0 6 (1 H , d , $J = 2 . 0 \text{ Hz}$) ,
7 . 1 6 (1 H , d , $J = 7 . 6 \text{ Hz}$) ,
7 . 2 2 - 7 . 2 8 (1 H , m) ,
7 . 4 2 (1 H , d , $J = 7 . 9 \text{ Hz}$) ,
1 2 . 2 (1 H , b r - s) ,
1 3 . 2 (1 H , b r - s) 。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (35)

(2) 6 - 氯 - 2 - 吡啶羧酸 :

 $^1\text{H NMR (DMSO-d}_6\text{)} \delta :$

7 . 0 4 - 7 . 1 0 (2 H , m) ,

7 . 4 3 (1 H , d , J = 0 . 7 \text{ Hz }) ,

7 . 6 5 (1 H , d , J = 8 . 6 \text{ Hz }) ,

1 1 . 9 (1 H , b r - s) ,

1 3 . 0 (1 H , b r - s) 。

(3) 5 - 甲基 - 2 - 吡啶羧酸 :

 $^1\text{H NMR (DMSO-d}_6\text{)} \delta :$

2 . 3 6 (3 H , s) ,

6 . 9 8 (1 H , d d , J = 1 . 0 ,
2 . 0 \text{ Hz }) ,

7 . 0 4 - 7 . 0 8 (1 H , m) ,

7 . 3 0 - 7 . 3 3 (1 H , m) ,

7 . 4 0 (1 H , s) ,

1 1 . 6 (1 H , b r - s) ,

1 2 . 9 (1 H , b r - s) 。

(4) 6 - 甲基 - 2 - 吡啶羧酸 :

 $^1\text{H NMR (DMSO-d}_6\text{)} \delta :$

2 . 4 0 (3 H , s) ,

6 . 8 7 - 6 . 9 0 (1 H , m) ,

7 . 0 0 - 7 . 0 1 (1 H , m) ,

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

頁

五、發明說明 (36)

7 . 2 1 (1 H , s) ,

7 . 5 0 (1 H , d , J = 8 . 3 H z) ,

1 1 . 6 (1 H , b r - s) ,

1 2 . 7 (1 H , b r - s) 。

(5) 7 - 甲基 - 2 - 吡啶羧酸 :

^1H N M R (D M S O - d_6) δ :

2 . 5 2 (3 H , s) ,

6 . 9 3 - 7 . 0 2 (2 H , m) ,

7 . 0 9 (1 H , d , J = 2 . 0 H z) ,

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

1 2 . 8 (1 H , b r - s) 。

(6) 7 - 硝基 - 2 - 吡啶羧酸 :

^1H N M R (D M S O - d_6) δ :

5 . 2 7 (2 H , s) ,

6 . 8 6 (1 H , d , J = 7 . 3 H z) ,

6 . 9 4 - 7 . 0 0 (1 H , m) ,

7 . 0 7 (1 H , d d , J = 2 . 0 ,

7 . 3 H z) ,

7 . 1 7 - 7 . 2 3 (1 H , m) ,

7 . 3 1 - 7 . 4 3 (3 H , m) ,

7 . 6 5 (1 H , d , J = 6 . 9 H z) ,

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

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

402600

五、發明說明 (37)

1 2 . 8 1 (1 H , b r - s) 。

(7) 4 - 苜氧 - 2 - 吡啶羧酸：

^1H N M R (D M S O - d_6) δ ：

5 . 2 4 (2 H , s) ，

6 . 6 2 (1 H , d , J = 6 . 9 H z) ，

7 . 0 0 - 7 . 1 7 (3 H , m) ，

7 . 3 1 - 7 . 4 4 (3 H , m) ，

7 . 5 0 - 7 . 5 3 (2 H , m) ，

1 1 . 7 8 (1 H , b r - s) ，

1 2 . 8 5 (1 H , b r - s) 。

參考例 3

6 - 吡啶羧酸甲酯之製法

a) 4 - 氯 - 3 - 硝基苯酸甲酯之製法

1 0 . 0 g (4 9 . 6 m m o l) 4 - 氯 - 3 - 硝基苯酸在 1 0 0 m l 甲醇中之溶液在 0 °C 逐滴添加 1 1 . 8 g (9 9 . 2 m m o l) 亞硫酸氯。反應混合物回流 2 小時，在減壓下餾除溶劑。形成之殘留物中添加冰水。混合物以濃氫氧化銨調鹼。混合物以乙酸乙酯萃取三次。結合之萃取液以水洗滌並以無水硫酸鎂乾燥。在減壓下餾除溶劑產生 1 0 . 9 g (> 9 9 %) 所需之 4 - 氯 - 3 - 硝基苯酸甲酯。

b) 3 - 硝基 - 4 - 三甲基甲矽烷基乙炔苯酸甲酯之製法

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (38)

10.7 g (49.6 mmol) 上述 4 - 氯 - 3 - 硝基苯酸甲酯、8.77 g (89.3 mmol) 三甲基甲矽烷基乙炔，0.4 g 二氯 - 雙 (三苯膦) 鈀與 120 ml 三乙胺之混合物在 75 °C 加熱攪拌 3 小時。冷卻反應混合物。濾除不溶物後，萃取液在減壓下餾除。形成之殘留物以矽膠管柱層析純化產生得到 8.40 g (61.0 %) 3 - 硝基 - 4 - 三甲基甲矽烷基乙炔苯酸甲酯。

c) 4 - (2 , 2 - 二甲氧乙基) - 3 - 硝基苯酸甲酯之製法

2.92 g (54.1 mmol) 甲醇鈉之甲醇溶液中添加上述 3 - 硝基 - 4 - 三甲基甲矽烷基乙炔苯酸甲酯。混合物回流 30 分鐘。冷卻至 0 °C 後，在反應混合物中添加 5.52 g (54.1 mmol) 乙酸，在減壓下餾除溶劑。殘留物上倒上冰水，接著以二氯甲烷萃取三次。以無水硫酸鎂乾燥後，在減壓下餾除溶劑，殘留物以矽膠管柱層析純化產生 2.40 g (82.4 %) 4 - (2 , 2 - 二甲氧乙基) - 3 - 硝基苯酸甲酯。

d) 3 - 胺基 - 4 - (2 , 2 - 二甲氧乙基) 苯酸甲酯之製法

4 - (2 , 2 - 二甲氧乙基) - 3 - 硝基苯酸甲酯在 200 ml 甲醇與 2 ml 乙酸之溶劑混合物中之混合物在室溫常壓下添加 0.50 g 50 % 鈀 - 碳以進行催化氫化

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

頁

五、發明說明 (39)

，然後以習用方式處理反應混合物。得到 4.16 g 3-胺基-4-(2,2-二甲氧乙基)苯酸甲酯。

e) 6-吡啶羧酸甲酯之製法

4.00 g (16.7 mmol) 上述 3-胺基-4-(2,2-二甲氧乙基)苯酸甲酯添加于 5 ml 1 N 鹽酸在 15 ml 乙醇中之溶液中，混合物在 60 °C 加熱 1 小時。反應混合物倒于冰水上，接著以乙酸乙酯萃取三次。結合之萃取液以水洗滌。以無水硫酸鎂乾燥後，在減壓下餾除溶劑產生 3.00 g (>99%) 6-吡啶羧酸甲酯。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ :

3.95 (3 H, s) ,

7.13 - 7.45 (4 H, m) ,

7.68 - 7.72 (1 H, m) ,

8.94 (1 H, br-s) 。

參考例 41-甲基-2-吡啶羧酸甲酯之製法

2.00 g (12.4 mmol) 2-吡啶羧酸添加于 0.99 g (24.8 mmol) 60% 氫化鈉在 40 ml 二甲基甲醯胺中之懸浮液中後，混合物在室溫攪拌至混合物變成透明溶液。7.05 g (49.6 mmol) 甲基碘在 10 ml 二甲基甲醯胺中之溶液于室溫下逐滴添

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

象

五、發明說明 (40)

加於透明溶液中，並於彼溫度攪拌 5 小時。反應混合物倒于冰水上。形成之混合物以乙酸乙酯萃取三次。結合之萃取液以水洗滌。以無水硫酸鎂乾燥後，在減壓下餾除溶劑，殘留物由正己烷再結晶產生 1.70 g (7.24%) 1-甲基-2-吡啶羧酸甲酯。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ :

3.91 (3 H , s) ,

4.08 (3 H , s) ,

7.12 - 7.18 (1 H , m) ,

7.30 (1 H , s) ,

7.32 - 7.41 (2 H , m) ,

7.66 - 7.70 (1 H , m) 。

以參考例 4 之方法製得下列化合物。

(1) 1-甲基-5-吡啶羧酸甲酯：

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ :

3.82 (3 H , s) ,

3.93 (3 H , s) ,

6.58 (1 H , dd , $J = 1.0$,

3.3 Hz) ,

7.11 (1 H , d , $J = 3.3$ Hz) ,

7.32 (1 H , d , $J = 8.6$ Hz) ,

7.91 - 7.95 (1 H , m) ,

8.39 - 8.40 (1 H , m) 。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

頁

五、發明說明 (41)

(2) 1 - 甲基 - 3 - 吡啶羧酸甲酯 :

 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ :

3 . 8 2 (3 H , s) ,

3 . 9 1 (3 H , s) ,

7 . 2 4 - 7 . 3 7 (3 H , m) ,

7 . 7 7 (1 H , s) ,

8 . 1 4 - 8 . 2 0 (1 H , m) 。

(3) 1 - 甲基 - 3 - 吡啶羧酸甲酯 :

 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ :

3 . 8 4 (3 H , s) ,

3 . 9 8 (3 H , s) ,

7 . 1 0 - 7 . 1 1 (1 H , m) ,

7 . 2 0 (1 H , d , $J = 3 . 0 \text{ Hz}$) ,

7 . 2 4 - 7 . 2 9 (1 H , m) ,

7 . 5 3 (1 H , d , $J = 8 . 2 \text{ Hz}$) ,7 . 9 1 (1 H , dd , $J = 1 . 0$,

7 . 6 Hz) 。

(4) 4 - 氯 - 1 - 甲基 - 2 - 吡啶羧酸甲酯 :

 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ :

3 . 6 0 (3 H , s) ,

3 . 7 5 (3 H , s) ,

6 . 8 0 - 6 . 8 3 (1 H , m) ,

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

象

五、發明說明 (42)

6 . 8 9 - 6 . 9 5 (2 H , m) ,

7 . 0 5 (1 H , d , J = 0 . 7 H z) 。

(5) 5 - 氯 - 1 - 甲基 - 2 - 吡啶羧酸甲酯：

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ ：

3 . 6 4 (3 H , s) ,

3 . 7 8 (3 H , s) ,

6 . 9 3 (1 H , s) ,

6 . 9 7 - 7 . 0 2 (2 H , m) ,

7 . 3 6 (1 H , t , J = 1 . 3 H z) 。

(6) 6 - 氯 - 1 - 甲基 - 2 - 吡啶羧酸甲酯：

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ ：

3 . 9 1 (3 H , s) ,

4 . 0 4 (3 H , s) ,

7 . 0 9 - 7 . 1 3 (1 H , m) ,

7 . 2 5 - 7 . 2 6 (1 H , m) ,

7 . 3 8 - 7 . 3 9 (1 H , m) ,

7 . 5 6 - 7 . 5 9 (1 H , m) 。

(7) 7 - 氯 - 1 - 甲基 - 2 - 吡啶羧酸甲酯：

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ ：

3 . 9 1 (3 H , s) ,

4 . 4 7 (3 H , s) ,

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

402600

A7

B7

五、發明說明 (43)

6 . 9 9 (1 H , m) ,

7 . 2 6 - 7 . 3 0 (2 H , m) ,

7 . 5 2 - 7 . 5 6 (1 H , m) 。

(8) 1 , 4 - 二 甲 基 - 2 - 吡 啶 羧 酸 甲 酯 :

 $^1\text{H NMR (CDCl}_3\text{)} \delta :$

2 . 5 6 (3 H , s) ,

3 . 9 2 (3 H , s) ,

4 . 0 7 (3 H , s) ,

6 . 9 3 - 6 . 9 6 (1 H , m) ,

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

7 . 3 3 (1 H , d , J = 0 . 7 H z) 。

(9) 1 , 5 - 二 甲 基 - 2 - 吡 啶 羧 酸 甲 酯 :

 $^1\text{H NMR (CDCl}_3\text{)} \delta :$

2 . 4 4 (3 H , s) ,

3 . 9 0 (3 H , s) ,

4 . 0 5 (3 H , s) ,

7 . 1 6 - 7 . 2 9 (3 H , m) ,

7 . 4 2 - 7 . 4 5 (1 H , m) 。

(1 0) 1 , 6 - 二 甲 基 - 2 - 吡 啶 羧 酸 甲 酯 :

 $^1\text{H NMR (CDCl}_3\text{)} \delta :$

2 . 5 1 (3 H , s) ,

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (44)

3 . 9 0 (3 H , s) ,
 4 . 0 5 (3 H , s) ,
 6 . 9 9 (1 H , d d , J = 1 . 0 ,
 8 . 3 H z) ,
 7 . 1 2 - 7 . 1 6 (1 H , m) ,
 7 . 2 4 - 7 . 2 6 (1 H , m) ,
 7 . 5 5 (1 H , d , J = 8 . 2 H z) ,
 7 . 4 2 - 7 . 4 5 (1 H , m) 。

(1 1) 1 , 7 - 二 甲 基 - 2 - 吡 啶 羧 酸 甲 酯 :

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ :

2 . 8 0 (3 H , s) ,
 3 . 8 9 (3 H , s) ,
 4 . 3 5 (3 H , s) ,
 6 . 9 7 (2 H , m) ,
 7 . 2 5 - 7 . 2 7 (1 H , m) ,
 7 . 2 6 (1 H , s) ,
 7 . 4 8 (1 H , d , J = 7 . 3 H z) 。

(1 2) 1 - 甲 基 - 5 - 甲 氧 - 2 - 吡 啶 羧 酸 甲 酯 :

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ :

3 . 8 5 (3 H , s) ,
 3 . 9 0 (3 H , s) ,
 4 . 0 5 (3 H , s) ,

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

422600

五、發明說明 (45)

7 . 0 0 - 7 . 0 9 (2 H , m) ,

7 . 1 9 - 7 . 3 0 (2 H , m) 。

(1 3) 1 - 苄基 - 5 - 吡啶羧酸苄酯 :

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ :

5 . 3 3 (2 H , s) ,

5 . 3 8 (2 H , s) ,

6 . 6 4 (1 H , d , $J = 3 . 3 \text{ Hz}$) ,

7 . 0 6 - 7 . 4 9 (1 2 H , m) ,

7 . 9 2 (1 H , dd , $J = 1 . 7$,

8 . 9 Hz) ,

8 . 4 5 - 8 . 4 6 (1 H , m) 。

(1 4) 1 - 異丙基 - 5 - 吡啶羧酸異丙酯 :

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ :

1 . 3 8 (6 H , d , $J = 6 . 3 \text{ Hz}$) ,

1 . 5 3 (6 H , d , $J = 6 . 6 \text{ Hz}$) ,

4 . 6 2 - 4 . 7 5 (1 H , m) ,

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

6 . 6 0 (1 H , d , $J = 3 . 3 \text{ Hz}$) ,

7 . 2 7 (1 H , d , $J = 3 . 3 \text{ Hz}$) ,

7 . 3 6 (1 H , d , $J = 8 . 6 \text{ Hz}$) ,

7 . 9 0 (1 H , dd , $J = 1 . 7$,

8 . 6 Hz) ,

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (46)

8 . 3 8 (1 H , d , J = 1 . 7 H z) 。

參考例 51 - 甲基 - 6 - 吡啶羧酸甲酯之製法

反應方式同於參考例 4，不同處係使用 3 . 0 0 (1 7 . 1 m m o l) 6 - 吡啶羧酸甲酯、0 . 6 8 (1 7 . 1 m m o l) 6 0 % 氫氧化鈉、4 . 8 6 (3 4 . 4 m m o l) 甲基碘及 6 0 m l 二甲基甲醯胺。得到 2 . 7 5 g (8 6 . 9 %) 1 - 甲基 - 6 - 吡啶羧酸甲酯。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ :

3 . 8 6 (3 H , s) ,

3 . 9 5 (3 H , s) ,

6 . 5 1 - 6 . 5 3 (1 H , m) ,

7 . 2 1 (1 H , d , J = 3 . 3 H z) ,

7 . 6 3 (1 H , d , J = 8 . 6 H z) ,

7 . 7 8 - 7 . 8 2 (1 H , m) ,

8 . 1 0 (1 H , s) 。

藉參考例 5 之方法製備下列化合物。

(1) 4 - 甲氧 - 1 - 甲基 - 2 - 吡啶羧酸乙酯 :

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ :

1 . 3 9 (3 H , t , J = 7 . 3 H z) ,

3 . 9 6 (3 H , s) ,

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

像

五、發明說明 (47)

4 . 0 6 (3 H , s) ,

4 . 3 5 (1 H , d d , J = 7 . 3 ,
1 4 . 2 H z) ,

6 . 5 0 (1 H , d , J = 7 . 6 H z) ,

6 . 9 8 (1 H , d , J = 8 . 6 H z) ,

7 . 2 4 - 7 . 3 0 (1 H , m) ,

7 . 4 2 (1 H , d , J = 0 . 7 H z) 。

(2) 6 - 甲 氧 - 1 - 甲 基 - 2 - 吡 啶 羧 酸 乙 酯 :

^1H NMR (CDCl_3) δ :

1 . 3 7 - 1 . 4 2 (3 H , m) ,

3 . 8 9 (3 H , s) ,

4 . 0 3 (3 H , s) ,

4 . 3 1 - 4 . 3 9 (2 H , m) ,

6 . 7 5 (1 H , s) ,

6 . 8 0 - 6 . 8 4 (1 H , m) ,

7 . 2 5 (1 H , s) ,

7 . 5 3 (1 H , d , J = 8 . 9 H z) 。

(3) 1 - 甲 基 - 4 - 硝 基 - 2 - 吡 啶 羧 酸 乙 酯 :

^1H NMR (CDCl_3) δ :

1 . 4 5 (3 H , t , J = 7 . 3 H z) ,

4 . 1 7 (3 H , s) ,

4 . 3 9 - 4 . 4 7 (2 H , m) ,

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (48)

7 . 4 1 - 7 . 4 8 (1 H , m) ,
 7 . 7 4 - 7 . 7 7 (1 H , m) ,
 7 . 9 6 (1 H , d , J = 1 . 0 H z) ,
 8 . 1 8 - 8 . 2 1 (1 H , m) 。

(4) 1 - 甲基 - 6 - 硝基 - 2 - 吡啶羧酸乙酯 :

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ :

1 . 4 1 - 1 . 4 6 (3 H , m) ,
 4 . 1 7 (3 H , s) ,
 4 . 3 8 - 4 . 4 6 (2 H , m) ,
 7 . 3 4 (1 H , d , J = 1 . 0 H z) ,
 7 . 7 5 (1 H , dd , J = 0 . 7 , 8 . 9 H
 8 . 0 3 (1 H , dd , J = 2 . 0 , 8 . 9 H
 8 . 3 9 (1 H , d , J = 2 . 0 H z) 。

(5) 1 - 甲基 - 5 - 硝基 - 2 - 吡啶羧酸乙酯 :

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ :

1 . 4 1 - 1 . 4 6 (3 H , m) ,
 4 . 1 4 (3 H , s) ,
 4 . 4 1 (2 H , dd , J = 7 . 3 ,
 1 4 . 2 H z) ,
 7 . 4 2 - 7 . 4 6 (2 H , m) ,
 8 . 2 2 - 8 . 2 6 (1 H , m) ,
 8 . 6 6 (1 H , d , J = 2 . 0 H z) 。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

錄

402600

五、發明說明 (49)

(6) 1 - 甲基 - 7 - 硝基 - 2 - 吡啶羧酸乙酯 :

 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ :1 . 4 3 (3 H , t , $J = 7 . 3 \text{ Hz}$) ,

4 . 0 0 (3 H , s) ,

4 . 3 7 - 4 . 4 5 (2 H , m) ,

7 . 2 0 (1 H , t , $J = 7 . 9 \text{ Hz}$) ,

7 . 4 3 (1 H , s) ,

7 . 8 5 - 7 . 9 3 (2 H , m) 。

(7) 1 - 苄基 - 2 - 吡啶羧酸甲酯 :

 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ :

3 . 8 6 (3 H , s) ,

5 . 8 4 (2 H , s) ,

7 . 0 2 - 7 . 0 6 (2 H , m) ,

7 . 1 3 - 7 . 4 4 (7 H , m) ,

7 . 7 0 - 7 . 7 3 (1 H , m) 。

(8) 1 - 苄基 - 3 - 吡啶羧酸甲酯 :

 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ :

3 . 9 1 (3 H , s) ,

5 . 3 4 (2 H , s) ,

7 . 1 3 - 7 . 1 7 (2 H , m) ,

7 . 2 0 - 7 . 3 6 (6 H , m) ,

7 . 8 5 (1 H , s) ,

五、發明說明 (50)

8 . 1 7 - 8 . 2 1 (1 H , m) 。

(9) 1 - 異丙基 - 3 - 吡啶羧酸甲酯：

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ ：

1 . 5 6 (1 H , d d , $J = 6 . 9 \text{ Hz}$) ,

3 . 9 2 (3 H , s) ,

4 . 6 4 - 4 . 7 4 (1 H , m) ,

7 . 2 4 - 7 . 3 1 (2 H , m) ,

7 . 3 9 - 7 . 4 2 (2 H , m) ,

7 . 9 6 (1 H , s) ,

8 . 1 5 - 8 . 2 0 (1 H , m) 。

(1 0) 1 , 3 - 二甲基 - 2 - 吡啶羧酸乙酯：

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ ：

1 . 4 2 - 1 . 4 7 (3 H , m) ,

2 . 5 9 (3 H , s) ,

4 . 0 1 (3 H , s) ,

4 . 3 7 - 4 . 4 5 (2 H , m) ,

7 . 1 0 - 7 . 1 8 (1 H , m) ,

7 . 3 1 - 7 . 3 8 (1 H , m) ,

7 . 6 4 - 7 . 6 7 (1 H , m) 。

(1 1) 1 - 甲基 - 4 - 甲基磺醯 - 2 - 吡啶羧酸乙酯：

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ ：

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (51)

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

(1 2) 1 - 甲 基 - 6 - 甲 磺 鹽 - 2 - 吡 啶 羧 酸 乙 酯 :

^1H N M R (C D C Cl_3) δ :

1 . 4 1 - 1 . 4 6 (3 H , m) ,
3 . 1 1 (3 H , s) ,
4 . 1 6 (3 H , s) ,
4 . 3 7 - 4 . 4 5 (2 H , m) ,
7 . 3 4 (1 H , d , J = 0 . 7 H z) ,
7 . 6 2 - 7 . 7 0 (2 H , m) ,
7 . 8 3 (1 H , d d , J = 0 . 7 ,
8 . 6 H z) ,
8 . 0 7 (1 H , d , J = 0 . 7 H z) 。

(1 3) 4 - 氟 - 1 - 甲 基 - 2 - 吡 啶 羧 酸 甲 酯 :

^1H N M R (C D C Cl_3) δ :

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (52)

3 . 9 2 (3 H , s) ,
4 . 0 9 (3 H , s) ,
6 . 7 7 - 6 . 8 3 (1 H , m) ,
7 . 1 6 (1 H , d , J = 8 . 3 H z) ,
7 . 2 3 - 7 . 3 1 (1 H , m) ,
7 . 3 6 (1 H , s) 。

(1 4) 4 - 溴 - 1 - 甲基 - 2 - 吡啶羧酸甲酯 :

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ :

3 . 9 3 (3 H , s) ,
4 . 0 8 (3 H , s) ,
7 . 1 6 - 7 . 2 6 (1 H , m) ,
7 . 3 1 - 7 . 3 5 (3 H , m) 。

(1 5) 1 - (2 - 萘甲基) - 2 - 吡啶羧酸甲酯 :

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ :

3 . 8 6 (3 H , s) ,
6 . 0 0 (2 H , s) ,
7 . 1 4 - 7 . 3 2 (3 H , m) ,
7 . 3 7 - 7 . 4 3 (5 H , m) ,
7 . 6 6 - 7 . 7 8 (4 H , m) 。

(1 6) 1 - (2 - 苯乙基) - 2 - 吡啶羧酸甲酯 :

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ :

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (53)

3 . 0 6 (2 H , t , J = 7 . 9 H z) ,
3 . 9 0 (3 H , s) ,
4 . 7 4 - 4 . 8 0 (2 H , m) ,
7 . 1 1 - 7 . 3 3 (9 H , m) ,
7 . 6 6 - 7 . 6 9 (1 H , m) 。

(1 7) 1 - (4 - 溴 苄 基) - 2 - 吡 啶 羧 酸 甲 酯 :

¹H N M R (C D C l ₃) δ :

3 . 8 7 (3 H , s) ,
5 . 7 9 (2 H , s) ,
6 . 9 2 (2 H , d d , J = 2 . 0 ,
6 . 6 H z) ,
7 . 1 5 - 7 . 2 3 (1 H , m) ,
7 . 3 1 - 7 . 3 8 (5 H , m) ,
7 . 7 0 - 7 . 7 4 (1 H , m) 。

(1 8) 1 - (4 - 硝 苄 基) - 2 - 吡 啶 羧 酸 甲 酯 :

¹H N M R (C D C l ₃) δ :

3 . 8 7 (3 H , s) ,
5 . 9 3 (2 H , s) ,
7 . 1 4 - 7 . 4 1 (5 H , m) ,
7 . 4 2 (1 H , d , J = 0 . 7 H z) ,
7 . 7 3 - 7 . 7 7 (1 H , m) ,
8 . 0 9 - 8 . 1 4 (2 H , m) 。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (54)

(19) 1 - (3 - 苯丙基) - 2 - 吡啶羧酸甲酯 :

^1H NMR (CDCl_3) δ :

2 . 06 - 2 . 22 (2 H , m) ,

2 . 69 (2 H , d , $J = 8 . 0 \text{ Hz}$) ,

3 . 90 (3 H , s) ,

4 . 06 (2 H , t , $J = 8 . 0 \text{ Hz}$) ,

7 . 05 - 7 . 40 (9 H , m) ,

7 . 66 (1 H , d , $J = 8 . 0 \text{ Hz}$) 。

(20) 1 - (2 - 甲氧乙基) - 2 - 吡啶羧酸甲酯 :

^1H NMR (CDCl_3) δ :

3 . 28 (3 H , s) ,

3 . 73 (2 H , t , $J = 5 . 9 \text{ Hz}$) ,

3 . 91 (3 H , s) ,

4 . 74 (2 H , t , $J = 5 . 9 \text{ Hz}$) ,

7 . 14 (1 H , d d d , $J = 1 . 0$,

6 . 9 , 7 . 4 Hz) ,

7 . 31 (1 H , d , $J = 0 . 7 \text{ Hz}$) ,

7 . 36 (1 H , d d , $J = 1 . 3$,

6 . 9 Hz) ,

7 . 48 (1 H , d d , $J = 0 . 7$,

8 . 6 Hz) ,

7 . 66 (1 H , d d , $J = 1 . 1$,

8 . 3 Hz) ,

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

像

五、發明說明 (55)

(2 1) 1 - (2 - 二乙胺乙基) - 2 - 吡啶羧酸甲酯 :

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ :

1 . 0 3 (6 H , t , $J = 7 . 3 \text{ Hz}$) ,

2 . 6 1 (4 H , q , $J = 7 . 3 \text{ Hz}$) ,

2 . 7 0 - 2 . 8 2 (2 H , m) ,

3 . 9 1 (3 H , s) ,

4 . 5 8 - 4 . 7 0 (2 H , m) ,

7 . 1 4 (1 H , d d d , $J = 1 . 3$,

6 . 7 , 8 . 6 Hz) ,

7 . 2 7 (1 H , d , $J = 1 . 0 \text{ Hz}$) ,

7 . 3 4 (1 H , d d d , $J = 1 . 0$,

6 . 7 , 7 . 1 Hz) ,

7 . 4 3 (1 H , d d , $J = 1 . 0$,

8 . 6 Hz) ,

7 . 6 1 - 7 . 7 1 (1 H , m) 。

(2 2) 4 - 氯 - 1 - (2 - 二乙胺乙基) - 2 - 吡啶羧

酸乙酯 :

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ :

1 . 0 0 (6 H , t , $J = 7 . 3 \text{ Hz}$) ,

1 . 4 2 (3 H , t , $J = 7 . 3 \text{ Hz}$) ,

2 . 5 9 (4 H , q , $J = 7 . 3 \text{ Hz}$) ,

2 . 6 9 - 2 . 8 0 (2 H , m) ,

4 . 3 8 (2 H , q , $J = 7 . 3 \text{ Hz}$) ,

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

像

五、發明說明 (56)

4 . 5 6 - 4 . 6 8 (2 H , m) ,
 7 . 1 4 (1 H , d d , J = 1 . 0 ,
 7 . 3 H z) ,
 7 . 1 8 - 7 . 2 8 (1 H , m) ,
 7 . 2 9 - 7 . 3 5 (1 H , m) ,
 7 . 3 7 (1 H , d , J = 0 . 7 H z) 。

(2 3) 1 - [2 - (2 - 四氫吡喃基) 氧乙基] - 2 -
 吡啶羧酸甲酯之製法：

反應方式同於參考例 5，不同處係使用 2 . 0 g (1 1 . 4 m m o l) 2 - 吡啶羧酸甲酯、0 . 5 5 g (1 3 . 7 m m o l) 6 0 % 氫氧化鈉、3 . 6 3 (1 3 . 7 m m o l) 2 - (2 - 碘乙氧) 四氫吡喃 (由 2 - 碘乙醇與 3 , 4 - 二氫 - 2 H - 吡喃製得) 及 5 0 m l 二甲基甲醯胺。得到 2 . 8 7 g (8 3 . 0 %) 1 - [2 - (2 - 四氫吡喃基) 氧乙基] - 2 - 吡啶羧酸甲酯。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ :

1 . 2 7 - 1 . 7 5 (6 H , m) ,
 3 . 2 6 - 3 . 5 4 (2 H , m) ,
 3 . 7 5 (1 H , d t , J = 4 . 6 ,
 1 0 . 2 H z) ,
 4 . 0 3 (1 H , d t , J = 4 . 6 ,
 1 0 . 2 H z) ,
 4 . 4 7 (1 H , t , J = 3 . 0 H z) ,

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

像

五、發明說明 (57)

4 . 8 0 (2 H , t , J = 3 . 7 H z) ,

7 . 1 3 (1 H , t , J = 7 . 0 H z) ,

7 . 2 2 - 7 . 3 8 (2 H , m) ,

7 . 5 3 (1 H , d , J = 8 . 0 H z) ,

7 . 6 5 (1 H , d , J = 8 . 0 H z) 。

(2 4) 1 - [3 - (2 - 四氫吡喃基) 氧丙基] - 2 -
 吡啶羧酸甲酯：

標的化合物之製法同於參考例 5，不同處係使用 2 -
 (3 - 碘丙氧) 四氫吡喃取代 2 - (2 - 碘乙氧) 四氫吡
 喃。

^1H NMR (CDCl_3) δ ：

1 . 4 2 - 1 . 9 7 (6 H , m) ,

2 . 1 1 (2 H , d t , J = 5 . 9 ,

1 1 . 2 H z) ,

3 . 3 3 (1 H , d t , J = 7 . 9 ,

8 . 3 H z) ,

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

3 . 7 2 - 3 . 8 8 (2 H , m) ,

3 . 9 4 (3 H , s) ,

4 . 5 2 (1 H , d d , J = 3 . 0 ,

4 . 3 H z) ,

4 . 6 9 (2 H , d t , J = 0 . 9 ,

1 . 7 H z) ,

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

402600
五、發明說明(58)

7 . 1 4 (1 H , d d d , J = 1 . 0 ,
7 . 0 , 7 . 9 H z) ,
7 . 2 7 - 7 . 3 7 (2 H , m) ,
7 . 4 8 (1 H , d d , J = 0 . 9 ,
8 . 5 H z) ,
7 . 6 6 (1 H , d t , J = 1 . 0 ,
7 . 9 H z) 。

(2 5) 1 - (3 - 第三丁氧羰胺丙基) - 2 - 吡啶羧酸
甲酯之合成法：

反應方式同於參考例 5，不同處係使用 5 . 0 0 g (2 8 . 5 m m o l) 2 - 吡啶羧酸甲酯、1 . 2 6 g (3 1 . 4 m m o l) 6 0 % 氫氧化鈉、1 2 . 3 g (4 3 . 2 m m o l) N - (3 - 碘丙基) 胺甲酸第三丁酯 (由 3 - 碘丙胺及二碳酸二第三丁酯製得) 及 6 0 m l 二甲基甲醯胺。得到 2 . 5 4 g (2 7 %) 1 - (3 - 第三丁氧羰胺丙基) - 2 - 吡啶羧酸甲酯。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ :

1 . 4 5 (9 H , s) ,
1 . 9 0 - 2 . 1 0 (2 H , m) ,
3 . 0 0 - 3 . 2 0 (2 H , m) ,
3 . 9 1 (3 H , s) ,
4 . 6 2 (2 H , t , J = 6 . 9 H z) ,
4 . 9 8 (1 H , b r - s) ,

五、發明說明 (59)

7 . 0 6 - 7 . 2 0 (1 H , m) ,

7 . 2 8 - 7 . 4 4 (3 H , m) ,

402600

7 . 6 8 (1 H , d , J = 7 . 3 H z) 。

(2 6) 1 - (2 - 第三丁氧羰胺乙基) - 2 - 吡啶羧酸
甲酯：

標的化合物以參考例 5 (2 5) 方法製得，不同處係
採用 N - (2 - 碘丙基) 胺甲酸第三丁酯取代 N - (3 -
碘丙基) 胺甲酸第三丁酯。

¹H NMR (C D C l ₃) δ：

1 . 4 1 (9 H , s) ,

3 . 5 3 (2 H , t , J = 5 . 9 H z) ,

3 . 9 0 (3 H , s) ,

4 . 6 8 (2 H , t , J = 6 . 3 H z) ,

4 . 6 0 - 4 . 8 0 (1 H , m) ,

7 . 1 5 (1 H , d d d , J = 1 . 0 ,

6 . 9 , 7 . 4 H z) ,

7 . 2 7 - 7 . 3 8 (2 H , m) ,

7 . 4 8 (1 H , d , J = 8 . 3 H z) ,

7 . 6 6 (1 H , d , J = 7 . 9 H z) 。

(2 7) 1 - 甲基 - 4 - (2 - 四氫吡喃基) 氧甲基 - 2
- 吡啶羧酸乙酯：

標的化合物之製法同於參考例 5 。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (60)

 $^1\text{H NMR (CDCl}_3\text{)} \delta$:

1 . 3 9 - 1 . 4 4 (3 H , m) ,
 1 . 5 3 - 1 . 9 1 (6 H , m) ,
 3 . 5 0 - 3 . 6 1 (1 H , m) ,
 3 . 8 4 - 4 . 0 3 (1 H , m) ,
 4 . 0 9 (3 H , s) ,
 4 . 3 4 - 4 . 4 2 (2 H , m) ,
 4 . 7 5 (1 H , t , J = 3 . 6 \text{ Hz}) ,
 4 . 8 3 (1 H , d , J = 1 2 . 2 \text{ Hz}) ,
 5 . 0 8 (1 H , d , J = 1 2 . 2 \text{ Hz}) ,
 7 . 1 8 (1 H , t , J = 4 . 0 \text{ Hz}) ,
 7 . 3 2 - 7 . 3 3 (2 H , m) ,
 7 . 4 2 (1 H , s) 。

(2 8) 4 - 氯 - 1 - [4 - (2 - 四氫吡喃基) 氧丁基] - 2 - 吡啶羧酸乙酯 :

標的化合物之製法同於參考例 5 (2 3) , 不同處係使用 2 - (4 - 碘丁氧) 四氫吡喃及 4 - 氯 - 2 - 吡啶羧酸乙酯取代 2 - (2 - 碘乙氧) 四氫吡喃及 2 - 吡啶羧酸甲酯。

 $^1\text{H NMR (CDCl}_3\text{)} \delta$:

1 . 4 2 (3 H , t , J = 7 . 3 \text{ Hz}) ,
 1 . 4 1 - 2 . 0 0 (1 0 H , m) ,
 3 . 3 2 - 3 . 5 6 (2 H , m) ,

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (61)

402600

3 . 6 8 - 3 . 9 0 (2 H , m) ,
4 . 3 8 (2 H , q , J = 7 . 3 H z) ,
4 . 5 5 (1 H , t , J = 4 . 0 H z) ,
4 . 6 0 (2 H , t , J = 7 . 6 H z) ,
7 . 1 3 (1 H , d d , J = 1 . 0 ,
7 . 6 H z) ,
7 . 2 2 (1 H , d , J = 8 . 2 H z) ,
7 . 3 2 (1 H , d , J = 8 . 3 H z) ,
7 . 3 9 (1 H , s) 。

(2 9) 1 - (3 : 4 - 亞異丙基二氧丁基) - 2 - 吡啶
羧酸甲酯：

標的化合物之製法同於參考例 5 ，不同處係使用 3 ，
4 - 亞異丙基二氧丁基碘取代甲基碘。

¹H NMR (C D C l ₃) δ：

1 . 3 4 (3 H , s) ,
1 . 4 6 (3 H , s) ,
1 . 9 0 - 2 . 1 8 (2 H , m) ,
3 . 5 2 (1 H , d d , J = 6 . 9 ,
7 . 9 H z) ,
3 . 9 1 (3 H , s) ,
3 . 9 7 (1 H , d d , J = 5 . 9 ,
7 . 9 H z) ,
4 . 0 1 - 4 . 1 7 (1 H , m) ,

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明(62)

402600

4 . 5 8 - 4 . 8 0 (2 H , m) ,
 7 . 1 5 (1 H , d d d , J = 1 . 0 ,
 6 . 9 , 7 . 4 H z) ,
 7 . 3 1 (1 H , d , J = 0 . 7 H z) ,
 7 . 3 5 (1 H , d d d , J = 1 . 3 ,
 6 . 9 , 7 . 6 H z) ,
 7 . 4 7 - 7 . 5 5 (1 H , m) ,
 7 . 6 3 - 7 . 7 0 (1 H , m) 。

(3 0) 1 - [2 - (1 - (4 - 甲基 - 2 , 6 , 7 - 三
 噁二環 [2 . 2 . 2] 辛基)) 乙基] - 2 - 吡
 啶羧酸甲酯：

標的化合物之製法同於參考例 5 , 不同處係使用 2 -
 [1 - (4 - 甲基 - 2 , 6 , 7 - 三噁二環 [2 . 2 . 2
] 辛基) 乙基碘取代甲基碘。

^1H NMR (CDCl_3) δ :

0 . 7 9 (3 H , s) ,
 2 . 1 7 (1 H , d d d , J = 2 . 6 ,
 5 . 3 , 7 . 9 H z) ,
 3 . 8 9 (6 H , s) ,
 3 . 9 0 (3 H , s) ,
 5 . 8 7 (2 H , d d d , J = 2 . 3 ,
 5 . 6 , 7 . 9 H z) ,
 7 . 1 2 (1 H , d d d , J = 1 . 0 ,

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (63)

402600

6 . 9 , 7 . 4 H z) ,
7 . 2 7 (1 H , d , J = 0 . 7 H z) ,
7 . 3 2 (1 H , d d d , J = 1 . 3 ,
6 . 9 , 7 . 6 H z) ,
7 . 4 8 (1 H , d d , J = 0 . 7 ,
8 . 6 H z) ,
7 . 6 5 (1 H , d d d , J = 1 . 0 ,
1 . 5 , 8 . 3 H z) 。

藉參考例 5 之方法製得下列化合物。

(3 1) 4 - 苄氧 - 1 - 甲基 - 2 - 吡啶羧酸甲酯：

¹H NMR (C D C l ₃) δ：

3 . 8 9 (3 H , s) ,
4 . 0 6 (3 H , s) ,
5 . 2 2 (2 H , s) ,
6 . 5 7 (1 H , d , J = 7 . 6 H z) ,
6 . 9 9 (1 H , d , J = 8 . 6 H z) ,
7 . 2 2 - 7 . 2 8 (1 H , m) ,
7 . 3 0 - 7 . 5 1 (6 H , m) 。

(3 2) 6 - 苄氧 - 1 - 甲基 - 2 - 吡啶羧酸甲酯：

¹H NMR (C D C l ₃) δ：

3 . 8 9 (3 H , s) ,
4 . 0 2 (3 H , s) ,

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明(64)

- 5 . 1 5 (2 H , s) ,
 6 . 8 5 (1 H , d , J = 2 . 3 H z) ,
 6 . 9 1 (1 H , d d , J = 2 . 3 ,
 8 . 6 H z) ,
 7 . 2 4 (1 H , d , J = 1 . 0 H z) ,
 7 . 3 4 - 7 . 4 4 (3 H , m) ,
 7 . 4 7 - 7 . 5 2 (2 H , m) ,
 7 . 5 3 - 7 . 5 7 (1 H , m) 。

(3 3) 7 - 苄氧 - 1 - 甲基 - 2 - 吡啶羧酸甲酯 :

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ :

- 3 . 8 9 (3 H , s) ,
 4 . 3 8 (3 H , s) ,
 5 . 1 9 (2 H , s) ,
 6 . 7 8 (1 H , d , J = 8 . 6 H z) ,
 6 . 9 7 - 7 . 0 3 (1 H , m) ,
 7 . 2 4 - 7 . 2 7 (2 H , m) ,
 7 . 3 3 - 7 . 5 1 (5 H , m) 。

參考例 62 - 吡啶羧酸甲酯之製法

3 0 . 0 g (1 8 6 . 2 m m o l) 2 - 吡啶羧酸之
 甲醇溶液 3 0 0 m l 在 0 °C 逐滴添加 4 4 . 3 g (
 3 7 2 . 3 m m o l) 亞硫酸氯。反應混合物回流 2 小時

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

錄

五、發明說明 (65)

並在減壓下餾除溶劑。殘留物上倒以冰水。混合物添加濃
 氫氧化鉍鹼化。混合物以乙酸乙酯萃取三次。萃取液以水
 洗滌並以無水硫酸鎂乾燥。在減壓下餾除溶劑產生
 32.34 g (99.2%) 2-吡啶羧酸甲酯。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ :

3.95 (3 H , s) ,

7.13 - 7.45 (4 H , m) ,

7.69 (1 H , dd , $J = 1.0$,

7.9 Hz) ,

8.91 (1 H , br - s) 。

以參考例 6 之方法製得下列化合物。

(1) 3-吡啶羧酸甲酯 :

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ :

3.93 (3 H , s) ,

7.24 - 7.31 (2 H , m) ,

7.38 - 7.45 (1 H , m) ,

7.93 (1 H , d , $J = 3.0$ Hz) ,

8.17 - 8.22 (2 H , m) ,

8.63 (1 H , br - s) 。

(2) 4-氟-2-吡啶羧酸甲酯 :

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ :

3.96 (3 H , s) ,

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明(66)

402600

6 . 7 8 - 6 . 8 5 (1 H , m) ,

7 . 1 8 - 7 . 3 0 (3 H , m) ,

8 . 9 9 (1 H , b r - s) 。

(3) 4 - 溴 - 2 - 吡啶羧酸甲酯：

 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ ：

3 . 9 7 (3 H , s) ,

7 . 1 7 (1 H , d d , $J = 7 . 6$,

8 . 3 H z) ,

7 . 2 8 (1 H , d d , $J = 1 . 0$,

2 . 3 H z) ,

7 . 3 2 - 7 . 3 9 (2 H , m) ,

9 . 0 5 (1 H , b r - s) 。

(4) 7 - 苄氧 - 2 - 吡啶羧酸甲酯：

 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ ：

3 . 9 3 (3 H , s) ,

5 . 2 1 (2 H , s) ,

6 . 8 0 (1 H , d , $J = 6 . 9$ H z) ,

7 . 0 1 - 7 . 0 8 (1 H , m) ,

7 . 1 9 (1 H , d d , $J = 2 . 3$,

4 . 3 H z) ,

7 . 2 4 - 7 . 3 1 (1 H , m) ,

7 . 3 5 - 7 . 5 1 (5 H , 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 (67)

9 . 0 7 (1 H , b r - s) 。

402600 (5) 4 - 苜氧 - 2 - 吡啶羧酸甲酯：

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ ：

3 . 9 3 (3 H , s) ，

5 . 2 2 (2 H , s) ，

6 . 5 8 (1 H , d , $J = 7 . 6 \text{ Hz}$) ，

7 . 0 3 (1 H , d , $J = 8 . 3 \text{ Hz}$) ，

7 . 1 9 - 7 . 2 6 (1 H , m) ，

7 . 3 1 - 7 . 4 4 (4 H , m) ，

7 . 5 0 (2 H , d , $J = 7 . 3 \text{ Hz}$) ，

8 . 8 4 (1 H , b r - s) 。

參考例 75 - 吡啶羧酸甲酯之製法

1 . 0 0 g (6 . 2 1 \text{ mmol}) 5 - 吡啶羧酸與
5 0 \text{ mL} 1 0 \% 氯化氫 / 甲醇之混合物回流 2 小時。反應
混合物倒于冰水上，並以碳酸氫鈉中和。混合物以乙酸乙
酯萃取三次。結合之萃取液以碳酸氫鈉水溶液洗滌。以無
水硫酸鎂乾燥後，在減壓下餾除溶劑產生 0 . 4 2 g (
3 8 . 6 \%) 5 - 吡啶羧酸甲酯。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ ：

3 . 9 3 (3 H , s) ，

6 . 6 4 - 6 . 6 6 (1 H , m) ，

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

象

五、發明說明 (68)

7 . 2 6 - 7 . 2 9 (1 H , m) ,
 7 . 4 0 (1 H , d d , J = 0 . 7 ,
 8 . 6 H z) ,
 7 . 9 1 (1 H , d d , J = 1 . 7 ,
 8 . 6 H z) ,
 8 . 3 - 8 . 6 (2 H , m) 。

參考例 81 - 異丙基 - 5 - 吡啶羧酸甲酯之製法

2 . 2 0 g (8 . 9 7 m m o l) 1 - 異丙基 - 5 - 吡啶羧酸異丙酯、1 0 0 m l 2 N 氫氧化鈉溶液與 1 0 0 m l 乙醇之混合物回流 1 小時。在減壓下餾除溶劑。在殘留物中添加水，形成之混合物以濃鹽酸酸化。濾出沈澱固體，在減壓下乾燥產生 2 . 0 0 g 未加工之 1 - 異丙基 - 5 - 吡啶羧酸。反應方式同於參考例 4，但使用 2 . 0 0 g 未加工之 1 - 異丙基 - 5 - 吡啶羧酸、0 . 4 4 g (1 1 . 1 m m o l) 6 0 % 氫化鈉、2 . 8 7 g (2 0 . 2 m m o l) 甲基碘及 5 0 m l 二甲基甲醯胺。得到 1 . 6 4 g (8 4 . 2 % ; 基於 1 - 異丙基 - 5 - 吡啶羧酸之產率) 。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ :

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

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

4J2600

五、發明說明 (69)

6 . 6 1 (1 H , d , J = 3 . 3 H z) ,

7 . 2 8 (1 H , d , J = 3 . 3 H z) ,

7 . 3 7 (1 H , d , J = 8 . 6 H z) ,

7 . 9 (1 H , d d , J = 1 . 7 ,

8 . 6 H z) ,

8 . 3 9 (1 H , d , J = 1 . 7 H z) 。

參考例 9

7 - 氯 - 2 - 吡啶羧酸之製法

3 . 4 0 g (1 5 . 2 m m o l) 7 - 氯 - 2 - 吡啶羧酸乙酯、1 0 0 m l 2 N 氫氧化鈉溶液與 1 0 0 m l 乙醇之混合物回流 1 小時。在減壓下餾除溶劑。于殘留物上添加冰水，混合物以濃鹽酸酸化並以乙酸乙酯萃取三次。以無水硫酸鎂乾燥後，在減壓下餾除溶劑產生 2 . 8 5 g (9 5 . 8 %) 7 - 氯 - 2 - 吡啶羧酸。

$^1\text{H NMR}$ (D M S O - d_6) δ :

7 . 0 4 - 7 . 0 9 (1 H , m) ,

7 . 1 9 (1 H , d , J = 2 . 0 H z) ,

7 . 3 0 (1 H , d d , J = 1 . 0 ,

7 . 6 H z) ,

7 . 6 2 (1 H , d , J = 8 . 3 H z) ,

1 1 . 9 (1 H , b r - s) ,

1 3 . 1 (1 H , b r - s) 。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

像

五、發明說明(70)

參考例 101-異丙基-2-吡啶羧酸之製法

反應方式同於參考例 4，但使用 6.00 g (34.2 mmol) 2-吡啶羧酸乙酯、1.36 g (34.2 mmol) 60% 氫氧化鈉、6.40 g (37.7 mmol) 異丙基碘及 100 ml 二甲基甲醯胺。得到 1-異丙基-2-吡啶羧酸甲酯與 1-異丙基-2-吡啶羧酸丙酯之混合物。反應方式同於參考例 9，但使用所得之混合物、150 ml 2N 氫氧化鈉與 150 ml 乙醇。得到 3.71 g (53.3%) 1-異丙基-2-吡啶羧酸。

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) δ :

1.58 (6H, d, $J = 6.9 \text{ Hz}$),

5.74 - 5.85 (1H, m),

7.05 - 7.11 (1H, m),

7.19 - 7.28 (2H, m),

7.64 - 7.72 (2H, m),

12.9 (1H, br-s)。

參考例 111-甲基-7-吡啶羧酸甲酯之製法a) 7-碳甲氧-1-甲基-2-吡啶羧酸乙酯之製法

5.00 g (20.2 mmol) 由參考例 1 之方式所得之 7-碳甲氧-2-吡啶羧酸乙酯添加于 0.81 g

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (71)

(2 0 . 2 m m o l) 6 0 % 氫化鈉在 8 0 m l 二甲基甲醯胺中之懸浮液後，混合物在室溫攪拌至混合物變成透明溶液。在室溫逐滴添加 5 . 7 4 g (4 0 . 4 m m o l) 甲基碘于透明溶液中，在 5 0 °C 攪拌 1 小時。反應溶液倒于冰水上。形成之混合物以乙酸乙酯萃取三次，結合之萃取液以水洗滌。以無水硫酸鎂乾燥後，在減壓下餾除溶劑，單離殘留物並以矽膠管柱層析純化產生 5 . 2 0 g (9 8 . 5 %) 7 - 碳甲氧 - 1 - 甲基 - 2 - 吡啶羧酸乙酯。

b) 1 - 甲基吡啶 - 2 , 7 - 二羧酸之製法

5 . 2 0 g (1 9 . 9 m m o l) 7 - 碳甲氧 - 1 - 甲基 - 2 - 吡啶羧酸乙酯、9 0 m l 2 N 氫氧化鈉及 1 5 0 m l 乙醇之混合物回流 3 小時。反應混合物在減壓下濃縮，殘留物上添加冰水。添加 2 N 鹽酸以酸化反應混合物。濾出沈澱固體並在減壓下乾燥產生 4 . 7 0 g (> 9 9 %) 1 - 甲基吡啶 - 2 , 7 - 二羧酸。

c) 1 - 甲基 - 7 - 吡啶羧酸之製法

4 . 6 0 g (2 1 . 0 m m o l) 1 - 甲基吡啶 - 2 , 7 - 二羧酸，0 . 5 g 氧化銅 (II) 及 5 0 m l 喹啉之混合物在 1 8 0 °C 下加熱攪拌 1 小時。冷卻後，反應混合物倒于 2 0 0 m l 2 N 鹽酸上。混合物以乙酸乙酯萃取三次，結合之萃取液以飽和氯化鈉溶液洗滌。以無水硫酸鎂

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明(72)

乾燥後，在減壓下餾除溶劑。單離殘留物且藉矽膠管柱層析純化，產生 1 . 8 2 g (4 9 . 0 %) 1 - 甲基 - 7 - 吡啶羧酸。

d) 1 - 甲基 - 7 - 吡啶羧酸甲酯之製法

1 . 8 2 g (1 0 . 4 m m o l) 1 - 甲基 - 7 - 吡啶羧酸之 7 0 m l 甲醇溶液在 0 °C 逐滴添加 3 . 0 9 g (2 6 . 0 m m o l) 亞硫基氯。反應混合物回流 2 小時，在減壓下餾除溶劑。在殘留物上倒上冰水並添加氫氧化鉍使混合物成鹼性。混合物以乙酸乙酯萃取三次。結合之萃取液以水洗滌並以無水硫酸鎂乾燥。在減壓下餾除溶劑。單離殘留物並以矽膠管柱層析純化產生 1 . 1 6 g (5 9 . 0 %) 1 - 甲基 - 7 - 吡啶羧酸甲酯。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ :

3 . 8 8 (3 H , s) ,

3 . 9 6 (3 H , s) ,

6 . 5 4 (1 H , d , $J = 3 . 3 \text{ Hz}$) ,

7 . 1 0 (1 H , t , $J = 7 . 6 \text{ Hz}$) ,

7 . 6 7 (1 H , d , $J = 7 . 3 \text{ Hz}$) ,

7 . 7 5 - 7 . 7 8 (1 H , m) 。

參考例 1 2

7 - 苄氧 - 4 - 氯 - 2 - 吡啶羧酸乙酯之製法

a) 3 - 苄氧 - 6 - 氯 - 2 - 硝基甲苯之製法

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

402600

五、發明說明(73)

1.50 g (9.00 mmol) 4-氯-3-甲基-2-硝基酚、1.50 g (8.80 mmol) 苄基溴、2.43 g (17.6 mmol) 碳酸鉀及70 ml 丙酮之混合物回流2小時。濾除不溶物且在減壓下濃縮濾液。單離殘留物且藉矽膠管柱層析純化產生2.22 g (>99%) 3-苄氧-6-氯-2-硝基甲苯。

b) (3-苄氧-6-氯-2-硝基苯基) 丙酮酸乙酯之製法

草酸二乙酯1.20 g (7.92 mmol) 在室溫下逐滴添加于0.67 g (7.92 mmol) 乙醇鉀在二乙醚(50 ml)中之懸浮液中。接著添加2.00 g (7.20 mmol) 3-苄氧-6-氯-2-硝基甲苯于混合物中並於室溫攪拌4小時。反應液倒于1N鹽酸上並以二乙醚萃取混合物兩次。結合之萃取液以飽和氯化鈉溶液洗滌。以無水硫酸鎂乾燥後，在減壓下餾除溶劑。單離殘留物並以矽膠管柱層析純化產生1.60 g (53.5%) (3-苄氧-6-氯-2-硝基苯基) 丙酮酸乙酯。

c) 7-苄氧-4-氯-2-吡啶羧酸乙酯之製法

1.60 g (4.24 mmol) (3-苄氧-4-氯-2-硝基苯基) 丙酮酸乙酯、22.9 g (29.7 mmol) 20%三氯化鈦溶液與60 ml 丙酮之混合物

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

象

五、發明說明 (74)

在室溫攪拌 3 小時。反應混合物倒于冰水上，混合物以乙酸乙酯萃取三次。結合之萃取液以飽和碳酸氫鈉溶液洗滌。以無水硫酸鎂乾燥後，在減壓下餾除溶劑。殘留物以矽膠管柱層析純化產生 0.50 g (35.8%) 7-苄氧-4-氯-2-吡啶羧酸乙酯。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ :

1.39 - 1.44 (3 H, m),
 4.40 (2 H, dd, $J = 6.9$,
 14.2 Hz),
 5.18 (2 H, s),
 6.69 (1 H, d, $J = 8.3$ Hz),
 7.01 (1 H, d, $J = 8.3$ Hz),
 7.26 - 7.27 (1 H, m),
 7.35 - 7.48 (5 H, m),
 9.15 (1 H, br-s)。

參考例 13

6-苄氧-4-氯-2-吡啶羧酸乙酯之製法

a) 3-(4-苄氧-2-氯苯基)-2-疊氮基丙烯酸

乙酯之製法

含 5.40 g (21.9 mmol) 4-苄氧-2-氯苯甲醛與 11.3 g (87.6 mmol) 乙酸乙基疊氮之乙醇溶液 70 mL 在 -10°C 逐漸滴加于 5.95 g (87.6 mmol) 乙醇鈉之 70 mL 乙醇溶液中。再

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明(75)

于 -10°C 攪拌 5 小時，反應溫度緩緩升至室溫。反應混合物倒于 200 ml 飽和氯化銨水溶液上，混合物以乙酸乙酯萃取三次。結合之萃取液以飽和氯化銨溶液洗滌，接著以飽和氯化鈉溶液洗滌。以無水硫酸鎂乾燥後，在減壓下餾除溶劑。形成之殘留物以矽膠管柱層析純化產生

4.50 g (57.5%) 3-(4-苄氧-2-氯苯基)-2-疊氮丙烯酸乙酯。

b) 6-苄氧-4-氯-2-吡啶羧酸乙酯之製法

4.50 g (12.6 mmol) 3-(4-苄氧-2-氯苯基)-2-疊氮丙烯酸乙酯在 100 ml 甲苯中之溶液回流 3 小時。反應混合物在減壓下濃縮。殘留物以矽膠管柱層析純化產生 3.73 g (89.8%) 6-苄氧-4-氯-2-吡啶羧酸乙酯。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ :

1.38 - 1.43 (3 H, m),

4.35 - 4.43 (2 H, m),

5.09 (2 H, s),

6.79 (1 H, dd, $J = 0.7$,
2.0 Hz),

6.95 (1 H, d, $J = 2.0$ Hz),

7.23 - 7.24 (1 H, m),

7.31 - 7.45 (5 H, m),

8.94 (1 H, br-s)。

五、發明說明(76)

參考例 1 4

1 - (2 - 胺甲醯乙基) - 2 - 吡啶羧酸甲酯之製法

a) 1 - (2 - 氯乙基) - 2 - 吡啶羧酸甲酯之製法

3 . 6 3 g (6 8 . 4 m m o l) 丙烯腈與 2 . 2 m l 4 0 % 氫氧化 N - 苄基三甲銨甲醇溶液添加于 1 0 . 0 g (5 7 . 1 m m o l) 2 - 吡啶羧酸甲酯在 1 5 0 m l 1 , 4 - 二噁烷中之溶液後，混合物在 5 5 °C 攪拌 1 小時。反應混合物在減壓下濃縮。殘留物添加于 5 m l 乙酸與 5 0 0 m l 水之混合物中。水層以二氯甲烷萃取兩次，結合之萃取液以水洗滌。以無水硫酸鎂乾燥後，在減壓下餾除溶劑。殘留物以矽膠管柱層析純化產生 1 3 . 0 g 1 - (2 - 氯乙基) - 2 - 吡啶羧酸甲酯。

b) 1 - (2 - 胺甲醯乙基) - 2 - 吡啶羧酸甲酯之製法

3 . 1 2 g (1 3 . 7 m m o l) 1 - (2 - 氯乙基) - 2 - 吡啶羧酸甲酯、3 0 m l 1 0 % 碳酸鈉溶液、3 0 m l 3 0 % 過氧化氫及 1 0 0 m l 丙酮之混合物在室溫攪拌 4 小時。其次，將反應混合物冷卻至 0 °C，逐滴添加 1 0 % 亞硫酸鈉溶液以分解過量過氧化物。餾除反應混合物中之大部分丙酮，濃縮液以乙酸乙酯萃取三次。結合之萃取液以飽和氯化鈉溶液洗滌。以無水硫酸鎂乾燥後，在減壓下餾除溶劑。殘留物以矽膠管柱層析純化產生 2 . 3 0 g (6 8 %) 1 - (2 - 胺甲醯乙基) - 2 - 吡啶羧酸甲酯。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(77)

 ^1H NMR (CDCl₃) δ :2.75 (2H, ddd, $J = 1.7$,

5.9, 7.6 Hz),

3.92 (3H, s),

4.85 (2H, ddd, $J = 1.7$,

5.9, 7.6 Hz),

5.37 (1H, br-s),

5.72 (1H, br-s),

7.16 (1H, ddd, $J = 1.0$,

6.9, 7.4 Hz),

7.32 (1H, d, $J = 1.0$ Hz),7.37 (1H, ddd, $J = 1.0$,

7.3, 7.8 Hz),

7.53 (1H, dd, $J = 0.8$,

8.4 Hz),

7.67 (1H, dt, $J = 1.0$,

7.9 Hz),

根據參考例 14 之方法製得下列化合物。

(1) 1-2-(胺甲鹽乙基)-4-氯-2-吡啶羧酸

乙酯:

 ^1H NMR (CDCl₃) δ :1.43 (3H, t, $J = 7.3$ Hz),

2.65-2.82 (1H, m),

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明(78)

4 . 3 9 (2 H , q , J = 7 . 3 H z) ,

4 . 8 4 (2 H , d d d , J = 1 . 0 ,

6 . 3 , 7 . 3 H z) ,

5 . 4 5 (1 H , b r - s) ,

5 . 6 8 (1 H , b r - s) ,

7 . 1 4 (1 H , d , J = 7 . 9 H z) ,

7 . 2 6 (1 H , d d , J = 7 . 6 ,

8 . 2 H z) ,

7 . 4 1 (1 H , d , J = 1 . 0 H z) ,

7 . 4 5 (1 H , d , J = 8 . 6 H z) 。

參考例 1 5

7 - 胺甲醯甲氧 - 1 - 甲基 - 2 - 吡啶羧酸甲酯之製法

a) 7 - 羥基 - 1 - 甲基 - 2 - 吡啶羧酸甲酯之製法

5 0 m l 四氫呋喃與 5 0 m l 甲醇之溶劑混合物中溶入 2 . 3 1 g (7 . 8 2 m m o l) 7 - 苄氧 - 1 - 甲基 - 2 - 吡啶羧酸甲酯。于溶液中添加 0 . 5 9 g 1 0 % 鈀 / 碳後，在室溫常壓下進行催化氫化。反應完全後，濾出觸媒，濾液在減壓下濃縮。殘留物以矽膠管柱層析純化產生 1 . 6 3 g (> 9 9 %) 7 - 羥基 - 1 - 甲基 - 2 - 吡啶羧酸甲酯。

b) 7 - 胺甲醯甲氧 - 1 - 甲基 - 2 - 吡啶羧酸甲酯之製法

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

402600

五、發明說明 (79)

于 0.01 g (2.44 mmol) 60% 氫化鈉在 25 ml 二甲基甲醯胺中之懸浮液中添加 0.50 g (2.44 mmol) 7-羥基-1-甲基-2-吡啶羧酸甲酯後，混合物于室溫攪拌至成透明溶液。然後在室溫逐滴添加 0.25 g (2.68 mmol) 2-氯乙醯胺于透明溶液中，並於 50 °C 攪拌 1 小時。反應混合物倒于冰水上。形成之混合物以乙酸乙酯萃取三次。結合之萃取液以水洗滌。以無水硫酸鎂乾燥後，在減壓下餾除溶劑。殘留物以矽膠管柱層析純化產生 0.54 g (84.4%) 7-胺甲醯甲氧-1-甲基-2-吡啶羧酸甲酯。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl₃) δ :

3.91 (3H, s),

4.41 (3H, s),

4.67 (2H, s),

5.70 (1H, br-s),

6.41 (1H, br-s),

6.70 - 6.73 (1H, m),

7.03 (1H, t, J = 7.9 Hz),

7.26 (1H, s),

7.31 - 7.34 (1H, m)。

藉參考例 15 之方法製得下列化合物。

(1) 1-甲基-7-(2-苯乙氧)-2-吡啶羧酸甲酯：

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明(80)

 ^1H NMR (CDCl₃) δ :

3.17 - 3.22 (2H, m),

3.87 (3H, s),

4.24 (3H, s),

4.31 - 4.36 (2H, m),

6.68 (1H, d, $J = 7.6$ Hz),

6.94 - 7.00 (1H, m),

7.18 - 7.35 (7H, m)。

(2) 1-甲基-7-(3-苯丙氧)-2-吡啶羧酸
甲酯：

 ^1H NMR (CDCl₃) δ :

2.16 - 2.26 (2H, m),

2.84 - 2.90 (2H, m),

3.89 (3H, s),

4.07 - 4.12 (2H, m),

4.43 (3H, s),

6.64 (1H, d, $J = 6.9$ Hz),6.97 (1H, t, $J = 7.9$ Hz),

7.18 - 7.23 (5H, m),

7.25 - 7.33 (2H, m)。

(3) 7-胺甲醚甲氧-4-氯-1-甲基-7-2-吡
啶羧酸乙酯：

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

像

402600

五、發明說明(81)

 ^1H NMR (CDCl₃) δ :

- 1 . 3 3 - 1 . 3 6 (3 H , m) ,
 4 . 2 9 - 4 . 3 7 (5 H , m) ,
 4 . 6 0 (2 H , s) ,
 6 . 6 9 (1 H , d , J = 8 . 3 H z) ,
 7 . 0 6 (1 H , d d , J = 0 . 7 ,
 8 . 2 H z) ,
 7 . 1 5 (1 H , d , J = 0 . 7 H z) ,
 7 . 3 8 (1 H , b r - s) ,
 7 . 5 4 (1 H , b r - s) 。

(4) 4 - 氯 - 7 - (2 - 二甲胺乙氧) - 1 - 甲基 - 2
 - 吡啶羧酸乙酯 :

 ^1H NMR (CDCl₃) δ :

- 1 . 3 9 - 1 . 4 4 (3 H , m) ,
 2 . 3 6 (6 H , s) ,
 2 . 8 2 (2 H , t , J = 5 . 9 H z) ,
 4 . 1 7 (2 H , t , J = 5 . 9 H z) ,
 4 . 3 3 - 4 . 4 0 (5 H , m) ,
 6 . 5 9 (1 H , d , J = 8 . 3 H z) ,
 6 . 9 6 (1 H , d , J = 7 . 9 H z) ,
 7 . 3 0 (1 H , s) 。

(5) 6 - 胺甲醯甲氧 - 1 - 甲基 - 2 - 吡啶羧酸乙酯 :

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明(82)

 ^1H NMR (CDCl_3) δ :

- 1 . 3 8 - 1 . 4 3 (3 H , m) ,
 4 . 0 3 (3 H , s) ,
 4 . 3 2 - 4 . 4 0 (2 H , m) ,
 4 . 6 0 (2 H , s) ,
 5 . 6 1 (1 H , b r - s) ,
 6 . 5 9 (1 H , b r - s) ,
 6 . 7 9 (1 H , d , J = 2 . 3 \text{ H z }) ,
 6 . 8 4 (1 H , d d , J = 2 . 3 ,
 8 . 6 \text{ H z }) ,
 7 . 2 6 - 7 . 2 7 (1 H , m) ,
 7 . 5 7 - 7 . 6 0 (1 H , m) 。

(6) 4 - 氯 - 1 - 甲基 - 7 - [2 - (N - 吡咯烷基)
 - 乙氧] - 2 - 吡啶羧酸乙酯 :

 ^1H NMR (CDCl_3) δ :

- 1 . 3 9 - 1 . 4 4 (3 H , m) ,
 1 . 7 9 - 1 . 8 4 (4 H , m) ,
 2 . 6 3 - 2 . 6 8 (4 H , m) ,
 2 . 9 7 - 3 . 0 2 (2 H , m) ,
 4 . 2 0 - 4 . 2 4 (2 H , m) ,
 4 . 3 3 - 4 . 4 1 (5 H , m) ,
 6 . 6 0 (1 H , d , J = 8 . 6 \text{ H z }) ,
 6 . 9 7 (1 H , d , J = 8 . 3 \text{ H z }) ,

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

表

訂

像

五、發明說明(83)

7 . 3 1 (1 H , s) 。

(7) 7 - (3 - 第三丁氧羰胺丙氧) - 1 - 甲基 - 2 -
吡啶羧酸甲酯：

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ ：

1 . 4 3 (9 H , s) ，

2 . 0 9 (2 H , t , $J = 6 . 3 \text{ Hz}$) ，

3 . 3 5 - 3 . 4 2 (2 H , m) ，

3 . 8 9 (3 H , s) ，

4 . 1 3 - 4 . 1 8 (2 H , m) ，

4 . 3 9 (3 H , s) ，

4 . 7 3 (1 H , b r - s) ，

6 . 6 9 (1 H , d , $J = 7 . 9 \text{ Hz}$) ，

6 . 9 6 - 7 . 0 2 (1 H , m) ，

7 . 2 1 - 7 . 2 6 (2 H , m) 。

(8) 7 - (3 - 第三丁氧羰丙氧) - 4 - 氯 - 1 - 甲基
- 2 - 吡啶羧酸乙酯：

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ ：

1 . 3 8 - 1 . 4 4 (1 2 H , m) ，

2 . 0 3 - 2 . 1 3 (2 H , m) ，

3 . 3 3 - 3 . 4 0 (2 H , m) ，

4 . 1 2 (2 H , t , $J = 5 . 9 \text{ Hz}$) ，

4 . 3 3 - 4 . 4 1 (5 H , m) ，

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

像

五、發明說明(84)

4 . 7 0 (1 H , b r - s) ,

6 . 5 8 (1 H , d , J = 8 . 3 H z) ,

6 . 9 6 (1 H , d , J = 8 . 3 H z) ,

7 . 3 1 (1 H , s) 。

(9) 6 - (3 - 第三丁氧羰胺丙氧) - 1 - 甲基 - 2 -
吡啶羧酸乙酯 :

^1H NMR (CDCl_3) δ :

1 . 3 7 - 1 . 4 2 (3 H , m) ,

1 . 4 5 (9 H , s) ,

2 . 0 2 (2 H , d d , J = 6 . 3 ,

1 2 . 5 H z) ,

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

4 . 0 2 (3 H , s) ,

4 . 1 0 (2 H , t , J = 5 . 9 H z) ,

4 . 3 5 (2 H , d d , J = 6 . 9 ,

1 4 . 2 H z) ,

4 . 7 8 (1 H , b r - s) ,

6 . 7 6 (1 H , s) ,

6 . 7 8 - 6 . 8 3 (1 H , m) ,

7 . 2 4 - 7 . 2 6 (1 H , m) ,

7 . 5 3 (1 H , d , J = 8 . 6 H z) 。

(1 0) 7 - (2 - 第三丁氧羰胺乙氧) - 4 - 氯 - 1 -

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明(85)

甲基 - 2 - 吡啶羧酸乙酯：

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ ：

1 . 3 9 - 1 . 4 4 (3 H , m) ,

1 . 4 5 (9 H , s) ,

3 . 6 3 (2 H , d d , $J = 5 . 3$,
1 0 . 6 H z) ,

4 . 1 3 (2 H , t , $J = 5 . 3$ H z) ,

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

4 . 6 3 - 4 . 8 9 (1 H , m) ,

6 . 5 8 (1 H , d , $J = 8 . 3$ H z) ,

6 . 9 7 (1 H , d , $J = 8 . 3$ H z) ,

7 . 3 1 (1 H , s) 。

(1 1) 1 - 甲基 - 7 - [2 - (2 - 四氫吡喃基) 氧乙
氧] - 2 - 吡啶羧酸甲酯：

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ ：

1 . 5 2 - 1 . 8 5 (6 H , m) ,

3 . 5 0 - 3 . 5 8 (1 H , m) ,

3 . 8 3 - 3 . 9 0 (5 H , m) ,

4 . 1 1 - 4 . 1 9 (1 H , m) ,

4 . 2 6 - 4 . 3 0 (2 H , m) ,

4 . 4 2 (3 H , s) ,

4 . 7 3 - 4 . 7 5 (1 H , m) ,

6 . 7 0 - 6 . 7 3 (1 H , m) ,

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

象

五、發明說明(86)

7 . 0 1 (1 H , t , J = 7 . 9 H z) ,

7 . 2 2 - 7 . 2 6 (2 H , m) 。

(1 2) 4 - 氯 - 1 - 甲基 - 7 - [2 - (2 - 四氫吡喃基) - 氧乙氧] - 2 - 吡啶羧酸乙酯 :

^1H NMR (CDCl_3) δ :

1 . 4 2 (3 H , t , J = 7 . 3 H z) ,

1 . 5 2 - 1 . 8 5 (6 H , m) ,

3 . 5 1 - 3 . 5 6 (1 H , m) ,

3 . 8 1 - 3 . 9 1 (2 H , m) ,

4 . 1 0 - 4 . 1 7 (1 H , m) ,

4 . 2 3 - 4 . 2 7 (2 H , m) ,

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

4 . 7 2 - 4 . 7 3 (1 H , m) ,

6 . 6 1 (1 H , d , J = 8 . 2 H z) ,

6 . 9 6 (1 H , d , J = 8 . 3 H z) ,

7 . 3 0 (1 H , s) 。

(1 3) 4 - 氯 - 7 - (2 : 3 - 亞異丙基二氧丙氧) - 1 - 甲基 - 2 - 吡啶羧酸乙酯 :

^1H NMR (CDCl_3) δ :

1 . 3 9 - 1 . 4 7 (9 H , m) ,

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

4 . 0 6 - 4 . 2 3 (3 H , m) ,

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (87)

4 . 3 3 - 4 . 4 1 (5 H , m) ,
 4 . 5 1 - 4 . 6 3 (1 H , m) ,
 6 . 6 0 (1 H , d , J = 8 . 3 H z) ,
 6 . 9 7 (1 H , d , J = 8 . 3 H z) ,
 7 . 3 1 (1 H , s) 。

(1 4) 4 - 氯 - 1 - 甲基 - 7 - [4 - (2 - 四氫吡喃基) - 氧丁氧] - 2 - 吡啶羧酸乙酯 :

^1H NMR (CDCl_3) δ :

1 . 3 9 - 1 . 4 4 (3 H , m) ,
 1 . 5 2 - 1 . 8 5 (8 H , m) ,
 1 . 8 7 - 2 . 0 4 (2 H , m) ,
 3 . 4 4 - 3 . 5 5 (2 H , m) ,
 3 . 7 9 - 3 . 9 1 (2 H , m) ,
 4 . 1 0 (2 H , t , J = 6 . 3 H z) ,
 4 . 3 3 - 4 . 4 1 (5 H , m) ,
 4 . 5 8 - 4 . 6 1 (1 H , m) ,
 6 . 5 6 (1 H , d , J = 8 . 3 H z) ,
 6 . 9 6 (1 H , d , J = 8 . 3 H z) ,
 7 . 3 0 (1 H , s) 。

參考例 1 6

4 - 羧基 - 1 - 甲基 - 吡啶羧酸乙酯之製法

a) 4 - 羧甲基 - 1 - 甲基 - 2 - 吡啶羧酸乙酯之製法

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

402600

五、發明說明(88)

20 mℓ 2 N 鹽酸與 60 mℓ 四氫呋喃之溶劑混合物中溶入 4.00 g (12.6 mmol) 1-甲基-4-(2-四氫吡喃基)-氧甲基-2-吡啶羧酸乙酯。溶液于 50 °C 攪拌 1 小時。反應混合物倒于冰水上並以乙酸乙酯萃取水層三次。結合之萃取液以飽和碳酸氫鈉溶液洗滌。以無水硫酸鎂乾燥後，在減壓下餾除溶劑。殘留物以矽膠管柱層析純化產生 2.90 g (99%) 4-羥甲基-1-甲基-2-吡啶羧酸乙酯。

b) 4-羧基-1-甲基-2-吡啶羧酸乙酯之製法

于 30 mℓ 丙酮中溶入 0.70 g (3.00 mmol) 4-羥甲基-1-甲基-2-吡啶羧酸乙酯。上述溶液于室溫下逐滴添加 3.3 mℓ Jones 試劑(將 26.7 g 氧化鉻(VI)溶于 23 mℓ 濃硫酸與 40 mℓ 水之混合物中，並添加水使總體積為 100 mℓ 而製得)後，混合物于室溫攪拌 1 小時。反應混合物倒于冰水上，水層以氯仿萃取三次。結合之萃取液以飽和碳酸氫鈉溶液洗滌。以無水硫酸鎂乾燥後，在減壓下餾除溶劑。殘留物以矽膠管柱層析純化產生 0.38 g (51.2%) 4-羧基-1-甲基-2-吡啶羧酸乙酯。

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) δ :

1.34 - 1.40 (3 H, m),

4.08 (3 H, s),

4.35 (2 H, dd, $J = 7.3$,

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明(89)

1 4 . 2 H z) ,
 7 . 4 1 - 7 . 4 7 (1 H , m) ,
 7 . 7 2 (1 H , s) ,
 7 . 8 2 - 7 . 8 9 (2 H , m) ,
 1 2 . 7 (0 . 5 H , b r - s) 。

參考例 1 7

6 - 苄氧 - 4 - 甲基 - 2 - 吡啶羧酸乙酯之製法

a) 4 - 苄氧 - 2 - 甲基苯酸之製法

5 . 0 0 g (1 8 . 9 m m o l) 5 - 苄氧 - 2 - 溴
 甲苯、0 . 4 6 g (1 8 . 9 m m o l) 金屬鎂、催化量
 之碘與 2 0 m l 四氫呋喃之混合物回流 2 小時。冷卻至
 - 5 0 °C 後，二氧化碳氣泡通經反應溶液 3 0 分鐘。反應
 混合物升至室溫，再于該溫度下攪拌 2 小時。將反應混合
 物倒入 1 N 鹽酸中，接著以乙酸乙酯萃取兩次。結合之萃
 取液以水洗滌。以無水硫酸鎂乾燥，在減壓下餾除溶劑。
 殘留物以矽膠管柱層積純化產生 1 . 4 0 g 4 - 苄氧 - 2
 - 甲基苯酸。

b) 4 - 苄氧 - 2 - 甲基苯酸甲酯之製法

使用 1 . 4 0 g (5 . 7 8 m m o l) 4 - 苄氧 - 2
 - 甲基苯酸、1 . 3 7 g (1 1 . 6 m m o l) 亞硫醯氯
 與 5 0 m l 甲醇，以參考例 6 之方式進行反應得到
 0 . 7 7 g 4 - 苄氧 - 2 - 甲基苯酸甲酯。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

象

五、發明說明(90)

c) 4-苄氧-2-甲基苯醇之製法

0.11 g (2.93 mmol) 氫化鋰鋁在 20 ml 四氫呋喃中之懸浮液冷卻至 0 °C。在 0 °C 于懸浮液中逐滴添加 0.75 g (2.93 mmol) 4-苄氧-2-甲基苯酸甲酯在 20 ml 四氫呋喃中之溶液。于 0 °C 攪拌 2 小時後，反應混合物以習用方式處理產生 0.66 g 4-苄氧-2-甲基苯醇。

d) 4-苄氧-2-甲基苯甲醛之製法

0.70 g (3.07 mmol) 4-苄氧-2-甲基苯醇、2.67 g (30.7 mmol) 二氧化錳、0.5 ml 甲醇與 20 ml 氯仿之混合物在室溫攪拌 1 小時。濾出不溶物且濾液在減壓下濃縮。形成之殘留物以矽膠管柱層析純化產生 0.60 g 4-苄氧-2-甲基苯甲醛。

e) 3-(4-苄氧-2-甲基苯基)-2-疊氮丙烯酸乙酯之製法

反應方式同於參考例 13 a)，不同處係使用 2.80 g (12.4 mmol) 4-苄氧-2-甲基苯甲醛，6.39 g (49.5 mmol) 疊氮酸乙酯、3.37 g (49.5 mmol) 乙醇鈉與 50 ml 乙醇。得到產量 3.24 g 之 3-(4-苄氧-2-甲基苯基)-2-疊氮丙烯酸乙酯。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (91)

f) 6 - 苄氧 - 4 - 甲基 - 2 - 吡啶羧酸乙酯之製法

反應方式同于參考例 1 3 b) , 不同處係使用
3 . 2 2 g 3 - (4 - 苄氧 - 2 - 甲基) - 2 - 疊氮基
丙烯酸乙酯與 1 0 0 m l 甲苯。得到產量 2 . 6 6 g 之 6
- 苄氧 - 4 - 甲基 - 2 - 吡啶羧酸乙酯。

¹H N M R (C D C l ₃) δ :

- 1 . 3 8 - 1 . 4 3 (3 H , m) ,
- 2 . 5 1 (3 H , s) ,
- 4 . 3 8 (2 H , d d , J = 6 . 9 ,
1 4 . 2 H z) ,
- 5 . 0 9 (2 H , s) ,
- 6 . 7 2 (2 H , s) ,
- 7 . 1 9 (1 H , d , J = 2 . 3 H z) ,
- 7 . 2 9 - 7 . 4 6 (5 H , m) ,
- 8 . 7 1 (1 H , b r - s) 。

根據參考例 1 7 之方法製得下列化合物。

(1) 6 - 苄氧 - 4 - 三氟甲基 - 2 - 吡啶羧酸乙酯 :

¹H N M R (C D C l ₃) δ :

- 1 . 3 9 - 1 . 4 4 (3 H , s) ,
- 4 . 3 7 - 4 . 4 5 (2 H , m) ,
- 5 . 1 4 (2 H , s) ,
- 7 . 0 5 (1 H , s) ,
- 7 . 2 3 - 7 . 2 4 (1 H , m) ,

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明(92)

7 . 3 0 (1 H , s) ,

7 . 3 5 - 7 . 4 7 (5 H , m) ,

8 . 9 2 (1 H , b r - s) 。

實施例 11 - 甲基 - 2 - 吲哚醯基胍之製法

于 4 . 8 5 g (8 9 . 8 m m o l) 甲醇鈉之 7 0 m l 甲醇溶液中添加 8 . 5 8 g (8 9 . 8 m m o l) 鹽酸胍後，混合物于室溫攪拌。濾出沈澱之氯化鈉，得到溶液。于所得溶液中添加 1 . 7 0 g (8 . 9 7 m m o l) 1 - 甲基 - 2 - 吲哚羧酸甲酯。在減壓下餾除甲醇。殘留物于 1 3 0 °C 加熱 5 分鐘並於室溫放置 1 小時。于反應溶液上倒上水，混合物以乙酸乙酯萃取三次。結合之萃取液以水洗滌。以無水硫酸鎂乾燥後，于減壓下餾除溶劑。殘留物以矽膠管柱層析純化產生所需之 1 - 甲基 - 2 - 吲哚醯基胍。該化合物溶于氯仿中並以氯化氫 / 乙醚處理。得到 0 . 7 0 g (3 0 . 8 %) 1 - 甲基 - 2 - 吲哚醯基胍鹽酸鹽。

M . P . : 2 5 0 °C 或更高

 ^1H N M R (D M S O - d ₆) δ :

4 . 0 4 (3 H , s) ,

7 . 1 2 - 7 . 2 1 (1 H , m) ,

7 . 3 1 - 7 . 4 4 (1 H , m) ,

7 . 6 1 (1 H , d , J = 8 . 6 H z) ,

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

表

訂

像

五、發明說明(93)

7 . 7 3 (1 H , d , J = 7 . 9 H z) ,

7 . 8 9 (1 H , s) ,

8 . 5 (2 H , b r - s) ,

8 . 7 (2 H , b r - s) ,

1 1 . 9 (1 H , b r - s) 。

實施例 21 - 甲基 - 5 - 吡啶基胍之製法

反應方式同於例 1 , 但使用 1 . 0 0 g (5 . 2 9 m m o l) 1 - 甲基 - 5 - 吡啶羧酸甲酯、5 . 0 5 g (5 2 . 9 m m o l) 鹽酸胍與 5 0 m l 之 2 . 8 5 g (5 2 . 9 m m o l) 甲醇鈉之甲醇溶液。得到 0 . 9 2 g (6 8 . 9 %) 1 - 甲基 - 5 - 吡啶基胍鹽酸鹽。

M . P . : 2 6 0 °C 或更高

¹H N M R (D M S O - d ₆) δ :

3 . 8 6 (3 H , s) ,

6 . 6 2 - 6 . 6 4 (1 H , m) ,

7 . 5 0 (1 H , d , J = 3 . 3 H z) ,

7 . 6 1 (1 H , d , J = 8 . 9 H z) ,

7 . 9 1 - 7 . 9 5 (1 H , m) ,

8 . 4 4 (2 H , b r - s) ,

8 . 4 7 (1 H , d , J = 1 . 3 H z) ,

8 . 7 (2 H , b r - s) ,

1 1 . 7 (1 H , b r - s) 。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明(94)

實施例 31 - 甲基 - 3 - 吡啶基胍之製法

反應方式同於例 1，但使用 1.00 g (5.29 mmol) 1 - 甲基 - 3 - 吡啶羧酸甲酯、5.05 g (52.9 mmol) 鹽酸胍與 50 ml 之 2.85 g (52.9 mmol) 甲醇鈉之甲醇溶液。得到 0.48 g (35.9%) 1 - 甲基 - 3 - 吡啶基胍鹽酸鹽。

M. P. : 252 - 253 °C。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ :

3.91 (3 H, s),
 7.25 - 7.37 (2 H, m),
 7.58 - 7.61 (1 H, m),
 8.15 (1 H, dd, $J = 1.3$,
 6.6 Hz),
 8.3 (2 H, br-s),
 8.6 (2 H, br-s),
 8.78 (1 H, s),
 11.8 (1 H, br-s)。

實施例 41 - 甲基 - 4 - 吡啶基胍之製法

反應方式同於例 1，不同處係使用 0.85 g (4.49 mmol) 1 - 甲基 - 4 - 吡啶羧酸甲酯、4.29 g (44.9 mmol) 鹽酸胍與 50 ml 之

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (95)

2 . 4 3 g (4 4 . 9 m m o l) 甲醇鈉 甲醇溶液。得到
0 . 7 5 g (6 6 . 1 %) 1 - 甲基 - 4 - 吡啶基胍鹽
酸鹽。

M . P . : 1 8 6 - 1 8 7 °C

^1H N M R (D M S O - d_6) δ :

3 . 8 8 (3 H , s) ,

6 . 9 7 (1 H , d , $J = 3 . 0 \text{ Hz}$) ,

7 . 9 2 - 7 . 3 5 (1 H , m) ,

7 . 5 6 (1 H , d , $J = 3 . 0 \text{ Hz}$) ,

7 . 8 4 (1 H , d , $J = 7 . 9 \text{ Hz}$) ,

7 . 9 8 (1 H , d , $J = 7 . 6 \text{ Hz}$) ,

8 . 5 (2 H , b r - s) ,

8 . 7 (2 H , b r - s) ,

1 1 . 7 (1 H , b r - s) 。

實施例 54 - 氯 - 1 - 甲基 - 2 - 吡啶基胍之製法

反應方式同于例 1 , 不同處係使用 2 . 0 0 g (
8 . 9 4 m m o l) 4 - 氯 - 1 - 甲基 - 2 - 吡啶羧酸甲
酯、 8 . 5 4 g (8 9 . 4 m m o l) 鹽酸胍與 5 0 m l
之 4 . 8 3 g (8 9 . 4 m m o l) 甲醇鈉之甲醇溶液。
得到 1 . 0 6 g (4 1 . 3 %) 4 - 氯 - 1 - 甲基 - 2 -
吡啶基胍鹽酸鹽。

M . P . : 2 8 8 - 2 9 0 °C

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

402600

五、發明說明(96)

 ^1H NMR (DMSO- d_6) δ :

4 . 0 5 (3 H , s) ,

7 . 2 4 (1 H , d , J = 7 . 6 \text{ Hz }) ,

7 . 3 5 - 7 . 4 1 (1 H , m) ,

7 . 6 2 (1 H , d , J = 8 . 6 \text{ Hz }) ,

7 . 9 8 (1 H , s) ,

8 . 5 6 (2 H , b r - s) ,

8 . 6 3 (2 H , b r - s) ,

1 2 . 0 (1 H , b r - s) 。

例 6 至 8 1 之化合物係採用例 1 方法。

實施例 6

5 - 氯 - 1 - 甲基 - 2 - 吡啶鹽基胍鹽酸鹽 :

產率 : 4 3 . 6 % , M . P . : 2 8 1 - 2 8 2 ^\circ\text{C}

 ^1H NMR (DMSO- d_6) δ :

4 . 0 3 (3 H , s) ,

7 . 3 9 (1 H , d d , J = 2 . 0 ,

8 . 9 \text{ Hz }) ,

7 . 6 7 (1 H , d , J = 8 . 9 \text{ Hz }) ,

7 . 7 7 (1 H , s) ,

7 . 8 1 (1 H , d , J = 1 . 7 \text{ Hz }) ,

8 . 5 (2 H , b r - s) ,

8 . 6 (2 H , b r - s) ,

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

表

訂

像

五、發明說明 (97)

1 1 . 9 (1 H , b r - s) 。

實施例 7

6 - 氯 - 1 - 甲基 - 2 - 吡啶噻基胍鹽酸鹽：

產率：59 . 6 % ， M . P . ： 290 - 294 °C

^1H NMR (DMSO - d_6) δ ：

4 . 02 (3 H , s) ，

7 . 17 (1 H , d d , $J = 2 . 0$ ，

8 . 6 Hz) ，

7 . 74 - 7 . 77 (2 H , m) ，

7 . 84 (1 H , s) ，

8 . 5 (2 H , b r - s) ，

8 . 6 (2 H , b r - s) ，

1 1 . 9 (1 H , b r - s) 。

實施例 8

7 - 氯 - 1 - 甲基 - 2 - 吡啶噻基胍鹽酸鹽：

產率：56 . 5 % ， M . P . ： 243 - 244 °C

^1H NMR (DMSO - d_6) δ ：

4 . 33 (3 H , s) ，

7 . 11 - 7 . 17 (1 H , m) ，

7 . 41 (1 H , d , $J = 7 . 6$ Hz) ，

7 . 71 (1 H , d , $J = 7 . 9$ Hz) ，

7 . 81 (1 H , s) ，

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

402600

五、發明說明(98)

8 . 5 (2 H , b r - s) ,

8 . 6 (2 H , b r - s) ,

1 2 . 0 (1 H , b r - s) 。

實施例 9

1 , 4 - 二 甲 基 - 2 - 吡 啶 鹽 基 胍 鹽 酸 鹽 :

產 率 : 3 2 . 5 % , M . P . : 2 7 9 - 2 8 0 ° C

 ^1H N M R (D M S O - d_6) δ :

2 . 5 3 (3 H , s) ,

4 . 0 2 (3 H , s) ,

6 . 9 6 (1 H , d , J = 6 . 9 H z) ,

7 . 2 6 - 7 . 3 2 (1 H , m) ,

7 . 4 1 (1 H , d , J = 8 . 3 H z) ,

7 . 9 9 (1 H , s) ,

8 . 5 (2 H , b r - s) ,

8 . 7 (2 H , b r - s) ,

1 1 . 9 (1 H , b r - s) 。

實施例 1 0

1 , 5 - 二 甲 基 - 2 - 吡 啶 鹽 基 胍 鹽 酸 鹽 :

產 率 : 3 0 . 5 % , M . P . : 2 8 1 - 2 8 2 ° C

 ^1H N M R (D M S O - d_6) δ :

2 . 4 1 (3 H , s) ,

4 . 0 0 (3 H , s) ,

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明(99)

7 . 2 3 (1 H , d , J = 8 . 9 H z) ,

7 . 4 8 - 7 . 5 1 (2 H , m) ,

7 . 7 9 (1 H , s) ,

8 . 5 (2 H , b r - s) ,

8 . 7 (2 H , b r - s) ,

1 1 . 9 (1 H , b r - s) 。

實施例 1 1

1 , 6 - 二 甲 基 - 2 - 吡 啶 基 胍 鹽 酸 鹽 :

產 率 : 6 3 . 1 % , M . P . : 2 6 7 - 2 6 9 ° C

^1H N M R (D M S O - d_6) δ :

2 . 4 7 (3 H , s) ,

3 . 9 9 (3 H , s) ,

7 . 0 2 (1 H , d , J = 8 . 3 H z) ,

7 . 4 1 (1 H , s) ,

7 . 6 1 - 8 . 0 0 (2 H , m) ,

8 . 4 (2 H , b r - s) ,

8 . 5 (2 H , b r - s) ,

1 1 . 6 (1 H , b r - s) 。

實施例 1 2

1 , 7 - 二 甲 基 - 2 - 吡 啶 基 胍 鹽 酸 鹽 :

產 率 : 2 7 . 3 % , M . P . : 2 7 1 - 2 7 3 ° C

^1H N M R (D M S O - d_6) δ :

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (100)

2 . 7 8 (3 H , s) ,
 4 . 2 5 (3 H , s) ,
 6 . 9 9 - 7 . 1 1 (2 H , m) ,
 7 . 5 3 (1 H , d , J = 7 . 6 H z) ,
 7 . 7 0 (1 H , s) ,
 8 . 4 (2 H , b r - s) ,
 8 . 6 (2 H , b r - s) ,
 1 1 . 8 (1 H , b r - s) 。

實施例 1 3

5 - 甲氧 - 1 - 甲基 - 2 - 吡啶基胍鹽酸鹽：

產率：50 . 1 % , M . P . : 235 - 236 °C

¹H NMR (DMSO - d₆) δ :

3 . 8 0 (3 H , s) ,
 4 . 0 1 (3 H , s) ,
 7 . 0 3 - 7 . 0 7 (1 H , m) ,
 7 . 1 6 (1 H , d , J = 2 . 3 H z) ,
 7 . 5 2 (1 H , d , J = 8 . 9 H z) ,
 7 . 7 5 (1 H , s) ,
 8 . 4 (2 H , b r - s) ,
 8 . 7 (2 H , b r - s) ,
 1 1 . 8 (1 H , b r - s) 。

實施例 1 4

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

402606

五、發明說明 (101)

1 - 甲基 - 6 - 吡啶基胍鹽酸鹽 :

產率 : 62.1% , M . P . : 297 - 298 °C

^1H NMR (DMSO - d_6) δ :

3.94 (3 H , s) ,

6.55 (1 H , dd , $J = 0.7$,

3.0 Hz) ,

7.61 (1 H , d , $J = 3.0$ Hz) ,

7.67 - 7.78 (2 H , m) ,

8.4 (2 H , br - s) ,

8.6 (1 H , br - s) ,

8.9 (2 H , br - s) ,

12.0 (1 H , br - s) 。

實施例 15

1 - 苄基 - 2 - 吡啶基胍鹽酸鹽

產率 : 54.9% , M . P . : 228 - 229 °C

^1H NMR (DMSO - d_6) δ :

5.86 (2 H , s) ,

7.03 (1 H , d , $J = 6.6$ Hz) ,

7.17 - 7.39 (4 H , m) ,

7.57 (1 H , d , $J = 8.3$ Hz) ,

7.78 (1 H , d , $J = 7.9$ Hz) ,

7.98 (1 H , s) ,

8.4 (2 H , br - s) ,

五、發明說明 (102)

8 . 6 (2 H , b r - s) ,

1 1 . 9 (1 H , b r - s) 。

實施例 1 6

1 - 苄基 - 3 - 吡啶鹽基胍鹽酸鹽：

產率：66 . 2 % , M . P . : 2 5 2 - 2 5 3 °C

^1H NMR (DMSO - d_6) δ :

5 . 5 3 (2 H , s) ,

7 . 2 3 - 7 . 3 7 (7 H , m) ,

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

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

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

8 . 6 (2 H , b r - s) ,

8 . 9 5 (1 H , s) ,

1 1 . 8 (1 H , b r - s) 。

實施例 1 7

1 - 異丙基 - 3 - 吡啶鹽基胍鹽酸鹽：

產率：49 . 7 % , M . P . : 2 2 1 - 2 2 3 °C

^1H NMR (DMSO - d_6) δ :

1 . 5 1 (6 H , d , $J = 6 . 6 \text{ Hz}$) ,

4 . 8 5 - 4 . 9 0 (1 H , m) ,

7 . 2 4 - 7 . 3 4 (2 H , m) ,

7 . 6 7 (1 H , d , $J = 7 . 6 \text{ Hz}$) ,

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (103)

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

實施例 1 8

2 - 吡啶基胍鹽酸鹽：

產率：61.9%，M. P.：192 - 194 °C

^1H NMR (DMSO - d_6) δ ：

7 . 0 9 - 7 . 1 4 (1 H , m) ,
 7 . 2 8 - 7 . 3 4 (1 H , m) ,
 7 . 4 9 (1 H , d , J = 8 . 3 \text{ Hz }) ,
 7 . 7 1 (1 H , d , J = 8 . 3 \text{ Hz }) ,
 8 . 5 (2 H , b r - s) ,
 8 . 7 (2 H , b r - s) ,
 1 2 . 0 6 (1 H , b r - s) ,
 1 2 . 1 3 (1 H , b r - s) 。

實施例 1 9

3 - 吡啶基胍鹽酸鹽：

產率：42.2%，M. P.：287 °C

^1H NMR (DMSO - d_6) δ ：

7 . 2 0 - 7 . 2 9 (2 H , m) ,

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

402600

五、發明說明 (104)

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

實施例 2 0

5 - 吡啶鹽基胍鹽酸鹽：

產率：55.9%，M. P.：219 - 222℃

 ^1H NMR (DMSO - d_6) δ ：

6 . 6 1 - 6 . 6 3 (1 H , m) ,
7 . 5 0 - 7 . 5 6 (2 H , m) ,
7 . 8 5 - 7 . 8 9 (1 H , m) ,
8 . 4 5 (2 H , b r - s) ,
8 . 4 9 (1 H , d , J = 1 . 7 H z) ,
8 . 7 5 (2 H , b r - s) ,
1 1 . 6 (1 H , b r - s) ,
1 1 . 7 (1 H , b r - s) 。

實施例 2 1

1 - 異丙基 - 5 - 吡啶鹽基胍鹽酸鹽：

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (105)

產率：72.5%，M. P.：219℃

^1H NMR (DMSO- d_6) δ ：

1.48 (6H, d, $J = 6.6\text{ Hz}$)，

4.81 - 4.88 (1H, m)，

6.67 (1H, d, $J = 3.3\text{ Hz}$)，

7.68 - 7.71 (2H, m)，

7.89 - 7.93 (1H, m)，

8.3 - 8.6 (3H, m)，

8.7 (2H, br-s)，

11.7 (1H, br-s)。

實施例 22

4-甲氧-1-甲基-2-吡啶鹽基胍鹽酸鹽：

產率：54.5%，M. P.：281 - 282℃

^1H NMR (DMSO- d_6) δ ：

3.93 (3H, s)，

4.01 (3H, s)，

6.62 (1H, d, $J = 7.9\text{ Hz}$)，

7.16 (1H, d, $J = 8.6\text{ Hz}$)，

7.30 - 7.36 (1H, m)，

7.83 (1H, s)，

8.5 (2H, br-s)，

8.6 (2H, br-s)，

11.7 (1H, br-s)。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

像

五、發明說明 (106)

實施例 2 3

6 - 甲氧 - 1 - 甲基 - 2 - 吡啶基胍鹽酸鹽：

產率：75.5%，M. P.：272℃

^1H NMR (DMSO- d_6) δ ：

3.87 (3H, s)，

4.00 (3H, s)，

6.81 (1H, dd, $J = 2.0$ ，

8.9 Hz)，

7.05 (1H, d, $J = 2.0$ Hz)，

7.59 (1H, d, $J = 8.9$ Hz)，

7.84 (1H, s)，

8.4 (2H, br-s)，

8.7 (2H, br-s)，

11.8 (1H, br-s)。

實施例 2 4

1 - 甲基 - 4 - 硝基 - 2 - 吡啶基胍鹽酸鹽：

產率：97.7%，M. P.：292 - 293℃

^1H NMR (DMSO- d_6) δ ：

4.14 (3H, s)，

7.59 - 7.65 (1H, m)，

8.16 (1H, m)，

8.20 - 8.28 (2H, m)，

8.5 (4H, br-s)，

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (107)

1 1 . 8 (1 H , b r - s) 。

實施例 2 5

1 - 甲基 - 6 - 硝基 - 2 - 吡啶鹽基胍鹽酸鹽：

產率：6 8 . 4 %，M . P .：2 7 9 - 2 8 3 °C

^1H N M R (D M S O - d_6) δ ：

4 . 1 5 (3 H , s)，

7 . 8 9 (1 H , s)，

7 . 9 5 - 8 . 0 3 (2 H , m)，

8 . 5 1 - 8 . 6 6 (5 H , m)，

1 2 . 1 (1 H , b r - s) 。

實施例 2 6

1 - 甲基 - 7 - 硝基 - 2 - 吡啶鹽基胍鹽酸鹽：

產率：6 6 . 8 %，M . P .：2 6 8 - 2 7 0 °C

^1H N M R (D M S O - d_6) δ ：

3 . 8 3 (3 H , s)，

7 . 3 6 (1 H , t , J = 7 . 9 H z)，

7 . 9 8 (1 H , s)，

8 . 0 6 (1 H , d d , J = 1 . 0，

7 . 9 H z)，

8 . 1 9 (1 H , d d , J = 1 . 0，

7 . 9 H z)，

8 . 4 4 - 8 . 7 4 (4 H , m)，

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (108)

1 2 . 2 (1 H , b r - s) 。

實施例 2 7

1 - 甲基 - 5 - 硝基 - 2 - 吡啶鹽基胍鹽酸鹽：

產率：73.6%，M. P.：294 - 295℃

^1H NMR (DMSO - d_6) δ ：

4.09 (3 H , s) ，

7.86 - 7.91 (2 H , m) ，

8.23 (1 H , d d , J = 2.3 ，

9.2 Hz) ，

8.49 (4 H , b r - s) ，

8.83 (1 H , d , J = 2.3 Hz) ，

11.9 (1 H , b r - s) 。

實施例 2 8

1 - 甲基 - 7 - 吡啶鹽基胍鹽酸鹽：

產率：37.4%，M. P.：203 - 204℃

^1H NMR (DMSO - d_6) δ ：

3.78 (3 H , s) ，

6.60 (1 H , d , J = 3.3 Hz) ，

7.16 (1 H , t , J = 7.6 Hz) ，

7.44 (1 H , d , J = 3.0 Hz) ，

7.53 (1 H , d , J = 7.6 Hz) ，

7.85 (1 H , d , J = 7.9 Hz) ，

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

402600

五、發明說明 (109)

8 . 4 4 (2 H , b r - s) ,

8 . 5 2 (2 H , b r - s) ,

1 1 . 9 0 (1 H , b r - s) 。

實施例 2 9

1 - 甲基 - 4 - 三氟甲基 - 2 - 吡啶噻基胍鹽酸鹽：

產率：57 . 8 %，M . P .：283 - 285 °C

 ^1H NMR (DMSO - d_6) δ ：

4 . 1 0 (3 H , s) ,

7 . 5 2 - 7 . 5 8 (2 H , m) ,

7 . 9 1 (1 H , s) ,

7 . 9 8 - 8 . 0 1 (1 H , m) ,

8 . 4 - 8 . 8 (4 H , s) ,

1 1 . 9 9 (1 H , b r - s) 。

實施例 3 0

5 - 氟 - 1 - 甲基 - 2 - 吡啶噻基胍鹽酸鹽：

產率：60 . 8 %，M . P .：278 - 281 °C

 ^1H NMR (DMSO - d_6) δ ：

4 . 0 3 (3 H , s) ,

7 . 2 5 - 7 . 3 3 (1 H , m) ,

7 . 5 4 (1 H , d d , J = 2 . 3 ,

9 . 6 H z) ,

7 . 6 9 (1 H , d d , J = 4 . 6 ,

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

像

五、發明說明 (110)

9 . 2 H z) ,

7 . 8 2 (1 H , s) ,

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

8 . 6 9 (2 H , b r - s) ,

1 1 . 9 8 (1 H , b r - s) 。

實施例 3 1

5 - 乙 氧 - 1 - 甲 基 - 2 - 吡 啶 基 胍 鹽 酸 鹽 :

產 率 : 3 0 . 9 % , M . P . : 2 3 4 - 2 3 6 ° C

^1H N M R (D M S O - d_6) δ :

1 . 3 5 (3 H , t , J = 6 . 9 H z) ,

3 . 9 9 (3 H , s) ,

4 . 0 5 (2 H , d d , J = 6 . 9 ,

1 4 . 2 H z) ,

7 . 0 5 (1 H , d d , J = 2 . 3 ,

9 . 2 H z) ,

7 . 1 6 (1 H , d , J = 2 . 3 H z) ,

7 . 5 4 (1 H , d , J = 8 . 9 H z) ,

7 . 7 3 (1 H , s) ,

8 . 4 2 (2 H , b r - s) ,

8 . 6 5 (2 H , b r - s) ,

1 1 . 8 1 (1 H , b r - s) 。

實施例 3 2

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

表

訂

線

402600

五、發明說明 (111)

5 - 苄氧 - 1 - 甲基 - 2 - 吡啶鹽基胍鹽酸鹽：

產率：45.2%，M. P.：249 - 251℃

^1H NMR (DMSO- d_6) δ ：

3.99 (3H, s)，

5.14 (2H, s)，

7.12 - 7.16 (1H, m)，

7.28 - 7.58 (7H, m)，

7.67 (1H, s)，

8.28 - 8.68 (4H, m)，

11.71 (1H, br-s)。

實施例 33

1 - 甲基 - 6 - 三氟甲基 - 2 - 吡啶鹽基胍鹽酸鹽：

產率：44.4%，M. P.：255 - 257℃

^1H NMR (DMSO- d_6) δ ：

4.11 (3H, s)，

7.44 (1H, dd, $J = 1.3$ ，

8.6 Hz)，

7.97 (1H, d, $J = 8.6$ Hz)，

8.10 (1H, s)，

8.48 (2H, br-s)，

8.63 (2H, br-s)，

12.03 (1H, br-s)。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

402600
五、發明說明 (112)

實施例 3 4

7 - 苄氧 - 1 - 甲基 - 2 - 吡啶噻基胍鹽酸鹽：

產率：53.5%，M. P.：221 - 222℃

^1H NMR (DMSO - d_6) δ ：

4.27 (3H, s)，

5.26 (2H, s)，

6.97 - 7.08 (2H, m)，

7.27 - 7.56 (5H, m)，

7.72 (1H, s)，

8.43 (2H, br - s)，

8.60 (2H, br - s)，

11.80 (1H, br - s)。

實施例 3 5

1 - (2 - 苄甲基) - 2 - 吡啶噻基胍鹽酸鹽：

產率：56.4%，M. P.：254 - 255℃

^1H NMR (DMSO - d_6) δ ：

6.02 (2H, s)，

7.17 - 7.27 (2H, m)，

7.32 - 7.38 (1H, m)，

7.43 - 7.48 (3H, m)，

7.60 (1H, d, $J = 7.9\text{ Hz}$)，

7.73 - 7.86 (4H, m)，

8.07 (1H, s)，

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

402600

五、發明說明 (113)

8 . 4 3 (2 H , b r - s) ,

8 . 6 7 (2 H , b r - s) ,

1 2 . 0 4 (1 H , b r - s) 。

實施例 3 6

1 - (2 - 苯 乙 基) - 2 - 吡 啶 鹽 基 胍 鹽 酸 鹽 :

產 率 : 5 5 . 1 % , M . P . : 2 6 2 - 2 6 4 °C

¹H N M R (D M S O - d ₆) δ :

2 . 9 7 - 3 . 0 3 (2 H , m) ,

4 . 7 3 - 4 . 7 9 (2 H , m) ,

7 . 1 3 - 7 . 2 4 (6 H , m) ,

7 . 3 2 - 7 . 3 8 (1 H , m) ,

7 . 5 9 (1 H , d , J = 7 . 9 H z) ,

7 . 7 3 (1 H , d , J = 7 . 9 H z) ,

7 . 8 4 (1 H , s) ,

8 . 4 3 (2 H , b r - s) ,

8 . 6 2 (2 H , b r - s) ,

1 1 . 7 8 (1 H , b r - s) 。

實施例 3 7

1 - (4 - 溴 苄 基) - 2 - 吡 啶 鹽 基 胍 鹽 酸 鹽 :

產 率 5 3 . 3 : % , M . P . : 2 6 0 - 2 6 3 °C

¹H N M R (D M S O - d ₆) δ :

5 . 8 2 (2 H , s) ,

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

492600

五、發明說明 (114)

6 . 9 9 (2 H , d , J = 8 . 3 H z) ,

7 . 1 7 - 7 . 2 3 (1 H , m) ,

7 . 3 5 - 7 . 4 0 (1 H , m) ,

7 . 4 7 (2 H , d , J = 8 . 3 H z) ,

7 . 5 7 (1 H , d , J = 8 . 3 H z) ,

7 . 7 9 (1 H , d , J = 7 . 9 H z) ,

8 . 0 6 (1 H , s) ,

8 . 4 7 (2 H , b r - s) ,

8 . 6 9 (2 H , b r - s) ,

1 2 . 0 7 (1 H , b r - s) 。

實施例 3 8

1 - (4 - 硝 苄 基) - 2 - 吡 啶 鹽 基 胍 鹽 酸 鹽 :

產 率 : 4 2 . 7 % , M . P . : 2 4 5 - 2 4 7 ° C

 ^1H N M R (D M S O - d_6) δ :

5 . 9 8 (2 H , s) ,

7 . 2 0 - 7 . 2 7 (3 H , m) ,

7 . 3 9 (1 H , t , J = 7 . 3 H z) ,

7 . 5 6 (1 H , d , J = 8 . 3 H z) ,

7 . 8 2 (1 H , d , J = 7 . 9 H z) ,

8 . 0 5 (1 H , s) ,

8 . 1 6 (2 H , d , J = 8 . 6 H z) ,

8 . 4 1 (2 H , b r - s) ,

8 . 6 1 (2 H , b r - s) ,

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

402600

五、發明說明 (115)

1 2 . 0 2 (1 H , b r - s) 。

實施例 3 9

1 - (4 - 甲氧苄基) - 2 - 吡啶鹽基胍鹽酸鹽：

產率：54 . 8 %，M . P .：239 - 240 °C

 ^1H NMR (DMSO - d_6) δ ：

3 . 6 8 (3 H , s)，

5 . 7 8 (2 H , s)，

6 . 8 2 (1 H , d , J = 8 . 6 \text{ Hz })，

7 . 1 8 (1 H , t , J = 7 . 3 \text{ Hz })，

7 . 3 4 - 7 . 4 0 (1 H , m)，

7 . 6 1 (1 H , d , J = 8 . 6 \text{ Hz })，

7 . 7 7 (1 H , d , J = 7 . 9 \text{ Hz })，

7 . 9 2 (1 H , s)，

8 . 4 3 (2 H , b r - s)，

8 . 6 0 (2 H , b r - s)，

11 . 8 9 (1 H , b r - s) 。

實施例 4 0

1 - (3 - 苯丙基) - 2 - 吡啶鹽基胍鹽酸鹽：

產率：39 . 0 %，M . P .：147 - 148 °C

 ^1H NMR (DMSO - d_6) δ ：

1 . 9 7 - 2 . 1 3 (2 H , m)，

5 . 6 2 (2 H , t , J = 8 . 0 \text{ Hz })，

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (116)

4 . 5 9 (2 H , t , J = 7 . 0 H z) ,
 7 . 1 1 - 7 . 3 4 (6 H , m) ,
 7 . 4 0 (1 H , d t , J = 1 . 0 ,
 8 . 0 H z) ,
 7 . 5 7 (1 H , d , J = 8 . 0 H z) ,
 7 . 7 6 (1 H , d , J = 8 . 0 H z) ,
 7 . 8 1 (1 H , s) ,
 8 . 2 5 - 8 . 7 0 (4 H , m) ,
 1 1 . 7 5 (1 H , b r - s) 。

實施例 4 1

1 - (4 - 苯丁基) - 2 - 吡啶醯基胍鹽酸鹽：

產率：51.0%，M. P.：154 - 155℃

¹H NMR (DMSO - d₆) δ：

1 . 4 3 - 1 . 6 5 (2 H , m) ,
 1 . 6 5 - 1 . 6 8 (2 H , m) ,
 2 . 5 7 (2 H , t , J = 8 . 0 H z) ,
 4 . 5 8 (1 H , t , J = 7 . 0 H z) ,
 7 . 0 3 - 7 . 3 2 (6 H , m) ,
 7 . 3 9 (1 H , d t , J = 1 . 0 ,
 8 . 0 H z) ,
 7 . 6 3 (1 H , d , J = 8 . 0 H z) ,
 7 . 7 3 (1 H , d , J = 8 . 0 H z) ,
 7 . 9 2 (1 H , s) ,

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (117)

8 . 2 0 - 9 . 0 0 (4 H , m) ,

1 1 . 9 5 (1 H , b r - s) 。

實施例 4 2

1 - 異丙基 - 6 - 吡啶鹽基胍鹽酸鹽：

產率：37 . 7 % , M . P . : 2 1 8 - 2 2 0 °C

^1H N M R (D M S O - d_6) δ :

1 . 5 1 (6 H , d , J = 6 . 6 H z) ,

4 . 9 2 - 5 . 0 2 (1 H , m) ,

6 . 5 9 (1 H , d , J = 3 . 0 H z) ,

7 . 6 6 - 7 . 8 1 (3 H , m) ,

8 . 4 1 (2 H , b r - s) ,

8 . 6 6 (1 H , s) ,

8 . 8 6 (2 H , b r - s) ,

1 2 . 0 4 (1 H , b r - s) 。

實施例 4 3

1 - 苄基 - 6 - 吡啶鹽基胍鹽酸鹽：

產率：44 . 5 % , M . P . : 2 2 7 - 2 2 8 °C

^1H N M R (D M S O - d_6) δ :

5 . 5 7 (2 H , s) ,

6 . 6 2 (1 H , d , J = 3 . 0 H z) ,

7 . 2 4 - 7 . 3 2 (5 H , m) ,

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

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (118)

7 . 8 1 (1 H , d , J = 3 . 0 H z) ,
 8 . 4 3 (2 H , b r - s) ,
 8 . 7 1 (1 H , s) ,
 8 . 8 6 (2 H , b r - s) ,
 1 2 . 0 6 (1 H , b r - s) 。

實施例 4 4

1 - 異丙基 - 4 - 吡啶基胍鹽酸鹽：

產率：49 . 0 %，M . P .：95 - 97 °C

¹H NMR (DMSO - d₆) δ：

1 . 4 8 (6 H , d , J = 6 . 6 H z) ,
 4 . 8 7 (1 H , m) ,
 7 . 0 1 (1 H , d , J = 3 . 0 H z) ,
 7 . 2 6 - 7 . 3 1 (1 H , m) ,
 7 . 7 2 (1 H , d , J = 3 . 3 H z) ,
 7 . 9 1 (1 H , d , J = 8 . 3 H z) ,
 8 . 0 2 (1 H , d , J = 7 . 6 H z) ,
 8 . 5 4 (2 H , b r - s) ,
 8 . 8 3 (2 H , b r - s) ,
 1 1 . 8 5 (1 H , b r - s) 。

實施例 4 5

1 - 苄基 - 4 - 吡啶基胍鹽酸鹽

產率：42 . 6 %，M . P .：203 - 205 °C

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (119)

 ^1H NMR (DMSO- d_6) δ :

5 . 5 2 (2 H , s) ,

7 . 0 3 (1 H , d , J = 3 . 0 H z) ,

7 . 1 7 - 7 . 3 2 (6 H , m) ,

7 . 7 4 (1 H , t , J = 1 . 7 H z) ,

7 . 8 4 (1 H , d , J = 7 . 9 H z) ,

7 . 9 8 (1 H , d , J = 7 . 6 H z) ,

8 . 4 8 (2 H , b r - s) ,

8 . 7 7 (2 H , b r - s) ,

1 1 . 7 9 (1 H , b r - s) 。

實施例 4 6

4 - 苜氧 - 1 - 甲基 - 2 - 吡啶鹽基胍鹽酸鹽 :

產率 : 5 7 . 6 % , M . P . : 2 6 0 $^{\circ}\text{C}$ ^1H NMR (DMSO- d_6) δ :

4 . 0 1 (3 H , s) ,

5 . 2 6 (2 H , s) ,

6 . 7 5 (1 H , d , J = 7 . 6 H z) ,

7 . 2 0 (1 H , d , J = 8 . 6 H z) ,

7 . 3 0 - 7 . 5 4 (6 H , m) ,

7 . 7 5 (1 H , s) ,

8 . 4 0 (4 H , b r - s) ,

1 1 . 4 1 (1 H , b r - s) 。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

402600

五、發明說明 (120)

實施例 4 7

1 , 3 - 二 甲 基 - 2 - 吡 啶 鹽 基 胍 鹽 酸 鹽 :

產 率 : 5 5 . 5 % , M . P . : 2 2 8 - 2 2 9 ° C

¹H N M R (D M S O - d ₆) δ :

2 . 5 6 (3 H , s) ,

3 . 8 4 (3 H , s) ,

7 . 1 2 - 7 . 1 8 (1 H , m) ,

7 . 3 4 - 7 . 4 0 (1 H , m) ,

7 . 5 3 (1 H , d , J = 8 . 3 H z) ,

7 . 6 9 (1 H , d , J = 7 . 9 H z) ,

8 . 6 1 - 8 . 6 8 (4 H , m) ,

1 1 . 6 7 (1 H , b r - s) 。

實施例 4 8

1 - 甲 基 - 7 - 苯 基 - 2 - 吡 啶 鹽 基 胍 鹽 酸 鹽 :

產 率 : 5 8 . 9 % , M . P . : 2 6 5 - 2 6 7 ° C

¹H N M R (D M S O - d ₆) δ :

4 . 0 7 (3 H , s) ,

7 . 2 7 (1 H , d , J = 7 . 3 H z) ,

7 . 4 1 - 7 . 7 5 (7 H , m) ,

7 . 8 9 (1 H , s) ,

8 . 5 0 (4 H , b r - s) ,

1 1 . 7 7 (1 H , b r - s) 。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

402600
五、發明說明 (121)

實施例 4 9

4 - 乙 醯 - 1 - 甲 基 - 2 - 吡 啶 醯 基 胍 鹽 酸 鹽 :

產 率 : 4 5 . 4 % , M . P . : 2 8 8 - 2 8 9 ° C

^1H N M R (D M S O - d_6) δ :

2 . 7 1 (3 H , s) ,

4 . 0 7 (3 H , s) ,

7 . 5 0 - 7 . 5 6 (1 H , m) ,

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

8 . 2 5 (1 H , s) ,

8 . 5 3 (4 H , b r - s) ,

1 1 . 7 1 (1 H , b r - s) 。

實施例 5 0

6 - 苄 氧 基 - 1 - 甲 基 - 2 - 吡 啶 醯 基 胍 鹽 酸 鹽 :

產 率 : 4 2 . 7 % , M . P . : 2 6 9 - 2 7 0 ° C

^1H N M R (D M S O - d_6) δ :

3 . 9 9 (3 H , s) ,

5 . 2 0 (2 H , s) ,

6 . 8 9 (1 H , d , $J = 1 0 . 6 \text{ Hz}$) ,

7 . 2 2 (1 H , s) ,

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

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

8 . 4 (4 H , b r - s) ,

1 1 . 3 5 (1 H , b r - s) 。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (122)

實施例 5 1

4 - 乙氧 - 1 - 甲基 - 2 - 吡啶噻基胍鹽酸鹽：

產率：69.8%，M. P.：262 - 263 °C

^1H NMR (DMSO - d_6) δ ：

1.42 (3H, t, $J = 6.9$ Hz)，

3.99 (3H, s)，

4.19 (2H, q, $J = 6.9$ Hz)，

6.62 (1H, d, $J = 7.6$ Hz)，

7.16 (1H, d, $J = 8.6$ Hz)，

7.28 - 7.34 (1H, m)，

7.77 (1H, s)，

8.51 (4H, br - s)，

11.60 (1H, br - s)。

實施例 5 2

1 - (2 - 胺甲噻乙基) - 2 - 吡啶噻基胍鹽酸鹽

產率：30.0%，M. P.：285 - 286 °C

^1H NMR (DMSO - d_6) δ ：

2.55 (2H, t, $J = 7.3$ Hz)，

4.74 (2H, t, $J = 7.3$ Hz)，

6.85 (1H, br - s)，

7.17 (1H, t, $J = 6.9$ Hz)，

7.33 (1H, br - s)，

7.39 (1H, ddd, $J = 1.0$ ，

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (123)

7 . 3 , 7 . 8 H z) ,
 7 . 7 0 (2 H , d d , J = 8 . 4 ,
 1 7 . 7 H z) ,
 7 . 8 2 (1 H , s) ,
 8 . 4 6 (2 H , b r - s) ,
 8 . 6 4 (2 H , b r - s) ,
 1 1 . 8 5 (1 H , b r - s) 。

實施例 5 3

1 - 丙基 - 2 - 吡啶鹽基胍鹽酸鹽：

產率：53 . 2 % , M . P . : 2 1 8 - 2 1 9 °C

^1H N M R (D M S O - d_6) δ :

0 . 8 5 (3 H , t , J = 7 . 6 H z) ,
 1 . 6 6 - 1 . 7 7 (2 H , m) ,
 4 . 5 1 (2 H , d d , J = 6 . 9 ,
 7 . 6 H z) ,
 7 . 1 0 - 7 . 2 3 (1 H , m) ,
 7 . 3 2 - 7 . 4 5 (1 H , m) ,
 7 . 6 5 (1 H , d , J = 8 . 6 H z) ,
 7 . 7 3 (1 H , d , J = 7 . 9 H z) ,
 7 . 9 7 (1 H , s) ,
 8 . 5 2 (2 H , b r - s) ,
 8 . 7 7 (2 H , b r - s) ,
 1 2 . 0 1 (1 H , b r - s) 。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (124)

實施例 5 4

1 - (2 - 甲氧乙基) - 2 - 吡啶鹽基胍鹽酸鹽：

產率：15.0%，M. P.：174 - 176℃

^1H NMR (DMSO - d_6) δ ：

3.16 (3 H, s)，

3.63 (2 H, t, $J = 5.3 \text{ Hz}$)，

4.72 (2 H, t, $J = 5.3 \text{ Hz}$)，

7.11 - 7.22 (1 H, m)，

7.31 - 7.44 (1 H, m)，

7.66 (1 H, d, $J = 8.6 \text{ Hz}$)，

7.72 (1 H, d, $J = 7.9 \text{ Hz}$)，

7.89 (1 H, s)，

8.49 (2 H, br - s)，

8.70 (2 H, br - s)，

11.96 (1 H, br - s)。

實施例 5 5

4 - 氟 - 1 - 甲基 - 2 - 吡啶鹽基胍鹽酸鹽：

產率：53.1%，M. P.：281 - 282℃

^1H NMR (DMSO - d_6) δ ：

4.04 (3 H, s)，

6.97 (1 H, dd, $J = 7.6$ ，

10.2 Hz)，

7.35 - 7.43 (1 H, m)，

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (125)

7 . 5 0 (1 H , d , J = 8 . 3 H z) ,

7 . 8 9 (1 H , s) ,

8 . 4 8 - 8 . 6 0 (4 H , m) ,

1 1 . 9 2 (1 H , b r - s) 。

實施例 5 6

4 - 溴 - 1 - 甲基 - 2 - 吡啶醯基胍鹽酸鹽：

產率：58 . 2 % , M . P . : 3 0 6 - 3 0 7 °C

^1H NMR (DMSO - d_6) δ :

4 . 0 4 (3 H , s) ,

7 . 3 0 - 7 . 3 6 (1 H , m) ,

7 . 4 2 (1 H , d , J = 7 . 6 H z) ,

7 . 6 9 (1 H , d , J = 8 . 6 H z) ,

7 . 7 8 (1 H , s) ,

8 . 5 6 (4 H , b r - s) ,

1 1 . 9 1 (1 H , b r - s) 。

實施例 5 7

4 - 異丁氧 - 1 - 甲基 - 2 - 吡啶醯基胍鹽酸鹽：

產率：58 . 1 % , M . P . : 2 4 5 - 2 4 7 °C

^1H NMR (DMSO - d_6) δ :

1 . 0 5 (6 H , d , J = 6 . 9 H z) ,

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

3 . 9 0 (2 H , d , J = 6 . 3 H z) ,

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (126)

3 . 9 9 (3 H , s) ,

6 . 6 1 (1 H , d , J = 7 . 9 H z) ,

7 . 1 6 (1 H , d , J = 8 . 6 H z) ,

7 . 2 8 - 7 . 3 4 (1 H , m) ,

7 . 8 4 (1 H , s) ,

8 . 5 1 (4 H , b r - s) ,

1 1 . 6 5 (1 H , b r - s) 。

實施例 5 8

4 - 異丙氧 - 1 - 甲基 - 2 - 吡啶噻基胍鹽酸鹽：

產率：62 . 3 % , M . P . : 269 - 270 °C

¹H NMR (DMSO - d₆) δ :

1 . 3 5 (6 H , d , J = 5 . 9 H z) ,

3 . 9 9 (3 H , s) ,

4 . 7 5 - 4 . 8 4 (1 H , m) ,

6 . 6 5 (1 H , d , J = 7 . 6 H z) ,

7 . 1 4 (1 H , d , J = 8 . 6 H z) ,

7 . 2 8 - 7 . 3 4 (1 H , m) ,

7 . 7 5 (1 H , s) ,

8 . 5 3 (4 H , b r - s) ,

1 1 . 5 9 (1 H , b r - s) 。

實施例 5 9

1 - 甲基 - 7 - (2 - 苯乙氧) - 2 - 吡啶噻基胍鹽酸鹽

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (127)

:

產率：24.3%，M. P.：155—156℃

 $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) δ ：3.21 (2H, t, $J = 6.3 \text{ Hz}$),

4.13 (3H, s),

4.43 (2H, t, $J = 6.3 \text{ Hz}$),6.95 (1H, d, $J = 7.9 \text{ Hz}$),7.08 (1H, t, $J = 7.9 \text{ Hz}$),

7.25—7.44 (6H, m),

7.60 (1H, s),

8.44 (4H, br-s),

11.62 (1H, br-s)。

實施例 60

1-甲基-7-(3-苯丙氧)-2-吡啶基胍鹽酸鹽

:

產率：46.1%，M. P.：165—166℃

 $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) δ ：

2.12—2.17 (2H, m),

2.79—2.85 (2H, m),

4.09—4.13 (2H, m),

4.31 (3H, s),

6.83 (2H, m),

7.00—7.05 (2H, m),

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (128)

7 . 1 9 - 7 . 3 2 (6 H , m) ,

7 . 6 7 (1 H , s) ,

8 . 5 6 (4 H , b r - s) ,

1 1 . 7 5 (1 H , b r - s) 。

實施例 6 1

7 - 苄氧 - 4 - 氯 - 1 - 甲基 - 2 - 吡啶鹽基胍鹽酸鹽：

產率：54 . 4 % , M . P . : 2 6 4 °C

^1H N M R (D M S O - d_6) δ :

4 . 2 7 (3 H , s) ,

5 . 2 6 (2 H , s) ,

6 . 9 6 (1 H , d , J = 8 . 6 H z) ,

7 . 1 1 (1 H , d , J = 8 . 3 H z) ,

7 . 3 2 - 7 . 5 4 (5 H , m) ,

7 . 7 8 (1 H , s) ,

8 . 5 - 8 . 6 (4 H , m) ,

1 1 . 9 4 (1 H , b r - s) 。

實施例 6 2

4 - 羧基 - 1 - 甲基 - 2 - 吡啶鹽基胍鹽酸鹽：

產率：40 . 5 % , M . P . : 3 0 2 - 3 0 3 °C

^1H N M R (D M S O - d_6) δ :

4 . 0 7 (3 H , s) ,

7 . 4 8 - 7 . 5 4 (1 H , m) ,

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (129)

7 . 8 6 - 7 . 9 5 (2 H , m) ,

8 . 1 0 (1 H , s) ,

8 . 3 - 8 . 7 (4 H , m) ,

1 1 . 5 8 (1 H , b r - s) ,

1 3 . 0 (0 . 7 H , b r - s) 。

實施例 6 3

7 - 胺甲醯甲氧 - 1 - 甲基 - 2 - 吡啶醯基胍鹽酸鹽：

產率：56.7%，M. P.：268 - 269℃

¹H NMR (DMSO - d₆) δ：

4 . 3 2 (3 H , s) ,

4 . 6 1 (2 H , s) ,

6 . 7 6 (1 H , d , J = 7 . 9 H z) ,

7 . 0 3 (1 H , t , J = 7 . 9 H z) ,

7 . 3 0 (1 H , d , J = 7 . 6 H z) ,

7 . 4 0 (1 H , b r - s) ,

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

7 . 6 8 (1 H , s) ,

8 . 5 4 (4 H , m) ,

1 1 . 7 4 (1 H , b r - s) 。

實施例 6 4

7 - 胺甲醯甲氧 - 4 - 氯 - 1 - 甲基 - 2 - 吡啶醯基胍鹽
酸鹽：

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (131)

8 . 6 — 8 . 9 (4 H , m) ,
 1 1 . 0 1 (1 H , b r — s) ,
 1 2 . 3 1 (1 H , b r — s) 。

實施例 6 6

6 — 胺 甲 醯 甲 氧 — 1 — 甲 基 — 2 — 吡 啶 鹽 基 胍 鹽 酸 鹽 :
 產 率 : 2 6 . 8 % , M . P . : 2 7 5 °C

¹H N M R (D M S O — d ₆) δ :
 3 . 9 8 (3 H , s) ,
 4 . 5 3 (2 H , s) ,
 6 . 9 0 — 6 . 9 5 (1 H , m) ,
 7 . 1 1 (1 H , d , J = 2 . 0 H z) ,
 7 . 4 5 (1 H , b r — s) ,
 7 . 5 8 (1 H , b r — s) ,
 7 . 6 5 (1 H , d , J = 8 . 9 H z) ,
 7 . 7 7 (1 H , s) ,
 8 . 3 8 — 8 . 5 8 (4 H , m) ,
 1 1 . 7 2 (1 H , b r — s) 。

實施例 6 7

1 — 甲 基 — 6 — (2 — 苯 乙 氧) — 2 — 吡 啶 鹽 基 胍 鹽 酸 鹽 :
 :

產 率 : 4 8 . 6 % , M . P . : 2 1 9 — 2 2 1 °C
¹H N M R (D M S O — d ₆) δ :

(請閱說明書之注意事項再填寫本頁)

訂

錄

五、發明說明 (132)

3 . 0 7 - 3 . 1 2 (2 H , m) ,
 3 . 9 7 (3 H , s) ,
 4 . 2 9 (2 H , t , J = 6 . 9 H z) ,
 6 . 7 9 - 6 . 8 3 (1 H , m) ,
 7 . 1 1 (1 H , d , J = 2 . 0 H z) ,
 7 . 2 3 - 7 . 3 9 (5 H , m) ,
 7 . 6 0 (1 H , d , J = 8 . 6 H z) ,
 7 . 7 4 (1 H , s) ,
 8 . 3 6 - 8 . 5 6 (4 H , m) ,
 1 1 . 6 7 (1 H , b r - s) 。

實施例 6 8

1 - 甲 基 - 6 - (3 - 苯 丙 氧) - 2 - 吡 啶 鹽 基 胍 鹽 酸 鹽
 :

產 率 : 7 2 . 4 % , M . P . : 2 3 2 - 2 3 3 °C

¹H N M R (D M S O - d ₆) δ :

2 . 0 2 - 2 . 1 3 (2 H , m) ,
 2 . 7 5 - 2 . 8 1 (2 H , m) ,
 3 . 9 7 (3 H , s) ,
 4 . 0 7 (2 H , t , J = 6 . 3 H z) ,
 6 . 8 2 - 6 . 8 6 (1 H , m) ,
 7 . 0 6 (1 H , d , J = 1 . 7 H z) ,
 7 . 1 6 - 7 . 3 3 (5 H , m) ,
 7 . 6 1 (1 H , d , J = 8 . 9 H z) ,

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (133)

7 . 7 5 (1 H , s) ,

8 . 3 6 - 8 . 5 8 (4 H , m) ,

1 1 . 6 9 (1 H , b r - s) 。

實施例 6 9

1 - 甲基 - 6 - 甲磺醯 - 2 - 吡啶基胍鹽酸鹽：

產率：30 . 7 % , M . P . : 3 0 3 - 3 0 4 °C

 $^1\text{H NMR}$ (DMSO - d_6) δ :

3 . 2 5 (3 H , s) ,

4 . 1 2 (3 H , s) ,

7 . 6 5 (1 H , d d , J = 1 . 3 ,

8 . 6 H z) ,

7 . 9 7 - 8 . 0 0 (2 H , m) ,

8 . 2 4 (1 H , s) ,

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

8 . 7 4 (2 H , b r - s) ,

1 2 . 2 3 (1 H , b r - s) 。

實施例 7 0

1 - 甲基 - 4 - 甲磺醯 - 2 - 吡啶基胍鹽酸鹽：

產率：19 . 4 % , M . P . : 3 1 3 - 3 1 4 °C

 $^1\text{H NMR}$ (DMSO - d_6) δ :

3 . 3 0 (3 H , s) ,

4 . 1 0 (3 H , s) ,

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

402600

五、發明說明 (134)

7 . 6 0 (1 H , d d , J = 7 . 6 ,
8 . 3 H z) ,
7 . 7 2 - 7 . 7 5 (1 H , m) ,
8 . 0 4 - 8 . 0 7 (2 H , m) ,
8 . 6 3 (4 H , b r - s) ,
1 2 . 2 9 (1 H , b r - s) 。

實施例 7 1

4 - 氯 - 1 - (2 - 甲氧乙基) - 2 - 吡啶噻基胍鹽酸鹽
:

產率 : 2 7 . 0 % , M . P . : 1 4 7 - 1 5 0 °C

¹H NMR (DMSO - d₆) δ :

3 . 1 5 (3 H , s) ,
3 . 6 3 (2 H , t , J = 5 . 3 H z) ,
4 . 7 3 (2 H , t , J = 5 . 3 H z) ,
7 . 2 6 (1 H , d , J = 6 . 9 H z) ,
7 . 3 1 - 7 . 4 4 (1 H , m) ,
7 . 6 6 (1 H , d , J = 8 . 6 H z) ,
7 . 9 4 (1 H , s) ,
8 . 6 0 (2 H , b r - s) ,
8 . 6 7 (2 H , b r - s) ,
1 2 . 0 5 (1 H , b r - s) 。

實施例 7 2

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (135)

1 - (2 - 胺甲醯乙基) - 4 - 氯 - 2 - 吡啶基胍鹽酸鹽：

產率：11.0%，M. P.：295℃

^1H NMR (DMSO- d_6) δ ：

2.56 (2H, t, $J = 6.9\text{ Hz}$),

4.76 (2H, t, $J = 6.9\text{ Hz}$),

6.84 (1H, br-s),

7.26 (1H, d, $J = 7.7\text{ Hz}$),

7.30 - 7.46 (2H, m),

7.68 (1H, d, $J = 8.2\text{ Hz}$),

7.89 (1H, s),

8.56 (2H, br-s),

8.62 (2H, br-s),

11.95 (1H, br-s)。

實施例 73

4 - 氯 - 1 - 甲基 - 7 - [2 - (N - 吡咯烷基) 乙氧 - 2 - 吡啶基胍鹽酸鹽：

產率：53.8%，M. P.：250℃

^1H NMR (DMSO- d_6) δ ：

1.93 - 2.03 (4H, m),

3.0 - 3.2 (2H, m),

3.61 - 3.71 (4H, m),

4.30 (3H, s),

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (136)

4 . 5 1 - 4 . 5 4 (2 H , m) ,
6 . 9 2 (1 H , d , J = 8 . 2 H z) ,
7 . 1 4 (1 H , d , J = 8 . 3 H z) ,
7 . 8 5 (1 H , s) ,
8 . 6 - 8 . 7 (4 H , m) ,
1 1 . 2 0 (1 H , b r - s) ,
1 2 . 0 7 (1 H , b r - s) 。

實施例 7 4

4 - 氯 - 7 - (3 - 二甲胺丙氧) - 1 - 甲基 - 2 - 吡啶
鹽基胍鹽酸鹽：

產率：3 5 . 4 % ， M . P . ： 2 5 0 ° C

^1H N M R (D M S O - d_6) δ ：

2 . 2 4 - 2 . 3 0 (2 H , m) ,
2 . 7 8 (6 H , s) ,
3 . 2 - 3 . 3 (2 H , m) ,
4 . 2 0 (2 H , t , J = 5 . 9 H z) ,
4 . 2 9 (3 H , s) ,
6 . 8 5 (1 H , d , J = 8 . 3 H z) ,
7 . 1 1 (1 H , d , J = 8 . 3 H z) ,
7 . 8 2 (1 H , s) ,
8 . 5 - 8 . 7 (4 H , m) ,
1 0 . 7 4 (1 H , b r - s) ,
1 2 . 0 4 (1 H , b r - s) 。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (137)

實施例 7 5

7 - [2 - (N - 苄基 - N - 甲胺基) 乙氧] - 4 - 氯 -
1 - 甲基 - 2 - 吡啶鹽基胍鹽酸鹽 :

產率 : 43.5% , M. P. : 230 °C

$^1\text{H NMR}$ (DMSO - d_6) δ :

2.80 (3 H , s) ,

3.61 (2 H , br - s) ,

4.20 (3 H , s) ,

4.40 - 4.57 (4 H , m) ,

6.89 (1 H , d , $J = 8.3 \text{ Hz}$) ,

7.13 (1 H , d , $J = 8.3 \text{ Hz}$) ,

7.45 - 7.47 (3 H , m) ,

7.6 - 7.7 (2 H , m) ,

7.82 (1 H , s) ,

8.5 - 8.7 (4 H , m) ,

11.10 (1 H , br - s) ,

12.04 (1 H , br - s) 。

實施例 7 6

4 - 異丙烯基 - 1 - 甲基 - 2 - 吡啶鹽基胍鹽酸鹽 :

產率 : 41.5% M. P. : 235 °C

$^1\text{H NMR}$ (DMSO - d_6) δ :

2.24 (3 H , s) ,

4.03 (3 H , s) ,

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (138)

5 . 3 5 - 5 . 3 6 (1 H , m) ,
 5 . 4 8 (1 H , d , J = 1 . 0 H z) ,
 7 . 1 5 (1 H , d d , J = 0 . 7 ,
 7 . 3 H z) ,
 7 . 3 8 (1 H , d d , J = 7 . 3 ,
 8 . 6 H z) ,
 7 . 5 6 (1 H , d , J = 8 . 6 H z) ,
 8 . 0 7 (1 H , s) ,
 8 . 4 5 - 8 . 7 0 (4 H , m) ,
 1 2 . 0 3 (1 H , b r - s) 。

實施例 7 7

4 - 異丙烯基 - 1 - 甲基 - 2 - 吡啶鹽基胍鹽酸鹽：

產率：7 5 . 6 % ， M . P . ： 2 5 5 °C

¹H N M R (D M S O - d ₆) δ：

1 . 3 5 (6 H , d , J = 6 . 9 H z) ,
 3 . 2 7 - 3 . 3 7 (1 H , m) ,
 4 . 0 2 (3 H , s) ,
 7 . 0 3 (1 H , d , J = 6 . 9 H z) ,
 7 . 3 1 - 7 . 3 7 (1 H , m) ,
 7 . 4 4 (1 H , d , J = 8 . 6 H z) ,
 8 . 0 8 (1 H , s) ,
 8 . 4 2 - 8 . 7 0 (4 H , m) ,
 1 1 . 9 7 (1 H , b r - s) 。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (139)

實施例 7 8

1 - (2 - 二乙胺乙基) - 2 - 吡啶鹽基胍鹽酸鹽 :

產率 : 19.3% , M. P. : 250 °C

¹H NMR (DMSO - d₆) δ :

1.28 (6H , t , J = 7.3 Hz) ,

3.10 - 3.43 (6H , m) ,

4.88 - 5.10 (2H , m) ,

7.23 (1H , t , J = 7.6 Hz) ,

7.46 (1H , d d d , J = 1.0 ,

8.3 , 8.7 Hz) ,

7.76 (1H , d , J = 7.6 Hz) ,

7.94 (1H , d , J = 8.7 Hz) ,

8.09 (1H , b r - s) ,

8.61 (2H , b r - s) ,

8.79 (2H , b r - s) ,

11.27 (1H , b r - s) ,

12.31 (1H , b r - s) .

實施例 7 9

4 - 氯 - 1 - (2 - 二乙胺乙基) - 2 - 吡啶鹽基胍鹽酸鹽 :

產率 : 36.0% , M. P. : 260 - 261 °C

¹H NMR (DMSO - d₆) δ :

1.28 (6H , t , J = 7.3 Hz) ,

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (140)

3 . 1 0 - 3 . 4 8 (6 H , m) ,
 4 . 9 0 - 5 . 1 5 (2 H , m) ,
 7 . 3 1 (1 H , d , J = 7 . 7 H z) ,
 7 . 4 5 (1 H , d d , J = 7 . 7 ,
 8 . 3 H z) ,
 7 . 9 8 (1 H , d , J = 8 . 3 H z) ,
 8 . 1 4 (1 H , b r - s) ,
 8 . 7 2 (2 H , b r - s) ,
 8 . 7 5 (2 H , b r - s) ,
 1 1 . 3 8 (1 H , b r - s) ,
 1 2 . 3 3 (1 H , b r - s) 。

實施例 8 0

1 - (2 - 二甲胺乙基) - 2 - 吡啶鹽基胍鹽酸鹽 :

產率 : 2 7 . 0 % , M . P . : 2 3 9 - 2 4 2 °C

¹H N M R (D M S O - d ₆) δ :

2 . 8 4 (6 H , s) ,
 3 . 2 3 - 3 . 5 3 (2 H , m) ,
 4 . 8 5 - 5 . 0 8 (2 H , m) ,
 7 . 2 3 (1 H , d d , J = 7 . 3 ,
 7 . 9 H z) ,
 7 . 4 1 - 7 . 4 3 (1 H , m) ,
 7 . 7 7 (1 H , d , J = 7 . 9 H z) ,
 7 . 8 8 (1 H , d , J = 8 . 3 H z) ,

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (141)

8 . 1 1 (1 H , s) ,
 8 . 6 4 (2 H , b r - s) ,
 8 . 8 1 (2 H , b r - s) ,
 1 1 . 0 9 (1 H , b r - s) ,
 1 2 . 2 6 (1 H , b r - s) 。

實施例 8 1

4 - 氯 - 1 - (2 - 二甲胺乙基) - 2 - 吡啶基胍鹽酸鹽 :

產率 : 2 6 . 0 % , M . P . : 2 4 5 - 2 4 8 °C

¹H N M R (D M S O - d ₆) δ :

2 . 8 4 (6 H , s) ,
 3 . 3 1 - 3 . 5 2 (2 H , m) ,
 4 . 8 8 - 5 . 0 8 (2 H , m) ,
 7 . 3 2 (1 H , d , J = 7 . 6 H z) ,
 7 . 4 6 (1 H , d d , J = 7 . 6 ,
 8 . 3 H z) ,
 7 . 9 1 (1 H , d , J = 8 . 3 H z) ,
 8 . 1 6 (1 H , s) ,
 8 . 7 1 (2 H , b r - s) ,
 8 . 7 7 (2 H , b r - s) ,
 1 1 . 1 9 (1 H , m) ,
 1 2 . 3 2 (1 H , b r - s) 。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

402600

五、發明說明 (142)

實施例 8 21 - 苄基 - 5 - 吡啶鹽基胍之製法

于 1 . 2 6 g (2 3 . 4 m m o l) 甲醇鈉之 5 0 m l 甲醇溶液中添加 2 . 2 4 g (2 3 . 4 m m o l) 鹽酸胍後，于形成之混合物中添加 0 . 8 0 g (2 . 3 4 m m o l) 1 - 苄基 - 5 - 吡啶羧酸苄酯。混合物在 5 0 至 6 0 °C 加熱攪拌 3 0 小時。在減壓下餾除甲醇，殘留物以矽膠管柱層析純化，接著以 2 N 鹽酸處理產生 0 . 0 8 g (1 0 . 4 %) 1 - 苄基 - 5 - 吡啶鹽基胍鹽酸鹽。

M . P . : 2 1 6 - 2 2 2 °C

$^1\text{H NMR}$ (D M S O - d_6) δ :

5 . 5 1 (2 H , s) ,

6 . 6 9 (1 H , d , $J = 2 . 6 \text{ Hz}$) ,

7 . 2 0 - 7 . 3 4 (5 H , m) ,

7 . 6 2 - 7 . 6 8 (2 H , m) ,

7 . 8 8 (1 H , d d , $J = 1 . 7$,

8 . 9 H z) ,

8 . 4 3 - 8 . 4 8 (3 H , m) ,

8 . 7 2 (2 H , b r - s) ,

1 1 . 7 (1 H , b r - s) 。

實施例 8 37 - 甲氧 - 1 - 甲基 - 2 - 吡啶鹽基胍鹽酸鹽之製法

a) 反應方式同于參考例 1 - a) , 不同處係使用

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (143)

24.6 g (0.20 mmol) 2-甲氧苯胺、
15.2 g (0.22 mmol) 亞硝酸鈉、84 mL 濃
鹽酸、28.8 g (0.20 mmol) 2-甲基乙醯乙
酸乙酯與 20 mL 乙醇。得到 23.0 g 未加工 2-(2-
甲氧苯基伸肼基)丙酸乙酯。

b) 將 23.0 g 上述未加工之 2-(2-甲氧苯基
伸肼基)丙酸乙酯添加于 150 mL 10% 氯化氫/乙醇
中，混合物回流 30 分鐘。冷卻後，將反應混合物倒于冰
水上，混合物以乙醚萃取三次。以水洗滌後，再以碳酸氫
鈉水溶液洗滌，萃取液以無水硫酸鎂乾燥。在減壓下餾除
溶劑。形成之殘留物以矽膠管柱層析約略純化，產生
8.00 g 未加工之 7-甲氧-2-吡啶羧酸乙酯。

c) 反應方式同於參考例 5，不同處係使用 8.00
g (36.5 mmol) 上述未加工之 7-甲氧-2-吡
啶羧酸乙酯，1.44 g (36 mmol) 60% 氫化鈉
、7.76 g (54.7 mmol) 甲基碘與 50 mL 二
甲基甲醯胺。得到 4.4 g 未加工之 7-甲氧-1-甲基
-2-吡啶羧酸乙酯。

d) 反應方式同於例 1，不同處係使用 4.40 g (
18.9 mmol) 上述未加工之 7-甲氧-1-甲基-
2-吡啶羧酸乙酯、18.0 g (189 mmol) 鹽酸

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

402600

五、發明說明 (144)

胍與 150 mm³ 甲醇鈉 (10.2 g, 189 mmol) 之甲醇溶液。得到 1.58 g 7-甲氧-1-甲基-2-吡啶鹽基胍鹽酸鹽；產率：5.6% (基于 2-甲氧苯胺)。

M. P. : 252 - 253 °C

¹H NMR (DMSO-d₆) δ :

3.93 (3 H, s),

4.28 (3 H, s),

6.86 (1 H, d, J = 7.6 Hz),

7.05 (1 H, t, J = 7.9 Hz),

7.26 (1 H, d, J = 7.6 Hz),

7.74 (1 H, s),

8.5 (2 H, br-s),

8.6 (2 H, br-s),

11.9 (1 H, br-s)。

實施例 84

1-異丙基-2-吡啶鹽基胍之製法

含 2.00 g (9.84 mmol) 1-異丙基-2-吡啶羧酸與 2.39 (14.8 mmol) 羰基二咪唑之 60 mm³ 四氫呋喃溶液在室溫攪拌 2 小時，然後于 45 至 50 °C 攪拌 1 小時。冷卻至室溫後，于反應混合物中添加 5.64 g (59.0 mmol) 鹽酸胍與 5.97 g (59.0 mmol) 三乙胺之二甲基甲醯胺溶液 30 m

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

402600

五、發明說明 (145)

9, 在室溫攪拌 12 小時。在減壓下餾除混合物, 于殘留物中添加水。以 2 N 鹽酸調整 pH 至 5 至 6 後, 混合物以乙酸乙酯萃取三次。以無水硫酸鎂乾燥後, 萃取液以氯化氫/乙醚酸化。濾出沈澱結晶並乾燥產生 1.31 g (47.4%) 所需之 1-異丙基-2-吡啶醯基胍鹽酸鹽。

M. P. : 150 - 151 °C

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) δ :

1.61 (6H, d, $J = 7.3 \text{ Hz}$),

5.46 - 5.57 (1H, m),

7.15 (1H, t, $J = 7.9 \text{ Hz}$),

7.32 - 7.38 (1H, m),

7.68 - 7.78 (3H, m),

8.5 (2H, br-s),

8.7 (2H, br-s),

11.8 - 11.9 (1H, m)。

藉例 84 之反應方法製得例 85 之化合物。

實施例 85

1-胺甲醯甲基-2-吡啶醯基胍鹽酸鹽:

產率: 2.1%, M. P. : 261 - 262 °C

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) δ :

5.17 (2H, s),

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

402600

五、發明說明 (146)

7 . 1 0 - 7 . 2 8 (2 H , m) ,
 7 . 3 2 - 7 . 4 5 (1 H , m) ,
 7 . 5 6 (1 H , d , J = 8 . 6 H z) ,
 7 . 5 9 (1 H , b r - s) ,
 7 . 7 5 (1 H , d d , J = 0 . 7 ,
 7 . 0 H z) ,
 7 . 8 1 (1 H , s) ,
 8 . 4 5 (2 H , b r - s) ,
 8 . 6 1 (2 H , b r - s) ,
 1 1 . 9 0 (1 H , b r - s) 。

實施例 8 65 - 氯 - 2 - 吡啶鹽基胍之製法

反應方式同於例 8 4 , 不同處係使用 2 . 0 0 g (1 0 . 2 m m o l) 5 - 氯 - 2 - 吡啶羧酸 , 1 . 8 2 g (1 1 . 3 m m o l) 羰基二咪唑、 5 . 8 6 g (6 1 . 3 m m o l) 鹽酸胍、 6 . 2 0 g (6 1 . 3 m m o l) 三乙胺、 5 0 m l 四氫呋喃與 5 0 m l 二甲基甲醯胺。得到 1 . 8 5 g (6 6 . 2 %) 5 - 氯 - 2 - 吡啶鹽基胍鹽酸鹽。

M . P . : 2 5 0 °C 或更高

¹H N M R (D M S O - d ₆) δ :

7 . 3 2 (1 H , d d , J = 2 . 0 ,
 8 . 9 H z) ,

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

402600

五、發明說明 (147)

7 . 5 1 (1 H , d , J = 8 . 9 H z) ,

7 . 8 2 (2 H , s) ,

8 . 5 3 (2 H , b r - s) ,

8 . 6 8 (2 H , b r - s) ,

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

1 2 . 3 (1 H , b r - s) 。

實施例 8 76 - 胺基 - 1 - 甲基 - 2 - 吡啶鹽基胍之製法

1 . 1 0 g (4 . 2 1 m m o l) 1 - 甲基 - 6 - 硝基 - 2 - 吡啶鹽基胍溶于 1 0 0 m l 四氫呋喃與 1 0 0 m l 甲醇之溶劑混合物後，于室溫氮流且攪拌下，添加 0 . 5 0 g 1 0 % 鈀 / 碳于溶液中。于室溫常壓下進行催化氫化。反應完全後，濾出觸媒，且濾液于減壓下濃縮。形成之殘留物中添加氯化氫 / 甲醇，使化合物轉化成鹽酸鹽，得到 0 . 7 3 g (6 4 . 7 %) 6 - 胺基 - 1 - 甲基 - 2 - 吡啶鹽基胍。

M . P . : 2 8 2 - 2 8 3 °C

 ^1H N M R (D M S O - d_6) δ :

4 . 0 0 (3 H , s) ,

7 . 0 6 (1 H , d d , J = 1 . 7 ,
8 . 6 H z) ,

7 . 3 9 (1 H , s) ,

7 . 7 6 (1 H , d , J = 8 . 6 H z) ,

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (148)

- 7 . 9 3 (1 H , s) ,
 8 . 5 (2 H , b r - s) ,
 8 . 7 (2 H , b r - s) ,
 9 . 0 - 1 0 . 3 (2 H , b r - s) ,
 1 2 . 0 (1 H , b r - s) 。

以例 8 7 之反應方式製備下列實例 8 8 至 9 0 之化合物。

實施例 8 8

4 - 胺基 - 1 - 甲基 - 2 - 吡啶鹽基胍鹽酸鹽：

產率：> 9 9 % % , M . P . : 2 7 9 - 2 8 3 °C

¹H N M R (D M S O - d ₆) δ :

- 4 . 0 0 (3 H , s) ,
 6 . 8 0 (1 H , d , J = 7 . 6 H z) ,
 7 . 2 0 - 7 . 3 1 (2 H , m) ,
 7 . 8 4 (1 H , s) ,
 8 . 5 (2 H , b r - s) ,
 8 . 6 (2 H , b r - s) ,
 1 1 . 9 (1 H , b r - s) 。

實施例 8 9

5 - 胺基 - 1 - 甲基 - 2 - 吡啶鹽基胍鹽酸鹽：

產率：8 9 . 8 % , M . P . : 3 0 1 - 3 0 2 °C

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

402600

五、發明說明 (149)

 ^1H NMR (DMSO - d_6) δ :

4 . 0 4 (3 H , s) ,

7 . 3 5 - 7 . 3 9 (1 H , m) ,

7 . 7 2 - 7 . 7 9 (2 H , m) ,

7 . 9 3 (1 H , s) ,

8 . 5 (2 H , b r - s) ,

8 . 7 (2 H , b r - s) ,

1 0 . 1 (2 H , b r - s) ,

1 2 . 1 (1 H , b r) 。

實施例 9 0

7 - 胺基 - 1 - 甲基 - 2 - 吡啶鹽基胍鹽酸鹽 :

產率 : 6 6 . 7 % , M . P . : 2 9 9 - 3 0 0 $^{\circ}\text{C}$ ^1H NMR (DMSO - d_6) δ :

4 . 2 8 (3 H , s) ,

7 . 0 8 - 7 . 1 4 (1 H , m) ,

7 . 2 4 (1 H , d , J = 7 . 3 H z) ,

7 . 5 5 (1 H , d , J = 7 . 9 H z) ,

7 . 7 6 (1 H , s) ,

8 . 5 (2 H , b r - s) ,

8 . 6 (2 H , b r - s) ,

1 2 . 0 (1 H , b r - s) 。

實施例 9 1

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

402600 說明 (150)

5 - 羥基 - 1 - 甲基 - 2 - 吡啶鹽基胍之製法

于 50 m l 甲醇中溶入 0 . 83 g (2 . 58 mm o l) 例 32 所得之 5 - 羥基 - 1 - 甲基 - 2 - 吡啶鹽基胍。在室溫攪拌下，于氮流中添加 0 . 30 g 10 % 鈀 / 碳于溶液中，在室溫常壓下進行催化氫化。反應完全後，濾除觸媒，然後在減壓下濃縮濾液。殘留物以矽膠管柱層析純化產生 5 - 羥基 - 1 - 甲基 - 2 - 吡啶鹽基胍。再以氯化氫 / 甲醇處理產生 0 . 37 g (68 . 6 %) 5 - 羥基 - 1 - 甲基 - 2 - 吡啶鹽基胍鹽酸鹽。

M . P . : 288 - 289 °C

¹H NMR (DMSO - d₆) δ :

3 . 96 (3 H , s) ,

6 . 93 - 6 . 98 (2 H , m) ,

7 . 43 - 7 . 47 (1 H , m) ,

7 . 65 (1 H , s) ,

8 . 43 (2 H , b r - s) ,

8 . 65 (2 H , b r - s) ,

9 . 18 (1 H , s) ,

11 . 76 (1 H , b r - s) 。

藉例 91 之反應製備下列實例 92 至 96 之化合物。

實施例 92

7 - 羥基 - 1 - 甲基 - 2 - 吡啶鹽基胍鹽酸鹽：

五、發明說明 (151)

產率：53.0%，M. P.：244—246℃

^1H NMR (DMSO- d_6) δ ：

4.29 (3H, s)，

6.71 (1H, d, $J = 7.6$ Hz)，

6.88—6.94 (1H, m)，

7.12 (1H, d, $J = 7.9$ Hz)，

7.65 (1H, s)，

8.42—8.56 (4H, m)，

10.08 (1H, s)，

11.70 (1H, br-s)。

實施例 93

4-羥基-1-甲基-2-吡啶鹽基胍鹽酸鹽：

產率：27.4%，M. P.：267—268℃

^1H NMR (DMSO- d_6) δ ：

3.96 (3H, s)，

6.50 (1H, d, $J = 7.6$ Hz)，

7.00 (1H, d, $J = 8.3$ Hz)，

7.16—7.22 (1H, m)，

7.71 (1H, s)，

8.42 (4H, br-s)，

10.14 (1H, br-s)，

11.51 (1H, br-s)。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (152)

實施例 9 4

6 - 羥基 - 1 - 甲基 - 2 - 吡啶基胍鹽酸鹽：

產率：73.4%，M. P.：270 - 271℃

 ^1H NMR (DMSO - d_6) δ ：

3.90 (3H, s)，

6.72 - 6.76 (1H, m)，

6.81 (1H, s)，

7.53 - 7.61 (2H, m)，

8.4 (4H, br - s)，

9.76 (1H, br - s)，

11.39 (1H, br - s)。

實施例 9 5

4 - 氯 - 7 - 羥基 - 1 - 甲基 - 2 - 吡啶基胍鹽酸鹽：

產率：23.9%，M. P.：280℃

 ^1H NMR (DMSO - d_6) δ ：

4.30 (3H, s)，

6.70 (1H, d, $J = 7.9\text{ Hz}$)，6.96 (1H, d, $J = 8.3\text{ Hz}$)，

7.68 (1H, s)，

8.54 (4H, br - s)，

10.37 (1H, s)，

11.79 (1H, br - s)。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (153)

實施例 9 6

4 - 氯 - 6 - 羥基 - 1 - 甲基 - 2 - 吡啶鹽基胍鹽酸鹽：

產率：40.1%，M. P.：270℃

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) δ ：

3.91 (3H, s)，

6.83 - 6.84 (2H, m)，

7.77 (1H, s)，

8.3 - 8.7 (4H, m)，

10.14 (1H, s)，

11.72 (1H, br-s)。

實施例 9 7

4 - 乙醯胺 - 1 - 甲基 - 2 - 吡啶鹽基胍之製法

a) 4 - 胺基 - 1 - 甲基 - 2 - 吡啶羧酸乙酯之製法

50 m ℓ 四氫呋喃與 50 m ℓ 甲醇之溶劑混合物中溶入 1.37 g (5.52 mmol) 1 - 甲基 - 4 - 硝基 - 2 - 吡啶羧酸乙酯、之後添加 0.30 g 10% 鈀／碳于溶液中，在室溫與常壓下進行催化氫化。完全反應後，濾出觸媒，濾液在減壓下濃縮。殘留物以矽膠管柱層析純化，產生 1.2 g (>99%) 4 - 胺基 - 1 - 甲基 - 2 - 吡啶羧酸乙酯。

b) 4 - 乙醯胺 - 1 - 甲基 - 2 - 吡啶羧酸乙酯之製法

于 20 m ℓ 吡啶中溶入 1.2 g (5.52 mmol)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (154)

) 4 - 胺基 - 1 - 甲基 - 2 - 吡啶羧酸乙酯，在室溫攪拌下添加 10 m l 無水乙酸于溶液中。于室溫攪拌 2 小時後，反應混合物倒于冰水上。混合物以乙酸乙酯萃取三次。結合之萃取液以 1 N 鹽酸洗滌後再以飽和碳酸氫鈉溶液洗滌。在減壓下餾除溶劑，殘留物以矽膠管柱層析純化產生 1.40 g (97.9 %) 4 - 乙醯胺 - 1 - 甲基 - 2 - 吡啶羧酸乙酯。

c) 4 - 乙醯胺 - 1 - 甲基 - 2 - 吡啶醯基胍之製法

反應方式同于例 1，不同處係使用 1.40 g (5.38 mmol) 4 - 乙醯胺 - 1 - 甲基 - 2 - 吡啶羧酸乙酯、5.14 g (53.8 mmol) 鹽酸胍與 50 m l 含 2.91 g (53.8 mmol) 甲醇鈉之甲醇溶液。得到 1.15 g (69.0 %) 4 - 乙醯胺 - 1 - 甲基 - 2 - 吡啶醯基胍鹽酸鹽。

M. P. : 277 - 279 °C

¹H NMR (DMSO - d₆) δ :

2.15 (3 H , s) ,

3.99 (3 H , s) ,

7.30 - 7.35 (2 H , m) ,

7.5 - 7.6 (1 H , m) ,

7.79 (1 H , s) ,

8.4 - 8.7 (4 H , m) ,

10.00 (1 H , b r - s) ,

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

402600

五、發明說明 (155)

1 1 . 6 8 (1 H , b r - s) 。

反應方式同于例 9 7 , 製得下列實例 9 8 至 1 0 0 之化合物。

實施例 9 8

5 - 乙醯胺 - 1 - 甲基 - 2 - 吡啶基胍鹽酸鹽：

產率：4 9 . 2 % , M . P . : 2 6 0 - 2 6 1 °C

¹H N M R (D M S O - d ₆) δ :

2 . 0 6 (3 H , s) ,

3 . 9 9 (3 H , s) ,

7 . 4 6 (1 H , d d , J = 2 . 0 ,

8 . 9 H z) ,

7 . 5 6 (1 H , d , J = 8 . 9 H z) ,

7 . 8 3 (1 H , s) ,

8 . 0 9 (1 H , d , J = 1 . 7 H z) ,

8 . 4 7 (2 H , b r - s) ,

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

9 . 9 7 (1 H , b r - s) ,

1 1 . 9 2 (1 H , b r - s) 。

實施例 9 9

7 - 乙醯胺 - 1 - 甲基 - 2 - 吡啶基胍鹽酸鹽：

產率：1 7 . 1 % , M . P . : 2 8 5 °C

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

402600

五、發明說明 (156)

 ^1H NMR (DMSO - d_6) δ :

2 . 1 0 (3 H , s) ,

4 . 0 7 (3 H , s) ,

7 . 0 7 - 7 . 1 5 (2 H , m) ,

7 . 6 1 - 7 . 6 4 (1 H , m) ,

7 . 7 6 (1 H , s) ,

8 . 4 5 (2 H , b r - s) ,

8 . 6 0 (2 H , b r - s) ,

9 . 9 0 (1 H , b r - s) ,

1 1 . 8 6 (1 H , b r - s) 。

實施例 1 0 0

6 - 乙醯胺 - 1 - 甲基 - 2 - 吡啶鹽基胍鹽酸鹽 :

產率 : 6 3 . 8 % , M . P . : 2 8 0 - 2 8 1 $^{\circ}\text{C}$ ^1H NMR (DMSO - d_6) δ :

2 . 0 9 (3 H , s) ,

3 . 9 5 (3 H , s) ,

7 . 1 8 (1 H , d d , J = 1 . 7 ,

8 . 6 H z) ,

7 . 6 4 (1 H , d , J = 8 . 9 H z) ,

7 . 7 2 (1 H , s) ,

8 . 0 9 (1 H , s) ,

8 . 2 - 8 . 8 (4 H , m) ,

1 0 . 1 7 (1 H , b r - s) ,

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (157)

1 1 . 7 5 (1 H , b r - s) 。

實施例 1 0 1

1 - 羥基 - 2 - 吡啶鹽基胍之製法

a) 1 - 羥基 - 2 - 吡啶羧酸甲酯之製法

反應方式同于參考例 6 , 不同處係使用 3 . 9 9 g (2 2 . 5 m m o l) 1 - 羥基 - 2 - 吡啶羧酸、 5 . 3 6 g (4 5 . 0 m m o l) 亞硫鹽氯與 1 0 0 m l 甲醇。得到 2 . 5 6 g (5 9 . 5 %) 1 - 羥基 - 2 - 吡啶羧酸甲酯。

b) 1 - 羥基 - 2 - 吡啶鹽基胍之製法

反應方式同于例 1 , 不同處係使用 1 . 0 0 g (5 . 2 3 m m o l) 1 - 羥基 - 2 - 吡啶羧酸甲酯、 5 . 0 0 g (5 2 . 3 m m o l) 鹽酸胍與 5 0 m l 含 2 . 8 2 g (5 2 . 3 m m o l) 甲醇鈉之甲醇溶液。得到 1 - 羥基 - 2 - 吡啶鹽基胍鹽酸鹽 , 0 . 5 6 g (4 2 . 0 %) 。

M . P . : 2 1 7 °C

¹H N M R (D M S O - d ₆) δ :

7 . 1 3 - 7 . 1 9 (1 H , m) ,

7 . 3 7 - 7 . 5 2 (2 H , m) ,

7 . 6 9 - 7 . 7 3 (1 H , m) ,

8 . 4 5 (2 H , b r - s) ,

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (158)

8 . 7 0 (2 H , b r - s) ,

1 1 . 4 - 1 1 . 8 (2 H , m) 。

實施例 1 0 2

1 - 甲氧 - 2 - 吡啶鹽基胍之製法

a) 1 - 甲氧 - 2 - 吡啶羧酸甲酯之製法

在室溫氮流中添加 0 . 5 6 g (2 . 9 3 m m o l) 1 - 羥基 - 2 - 吡啶羧酸甲酯于 0 . 1 2 g (2 . 9 3 m m o l) 6 0 % 氫化鈉于 2 0 m l 四氫呋喃中之懸浮液中。確定反應混合物變透明後，添加 0 . 8 3 g (5 . 8 6 m m o l) 甲基碘于反應混合物中。混合物回流 2 小時。冷卻至室溫後，反應混合物倒于冰水上，接著以乙酸乙酯萃取三次。結合之萃取液以飽和氯化鈉溶液洗滌。以無水硫酸鎂乾燥後，在減壓下餾除溶劑。殘留物以矽膠管柱層析純化產生 0 . 4 6 g (7 6 . 5 %) 1 - 甲氧 - 2 - 吡啶羧酸甲酯。

b) 1 - 甲氧 - 2 - 吡啶鹽基胍之製法

反應方式同于例 1，不同處係採用 0 . 4 6 g (2 . 2 4 m m o l) 1 - 甲氧 - 2 - 吡啶羧酸甲酯、2 . 1 4 g (2 2 . 4 m m o l) 鹽酸胍與 1 5 m l 含 1 . 2 1 g (2 2 . 4 m m o l) 甲醇鈉之甲醇溶液。得到 0 . 1 5 g (2 4 . 9 %) 1 - 甲氧 - 2 - 吡啶鹽基胍鹽酸鹽。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

402600

五、發明說明 (159)

M . P . : 2 1 4 °C

 ^1H NMR (DMSO- d_6) δ :

4 . 1 6 (3 H , s) ,

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

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

7 . 6 2 (1 H , d , J = 8 . 6 \text{ Hz}) ,

7 . 7 4 - 7 . 7 9 (2 H , m) ,

8 . 4 8 (2 H , b r - s) ,

8 . 6 6 (2 H , b r - s) ,

1 1 . 9 3 (1 H , b r - s) 。

實施例 1 0 3

5 - 苯醯胺 - 1 - 甲基 - 2 - 吡啶羧基胍之製法

a) 5 - 苯醯胺 - 1 - 甲基 - 2 - 吡啶羧酸乙酯之製法

于 2 0 m l 吡啶中溶入 0 . 8 0 g (3 . 6 7 m m o l) 5 - 胺基 - 1 - 甲基 - 2 - 吡啶羧酸乙酯。在室溫攪拌下添加 0 . 5 7 g (4 . 0 3 m m o l) 苯醯氯于溶液中。于 7 0 °C 攪拌 2 小時後，反應混合物冷卻至室溫並倒于冰水上。混合物藉乙酸乙酯萃取三次。結合之萃取液以 1 N 鹽酸洗滌，接著以飽和碳酸氫鈉溶液洗滌。以無水硫酸鎂乾燥後，于減壓下餾除溶劑。殘留物以矽膠管柱層析純化產生 0 . 6 2 g (5 2 . 5 \%) 5 - 苯醯胺 - 1 - 甲基 - 2 - 吡啶羧酸乙酯。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (160)

b) 5-苯醯胺-1-甲基-2-吡啶基胍之製法

反應方式同于例1，不同處係使用0.62g (1.92 mmol) 5-苯醯胺-1-甲基-2-吡啶羧酸乙酯、3.68 (38.4 mmol) 鹽酸胍與50 ml 含2.08g (38.4 mmol) 甲醇鈉之甲醇溶液。得到5-苯醯胺-1-甲基-2-吡啶基胍鹽酸鹽，0.38g (53.1%)。

M. P. : 185 - 190 °C

¹H NMR (DMSO-d₆) δ :

4.03 (3H, s),

7.50 - 7.60 (4H, m),

7.63 - 7.74 (1H, m),

7.81 (1H, s),

7.96 - 8.00 (2H, m),

8.25 (1H, d, J = 1.7 Hz),

8.44 (2H, br-s),

8.62 (2H, br-s),

10.26 (1H, br-s),

11.82 (1H, br-s)。

反應方式同於實例103，製得下列實例104至106之化合物。

實施例 104

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (161)

4 - 苯醯胺 - 1 - 甲基 - 2 - 吡啶醯基胍鹽酸鹽：

產率：54.7%，M. P.：302 - 303℃

^1H NMR (DMSO- d_6) δ ：

4.04 (3H, s)，

7.37 - 7.64 (6H, m)，

7.87 (1H, s)，

8.05 - 8.09 (2H, m)，

8.52 (4H, br-s)，

10.35 (1H, br-s)，

11.70 (1H, br-s)。

實施例 105

7 - 苯醯胺 - 1 - 甲基 - 2 - 吡啶醯基胍鹽酸鹽：

產率：45.7%，M. P.：318 - 319℃

^1H NMR (DMSO- d_6) δ ：

4.07 (3H, s)，

7.16 - 7.24 (2H, m)，

7.53 - 7.72 (4H, m)，

7.80 (1H, m)，

8.04 - 8.06 (2H, m)，

8.45 (2H, br-s)，

8.61 (2H, br-s)，

10.44 (1H, br-s)，

11.88 (1H, br-s)。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (162)

實施例 1 0 6

6 - 苯醯胺 - 1 - 甲基 - 2 - 吡啶醯基胍鹽酸鹽：

產率：40.1%，M. P.：309℃

^1H NMR (DMSO- d_6) δ ：

4.00 (3H, s)，

7.48 - 7.62 (4H, m)，

7.70 - 7.75 (2H, m)，

7.98 - 8.01 (2H, m)，

8.27 (1H, s)，

8.2 - 8.8 (4H, m)，

10.45 (1H, br-s)，

11.73 (1H, br-s)。

實施例 1 0 7

1 - (4 - 胺苄基) - 2 - 吡啶醯基胍之製法

反應方式同于例 87，不同處係使用 0.45 g (1.20 mmol) 1 - (4 - 硝苄基) - 2 - 吡啶醯基胍、0.50 g 10% 鈀／碳、25 mL 四氫呋喃與 25 mL 甲醇。得到 0.33 g (79.7%) 1 - (4 - 胺苄基) - 2 - 吡啶醯基胍鹽酸鹽。

M. P.：226 - 228℃

^1H NMR (DMSO- d_6) δ ：

5.83 (2H, s)，

7.00 - 7.13 (4H, m)，

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

402600

五、發明說明 (163)

7 . 1 7 - 7 . 2 3 (1 H , m) ,
 7 . 3 4 - 7 . 4 0 (1 H , m) ,
 7 . 5 8 (1 H , d , J = 8 . 3 H z) ,
 7 . 7 9 (1 H , d , J = 7 . 9 H z) ,
 8 . 0 2 (1 H , s) ,
 8 . 5 0 (2 H , b r - s) ,
 8 . 6 6 (2 H , b r - s) ,
 9 . 0 - 9 . 8 (2 H , m) ,
 1 2 . 0 1 (1 H , b r - s) 。

實施例 1 0 81 - (2 - 羥乙基) - 2 - 吡啶基胍之製法

反應方式同於例 1 , 不同處係使用 1 . 0 0 g (3 . 3 0 m m o l) 1 - [2 - (2 - 四氫吡喃基) 氧乙基] - 2 - 吡啶羧酸甲酯、 3 . 1 5 g (3 3 . 0 m m o l) 鹽酸胍與含 1 . 7 8 g (3 3 . 0 m m o l) 甲醇鈉之甲醇溶液。得到 0 . 8 5 g 1 - [2 - (2 - 四氫吡喃基) - 氧乙基] - 2 - 吡啶基胍。之後將 0 . 6 9 g 所得之化合物溶于鹽酸 / 甲醇中。溶液于室溫攪拌 5 . 5 小時。反應混合物在減壓下濃縮，于形成之殘留物中添加甲醇與二乙醚之溶劑混合物。濾出形成之沈澱物并于減壓下乾燥產生 0 . 4 9 g (6 5 %) 1 - (2 - 羥乙基) - 2 - 吡啶基胍鹽酸鹽。

M . P . : 1 9 0 - 1 9 3 °C

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (164)

 ^1H NMR (DMSO - d_6) δ :

3 . 6 0 - 3 . 8 2 (2 H , m) ,

4 . 6 0 (2 H , t , J = 5 . 0 H z) ,

4 . 7 4 - 4 . 9 7 (1 H , b r - s) ,

7 . 1 7 (1 H , d t , J = 7 . 0 ,

7 . 8 H z) ,

7 . 3 8 (1 H , d t , J = 7 . 0 ,

7 . 8 H z) ,

7 . 6 6 (1 H , d , J = 8 . 0 H z) ,

7 . 7 2 (1 H , d , J = 8 . 0 H z) ,

7 . 8 4 (1 H , s) ,

8 . 2 0 - 8 . 9 0 (4 H , m) ,

1 1 . 8 7 (1 H , b r - s) 。

反應方式同于例 1 0 8 , 製得實例 1 0 9 與 1 1 0 之化合物。

實施例 1 0 9

1 - (3 - 羥丙基) - 2 - 吡啶基胍鹽酸鹽 :

產率 : 8 1 . 0 % , M . P . : 2 0 6 - 2 0 7 $^{\circ}\text{C}$ ^1H NMR (DMSO - d_6) δ :

1 . 9 0 (2 H , d t , J = 6 . 9 ,

7 . 3 H z) ,

3 . 3 9 (2 H , t , J = 6 . 3 H z) ,

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

412600

五、發明說明 (165)

4 . 6 0 (2 H , t , J = 6 . 9 H z) ,
 7 . 1 8 (1 H , d d , J = 7 . 0 ,
 7 . 8 H z) ,
 7 . 4 1 (1 H , d d , J = 7 . 1 ,
 8 . 5 H z) ,
 7 . 6 5 (1 H , d , J = 8 . 2 H z) ,
 7 . 7 4 (1 H , d , J = 7 . 8 H z) ,
 7 . 8 8 (1 H , s) ,
 8 . 2 8 - 8 . 8 5 (4 H , m) ,
 1 1 . 8 7 (1 H , b r - s) 。

實施例 1 1 0

1 - (4 - 羥丁基) - 2 - 吡啶鹽基胍鹽酸鹽 :

產率 : 8 4 . 0 % , M . P . : 2 2 6 °C

¹H N M R (D M S O - d ₆) δ :

1 . 3 0 - 1 . 5 0 (2 H , m) ,
 1 . 6 2 - 1 . 8 6 (2 H , m) ,
 3 . 3 8 (2 H , t , J = 6 . 4 H z) ,
 4 . 4 3 (1 H , b r - s) ,
 4 . 5 6 (2 H , t , J = 7 . 3 H z) ,
 7 . 1 7 (1 H , t , J = 7 . 4 H z) ,
 7 . 4 0 (1 H , d d d , J = 1 . 0 ,
 6 . 9 , 7 . 4 H z) ,
 7 . 6 5 (1 H , d , J = 8 . 3 H z) ,

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

402600

五、發明說明 (166)

7 . 7 3 (1 H , d , J = 7 . 9 H z) ,

7 . 9 6 (1 H , s) ,

8 . 5 2 (2 H , b r - s) ,

8 . 7 6 (2 H , b r - s) ,

1 2 . 0 0 (1 H , s) 。

實施例 1 1 1

3 - 甲基 - 2 - 吡啶鹽基胍之製法：

a) 2 - 苯基伸肱基丁酸乙酯之製法

製造 2 - 苯基伸肱基丁酸乙酯之方法同于參考例 1 a) , 不同處係使用苯胺與 2 - 乙基乙醯乙酸乙酯取代鄰 - 氯苯胺與 2 - 甲基乙醯乙酸乙酯。

b) 3 - 甲基 - 2 - 吡啶羧酸乙酯之製法

2 5 . 0 g 2 - 苯基伸肱基丁酸乙酯溶于 8 0 m l 鹽酸 / 甲醇後，溶液回流 1 小時。冷卻至室溫後，將反應混合物倒于冰水上。混合物以二乙醚萃取三次。組合之萃取液以水洗滌後再以飽和碳酸氫鈉溶液洗滌。以無水硫酸鎂乾燥後，在減壓下餾除溶劑。殘留物以矽膠管柱層析純化產生 1 4 . 0 g (6 9 . 0 %) 3 - 甲基 - 2 - 吡啶羧酸乙酯。

c) 3 - 甲基 - 2 - 吡啶鹽基胍之製法

反應方式同於例 1 , 不同處係用 1 . 5 0 g (

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (167)

7 . 3 8 m m o l) 3 - 甲基 - 2 - 吡啶羧酸乙酯、
7 . 0 5 g (7 3 . 8 m m o l) 鹽酸胍與 5 0 m l 含
3 . 9 9 g (7 3 . 8 m m o l) 甲醇鈉之甲醇溶液。得
到 1 . 6 1 g (8 6 . 3 %) 3 - 甲基 - 2 - 吡啶鹽基胍
鹽酸鹽。

M . P . : 2 8 5 - 2 8 6 °C

$^1\text{H NMR}$ (D M S O - d_6) δ :

2 . 6 0 (3 H , s) ,

7 . 1 2 (1 H , t , $J = 7 . 9 \text{ Hz}$) ,

7 . 3 1 - 7 . 4 4 (2 H , m) ,

7 . 7 0 (1 H , d , $J = 7 . 9 \text{ Hz}$) ,

8 . 4 6 (4 H , b r - s) ,

1 1 . 7 8 (1 H , b r - s) ,

1 1 . 9 4 (1 H , b r - s) 。

實施例 1 1 2

1 - 甲基 - 7 - (3 - 苯丙鹽胺) - 2 - 吡啶鹽基胍之製
法

a) 1 - 甲基 - 7 - (3 - 苯丙鹽胺) - 2 - 吡啶羧酸乙
酯之製法

0 . 2 0 g (0 . 9 2 m m o l) 7 - 胺基 - 1 - 甲
基 - 2 - 吡啶羧酸乙酯、0 . 1 4 g (0 . 9 4 m m o l)
) 3 - 苯丙酸、0 . 1 1 g (0 . 9 4 m m o l) 4 - 二
甲胺基吡啶與 0 . 1 9 g (0 . 9 4 m m o l) 二環己基

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

發明說明 (168)

碳化二亞胺于 5 m l 二氯甲烷中之懸浮液于室溫攪拌 2 4 小時。反應溶液倒于冰水上，形成之混合物以乙酸乙酯萃取三次。結合之萃取液以 1 N 鹽酸洗滌，接著以 5 % 碳酸氫鈉洗滌。以無水硫酸鎂乾燥後，在減壓下餾除溶劑。形成之殘留物以矽膠管柱層析純化產生 1 - 甲基 - 7 - (3 - 苯丙醯胺) - 2 - 吡啶羧酸乙酯。

b) 1 - 甲基 - 7 - (3 - 苯丙醯胺) - 2 - 吡啶醯基胍之製法

反應方式同于例 1，不同處係使用 0 . 4 2 g (1 . 2 1 m m o l) 1 - 甲基 - 7 - (3 - 苯丙醯胺) - 2 - 吡啶羧酸乙酯、2 . 3 1 g (2 4 . 2 m m o l) 鹽酸胍與 1 . 3 1 g (2 4 . 2 m m o l) 甲醇鈉于 3 0 m l 甲醇中之溶液。得到 1 - 甲基 - 7 - (3 - 苯丙醯胺) - 2 - 吡啶醯基胍鹽酸鹽 0 . 1 6 g (3 4 . 9 %)。

M . P . : 2 7 9 - 2 8 0 °C

¹H N M R (D M S O - d ₆) δ :

2 . 7 2 (2 H , t , J = 7 . 6 H z) ,

2 . 9 6 (2 H , t , J = 7 . 6 H z) ,

3 . 3 4 (3 H , s) ,

7 . 0 3 - 7 . 1 4 (2 H , m) ,

7 . 2 0 - 7 . 2 4 (1 H , m) ,

7 . 2 9 - 7 . 3 1 (4 H , m) ,

7 . 6 2 (1 H , d , J = 6 . 9 H z) ,

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

402600

五、發明說明 (169)

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

以例 1 1 2 之方法製得例 1 1 3 化合物。

實施例 1 1 3

1 - 甲基 - 6 - (3 - 苯丙醯胺) - 2 - 吡啶醯基胍鹽酸鹽：

產率：3 4 . 6 % ， M . P . ： 2 4 5 - 2 4 7 °C

¹H N M R (D M S O - d ₆) δ：

2 . 6 6 - 2 . 7 1 (2 H , m) ,
 2 . 9 1 - 2 . 9 7 (2 H , m) ,
 2 . 9 1 - 2 . 9 7 (2 H , m) ,
 3 . 9 5 (3 H , s) ,
 7 . 1 6 - 7 . 3 0 (6 H , m) ,
 7 . 6 3 - 7 . 7 1 (2 H , m) ,
 8 . 1 3 (1 H , s) ,
 8 . 3 6 - 8 . 5 2 (4 H , m) ,
 1 0 . 1 6 (1 H , b r - s) ,
 1 1 . 6 7 (1 H , b r - s) 。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (170)

實施例 1 1 41 - (3 - 胺丙基) - 2 - 吡啶基胍之製法

反應方式同於例 1，不同處係使用 1.50 g (4.51 mmol) - 1 - (3 - 第三丁氧羰胺丙基) - 2 - 吡啶羧酸甲酯、4.31 g (45.1 mmol) 鹽酸胍與 60 ml 含 2.44 g (45.1 mmol) 甲醇鈉之甲醇溶液。得到 1.57 g 1 - (3 - 第三丁氧羰胺丙基) - 2 - 吡啶基胍鹽酸鹽。將 1.55 g 該化合物溶于鹽酸 / 甲醇後，溶液于 70 °C 攪拌 3.5 小時。反應混合物在減壓下濃縮。形成之殘留物由水再結晶產生 0.65 g (46.0 %) 1 - (3 - 胺丙基) - 2 - 吡啶基胍鹽酸鹽。

M. P. : 296 - 297 °C

^1H NMR (DMSO - d_6) δ :

2.05 (2 H, d d d, $J = 7.6$,

11.4, 14.5 Hz),

2.63 - 2.86 (2 H, m),

4.65 (2 H, t, $J = 7.3$ Hz),

7.19 (1 H, t, $J = 7.9$ Hz),

7.42 (1 H, t, $J = 7.6$ Hz),

7.74 (1 H, d, $J = 8.6$ Hz),

7.83 - 8.16 (4 H, m),

8.27 - 9.03 (4 H, m),

12.00 - 12.30 (1 H, b r - s)。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

402600

五、發明說明 (171)

以例 1 1 4 之方法製得例 1 1 5 之化合物。

實施例 1 1 5

1 - (2 - 胺乙基) - 2 - 吡啶基胍鹽酸鹽：

產率：54.0%，M. P.：240℃

^1H NMR (DMSO - d_6) δ ：

3.14 - 3.30 (2 H , m) ,

4.77 (2 H , t , $J = 6.3 \text{ Hz}$) ,

7.22 (1 H , dd , $J = 7.3$,

7.6 Hz) ,

7.45 (1 H , dd , $J = 7.3$,

7.6 Hz) ,

7.77 (1 H , d , $J = 7.6 \text{ Hz}$) ,

7.83 (1 H , d , $J = 7.6 \text{ Hz}$) ,

8.03 (1 H , br - s) ,

8.20 (3 H , br - s) ,

8.58 (2 H , br - s) ,

8.74 (2 H , br - s) ,

12.14 (1 H , br - s) 。

實施例 1 1 6

4 - 胺甲基 - 1 - 甲基 - 2 - 吡啶基胍之製法

反應方式同于例 1，不同處係使用 1.40 g (

4.21 mmol) 1 - 甲基 - 4 - 第三丁氧羰胺甲基 -

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

492600

五、發明說明 (172)

2 - 吡啶羧酸乙酯、4.02 g (42.1 mmol) 鹽酸胍與 60 ml 含 2.27 g (42.1 mmol) 甲醇鈉之甲醇溶液。得到 1.50 g 1 - 甲基 - 4 - 第三丁氧羰胺甲基 - 2 - 吡啶鹽基胍鹽酸鹽。該化合物溶于 35 ml 三氟乙酸與 70 ml 二氯甲烷後，溶液于室溫攪拌 2 小時。反應混合物于減壓下濃縮。之後于殘留物上倒上冰水，水層以 28 % 氨水調鹼。混合物以乙酸乙酯萃取三次。結合之萃取液以飽和氯化鈉溶液洗滌。以無水硫酸鎂乾燥後，于減壓下餾除溶劑。殘留物以氯化氫 / 乙醚轉化成鹽酸鹽。得到 0.58 g (43.2 %) 4 - 胺甲基 - 1 - 甲基 - 2 - 吡啶鹽基胍鹽酸鹽。

M. P. : 283 - 284 °C

^1H NMR (DMSO - d_6) δ :

4.06 (3 H , s) ,

4.28 (1 H , d , $J = 6.6 \text{ Hz}$) ,

7.32 (1 H , d , $J = 6.9 \text{ Hz}$) ,

7.43 - 7.49 (1 H , m) ,

7.66 (1 H , d , $J = 8.3 \text{ Hz}$) ,

8.28 (1 H , s) ,

8.5 - 8.7 (5 H , m) ,

8.79 (2 H , br - s) ,

12.28 (1 H , br - s) 。

藉例 116 之方法製得例 117 至 122 之化合物。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (173)

實施例 1 1 7

7 - (3 - 胺丙氧) - 1 - 甲基 - 2 - 吡啶鹽基胍鹽酸鹽
:

產率 : 51.8%, M. P. : 287 - 288 °C

$^1\text{H NMR}$ (DMSO - d_6) δ :

2.09 - 2.17 (2 H, m),

3.32 (2 H, br - s),

4.21 (2 H, t, $J = 5.9 \text{ Hz}$),

4.28 (3 H, s),

6.86 (1 H, d, $J = 6.9 \text{ Hz}$),

7.05 (1 H, t, $J = 7.9 \text{ Hz}$),

7.28 (1 H, d, $J = 7.9 \text{ Hz}$),

7.76 (1 H, s),

7.98 (3 H, br - s),

8.47 - 8.67 (4 H, m),

11.92 (1 H, br - s) .

實施例 1 1 8

7 - (3 - 胺丙氧) - 4 - 氯 - 1 - 甲基 - 2 - 吡啶鹽基
胍鹽酸鹽 :

產率 : 41.7%, M. P. : 299 - 300 °C

$^1\text{H NMR}$ (DMSO - d_6) δ :

2.14 - 2.19 (2 H, m),

3.00 - 3.02 (2 H, m),

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (174)

4 . 2 1 - 4 . 2 6 (2 H , m) ,
 4 . 2 8 (3 H , s) ,
 6 . 8 3 (1 H , d , J = 8 . 3 H z) ,
 7 . 1 0 (1 H , d , J = 8 . 3 H z) ,
 7 . 8 8 (1 H , s) ,
 8 . 8 8 (3 H , b r - s) ,
 8 . 6 - 8 . 7 (4 H , m) ,
 1 2 . 1 2 (1 H , b r - s) 。

實施例 1 1 9

6 - (3 - 胺丙氧) - 1 - 甲基 - 2 - 吡啶鹽基胍鹽酸鹽
:

產率 : 6 1 . 3 % , M . P . : 2 8 0 - 2 8 1 °C

¹H N M R (D M S O - d ₆) δ :

2 . 0 9 - 2 . 1 6 (2 H , m) ,
 3 . 0 1 (2 H , t , J = 6 . 3 H z) ,
 4 . 0 2 (3 H , s) ,
 4 . 1 9 - 4 . 2 4 (2 H , m) ,
 6 . 8 7 (1 H , d d , J = 2 . 0 ,
 8 . 9 H z) ,
 7 . 1 5 (1 H , s) ,
 7 . 7 5 (1 H , d , J = 8 . 9 H z) ,
 7 . 9 5 (1 H , s) ,
 8 . 0 7 (3 H , b r - s) ,

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

A7
B7

402600

五、發明說明 (175)

8 . 5 1 - 8 . 8 0 (4 H , m) ,
1 2 . 0 0 (1 H , b r - s) 。

實施例 1 2 0

1 - (3 - 胺丙基) - 4 - 氯 - 2 - 吡啶基胍鹽酸鹽 :

產率 : 4 6 . 0 % , M . P . : 2 8 0 - 2 8 2 °C

¹H N M R (D M S O - d ₆) δ :

1 . 9 5 - 2 . 1 6 (2 H , m) ,
2 . 6 5 - 2 . 8 8 (2 H , m) ,
4 . 6 6 (2 H , t , J = 6 . 6 H z) ,
7 . 2 9 (1 H , d , J = 7 . 6 H z) ,
7 . 4 2 (1 H , d d , J = 7 . 6 ,
8 . 3 H z) ,
7 . 7 9 (1 H , d , J = 3 . 0 H z) ,
8 . 0 2 (3 H , b r - s) ,
8 . 1 1 (1 H , s) ,
8 . 6 8 (2 H , b r - s) ,
8 . 7 8 (2 H , b r - s) ,
1 2 . 2 (1 H , b r - s) 。

實施例 1 2 1

7 - (2 - 胺乙氧) - 4 - 氯 - 1 - 甲基 - 2 - 吡啶基胍鹽酸鹽 :

產率 : 3 1 . 9 % , M . P . : 2 8 5 °C

五、發明說明 (176)

 ^1H NMR (DMSO - d_6) δ :

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

4 . 3 0 (3 H , s) ,

4 . 3 3 - 4 . 3 7 (2 H , m) ,

6 . 8 9 (1 H , d , $J = 8 . 3 \text{ Hz}$) ,7 . 1 3 (1 H , d , $J = 8 . 3 \text{ Hz}$) ,

7 . 8 3 (1 H , s) ,

8 . 3 3 (3 H , b r - s) ,

8 . 6 - 8 . 7 (4 H , m) ,

1 2 . 0 6 (1 H , b r - s) 。

實施例 1 2 2

6 - (3 - 胺丙氧) - 4 - 氯 - 1 - 甲基 - 2 - 吡啶鹽基
胍鹽酸鹽 :

產率 : 3 8 . 7 % , M . P . : 2 3 0 $^{\circ}\text{C}$ ^1H NMR (DMSO - d_6) δ :

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

2 . 9 7 - 2 . 9 9 (2 H , m) ,

4 . 0 0 (3 H , s) ,

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

6 . 9 6 (1 H , d , $J = 1 . 7 \text{ Hz}$) ,

7 . 1 4 (1 H , s) ,

7 . 9 5 (1 H , s) ,

8 . 0 9 (3 H , b r - s) ,

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (177)

8 . 5 - 8 . 7 (4 H , m) ,

1 2 . 0 3 (1 H , b r - s) 。

實施例 1 2 34 - 羥甲基 - 1 - 甲基 - 2 - 吡啶鹽基胍之合成法

反應方式同于例 1 , 不同處係使用 1 . 5 0 g (4 . 7 3 m m o l) 1 - 甲基 - 4 - (2 - 四氫吡喃基) 氧甲基 - 2 - 吡啶羧酸乙酯、 6 . 0 2 g (6 3 . 0 m m o l) 鹽酸胍與 3 . 4 0 g (6 3 . 0 m m o l) 于 6 0 m l 甲醇中之甲醇鈉。得到 1 - 甲基 - 4 - (2 - 四氫吡喃基) 氧甲基 - 2 - 吡啶鹽基胍。該化合物溶于 3 0 m l 2 N 鹽酸與 6 0 m l 四氫呋喃之混合物後, 混合物于室溫攪拌 1 小時。反應混合物倒于冰水上並以 2 8 % 氨水將水層調鹼。混合物以乙酸乙酯萃取三次。結合之萃取液以飽和氯化鈉溶液洗滌。以無水硫酸鎂乾燥後, 在減壓下餾除溶劑。殘留物以矽膠管柱層析純化產生 4 - 羥甲基 - 1 - 甲基 - 2 - 吡啶鹽基胍。接著以氯化氫 / 甲醇轉化成鹽酸。得到 4 - 羥甲基 - 1 - 甲基 - 2 - 吡啶鹽基胍鹽酸鹽 0 . 5 8 g (4 4 . 2 %) 。

M . P . : 2 2 6 - 2 2 9 °C

¹H N M R (D M S O - d ₆) δ :

4 . 0 3 (3 H , s) ,

4 . 8 0 (2 H , s) ,

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (178)

5 . 2 6 (1 H , b r - s) ,
 7 . 1 7 (1 H , d , J = 6 . 9 H z) ,
 7 . 3 4 - 7 . 3 9 (1 H , m) ,
 7 . 4 8 (1 H , d , J = 8 . 3 H z) ,
 7 . 9 3 (1 H , s) ,
 8 . 4 8 - 8 . 6 0 (4 H , m) ,
 1 1 . 8 1 (1 H , b r - s) 。

以例 1 2 3 之方式製得例 1 2 4 至 1 3 3 之化合物。

實施例 1 2 4

7 - (2 - 羥乙氧) - 1 - 甲基 - 2 - 吡啶基胍鹽酸鹽
 :

產率 : 6 2 . 5 % , M . P . : 2 4 3 - 2 4 4 °C

¹H N M R (D M S O - d ₆) δ :

3 . 8 2 (2 H , b r - s) ,
 4 . 1 2 - 4 . 1 5 (2 H , m) ,
 4 . 3 1 (3 H , s) ,
 4 . 9 4 (1 H , b r - s) ,
 6 . 8 6 (1 H , d , J = 7 . 3 H z) ,
 7 . 0 3 (1 H , t , J = 7 . 9 H z) ,
 7 . 2 6 (1 H , d , J = 7 . 3 H z) ,
 7 . 7 3 (1 H , s) ,
 8 . 4 5 - 8 . 6 3 (4 H , m) ,

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (179)

1 1 . 8 2 (1 H , b r - s) 。

實施例 1 2 5

4 - 氯 - 7 - (2 - 羥乙氧基) - 1 - 甲基 - 2 - 吡啶
基胍鹽酸鹽：

產率：1 7 . 7 % ， M . P . ： 2 7 7 - 2 7 9 °C

¹H N M R (D M S O - d ₆) δ：

3 . 7 9 - 3 . 8 3 (2 H , m) ，

4 . 1 2 - 4 . 1 5 (2 H , m) ，

4 . 3 1 (3 H , s) ，

4 . 9 (1 H , b r - s) ，

6 . 8 5 (1 H , d , J = 8 . 3 H z) ，

7 . 1 0 (1 H , d , J = 8 . 3 H z) ，

7 . 7 5 (1 H , s) ，

8 . 5 8 (4 H , b r - s) ，

1 1 . 8 8 (1 H , b r - s) 。

實施例 1 2 6

6 - (2 - 羥乙氧) - 1 - 甲基 - 2 - 吡啶
基胍鹽酸鹽：

產率：5 9 . 8 % ， M . P . ： 2 6 5 - 2 6 8 °C

¹H N M R (D M S O - d ₆) δ：

3 . 3 2 - 3 . 7 7 (2 H , m) ，

3 . 9 8 (3 H , s) ，

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (180)

4 . 0 8 - 4 . 1 1 (2 H , m) ,

4 . 9 1 (2 H , m) ,

4 . 9 1 (1 H , b r - s) ,

6 . 8 1 - 6 . 8 5 (1 H , m) ,

7 . 0 8 (1 H , s) ,

7 . 6 1 (1 H , d , J = 8 . 9 H z) ,

7 . 8 1 (1 H , s) ,

8 . 3 9 - 8 . 6 4 (4 H , m) ,

1 1 . 7 7 (1 H , b r - s) 。

實施例 1 2 7

4 - 氯 - 7 - (2 , 3 - 二 羥 丙 氧) - 1 - 甲 基 - 2 - 吡
啶 鹽 基 胍 鹽 酸 鹽 :

產 率 : 4 0 . 2 % , M . P . : 2 3 7 - 2 3 8 °C

¹H N M R (D M S O - d ₆) δ :

3 . 5 0 (2 H , t , J = 5 . 9 H z) ,

3 . 8 8 - 3 . 9 1 (1 H , m) ,

4 . 0 3 (1 H , d d , J = 5 . 6 ,
9 . 9 H z) ,

4 . 1 5 (1 H , d d , J = 4 . 0 ,
9 . 9 H z) ,

4 . 3 0 (3 H , s) ,

6 . 8 5 (1 H , d , J = 8 . 3 H z) ,

7 . 1 1 (1 H , d , J = 8 . 3 H z) ,

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (181)

7 . 6 8 (1 H , s) ,

8 . 5 0 (4 H , b r - s) ,

1 1 . 7 6 (1 H , b r - s) 。

實施例 1 2 8

4 - 氯 - 7 - (3 - 羥丙氧) - 1 - 甲基 - 2 - 吡啶鹽基
胍鹽酸鹽：

產率：53 . 2 % , M . P . : 2 1 0 - 2 1 2 °C

^1H N M R (D M S O - d_6) δ :

1 . 9 3 - 2 . 0 2 (2 H , m) ,

3 . 6 0 - 3 . 6 4 (2 H , m) ,

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

4 . 2 8 (3 H , s) ,

6 . 8 4 (1 H , d , J = 8 . 6 H z) ,

7 . 0 9 (1 H , d , J = 8 . 3 H z) ,

7 . 7 7 (1 H , s) ,

8 . 5 - 8 . 6 (4 H , m) ,

1 1 . 9 2 (1 H , b r - s) 。

實施例 1 2 9

4 - 氯 - 7 - (4 - 羥丁氧) - 1 - 甲基 - 2 - 吡啶鹽基
胍鹽酸鹽：

產率：69 . 5 % , M . P . : 2 2 0 - 2 2 2 °C

^1H N M R (D M S O - d_6) δ :

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (182)

1 . 5 9 - 1 . 6 7 (2 H , m) ,
 1 . 8 4 - 1 . 8 9 (2 H , m) ,
 3 . 4 5 - 3 . 5 0 (2 H , m) ,
 4 . 1 0 - 4 . 1 5 (2 H , m) ,
 4 . 2 9 (3 H , s) ,
 6 . 8 4 (1 H , d , J = 8 . 3 H z) ,
 7 . 1 0 (1 H , d , J = 8 . 3 H z) ,
 7 . 1 0 (1 H , d , J = 8 . 3 H z) ,
 7 . 7 1 (1 H , s) ,
 8 . 5 2 (4 H , b r - s) ,
 1 1 . 8 0 (1 H , b r - s) 。

實施例 1 3 0

4 - 氯 - 1 - (3 - 羥丙基) - 2 - 吡啶鹽基胍鹽酸鹽 :

產率 : 6 0 . 0 % , M . P . : 2 1 3 - 2 1 5 °C

¹H N M R (D M S O - d ₆) δ :

1 . 7 8 - 1 . 9 8 (2 H , m) ,
 3 . 3 0 - 3 . 4 5 (2 H , m) ,
 4 . 6 1 (2 H , t , J = 7 . 3 H z) ,
 4 . 6 8 (1 H , b r - s) ,
 7 . 2 7 (1 H , d , J = 7 . 6 H z) ,
 7 . 3 9 (1 H , d d , J = 7 . 3 ,
 8 . 6 H z) ,
 7 . 6 6 (1 H , d , J = 8 . 6 H z) ,

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

402600
五、發明說明 (183)

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

實施例 1 3 1

4 - 氯 - 1 - (4 - 羥丁基) - 2 - 吡啶鹽基胍鹽酸鹽 :

產率 : 4 8 . 0 % , M . P . : 2 2 6 - 2 2 7 °C

¹H N M R (D M S O - d ₆) δ :

1 . 2 8 - 1 . 5 1 (2 H , m) ,
1 . 6 0 - 1 . 8 4 (2 H , m) ,
3 . 3 7 (2 H , t , J = 6 . 6 H z) ,
4 . 4 4 (1 H , b r - s) ,
4 . 5 8 (1 H , t , J = 7 . 3 H z) ,
7 . 2 8 (1 H , d , J = 7 . 6 H z) ,
7 . 3 9 (1 H , d d , J = 7 . 6 ,
8 . 6 H z) ,
7 . 6 8 (1 H , d , J = 8 . 6 H z) ,
7 . 9 2 (1 H , s) ,
8 . 5 3 (2 H , b r - s) ,
8 . 6 3 (2 H , b r - s) ,
1 1 . 9 2 (1 H , b r - s) 。

實施例 1 3 2

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (184)

4 - 氯 - 6 - (2 - 羥乙氧) - 1 - 甲基 - 2 - 吡啶鹽基
胍鹽酸鹽：

產率：51.9%，M. P.：250 - 252℃

^1H NMR (DMSO - d_6) δ ：

3.74 - 3.77 (2 H, m)，

3.99 (3 H, s)，

4.11 (2 H, t, $J = 5.0 \text{ Hz}$)，

6.94 (1 H, d, $J = 2.0 \text{ Hz}$)，

7.13 (1 H, s)，

7.80 (1 H, s)，

8.3 - 8.7 (4 H, m)，

11.76 (1 H, br - s)。

實施例 133

1 - (3, 4 - 二羥丁基) - 2 - 吡啶鹽基胍鹽酸鹽：

產率：73.0%，M. P.：219 - 222℃

^1H NMR (DMSO - d_6) δ ：

1.53 - 1.73 (1 H, m)，

1.85 - 2.04 (1 H, m)，

3.12 - 3.55 (3 H, m)，

4.37 - 4.88 (4 H, m)，

7.18 (1 H, t, $J = 7.3 \text{ Hz}$)，

7.40 (1 H, d d d, $J = 1.0$ ，

7.3, 7.8 Hz)，

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

402600

五、發明說明 (185)

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

實施例 1 3 4

1 - (2 - 羧乙基) - 2 - 吡啶鹽基胍之製法

0 . 8 0 g (2 . 2 3 m m o l) 1 - [2 - (1 - 甲基 - 2 , 6 , 7 - 三噁二環 [2 . 2 . 2] 辛基)] 乙基] - 2 - 吡啶鹽基胍懸浮于 8 0 m l 1 , 2 - 二甲氧乙烷中後，于懸浮液中添加 8 m l 1 N 鹽酸。混合物于室溫攪拌 2 0 分鐘。于混合物中添加 1 0 m l 4 N 氫氧化鈉，接著于室溫攪拌 4 0 分鐘。在混合物中添加 1 0 m l 4 N 鹽酸，然後于室溫攪拌 1 小時。在減壓下濃縮反應混合物。形成之殘留物以水洗滌，濾除水。濾出物由 0 . 5 N 鹽酸再結晶產生 0 . 4 4 g (6 4 . 0 %) 1 - (2 - 羧乙基) - 2 - 吡啶鹽基胍鹽酸鹽。

M . P . : 2 5 4 °C

¹H N M R (D M S O - d ₆) δ :

2 . 7 2 (2 H , t , J = 7 . 3 H z) ,
4 . 7 6 (2 H , t , J = 7 . 4 H z) ,
7 . 1 7 (1 H , t , J = 7 . 9 H z) ,

五、發明說明 (186)

7 . 4 0 (1 H , d d d , J = 1 . 0 ,

6 . 9 , 7 . 4 H z) ,

7 . 6 8 (1 H , d , J = 8 . 6 H z) ,

7 . 7 3 (1 H , d , J = 7 . 9 H z) ,

7 . 9 1 (1 H , s) ,

8 . 5 0 (2 H , b r - s) ,

8 . 7 2 (2 H , b r - s) ,

1 2 . 2 2 (1 . 5 H , b r - s) 。

實施例 1 3 57 - 羧甲氧 - 4 - 氯 - 1 - 甲基 - 2 - 吡啶基胍之製法

0 . 4 0 g (1 . 1 1 m m o l) 由例 6 4 所得之 7 - 胺甲醯甲氧 - 4 - 氯 - 1 - 甲基 - 2 - 吡啶基胍于 1 0 0 m l 2 N 鹽酸中之懸浮液回流 1 小時。逐漸冷卻反應混合物。濾出沈澱之晶體並於減壓下乾燥產生 0 . 3 9 g (9 7 . 2 %) 7 - 羧甲氧 - 4 - 氯 - 1 - 甲基 - 2 - 吡啶基胍鹽酸鹽。

M . P . : 2 8 3 - 2 8 4 °C

¹H N M R (D M S O - d ₆) δ :

4 . 3 4 (3 H , s) ,

4 . 8 4 (2 H , s) ,

6 . 8 2 (1 H , d , J = 8 . 3 H z) ,

7 . 0 9 (1 H , d , J = 8 . 3 H z) ,

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (187)

7 . 6 9 (1 H , s) ,

8 . 4 8 (4 H , b r - s) ,

1 1 . 5 - 1 3 . 5 (1 . 3 H , b r - s) 。

藉例 1 3 5 之方法製得例 1 3 6 及 1 3 7 之化合物。

實施例 1 3 6

7 - 羧甲氧 - 1 - 甲基 - 2 - 吡啶基胍鹽酸鹽：

產率：4 1 . 5 % , M . P . : 2 6 4 °C

^1H N M R (D M S O - d_6) δ :

4 . 3 4 (3 H , s) ,

4 . 8 4 (2 H , s) ,

6 . 8 3 (1 H , d , $J = 7 . 6 \text{ Hz}$) ,

7 . 0 3 (1 H , t , $J = 7 . 9 \text{ Hz}$) ,

7 . 3 0 (1 H , d , $J = 7 . 9 \text{ Hz}$) ,

7 . 7 4 (1 H , s) ,

8 . 4 7 - 8 . 6 3 (4 H , m) ,

1 1 . 7 1 - 1 2 . 0 7 (1 H , m) ,

1 2 . 6 - 1 3 . 3 (1 H , m) 。

實施例 1 3 7

6 - 羧甲氧 - 1 - 甲基 - 2 - 吡啶基胍鹽酸鹽：

產率：5 3 . 0 % , M . P . : 2 9 8 °C

^1H N M R (D M S O - d_6) δ :

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (188)

3 . 9 7 (3 H , s) ,
 4 . 7 9 (2 H , s) ,
 6 . 8 5 (1 H , d d , J = 2 . 0 ,
 8 . 9 H z) ,
 7 . 0 9 (1 H , s) ,
 7 . 6 3 (1 H , t , J = 8 . 9 H z) ,
 7 . 7 2 (1 H , s) ,
 8 . 3 4 - 8 . 5 1 (4 H , m) ,
 1 0 - 1 3 (2 H , m) 。

實施例 1 3 8

1 - 甲基 - 7 - (2 - 苯乙胺基) - 2 - 吲哚醯基胍之製法

a) 1 - 甲基 - 7 - (2 - 苯乙胺基) - 2 - 吲哚羧酸乙酯之製法

0 . 1 0 g (0 . 4 6 m m o l) 7 - 胺基 - 1 - 甲基 - 2 - 吲哚羧酸乙酯、0 . 1 2 g (0 . 5 0 m m o l) 苯乙醛之 5 0 % 異丙醇溶液、0 . 0 4 3 g (0 . 6 9 m m o l) 氰硼氫化鈉與 0 . 1 m l 乙酸在 5 m l 乙腈中之混合物在室溫攪拌 1 5 分鐘。之後于反應混合物中添加 0 . 2 m l 乙酸。形成之混合物于室溫放置 1 5 小時。于反應混合物中添加 1 N 氫氧化鈉溶液後，混合物以二乙醚萃取三次。結合之萃取液以 1 N 氫氧化鉀溶液洗滌。以無水硫酸鎂乾燥後，于減壓下餾除溶劑。殘留物以矽膠管柱

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

432600

五、發明說明 (189)

層析純化產生 0 . 0 4 5 g (3 0 . 5 %) 1 - 甲基 - 7 -
- (2 - 苯乙胺基) - 2 - 吡啶羧酸乙酯。

b) 1 - 甲基 - 7 - (2 - 苯乙胺基) - 2 - 吡啶鹽基胍
之製法

0 . 1 6 g (0 . 5 1 m m o l) 1 - 甲基 - 7 - (2 - 苯乙胺基) - 2 - 吡啶羧酸乙酯、0 . 4 9 g (5 . 0 9 m m o l) 鹽酸胍與 0 . 2 8 g (5 . 0 9 m m o l) 甲醇鈉于 1 0 m l 甲醇中之混合物以例 1 方式反應產生 0 . 0 7 5 g (3 9 . 5 %) 1 - 甲基 - 7 - (2 - 苯乙胺基) - 2 - 吡啶鹽基胍鹽酸鹽。

M . P . : 2 2 0 - 2 2 3 °C

^1H N M R (D M S O - d_6) δ :

2 . 9 6 - 3 . 0 2 (2 H , m) ,

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

4 . 1 8 (3 H , s) ,

6 . 6 0 - 6 . 9 5 (1 H , m) ,

6 . 9 9 (1 H , d , J = 7 . 3 H z) ,

7 . 0 6 (1 H , d , J = 7 . 3 H z) ,

7 . 2 0 - 7 . 2 5 (1 H , m) ,

7 . 3 1 - 7 . 3 3 (4 H , m) ,

7 . 6 4 (1 H , s) ,

8 . 4 2 - 8 . 5 9 (4 H , m) ,

1 1 . 7 3 (1 H , b r - s) 。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (190)

以例 1 3 8 之反應製得例 1 3 9 化合物。

實施例 1 3 9

1 - 甲基 - 6 - (2 - 苯乙胺基) - 2 - 吡啶鹽基胍鹽酸鹽：

產率：26.6%，M. P.：243 - 246 °C

¹H NMR (DMSO - d₆) δ：

2.91 - 2.97 (2 H, m)，

3.38 - 3.51 (2 H, m)，

3.92 (3 H, s)，

6.70 (1 H, s)，

6.79 (1 H, d, J = 7.9 Hz)，

7.20 - 7.29 (1 H, m)，

7.31 (4 H, m)，

7.49 (1 H, d, J = 8.6 Hz)，

7.76 (1 H, s)，

8.35 - 8.63 (4 H, m)，

11.64 (1 H, br - s)。

實施例 1 4 0

1 - (3 - 胺丙基 - 4 - 三氟甲基 - 2 - 吡啶鹽基胍之製法

a) 1 - (3 - 第三丁氧羰胺丙基) - 4 - 三氟甲基 - 2 - 吡啶羧酸乙酯之製法

402600

五、發明說明 (191)

反應方式同於參考例 5 (2 5) , 不同處係使用
 2 . 6 0 g (1 0 . 1 1 m m o l) 4 - 三 氟 甲 基 - 2 -
 吡 啶 羧 酸 乙 酯 、 0 . 4 4 5 g (1 1 . 1 2 m m o l)
 6 0 % 氫 化 鈉 、 4 . 3 2 g (1 5 . 1 7 m m o l) N -
 (3 - 異 丙 基) 胺 甲 酸 第 三 丁 酯 與 1 0 0 m l 二 甲 基 甲 醯
 胺 。 得 到 2 . 8 1 g (6 7 . 1 %) 1 - (3 - 第 三 丁 氧
 羰 胺 丙 基) - 4 - 三 氟 甲 基 - 2 - 吡 啶 羧 酸 乙 酯 。

b) 1 - (3 - 胺 丙 基) - 4 - 三 氟 甲 基 - 2 - 吡 啶 醯 基
 胍 之 製 法

反應方式同于例 1 , 不同處係使用 2 . 8 1 g (6 . 7 8 m m o l) 1 - (3 - 第 三 丁 氧 羰 胺 丙 基) - 4 -
 三 氟 甲 基 - 2 - 吡 啶 羧 酸 乙 酯 、 6 . 4 8 g (6 7 . 8 m m o l) 鹽 酸 胍 與 1 0 0 m l 含 3 . 6 6 g (6 7 . 8 m m o l) 甲 醇 鈉 之 甲 醇 溶 液 。 得 到 2 . 8 3 g 1 - (3 -
 第 三 丁 氧 羰 胺 丙 基) - 4 - 三 氟 甲 基 - 2 - 吡 啶 醯 基 胍 。 此 化 合 物 (2 . 7 2 g) 經 例 1 1 4 之 方 式 處 理 得 到
 1 . 4 5 g (5 7 . 0 %) 1 - (3 - 胺 丙 基) - 4 - 三
 氟 甲 基 - 2 - 吡 啶 醯 基 胍 鹽 酸 鹽 。

M . P . : 2 4 5 ° C (分 解)

¹H N M R (D M S O - d ₆) δ :

1 . 9 9 - 2 . 2 0 (2 H , m) ,

2 . 7 0 - 2 . 8 9 (2 H , m) ,

4 . 7 2 (2 H , t , J = 6 . 9 H z) ,

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

432600

五、發明說明 (192)

7 . 5 1 - 7 . 6 8 (2 H , m) ,
8 . 0 6 (3 H , b r - s) ,
8 . 0 6 - 8 . 2 7 (2 H , m) ,
8 . 7 1 (2 H , b r - s) ,
8 . 8 0 (2 H , b r - s) ,
1 2 . 3 0 (1 H , b r - s) 。

實施例 1 4 1

1 - (3 - 二甲胺丙基) - 4 - 三氟甲基 - 2 - 吡啶鹽基
胍之製法

a) 1 - (3 - 二甲胺丙基) - 4 - 三氟甲基 - 2 - 吡啶
羧酸乙酯之製法

以參考例 5 之方法得到 1 . 7 7 g (7 4 %) 1 - (3 - 二甲胺丙基) - 4 - 三氟甲基 - 2 - 吡啶羧酸乙酯，不同處係使用 2 . 0 7 g (4 . 8 4 m m o l) 4 - 三氟甲基 - 2 - 吡啶羧酸乙酯，0 . 4 3 g (1 0 . 7 m m o l) 6 0 % 氫化鈉、1 . 1 5 g (7 . 2 6 m m o l) 3 - 氯丙基二甲胺鹽酸鹽與 8 0 m l 二甲基甲醯胺。

b) 1 - (3 - 二甲胺丙基) - 4 - 三氟甲基 - 2 - 吡啶
鹽基胍之製法

以例 1 方法製得 0 . 4 2 g (2 8 %) 之 1 - (3 - 二甲胺丙基 - 4 - 三氟甲基 - 2 - 吡啶鹽基胍鹽酸鹽，不

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

402600

五、發明說明 (193)

同處係使用 1 . 7 7 g (3 . 4 5 m m o l) 1 - (3 - 二甲胺丙基) - 4 - 三氟甲基 - 2 - 吡啶羧酸乙酯、

3 . 3 0 g (3 4 . 5 m m o l) 鹽酸胍與 1 0 0 m l 含有 1 . 8 7 g (3 4 . 5 m m o l) 甲醇鈉之甲醇溶液。

M . P . : 2 5 2 - 2 5 5 °C

^1H N M R (D M S O - d_6) δ :

2 . 0 7 - 2 . 3 0 (2 H , m) ,

2 . 5 8 - 2 . 6 0 (6 H , m) ,

3 . 0 0 - 3 . 1 9 (2 H , m) ,

4 . 5 9 - 4 . 8 1 (2 H , m) ,

7 . 4 9 - 8 . 6 7 (2 H , m) ,

8 . 0 4 - 8 . 2 6 (2 H , m) ,

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

8 . 7 9 (2 H , b r - s) ,

1 0 . 6 9 (1 H , b r - s) ,

1 2 . 2 9 (1 H , b r - s) 。

以例 1 4 1 之方法製得例 1 4 2 至 1 4 7 之化合物。

實施例 1 4 2

1 - (3 - 二甲胺丙基) - 2 - 吡啶醯基胍鹽酸鹽 :

產率 : 1 2 . 3 % , M . P . : 2 4 0 °C

^1H N M R (D M S O - d_6) δ :

2 . 0 4 - 2 . 2 7 (2 H , m) ,

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

402600

五、發明說明 (194)

2 . 6 0 - 2 . 7 8 (6 H , m) ,
 2 . 9 8 - 3 . 1 7 (2 H , m) ,
 4 . 5 1 - 4 . 7 2 (2 H , m) ,
 7 . 1 2 - 7 . 2 8 (1 H , m) ,
 7 . 3 7 - 7 . 4 9 (1 H , m) ,
 7 . 7 5 (1 H , d , J = 8 . 3 H z) ,
 8 . 0 7 (1 H , s) ,
 8 . 6 0 (2 H , b r - s) ,
 8 . 8 1 (2 H , b r - s) ,
 1 0 . 5 0 (1 H , b r - s) ,
 1 2 . 1 5 (1 H , b r - s) 。

實施例 1 4 3

4 - 氯 - 1 - (3 - 二甲胺丙基) - 2 - 吡啶鹽基胍鹽酸鹽 :

產率 : 4 7 . 6 % , M . P . : 2 3 7 - 2 4 0 °C

¹H N M R (D M S O - d ₆) δ :

2 . 0 7 - 2 . 2 7 (2 H , m) ,
 2 . 7 0 (6 H , d , J = 1 . 3 H z) ,
 3 . 0 2 - 3 . 1 4 (2 H , m) ,
 4 . 5 5 - 4 . 7 2 (2 H , m) ,
 7 . 3 0 (1 H , d , J = 7 . 3 H z) ,
 7 . 3 8 - 7 . 4 8 (1 H , m) ,
 7 . 7 7 (1 H , d , J = 8 . 6 H z) ,

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (195)

8 . 0 6 (1 H , s) ,
 8 . 6 1 (2 H , b r - s) ,
 8 . 6 8 (2 H , b r - s) ,
 1 0 . 3 6 (1 H , b r - s) ,
 1 2 . 1 1 (1 H , b r - s) 。

實施例 1 4 4

1 - [2 - [N - 吡咯烷基) 乙基] - 2 - 吡啶鹽基胍鹽
 酸鹽 :

產率 : 2 3 . 8 % , M . P . : 2 3 6 - 2 3 9 °C

¹H N M R (D M S O - d ₆) δ :

1 . 7 5 - 2 . 1 1 (4 H , m) ,
 2 . 8 8 - 3 . 1 3 (2 H , m) ,
 3 . 4 0 - 3 . 6 8 (4 H , m) ,
 4 . 8 5 - 5 . 0 4 (2 H , m) ,
 7 . 1 6 - 7 . 2 9 (1 H , m) ,
 7 . 4 0 - 7 . 5 4 (1 H , m) ,
 7 . 7 8 (1 H , d , J = 7 . 9 H z) ,
 7 . 8 7 (1 H , d , J = 7 . 9 H z) ,
 8 . 1 0 (1 H , s) ,
 8 . 6 2 (2 H , b r - s) ,
 8 . 8 1 (2 H , b r - s) ,
 1 1 . 1 7 (1 H , b r - s) ,
 1 2 . 2 4 (1 H , b r - s) 。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

402600

五、發明說明 (196)

實施例 1 4 5

4 - 氯 - 1 - [2 - (N - 吡咯烷基) 乙基] - 2 - 吡啶
 噻基胍鹽酸鹽：

產率：6 . 1 % ， M . P . ： 2 2 0 °C

^1H NMR (DMSO - d_6) δ ：

1 . 7 2 - 2 . 1 0 (4 H , m) ,

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

3 . 4 1 - 3 . 6 9 (4 H , m) ,

4 . 8 6 - 5 . 0 5 (2 H , m) ,

7 . 3 2 (1 H , d , $J = 7 . 7 \text{ Hz}$) ,

7 . 4 5 (1 H , dd , $J = 8 . 3$,

7 . 7 Hz) ,

7 . 8 9 (1 H , d , $J = 8 . 3 \text{ Hz}$) ,

8 . 1 4 (1 H , br - s) ,

8 . 6 7 (2 H , br - s) ,

8 . 7 4 (2 H , br - s) ,

1 1 . 3 5 (1 H , br - s) ,

1 2 . 2 8 (1 H , br - s) 。

實施例 1 4 6

1 - (3 - 二乙胺丙基) - 4 - 三氟甲基 - 2 - 吡啶
 噻基胍鹽酸鹽：

產率：3 0 . 8 % ， M . P . ： 2 2 2 - 2 2 5 °C

^1H NMR (DMSO - d_6) δ ：

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

402600

五、發明說明 (197)

- 1 . 1 8 (6 H , t , J = 6 . 9 H z) ,
- 2 . 0 8 - 2 . 3 0 (2 H , m) ,
- 2 . 9 2 - 3 . 2 0 (6 H , m) ,
- 4 . 5 7 - 4 . 8 0 (2 H , m) ,
- 7 . 5 0 - 7 . 6 5 (2 H , m) ,
- 8 . 0 7 - 8 . 2 4 (2 H , m) ,
- 8 . 6 6 (2 H , b r - s) ,
- 8 . 7 8 (2 H , b r - s) ,
- 1 0 . 5 8 (1 H , b r - s) ,
- 1 2 . 3 0 (1 H , b r - s) 。

實施例 1 4 7

1 - [2 - (N - 嗎啉基) 乙基] - 2 - 吡啶鹽基胍鹽酸鹽 :

產率 : 2 0 . 5 % , M . P . : 1 8 0 ° C

¹ H N M R (D M S O - d ₆) δ :

- 3 . 0 0 - 3 . 2 7 (2 H , m) ,
- 3 . 2 7 - 3 . 7 0 (4 H , m) ,
- 3 . 7 0 - 4 . 1 0 (4 H , m) ,
- 4 . 8 8 - 5 . 1 4 (2 H , m) ,
- 7 . 1 5 - 7 . 3 0 (1 H , m) ,
- 7 . 3 9 - 7 . 5 2 (1 H , m) ,
- 7 . 7 8 (1 H , d , J = 7 . 9 H z) ,
- 7 . 9 0 (1 H , d , J = 8 . 9 H z) ,

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (198)

8 . 1 0 (2 H , s) ,
 8 . 6 5 (2 H , b r - s) ,
 8 . 8 1 (2 H , b r - s) ,
 1 1 . 8 5 (1 H , b r - s) ,
 1 2 . 2 6 (1 H , b r - s) 。

實施例 1 4 8

6 - (3 - 胺丙氧) - 1 - 甲基 - 4 - 三氟甲基 - 2 - 吡
 啶 醯 基 胍 之 製 法

a) 6 - 苄氧 - 1 - 甲基 - 4 - 三氟甲基 - 2 - 吡啶羧酸
乙酯之製法

以參考例 5 之方法製得 2 . 2 5 g 6 - 苄氧 - 1 - 甲
 基 - 4 - 三氟甲基 - 2 - 吡啶羧酸乙酯，不同處係使用
 2 . 2 0 g (6 . 0 6 m m o l) 6 - 苄氧 - 4 - 三氟甲
 基 - 2 - 吡啶羧酸乙酯、0 . 2 4 g (6 . 0 6 m m o l)
) 6 0 % 氫化鈉、1 . 7 2 g (1 2 . 1 m m o l) 甲基
 碘與 5 0 m l 二甲基甲醯胺。

b) 6 - 羥基 - 1 - 甲基 - 4 - 三氟甲基 - 2 - 吡啶羧酸
乙酯之製法

反應方式同于參考例 1 5 a) ，不同處係使用
 2 . 2 3 g (5 . 9 1 m m o l) 6 - 苄氧 - 1 - 甲基 -
 4 - 三氟甲基 - 2 - 吡啶羧酸乙酯、0 . 1 4 g (
 3 . 4 8 m m o l) 6 0 % 氫化鈉、0 . 9 9 g (

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (199)

3 . 4 8 m m o l) N - (3 - 碘 丙 基) 胺 甲 酸 第 三 丁 酯
與 4 0 m l 二 甲 基 鹽 胺 。 得 到 1 . 2 8 g 6 - (3 - 第 三
丁 氧 羰 胺 丙 氧) - 1 - 甲 基 - 4 - 三 氟 甲 基 - 2 - 吡 啶 羧
酸 乙 酯 。

d) 6 - (3 - 胺 丙 氧) - 1 - 甲 基 - 4 - 三 氟 甲 基 - 2
- 吡 啶 鹽 基 胍 之 製 法

反應方式同于例 1 , 不同處係使用 1 . 2 8 g (2 . 8 8 m m o l) 6 - (3 - 第 三 丁 氧 羰 胺 丙 氧) - 1 - 甲 基 - 4 - 三 氟 甲 基 - 2 - 吡 啶 羧 酸 乙 酯 、 5 . 5 0 g (5 7 . 6 m m o l) 鹽 酸 胍 與 6 0 m l 含 3 . 1 1 g (5 7 . 6 m m o l) 甲 醇 鈉 之 甲 醇 溶 液 。 得 到 0 . 4 1 g 6 - (3 - 第 三 丁 氧 羰 胺 丙 氧) - 1 - 甲 基 - 4 - 三 氟 甲 基 - 2 - 吡 啶 鹽 基 胍 。 此 化 合 物 (0 . 4 1 g) 以 例 1 1 4 之 方 式 處 理 產 生 0 . 2 7 g (2 1 . 8 %) 6 - (3 - 胺 丙 氧) - 1 - 甲 基 - 4 - 三 氟 甲 基 - 2 - 吡 啶 鹽 基 胍 鹽 酸 鹽 。

M . P . : 2 7 2 - 2 7 4 ° C

¹H N M R (D M S O - d ₆) δ :

2 . 0 8 - 2 . 1 3 (2 H , m) ,

2 . 9 9 - 3 . 0 1 (2 H , m) ,

4 . 0 5 (3 H , s) ,

4 . 2 4 - 4 . 2 8 (2 H , m) ,

7 . 2 1 (1 H , s) ,

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

402600

五、發明說明 (200)

7 . 4 8 (1 H , s) ,

7 . 9 7 (1 H , s) ,

8 . 0 7 (3 H , b r - s) ,

8 . 5 6 - 8 . 7 0 (4 H , m) ,

1 2 . 6 (1 H , b r - s) 。

以例 1 4 8 之方法製得例 1 4 9 化合物。

實施例 1 4 9

6 - (3 - 胺丙氧) - 1 , 4 - 二甲基 - 2 - 吡啶基胍
鹽酸鹽：

M . P . : 2 6 5 - 2 6 7 °C

¹H N M R (D M S O - d ₆) δ :

2 . 0 4 - 2 . 0 9 (2 H , m) ,

2 . 4 6 (3 H , s) ,

2 . 9 6 - 2 . 9 9 (2 H , m) ,

3 . 9 8 (3 H , s) ,

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

6 . 6 5 (1 H , s) ,

6 . 9 1 (1 H , s) ,

8 . 0 0 - 8 . 0 4 (4 H , m) ,

8 . 4 4 (2 H , b r - s) ,

8 . 7 3 (2 H , b r - s) ,

1 1 . 9 2 (1 H , b r - s) 。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (201)

實施例 1 5 0

6 - (3 - 二甲胺丙氧) - 1 - 甲基 - 4 - 三氟甲基 - 2 - 吡啶噻基胍之製法

a) 6 - (3 - 二甲胺丙氧) - 1 - 甲基 - 4 - 三氟甲基 - 2 - 吡啶羧酸乙酯之製法

以參考例 4 之方法得到 0 . 7 2 g 6 - (3 - 二甲胺丙氧) - 1 - 甲基 - 4 - 三氟甲基 - 2 - 吡啶羧酸乙酯，不同處係使用 1 . 0 0 g (3 . 4 8 m m o l) 6 - 羥基 - 1 - 甲基 - 4 - 三氟甲基 - 2 - 吡啶羧酸乙酯、0 . 3 5 (8 . 7 0 m m o l) 6 0 % 氫化鈉、0 . 8 2 g (5 . 2 2 m m o l) 3 - 氯丙基二甲胺鹽酸鹽及 4 0 m l 二甲基甲醯胺。

b) 6 - (3 - 二甲胺丙氧) - 1 - 甲基 - 4 - 三氟甲基 - 2 - 吡啶噻基胍之製法

反應方式同於例 1，不同處係使用 0 . 7 2 g (1 . 9 3 m m o l) 6 - (3 - 二甲胺丙氧) - 1 - 甲基 - 4 - 三氟甲基 - 2 - 吡啶羧酸乙酯、3 . 6 9 g (3 8 . 7 m m o l) 鹽酸胍與 5 0 m l 含 2 . 0 9 g (3 8 . 7 m m o l) 甲醇鈉之甲醇溶液。得到 0 . 4 0 g 6 - (3 - 二甲胺丙氧) - 1 - 甲基 - 4 - 三氟甲基 - 2 - 吡啶噻基胍。此化合物 (0 . 4 0 g) 以例 1 方式處理產生 0 . 3 1 g (3 5 . 0 %) 6 - (3 - 二甲胺丙氧) - 1 - 甲基 - 4 - 三氟甲基 - 2 - 吡啶噻基胍鹽酸鹽。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (202)

M . P . : 2 6 4 - 2 6 5 °C

 ^1H N M R (D M S O - d_6) δ :

2 . 1 7 - 2 . 2 3 (2 H , m) ,

2 . 8 0 (6 H , s) ,

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

4 . 0 6 (3 H , s) ,

4 . 2 3 - 4 . 2 7 (2 H , m) ,

7 . 2 0 (1 H , s) ,

7 . 5 0 (1 H , s) ,

7 . 8 8 (1 H , s) ,

8 . 5 - 8 . 7 (4 H , m) ,

1 0 . 2 7 (1 H , b r - s) ,

1 1 . 9 0 (1 H , b r - s) 。

以例 1 5 0 之方法製得例 1 5 1 化合物。

實施例 1 5 11 , 4 - 二 甲 基 - 6 - (3 - 二 甲 胺 丙 氧) - 2 - 吡 啶 鹽
基 胍 鹽 酸 鹽 :

M . P . : 2 8 2 - 2 8 4 °C

 ^1H N M R (D M S O - d_6) δ :

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

2 . 4 6 (3 H , s) ,

2 . 7 9 - 2 . 8 0 (6 H , m) ,

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

408600

五、發明說明 (203)

3 . 1 - 3 . 3 (2 H , m) ,
 3 . 9 8 (3 H , s) ,
 4 . 1 3 - 4 . 1 7 (2 H , m) ,
 6 . 6 6 (1 H , s) ,
 6 . 9 3 (1 H , s) ,
 7 . 9 9 (1 H , s) ,
 8 . 4 2 - 8 . 7 4 (4 H , m) ,
 1 0 . 2 6 (1 H , b r - s) ,
 1 1 . 8 5 (1 H , b r - s) 。

實驗 1

在體外抑制 Na^+ / H^+ 交換活性之性質：

方法：

此實驗以 Yamori 等人 J. Hypertension, 8, 153 (1990) 所述之經改良方法進行。使用由老鼠胸主動脈單離之血管平滑肌細胞，由在酸負荷時之胞內 pH 變化評估對 Na^+ / H^+ 交換活性之抑制性。

結果：

Na^+ / H^+ 交換活性抑制性之結果 IC_{50} 示于下表 1 中。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

402600
五、發明說明 (204)

表 1

化 合 物	I C ₅₀ (μ M)
化 合 物 實 例 1	0.058
化 合 物 實 例 8	0.05
化 合 物 實 例 2 2	2.1
化 合 物 實 例 2 9	0.0009
化 合 物 實 例 5 5	0.02
化 合 物 實 例 1 1 8	0.01
比 較 用 之 二 甲 基 阿 米 若 (dimethyl amiloride)	0.60
比 較 用 之 5 - 六 伸 甲 基 阿 米 若 (5-hexamethylene amiloride)	0.14

實 驗 2N a⁺ / H⁺ 交 換 活 性 之 體 外 抑 制 性方 法 :

此實驗方法係 Mungre 等人在 Exp. Cell Res., 193, 236 (1991) 中所述方法的改良法。即，使用由老鼠胸主動脈單離之血管平滑肌細胞，由在酸負荷時細胞生命力變化評估對 N a⁺ / H⁺ 交換活性之抑制性。

結 果 :

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (205)

以抑制 Na^+ / H^+ 交換活性之最小有效濃度 (MEC) 評估實例中所列之本發明化合物。結果示于表 2。

表 2 . Na^+ / H^+ 交換活性之抑制性

Na^+ / H^+ 交換劑之抑制性		Na^+ / H^+ 交換劑之抑制性	
化合物	MEC (μM)	化合物	MEC (μM)
實施例 1	1.0	實施例 1 7	3.0
實施例 2	10	實施例 1 8	10
實施例 3	>10	實施例 1 9	>10
實施例 4	>10	實施例 2 0	1.0
實施例 5	0.03	實施例 2 1	1.0
實施例 6	0.3	實施例 2 2	0.3
實施例 7	0.3	實施例 2 3	0.3
實施例 8	0.3	實施例 2 4	0.3
實施例 9	0.1	實施例 2 5	0.3
實施例 1 0	10	實施例 2 6	0.3
實施例 1 1	0.3	實施例 2 7	3.0
實施例 1 2	0.3	實施例 2 8	>10
實施例 1 3	1.0	實施例 2 9	0.03
實施例 1 4	>10	實施例 3 0	1.0
實施例 1 5	0.3	實施例 3 1	>10
實施例 1 6	3.0	實施例 3 2	>10

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (206)

表 2 . 續

N a ⁺ / H ⁺		N a ⁺ / H ⁺	
交換劑之抑制性		交換劑之抑制性	
化合物	MEC (μ M)	化合物	MEC (μ M)
實施例 3 3	1.0	實施例 5 3	1.0
實施例 3 4	3.0	實施例 5 4	0.3
實施例 3 5	1.0	實施例 5 5	0.1
實施例 3 6	0.1	實施例 5 6	0.03
實施例 3 7	*	實施例 5 7	1.0
實施例 3 8	3.0	實施例 5 8	0.3
實施例 3 9	0.3	實施例 5 9	1.0
實施例 4 0	1.0	實施例 6 0	*
實施例 4 1	1.0	實施例 6 1	0.3
實施例 4 2	10	實施例 6 2	>10
實施例 4 3	10	實施例 6 3	0.3
實施例 4 4	>10	實施例 6 4	0.01
實施例 4 5	>10	實施例 6 5	0.3
實施例 4 6	*	實施例 6 6	0.3
實施例 4 7	3.0	實施例 6 7	1.0
實施例 4 8	3.0	實施例 6 8	*
實施例 4 9	3.0	實施例 6 9	3.0
實施例 5 0	1.0	實施例 7 0	3.0
實施例 5 1	1.0	實施例 7 1	0.03
實施例 5 2	1.0	實施例 7 2	0.1

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (207)

表 2 . 續

N a ⁺ / H ⁺ 交換劑之抑制性		N a ⁺ / H ⁺ 交換劑之抑制性	
化 合 物	MEC (μ M)	化 合 物	MEC (μ M)
實施例 7 3	0.3	實施例 9 4	1.0
實施例 7 4	0.1	實施例 9 5	0.003
實施例 7 5	0.3	實施例 9 6	0.03
實施例 7 6	0.3	實施例 9 7	>10
實施例 7 7	0.3	實施例 9 8	>10
實施例 7 8	>10	實施例 9 9	10
實施例 7 9	3.0	實施例 1 0 0	3.0
實施例 8 0	3.0	實施例 1 0 1	>10
實施例 8 1	>10	實施例 1 0 2	10
實施例 8 2	3.0	實施例 1 0 3	>10
實施例 8 3	0.3	實施例 1 0 4	>10
實施例 8 4	1.0	實施例 1 0 5	*
實施例 8 6	10	實施例 1 0 6	*
實施例 8 7	1.0	實施例 1 0 7	0.1
實施例 8 8	>10	實施例 1 0 8	>10
實施例 8 9	>10	實施例 1 0 9	1.0
實施例 9 0	10	實施例 1 1 0	0.3
實施例 9 1	3.0	實施例 1 1 1	10
實施例 9 2	0.3	實施例 1 1 2	>10
實施例 9 3	1.0	實施例 1 1 3	3.0

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (208)

表 2 . 續

N a ⁺ / H ⁺		N a ⁺ / H ⁺	
交換劑之抑制性		交換劑之抑制性	
化合物	MEC (μ M)	化合物	MEC (μ M)
實施例 1 1 4	1.0	實施例 1 2 9	0.03
實施例 1 1 5	>10	實施例 1 3 0	0.03
實施例 1 1 6	>10	實施例 1 3 1	0.1
實施例 1 1 7	0.3	實施例 1 3 2	0.1
實施例 1 1 8	0.01	實施例 1 3 3	1.0
實施例 1 1 9	0.1	實施例 1 3 4	0.3
實施例 1 2 0	0.1	實施例 1 3 5	0.1
實施例 1 2 1	0.1	實施例 1 3 6	1.0
實施例 1 2 2	0.03	實施例 1 3 7	>1
實施例 1 2 3	3.0	實施例 1 3 8	3.0
實施例 1 2 4	0.3	實施例 1 3 9	3.0
實施例 1 2 5	0.01	實施例 1 4 0	1.0
實施例 1 2 6	0.3	實施例 8 5	10
實施例 1 2 7	0.1	二甲基阿米若	3.0
實施例 1 2 8	0.03	5-六伸甲基阿米若	0.3

* : 因爲有胞毒性，故無法測量

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

402600

五、發明說明 (209)

實驗 3

對局部缺血－及再灌流誘致節律不整之體內抑制性

方法：

此實驗之方法係 Crome 等人于 J. Cardiovasc. Pharmacol., 8, 1249 (1986) 所述之方法的改良法。即，由心室快速搏動頻數及心室纖維顫動率與死亡率評估老鼠在冠狀動脈阻塞後，防止再灌流所致之節律不整的性能。

結果：

以上述方法評估本發明實例 1 化合物之心室快速搏動頻數及心室纖維顫動率，及死亡率。結果列于下表 3。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (210)

表 3 . 對再灌流誘致節律不整之抑制性

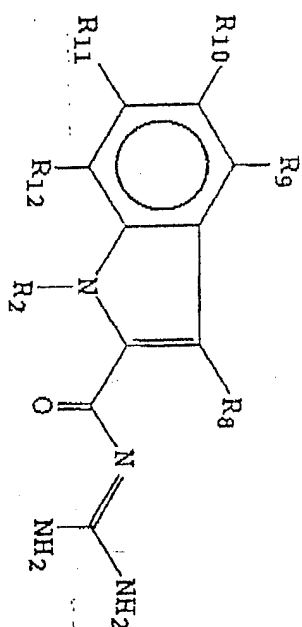
化 合 物	劑 量 (mg/kg)	心 室 快 速 博 動 頻 數 (%)	心 室 纖 維 顫 動 率 (%)	死 亡 率 (%)
實 施 例 1	0.3	50	0	0
	0.1	70	10	10
EIPA [*]	1	43	0	0
	0.3	100	56	44
對 照 組 ^{**}	—	100	95	76

*EIPA: 5-N-甲基-N-異丙基阿米若

**對照組: 未經處理

式 (1) 之吡啶鹽基胍衍生物抑制 Na^+/H^+ 交換劑活性且可用以預防及治療因 Na^+/H^+ 交換劑活性增加所致之疾病, 諸如高血壓、心臟局部缺血再灌流損傷, 節律不整、腦水腫、心肥大、血管損壞、動脈硬化等。

表：補充實施例



修正
補充
本84年8月8日

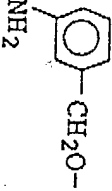
實施例	R ₂	R ₈	R ₁₀	R ₁₁	R ₁₂	R ₉	鹽	m.p.
152	-CH ₃	H	H	H	NH ₂ (CH ₂) ₃ NH-	H	氫氯化物	282-284°C (分解)
153	-CH ₃	H	H	H	CH ₃ >N(CH ₂) ₂ O-CH ₃	-CH ₃	氫氯化物	276-278°C
154	-CH ₃	H	H	H	C ₂ H ₅ >N(CH ₂) ₃ O-C ₂ H ₅	-CH ₃	氫氯化物	235-236°C
155	-CH ₃	H	H	H	 N(CH ₂) ₂ O-	-CH ₃	氫氯化物	287-288°C
156	-CH ₃	H	H	H	CH ₃ >N(CH ₂) ₂ O-CH ₃	-CH ₃	氫氯化物	245°C
157	-CH ₃	H	H	CH ₃ >N(CH ₂) ₃ O-CH ₃	H	CH ₃ O-	氫氯化物	225°C

402600

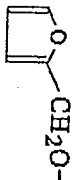
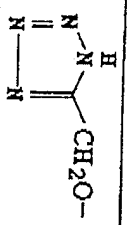
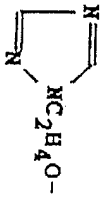
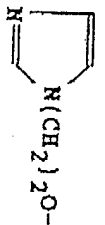
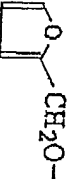
實施例	R ₂	R ₈	R ₁₀	R ₁₁	R ₁₂	R ₉	塩	m.p.
158	-CH ₃	H	H	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{array} \text{N}(\text{CH}_2)_3\text{O}-$	H	I-C ₃ H ₇ O-	氮氯化物	255°C
159	-CH ₃	H	H	H	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{array} \text{N}(\text{CH}_2)_3\text{O}-$	CH ₃ O-	氮氯化物	243°C
160	-CH ₃	H	H	H	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{array} \text{N}(\text{CH}_2)_2\text{O}-$	CF ₃ -	氮氯化物	278-280°C
161	-CH ₃	H	H	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{array} \text{N}(\text{CH}_2)_2\text{O}-$	H	CF ₃ -	氮氯化物	286-288°C
162	-CH ₃	H	H	$\begin{array}{c} \text{C}_2\text{H}_5 \\ \text{C}_2\text{H}_5 \end{array} \text{N}(\text{CH}_2)_2\text{O}-$	H	CF ₃ -	氮氯化物	287-289°C
163	-CH ₃	H	H	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{array} \text{N}(\text{CH}_2)_2\text{O}-$	H	Cl-	氮氯化物	261-262°C
164	-CH ₃	H	H	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{array} \text{N}(\text{CH}_2)_3\text{O}-$	H	Cl-	氮氯化物	277-278°C
165	-CH ₃	H	H	$\begin{array}{c} \text{C}_2\text{H}_5 \\ \text{C}_2\text{H}_5 \end{array} \text{N}(\text{CH}_2)_2\text{O}-$	H	Cl-	氮氯化物	268-270°C
166	-CH ₃	H	H	 N(CH ₂) ₂ O-	H	Cl-	氮氯化物	272-274°C
167	-CH ₃	H	H	H	$\begin{array}{c} \text{C}_2\text{H}_5 \\ \text{C}_2\text{H}_5 \end{array} \text{N}(\text{CH}_2)_3\text{O}-$	Cl-	氮氯化物	254-255°C

402600

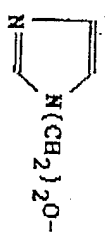
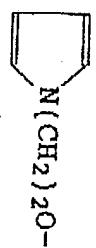
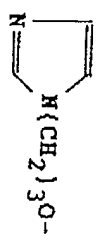
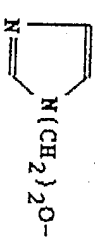
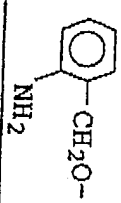
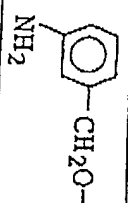
實施例	R ₂	R ₈	R ₁₀	R ₁₁	R ₁₂	R ₉	鹽	m.p.
168	-CH ₃	H	H	 N(CH ₂) ₂ O-	H	-CF ₃	氫氯化物	320°C
169	-CH ₃	H	H	H	$\begin{matrix} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{matrix} \text{N}(\text{CH}_2)_3\text{O}-$	-CF ₃	氫氯化物	250°C
170	-CH ₃	H	H	NH ₂ (CH ₂) ₃ O-	H	CH ₃ O-	氫氯化物	245°C
171	-CH ₃	H	H	NH ₂ (CH ₂) ₃ O-	H	i-C ₃ H ₇ O-	氫氯化物	230°C
172	-CH ₃	H	H	H	NH ₂ (CH ₂) ₃ O-	-CF ₃	氫氯化物	284-286°C
173	-CH ₃	H	H	H	NH ₂ (CH ₂) ₂ O-	-CF ₃	氫氯化物	291-292°C
174	-CH ₃	H	H	H	NH ₂ (CH ₂) ₂ O-	-CH ₃	氫氯化物	305-306°C
175	-CH ₃	H	H	NH ₂ (CH ₂) ₂ O-	H	-Cl	氫氯化物	308-309°C
176	-CH ₃	H	H	H	NH ₂ (CH ₂) ₃ O-	i-C ₃ H ₇ O-	氫氯化物	220°C
177	-CH ₃	H	H	NH ₂ (CH ₂) ₂ O-	H	-CF ₃	氫氯化物	289°C

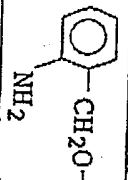
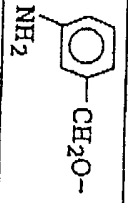
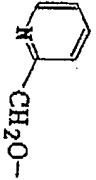
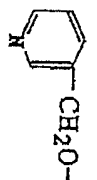
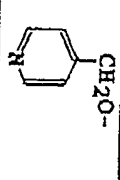
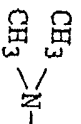
實施例	R ₂	R ₈	R ₁₀	R ₁₁	R ₁₂	R ₉	鹽	m.p.
178	-CH ₃	H	H	H	NH ₂ (CH ₂) ₃ O-	-CH ₃	氫氯化物	318-320°C
179	 N(CH ₂) ₃ -	H	H	H	H	-CF ₃	氫氯化物	180°C
180	$\begin{matrix} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{matrix} > \text{N}(\text{CH}_2)_3 -$	H	H	H	H	-F	氫氯化物	259-261°C
181	NH ₂ (CH ₂) ₃ -	H	H	H	H	-F	氫氯化物	277-278°C
182	-CH ₃	H	H	 -CH ₂ O-	H	-CF ₃	氫氯化物	253-255°C
183	-CH ₃	H	H	H	 -CH ₂ O-	-CF ₃	氫氯化物	255-257°C
184	-CH ₃	H	H	-OH	H	-CF ₃	氫氯化物	268°C
185	-CH ₃	H	H	H	-OH	-CH ₃	氫氯化物	267°C
186	-CH ₃	H	H	H	 -CH ₂ O-	-Cl	氫氯化物	230°C
187	-CH ₃	H	H	 -CH ₂ O-	H	-Cl	氫氯化物	237°C

402600

實施例	R ₂	R ₈	R ₁₀	R ₁₁	R ₁₂	R ₉	塩	m.p.
188	-CH ₃	H	H	H	 N(CH ₂) ₂ O-	-CF ₃	2・氮氯化物	275°C (分解)
189	-CH ₃	H	H	H	CH ₃ O-	-CF ₃	氮氯化物	309-311°C (分解)
190	-CH ₃	H	H	H	i-C ₃ H ₇ O-	-CF ₃	氮氯化物	258-259°C
191	-CH ₃	H	H	H	 CH ₂ O-	-CF ₃	氮氯化物	215°C
192	-CH ₃	H	H	H	 CH ₂ O-	-CF ₃	氮氯化物	288-290°C (分解)
193	-CH ₃	H	H	H	 NC ₂ H ₄ O-	-CF ₃	氮氯化物	270°C
194	-CH ₃	H	H	H	CH ₃ O-	-CF ₃	甲磺酸盐	269-270°C (分解)
195	-CH ₃	H	H	H	i-C ₃ H ₇ O-	-CF ₃	甲磺酸盐	238°C
196	-CH ₃	H	H	H	 N(CH ₂) ₂ O-	-CF ₃	2・甲磺酸盐	204-205°C
197	-CH ₃	H	H	H	 CH ₂ O-	-CF ₃	甲磺酸盐	146°C

402600

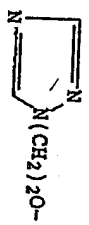
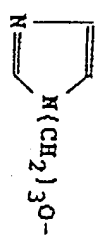
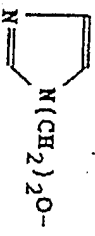
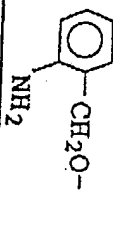
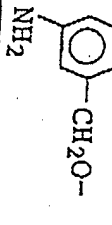
實施例	R ₂	R ₈	R ₁₀	R ₁₁	R ₁₂	R ₉	塩	m.p.
198	-CH ₃	H	H	H		-CF ₃	甲磺酸盐	249-250°C
199	-CH ₃	H	H	H	-OH	-CF ₃	氮氯化物	272-273°C (分解)
200	-CH ₃	H	H	H	-OH	-CF ₃	甲磺酸盐	274-275°C (分解)
201	-CH ₃	H	H	H		-CF ₃	2・甲磺酸盐	194-195°C (分解)
202	-CH ₃	H	H	H		-CF ₃	甲磺酸盐	216-217°C
203	-CH ₃	H	H	H		-CH ₃	2・甲磺酸盐	261-262°C
204	-CH ₃	H	H	H		-CF ₃	甲磺酸盐	245-246°C
205	-CH ₃	H	H	H		-CH ₃	2・甲磺酸盐	238-240°C
206	-CH ₃	H	H	H		-CH ₃	2・甲磺酸盐	198-200°C
207	-CH ₃	H	H	H		-CH ₃	2・甲磺酸盐	233-234°C

實施例	R ₂	R ₈	R ₁₀	R ₁₁	R ₁₂	R ₉	塩	m.p.
208	-CH ₃	H	H	H		-CH ₃	2·甲磺酸盐	160-162°C
209	-CH ₃	H	H	H		-Cl	2·甲磺酸盐	202-203°C (分解)
210	-CH ₃	H	H	H		-Cl	2·甲磺酸盐	246-247°C
211	-CH ₃	H	H	H		-Cl	2·甲磺酸盐	238-239°C (分解)
212	-CH ₃	H	H	H		-CH ₃	2·甲磺酸盐	227-228°C
213	-CH ₃	H	H	H		-CH ₃	2·甲磺酸盐	217-218°C
214	-CH ₃	H	H	H		-CH ₃	2·甲磺酸盐	154-155°C
215	-CH ₃	H	H	H	CH ₃ O-	H	甲磺酸盐	215-216°C
216	-CH ₃	H	H	H		-CH ₃	甲磺酸盐	244-245°C
217	-CH ₃	H	H	H		-Cl	甲磺酸盐	252-253°C

實施例	R ₂	R ₈	R ₁₀	R ₁₁	R ₁₂	R ₉	塩	m.p.
218	-CH ₃	H	H	H	CH ₃ O-	-Cl	甲磺酸盐	240-242°C
219	-CH ₃	H	H	H	CH ₃ O-	-CH ₃	甲磺酸盐	256-258°C
220	-CH ₃	H	H	CH ₃ O-	H	-Cl	甲磺酸盐	271-273°C
221	-CH ₃	H	H	H	i-C ₃ H ₇ O-	-CH ₃	甲磺酸盐	193-195°C
222	-CH ₃	H	H	H	CH ₃ O-	-CH ₃	氮氯化物	268-269°C
223	-CH ₃	H	H	CH ₃ O-	H	-CH ₃	甲磺酸盐	225-257°C
224	i-C ₃ H ₇ -	H	H	H	CH ₃ O-	-CH ₃	甲磺酸盐	177-178°C
225	n-C ₃ H ₇ -	H	H	H	CH ₃ O-	-CH ₃	甲磺酸盐	183-184°C
226	-CH ₃	H	H	H	H	H	甲磺酸盐	218°C
227	-CH ₃	H	H	H	H	-CH ₃	甲磺酸盐	251-252°C

中華民國三十八年七月修正
 中華民國三十八年七月修正
 中華民國三十八年七月修正

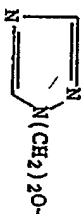
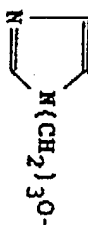
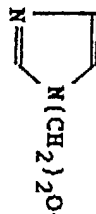
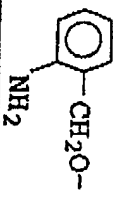
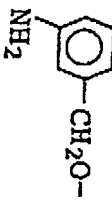
修正
 補充
 85年7月13日

實施例	R ₂	R ₈	R ₁₀	R ₁₁	R ₁₂	R ₉	鹽	m.p.
198	-CH ₃	H	H	H	 N(CH ₂) ₂ O-	-CF ₃	甲磺酸盐	249-250°C
199	-CH ₃	H	H	H	-OH	-CF ₃	氯化物	272-273°C (分解)
200	-CH ₃	H	H	H	-OH	-CF ₃	甲磺酸盐	274-275°C (分解)
201	-CH ₃	H	H	H	 NH ₂ -CH ₂ O-	-CF ₃	2·甲磺酸盐	194-195°C (分解)
202	-CH ₃	H	H	H	 N(CH ₂) ₂ O-	-CF ₃	甲磺酸盐	216-217°C
203	-CH ₃	H	H	H	 N(CH ₂) ₃ O-	-CH ₃	2·甲磺酸盐	261-262°C
204	-CH ₃	H	H	H	 O-N-	-CF ₃	甲磺酸盐	245-246°C
205	-CH ₃	H	H	H	 N(CH ₂) ₂ O-	-CH ₃	2·甲磺酸盐	238-240°C
206	-CH ₃	H	H	H	 NH ₂ -CH ₂ O-	-CH ₃	2·甲磺酸盐	198-200°C
207	-CH ₃	H	H	H	 NH ₂ -CH ₂ O-	-CH ₃	2·甲磺酸盐	233-234°C

402600

中華民國 85 年 7 月 13 日
 英文補正
 黃冠傑 修正及
 不 02288002 300000 44 木

修正
 補充
 85 年 7 月 13 日

Example No.	R ₂	R ₈	R ₁₀	R ₁₁	R ₁₂	R ₉	Salt	m.p.
198	-CH ₃	H	H	H		-CF ₃	Methane-sulfonate	249-250°C
199	-CH ₃	H	H	H	-OH	-CF ₃	Hydrochloride	272-273°C (decomposition)
200	-CH ₃	H	H	H	-OH	-CF ₃	Methane-sulfonate	274-275°C (decomposition)
201	-CH ₃	H	H	H		-CF ₃	2-Methane-sulfonate	194-195°C (decomposition)
202	-CH ₃	H	H	H		-CF ₃	Methane-sulfonate	216-217°C
203	-CH ₃	H	H	H		-CH ₃	2-Methane-sulfonate	261-262°C
204	-CH ₃	H	H	H		-CF ₃	Methane-sulfonate	245-246°C
205	-CH ₃	H	H	H		-CH ₃	2-Methane-sulfonate	238-240°C
206	-CH ₃	H	H	H		-CH ₃	2-Methane-sulfonate	198-200°C
207	-CH ₃	H	H	H		-CH ₃	2-Methane-sulfonate	233-234°C

402600

85.8.31 修正
年 月 日
補充

五、發明說明 ()

實施例 1 5 27 - [(3 - 胺丙基) 胺基] - 1 - 甲基 - 2 - 吡啶基胍
二鹽酸鹽之製備a) 7 - [(3 - 胺丙基) 胺基] - 1 - 甲基 - 2 - 吡啶
甲酸乙酯之製備

令 4 . 0 0 g (1 8 . 3 m m o l) 7 - 胺基 - 1 -
 甲基 - 2 - 吡啶甲酸乙酯 , 7 . 6 0 g (3 7 . 6
 m m o l) 3 - (苄氧羰胺基) 丙醛 , 2 . 4 3 g (3 8 . 6 m m o l) 氰硼氫化鈉 , 2 . 1 m L 乙酸 , 5 .
 0 g 分子篩 3 A 與 2 0 0 m L 甲醇之混合物在室溫下攪拌
 4 . 5 小時。將 2 8 % 氨水加至反應溶液中使其呈鹼性 ,
 此反應混合物以乙酸乙酯萃取三次。合併萃取液 , 以飽和
 氯化鈉水溶液清洗 , 經無水硫酸鈉乾燥 , 減壓下蒸去溶劑
 。令所得殘留物懸浮於 1 0 0 m L 乙醇中。將 6 . 4 0 g
 (1 0 1 m m o l) 甲酸鉍與 0 . 9 1 g 1 0 % P d /
 C 加至懸浮液中 , 再將此混合物加熱回流 8 小時。濾出不
 溶物 , 濾液於減壓下濃縮。所得殘留物以矽膠管柱層析單
 離純化 , 得出 1 . 0 4 g (2 4 . 6 %) 7 - [(3 - 胺
 丙基) 胺基] - 1 - 甲基 - 2 - 吡啶甲酸乙酯。

b) 7 - [(3 - 第三丁氧羰胺丙基) 胺基] - 1 - 甲基
- 2 - 吡啶甲酸乙酯之製備

令 0 . 2 0 g (0 . 7 1 m m o l) 7 - [(3 - 胺

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

錄

五、發明說明 ()

丙基) 胺基] - 1 - 甲基 - 2 - 吡啶甲酸乙酯, 0.17 g (0.79 mmol) 二碳酸二 - 第三丁酯與 3 mL 二氯甲烷的混合物在室溫下攪拌 1 小時。減壓下蒸去溶劑。殘留物以矽膠管柱層析單離純化, 得出 0.25 g (91.6%) 7 - [(3 - 第三丁氧羰胺丙基) 胺基] - 1 - 甲基 - 2 - 吡啶甲酸乙酯。

c) 7 - [(3 - 第三丁氧羰胺丙基) 胺基] - 1 - 甲基 - 2 - 吡啶甲酸之製備

令 0.12 g (0.31 mmol) 7 - [(3 - 第三丁氧羰胺丙基) 胺基] - 1 - 甲基 - 2 - 吡啶甲酸乙酯, 2 mL 5 N 氫氧化鉀水溶液與 5 mL 乙醇之混合物於室溫下攪拌 2.5 小時。將 2 N 鹽酸緩慢加至反應溶液中使其 pH 為 6, 再於減壓下將之濃縮。殘留物以氯仿萃取三次。合併萃取液, 以無水硫酸鈉乾燥, 然後於減壓下蒸去溶劑。所得殘留物以矽膠管柱層析單離純化, 得出 0.079 g (72.4%) 7 - [(3 - 第三丁氧羰胺丙基) 胺基] - 1 - 甲基 - 2 - 吡啶甲酸。

d) 7 - [(3 - 第三丁氧羰胺丙基) 胺基] - 1 - 甲基 - 2 - 吡啶基胍之製備

令 0.068 g (0.18 mmol) 7 - [(3 - 第三丁氧羰胺丙基) 胺基] - 1 - 甲基 - 2 - 吡啶甲酸與 0.088 g (0.54 mmol) 羰基二咪唑於 5 mL

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

錄

五、發明說明()

四氫呋喃中之溶液在室溫下攪拌 2 小時，然後於 45 - 50 °C 攪拌 1 小時。令溫度回復至室溫，將 0.10 g (1.08 mmol) 鹽酸胍與 0.16 mL (1.15 mmol) 三乙胺於 5 mL 二甲基甲醯胺中之溶液加至反應混合物中，接著令其於室溫下攪拌 7 小時。於減壓下蒸去溶劑。所成殘留物以矽膠管柱層析單離純化，得出 0.043 g (61.2%) 7 - [(3 - 第三丁氧羰胺丙基) 胺基] - 1 - 甲基 - 2 - 吡啶基胍。

e) 7 - [(3 - 胺丙基) 胺基] - 1 - 甲基 - 2 - 吡啶基胍二鹽酸鹽之製備

令 0.04 g (0.10 mmol) 7 - [(3 - 第三丁氧羰胺丙基) 胺基] - 1 - 甲基 - 2 - 吡啶基胍溶在 2 mL 鹽酸 / 甲醇中，於室溫下攪拌 4 小時後，於減壓下蒸去溶劑。將 2 N 氫氧化鈉水溶液加至殘留物中，以氯仿萃取此混合物三次。合併萃取液，以無水硫酸鈉乾燥，減壓下蒸去溶劑。所得殘留物以矽膠管柱層析單離純化，得出 0.023 g (80.0%) 7 - [(3 - 胺丙基) 胺基] - 1 - 甲基 - 2 - 吡啶基胍。此胍衍生物以鹽酸 / 甲醇轉化成鹽酸鹽。自甲醇再結晶得出 7 - [(3 - 胺丙基) 胺基] - 1 - 甲基 - 2 - 吡啶基胍二鹽酸鹽。

M. P. : 282 - 284 °C (分解)

¹H NMR (DMSO - d₆) δ :

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

錄

五、發明說明 ()

1. 9 6 (2 H , m) ,
2. 9 6 (2 H , m) ,
3. 1 8 (2 H , m) ,
4. 2 7 (3 H , s) ,
6. 5 9 (1 H , d , J = 6 . 9 H z) ,
6. 9 6 - 7 . 0 9 (2 H , m) ,
7. 7 2 (1 H , m) ,
8. 4 9 (2 H , m) ,
8. 6 9 (2 H , m) .

實施例 1 5 3 - 1 6 9

實例 1 5 3 - 1 6 9 之化合物如實例 1 5 0 般製得。

實例 1 7 0 - 1 7 8

實例 1 7 0 - 1 7 8 之化合物如實例 1 4 8 般製得。

實例 1 7 9 - 1 8 0

實例 1 7 9 - 1 8 0 之化合物如實例 1 4 1 般製得。

實例 1 8 1

實例 1 8 1 之化合物如實例 1 1 4 般製得。

實例 1 8 2 - 1 8 3

實例 1 8 2 - 1 8 3 之化合物如實例 1 般製得。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明()

實例 1 8 4 - 1 8 5

實例 1 8 4 - 1 8 5 之化合物如實例 9 1 般製得。

實例 1 8 6

7 - (3 - 胺苄氧基) - 4 - 氯 - 1 - 甲基 - 2 - 吡啶基
胍鹽酸鹽

a) 4 - 氯 - 1 - 甲基 - 7 - (3 - 苄氧基) - 2 - 吡啶
甲酸乙酯之製備

將 0 . 5 0 g (1 . 9 7 m m o l) 4 - 氯 - 7 - 羥
基 - 1 - 甲基 - 2 - 吡啶甲酸乙酯加至 0 . 1 1 8 g (
2 . 9 5 5 m m o l) 6 0 % 氫化鈉與 4 0 m L 二甲基甲
醯胺所成之懸浮液，令此混合物於室溫下攪拌至幾乎成為
透明溶液。接著，於室溫下將 0 . 8 5 g (3 . 9 4
m m o l) 3 - 硝基苄基溴加至該溶液中，並於該室溫下
攪拌 5 小時，然後將此反應混合物倒入冰水中。所成混合
物以乙酸乙酯萃取三次，合併萃取液，以水洗之。無水硫
酸鎂乾燥後，減壓下蒸去溶劑，殘留物以矽膠管柱層析單
離純化，得出 0 . 5 7 g (7 4 . 4 %) 4 - 氯 - 1 - 甲
基 - 7 - (3 - 硝基苄氧基) - 2 - 吡啶甲酸乙酯。

b) 4 - 氯 - 1 - 甲基 - 7 - (3 - 硝基苄氧基) - 2 - 吡
啶基胍之製備

將 1 . 4 0 g (1 4 . 7 m m o l) 鹽酸胍加至

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明()

0.79 g (14.7 mmol) 甲醇鈉於 40 mL 甲醇中之溶液，令此混合物於室溫攪拌 30 分鐘。濾除析出之氯化鈉。將 0.57 g (1.46 mmol) 4-氯-1-甲基-7-(3-硝苄氧基)-2-吡啶甲酸乙酯加至所成溶液中，接著於減壓下餾除甲醇。所得殘留物於 130 °C 熱 5 分鐘，然後於室溫下靜置 1 小時。將水倒入該反應混合物中，以乙酸乙酯萃取三次。合併萃取液，以水洗之，無水硫酸鎂乾燥後，減壓下餾除溶劑。殘留物以矽膠管柱層析單離純化，得出 0.046 g (7.8%) 4-氯-1-甲基-7-(3-硝苄氧基)-2-吡啶基胍。

c) 7-(3-胺苄氧基)-4-氯-1-甲基-2-吡啶基胍鹽酸鹽之製備

令 0.045 g (0.11 mmol) 4-氯-1-甲基-7-(3-硝苄氧基)-2-吡啶基胍，0.25 g (1.12 mmol) 氯化亞錫(II)二水合物與 20 mL 乙醇所成混合物加熱回流 3 小時。冷卻後，將 28% 氨水加入，減壓下餾除乙醇。殘留物以乙酸乙酯萃取三次。合併萃取液，以飽和氯化鈉水溶液清洗。以無水硫酸鈉乾燥，減壓下餾除溶劑。所得殘留物以矽膠管柱層析單離純化，得出 7-(3-胺苄氧基)-4-氯-1-甲基-2-吡啶基胍。此產物以氯化氫/甲醇轉化成鹽酸鹽，得出 0.022 g 7-(3-胺苄氧基)-4-氯-1-甲

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 ()

基 - 2 - 吡啶基胍鹽酸鹽。

M . P . : 230 °C

實例 187, 201, 206, 207, 208, 209
與 211

實例 187, 201, 206, 207, 208,
209 與 211 之化合物如實例 186 般製得。

實例 188

7 - [2 - (1 H - 脲唑 - 1 - 基) 乙氧基] - 1 - 甲基
- 4 - 三氟甲基 - 2 - 吡啶基胍二鹽酸鹽之製備

a) 7 - (2 - 氯乙氧基) - 1 - 甲基 - 4 - 三氟甲基 -
2 - 吡啶基甲酸乙酯之製備

將 2.17 g (15.7 mmol) 碳酸鉀，
2.25 g (15.7 mmol) 1 - 溴 - 2 - 氯乙烷與
0.05 g 碘化鉀加至 3.00 g (10.4 mmol)
7 - 羥基 - 1 - 甲基 - 4 - 三氟甲基 - 2 - 吡啶甲酸乙酯
之二甲基甲醯胺 (30 mL) 溶液中，令此混合物於室溫
下攪拌 3 小時。接著再添加 1.45 g (10.4
mmol) 碳酸鉀與 0.69 g (5.2 mmol) 1 -
- 2 - 氯乙烷，令此混合物於 50 °C 再攪拌 1 小時。冷卻
至室溫後，將此反應混合物倒入飽和氯化鈉水溶液中，以
乙酸乙酯萃取。萃取液以飽和氯化鈉水溶液清洗，並用

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

錄

五、發明說明()

無水硫酸鎂乾燥。減壓下蒸除溶劑，殘留物以矽膠管柱層析純化，得出 2.31 g 7 - (2 - 氯乙氧基) - 1 - 甲基 - 4 - 三氟甲基 - 2 - 吡啶甲酸乙酯。

b) 7 - [2 - (1 H - 咪唑 - 1 - 基) 乙氧基] - 1 - 甲基 - 4 - 三氟甲基 - 2 - 吡啶甲酸乙酯之製備

令 2.24 g (6.4 mmol) (2 - 氯乙氧基) - 1 - 甲基 - 4 - 三氟甲基 - 2 - 吡啶甲酸乙酯，1.09 g (16.0 mmol) 咪唑，0.36 g (9.0 mmol) 60% 氫化鈉與 30 mL 二甲基甲醯胺之混合物於 60 - 70 °C 攪拌 1 小時。冷卻至室溫後，將反應混合物倒入冰水中，所成混合物則以乙酸乙酯萃取。萃取液以飽和氯化鈉水溶液清洗，無水硫酸鎂乾燥，減壓下蒸去溶劑。殘留物以矽膠管柱層析純化，得出 1.91 g 7 - [2 - (1 H - 咪唑 - 1 - 基) 乙氧基] - 1 - 甲基 - 4 - 三氟甲基 - 2 - 吡啶甲酸乙酯。

^1H NMR (CDCl₃) δ :

1.42 (3 H, t, J = 7.3 Hz),

4.27 (3 H, s),

4.37 (2 H, q, J = 7.3 Hz),

4.42 - 4.53 (4 H, m),

6.63 (1 H, d, J = 8.3 Hz),

6.99 - 7.07 (1 H, 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 ()

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

7 . 3 1 (1 H , d d , J = 1 . 0 H z ,

8 . 3 H z) ,

7 . 3 4 - 7 . 3 8 (1 H , m) ,

7 . 5 9 (1 H , b r - s) .

c) 7 - [2 - (1 H - 咪唑 - 1 - 基) 乙氧基] - 1 -

甲基 - 4 - 三氟甲基 - 2 - 吡啶基胍二鹽酸鹽之製備

將 4 . 6 1 g (4 8 . 2 m m o l) 鹽酸胍加至
2 . 6 1 g (4 8 . 2 m m o l) 甲醇鈉之甲醇 (5 0
m L) 溶液，令此混合物於室溫下攪拌 3 0 分鐘。濾除析
出之氯化鈉，將 1 . 8 4 g (4 . 8 2 m m o l) 7 - [
2 - (1 H - 咪唑 - 1 - 基) 乙氧基] - 1 - 甲基 - 4 -
三氟甲基 - 2 - 吡啶甲酸乙酯加至所成溶液中，接著於減
壓下餾除甲醇。所得殘留物於 1 3 0 °C 加熱 5 分鐘，然後
於室溫下靜置 1 小時。將水倒入該反應混合物，以乙酸乙
酯萃取。萃取液以水洗之，無水硫酸鎂乾燥後，減壓下餾
除溶劑。殘留物以矽膠管柱層析單離純化，得出 0 . 8 5
g 7 - [2 - (1 H - 咪唑 - 1 - 基) 乙氧基] - 1 - 甲
基 - 4 - 三氟甲基 - 2 - 吡啶基胍。此化合物 (0 . 5 0
g , 1 . 2 6 m m o l) 以鹽酸 / 異丙醇轉化成鹽酸鹽，
得出 0 . 5 8 g 7 - [2 - (1 H - 咪唑 - 1 - 基) 乙
氧基] - 1 - 甲基 - 4 - 三氟甲基 - 2 - 吡啶基胍鹽酸鹽
。
M . P . = 2 7 5 °C (分解)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明()

實例 1 9 3 , 1 9 6 , 1 9 8 , 2 0 3 與 2 0 5

實例 1 9 3 , 1 9 6 , 1 9 8 , 2 0 3 與 2 0 5 之化合物係如實例 1 8 8 般製得。

實例 1 9 9

7 - 羥基 - 1 - 甲基 - 4 - 三氟甲基 - 2 - 吡啶基胍之製備

a) 4 - 溴 - 3 - 甲基 - 2 - 硝基酚之製備

令 1 0 . 0 g (5 3 . 5 m m o l) 4 - 溴 - 3 - 甲基酚，5 0 m L 乙酸與 1 0 m L 水之混合物於 0 °C 至 5 °C 之冷卻條件下攪拌，將 3 . 7 1 g (5 8 . 8 m m o l) 7 0 % 硝酸逐滴加至該混合物中。逐滴添加完成後，令混合物於室溫攪拌約 1 小時。反應混合物以乙酸乙酯萃取三次，合併萃取液，以水清洗，減壓下餾去溶劑。所得殘留物以矽膠管柱層析純化，得出 1 . 7 0 g (1 3 . 7 %) 4 - 溴 - 3 - 甲基 - 2 - 硝基酚。

b) 3 - 苄氧基 - 6 - 溴 - 2 - 硝基甲苯之製備

令 6 . 3 0 g (2 7 . 2 m m o l) 4 - 溴 - 3 - 甲基 - 2 - 硝基酚，5 . 1 1 g (2 9 . 9 m m o l) 苄基溴，8 . 2 6 g (5 9 . 7 m m o l) 碳酸鉀與 1 5 0 m L 丙酮之混合物加熱回流 2 小時。濾除不溶物，濾液於減壓下濃縮。殘留物以矽膠管柱層析單離純化，得出

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明()

5. 10 g (58.3%) 3-苄氧基-6-溴-2-硝基甲苯。

c) 3-苄氧基-6-三氟甲基-2-硝基甲苯之製備

令 1.50 g (4.66 mmol) 3-苄氧基-6-溴-2-硝基甲苯，6.33 g (46.6 mmol) 三氟乙酸鈉，4.43 g (23.3 mmol) 碘化亞銅(I) 與 80 mL N-甲基吡咯烷酮之混合物於 160 °C 攪拌 7 小時。接著，減壓下餾去溶劑，加乙酸乙酯加至所成殘留物中。濾除不溶物，濾液以水洗兩次。無水硫酸鎂乾燥後，減壓下蒸去溶劑，殘留物以矽膠管柱層析單離純化，得出 0.70 g (48.3%) 3-苄氧基-6-三氟甲基-2-硝基甲苯。

d) (3-苄氧基-6-三氟甲基-2-硝基苯基) 丙酮酸乙酯之製備

室溫下將 13.7 g (93.8 mmol) 草酸二乙酯逐滴加至 300 mL 由 7.90 g (93.8 mmol) 乙醇鉀之乙醚懸浮液，再將 14.6 g (46.9 mmol) 3-苄氧基-6-三氟甲基-2-硝基苯加至該混合物中，令其於室溫下攪拌 4 小時。然後將反應混合物倒入 1 N 鹽酸中，所成混合物以乙醚萃取兩次。合併萃取液，以飽和氯化鈉水溶液清洗，以無水硫酸鎂乾燥後，減壓下蒸去溶劑。殘留物以矽膠管柱層析單離純化，得出

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明()

10.9 g (56.9%) (3-苄氧基-6-三氟甲基-2-硝苯基) 丙酮酸乙酯。

e) 7-苄氧基-4-三氟甲基-2-吡啶甲酸乙酯之製備

令 10.9 g (26.7 mmol) (3-苄氧基-6-三氟甲基-2-硝苯基) 丙酮酸乙酯，165 g (213 mmol) 20% 三氯化鈦水溶液與 100 mL 乙醇所成混合物於室溫攪拌 3 小時，然後將之倒入冰水中。所成混合物以乙酸乙酯萃取三次。合併萃取液，以飽和碳酸氫鈉水溶液清洗。以無水硫酸鎂乾燥後，減壓下蒸去溶劑。殘留物以矽膠管柱層析分離純化，得出 8.00 g (82.6%) 7-苄氧基-4-三氟甲基-2-吡啶甲酸乙酯。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ :

1.40 - 1.45 (3 H, m),

4.38 - 4.46 (2 H, m),

5.26 (2 H, s),

6.79 (1 H, d, $J = 7.59 \text{ Hz}$),

7.32 - 7.49 (7 H, m),

9.25 (1 H, br-s)。

f) 7-苄氧基-1-甲基-4-三氟甲基-2-吡啶甲

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明()

酸乙酯之製備

將 8.00 g (22.0 mmol) 7-苄氧基-4-三氟甲基-2-吡啶甲酸乙酯加至 0.88 g (22.0 mmol) 60% 氫化鈉與 150 mL 二甲基甲醯胺所成懸浮液，令此混合物於室溫下攪拌至幾乎成為透明溶液。室溫下，將 6.25 g (44.0 mmol) 甲基碘之二甲基甲醯胺 (10 mL) 溶液逐滴加至該透明溶液中，並於該室溫下攪拌 5 小時，然後將此反應混合物倒入冰水中。所成混合物以乙酸乙酯萃取二次，合併萃取液，以水洗之。無水硫酸鎂乾燥後，減壓下蒸去溶劑，殘留物以矽膠管柱層析單離純化，得出 7.40 g (89.1%) 7-苄氧基-1-甲基-4-三氟甲基-2-吡啶甲酸乙酯。

g) 7-羥基-1-甲基-4-三氟甲基-2-吡啶甲酸乙酯之製備

將 6.50 g (17.20 mmol) 7-苄氧基-1-甲基-4-三氟甲基-2-吡啶甲酸乙酯溶在 150 mL 乙醇與 50 mL 乙酸乙酯所成溶劑混合物中。然後將 0.3 g 10% Pd/C 加入，令此混合物於室溫及常壓下催化性地氫化。反應完成後，濾出催化劑，減壓下濃縮濾液。殘留物以矽膠管柱層析單離純化，得出 4.95 g (97.0%) 7-羥基-1-甲基-4-三氟甲基-2-吡啶甲酸乙酯。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 ()

 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ :

1 . 3 9 - 1 . 4 5 (3 H , m) ,

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

4 . 4 3 (3 H , s) ,

6 . 6 9 (1 H , d d , $J = 0 . 6 6$,

7 . 9 2 H z) ,

7 . 2 0 (1 H , d d , $J = 0 . 9 9$,

7 . 9 2 H z) ,

7 . 3 1 - 7 . 3 3 (1 H , m) ,

9 . 6 9 (1 H , b r - s) .

h) 7 - 甲氧甲氧基 - 1 - 甲基 - 4 - 三氟甲基 - 2 - 吡啶甲酸乙酯之製備

將 1 . 8 0 g (1 3 . 9 m m o l) 二異丙基乙胺加至 0 . 5 6 g (6 . 9 6 m m o l) 甲氧甲基氯之氯仿 (5 m L) 溶液中，令此混合物於室溫下攪拌 5 分鐘。於此溶液中，逐滴添加 1 . 0 0 g (3 . 4 8 m m o l) 7 - 羥基 - 1 - 甲基 - 4 - 三氟甲基 - 2 - 吡啶甲酸乙酯之氯仿 / 四氫呋喃 (5 m L / 5 m L) 溶液。今此混合物於室溫下攪拌 2 . 5 小時，將反應混合物倒入冷卻之 5 % . 氯化鈉水溶液中。以二氯甲烷萃取此混合物，合併萃取液，以 5 % 氯化鈉水溶液清洗。以無水硫酸鎂乾燥，減壓下蒸去溶劑。殘留物以矽膠管柱層析純化，得出 0 . 9 2 g 7 - 甲氧甲氧基 - 1 - 甲基 - 4 - 三氟甲基 - 2 - 吡啶甲

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 ()

酸乙酯。

i) 7-甲氧甲氧基-1-甲基-4-三氟甲基-2-吡啶甲酸之製備

將 14 mL 4 N 氫氧化鈉加至 2.23 g (6.73 mmol) 7-甲氧甲氧基-1-甲基-4-三氟甲基-2-吡啶甲酸乙酯中，令此混合物於 50 °C 攪拌 1 小時，冷卻後，加入 4 N 鹽酸與 1 M 磷酸鹽緩衝液使 pH 調為 4，然後加入 5 % 氯化鈉水溶液，接著以乙酸乙酯萃取二次。合併萃取液，以 5 % 氯化鈉水溶液清洗，以無水硫酸鈉乾燥之。減壓下蒸去溶劑，得出 1.99 g 7-甲氧甲氧基-1-甲基-4-三氟甲基-2-吡啶甲酸。

j) 7-甲氧甲氧基-1-甲基-4-三氟甲基-2-吡啶基胍之製備

將 2.00 g (6.60 mmol) 7-甲氧甲氧基-1-甲基-4-三氟甲基-2-吡啶甲酸加至 1.28 g (7.91 mmol) N, N-羰基二咪唑之 N, N-二甲基甲醯胺 (30 mL) 溶液中，令此混合物於室溫攪拌 2 小時。室溫下把此反應混合物逐滴加至 2.52 g (26.4 mmol) 鹽酸胍，2.67 g (26.4 mmol) 三乙胺與 30 mL N, N-二甲基甲醯胺所成溶液中。令混合物於室溫下再攪拌 2 小時，然後倒入冰

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明()

水中。所成混合物以乙酸乙酯萃取二次。合併萃取液，以5%碳酸氫鈉水溶液清洗，再以5%氯化鈉水溶液清洗。以無水硫酸鎂乾燥後，減壓下蒸去溶劑，殘留物以矽膠管柱層析純化得出2.74g 7-甲氧甲氧基-1-甲基-4-三氟甲基-2-吡啶基胍。

k) 7-羥基-1-甲基-4-三氟甲基-2-吡啶基胍鹽酸鹽之製備

將5 mL 6 N鹽酸加至1.00g (2.90 mmol) 7-甲氧甲氧基-1-甲基-4-三氟甲基-2-吡啶基胍之四氫呋喃(15 mL)溶液中，令此混合物於50℃攪拌2.5小時。減壓下蒸去溶劑。殘留物溶於異丙醇中後，逐滴加至室溫下之6 N鹽酸。過濾出析出之晶體，減壓下乾燥，得出0.72g 7-羥基-1-甲基-4-三氟甲基-2-吡啶基胍鹽酸鹽。

M. P. : 272 - 273 °C (分解)

實例 200

7-羥基-1-甲基-4-三氟甲基-2-吡啶基胍甲磺酸鹽

類似實例191，將鹽酸換成甲磺酸，可製得標題化合物。

M. P. : 274 - 275 °C (分解)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 ()

實例 2 1 9

1, 4 - 二甲基 - 7 - 甲氧基 - 2 - 吡啶基胍甲磺酸鹽之
製備

a) 1, 4 - 二甲基 - 7 - 甲氧基 - 2 - 吡啶甲酸乙酯之
製備

令 3. 50 g (15. 5 m m o l) 1, 4 - 二甲基
- 7 - 羥基 - 2 - 吡啶甲酸 - 乙酯, 4. 14 g (
33. 0 m m o l) 碳酸鉀, 4. 26 g (30. 0
m m o l) 碘化鉀與二甲基甲醯胺之混合物於室溫下攪拌
2 小時。將此反應混合物倒入冰水中, 再以乙酸乙酯萃取
。萃取液以飽和氯化鈉水溶液清洗, 無水硫酸鎂乾燥後,
減壓下蒸去溶劑。所得殘留物以矽膠管柱層析純化, 得出
3. 21 g 1, 4 - 二甲基 - 7 - 甲氧基 - 2 - 吡啶甲
酸乙酯。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ :

1. 40 (3 H, t, $J = 7. 3 \text{ Hz}$),

2. 45 (1 H, d, $J = 0. 6 \text{ Hz}$),

3. 88 (3 H, s),

4. 35 (2 H, q, $J = 7. 3 \text{ Hz}$),

4. 36 (3 H, s),

6. 57 (1 H, d, $J = 7. 6 \text{ Hz}$),

6. 76 (1 H, dd, $J = 0. 6 \text{ Hz}$),

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

錄

五、發明說明()

7. 6 H z) ,

7. 2 5 (1 H , s) .

b) 1, 4 - 二甲基 - 7 - 甲氧基 - 2 - 吡啶基胍甲磺酸鹽之製備

類似實例 1 8 8 c) 進行反應，但是使用 3. 2 1 g (1 3. 0 m m o l) 1, 4 - 二甲基 - 7 - 甲氧基 - 2 - 吡啶甲酸乙酯。所以得到 3. 1 5 g 1, 4 - 二甲基 - 7 - 甲氧基 - 2 - 吡啶基胍。此化合物 (3. 1 5 g) 再以甲磺酸 / 水合異丙醇處理得出 2. 8 3 g 1, 4 - 二甲基 - 7 - 甲氧基 - 2 - 吡啶基胍甲磺酸鹽。

M . P . : 2 5 6 - 2 5 8 ° C

實例 1 8 9 , 1 9 0 , 1 9 4 , 1 9 5 , 2 1 5 , 2 1 8 , 2 2 0 , 2 2 1 , 2 2 2 與 2 2 3

實例 1 8 9 , 1 9 0 , 1 9 4 , 1 9 5 , 2 1 5 , 1 2 1 8 , 2 2 0 , 2 2 1 , 2 2 2 與 2 2 3 的化合物如實例 2 1 9 般製得。

實例 2 2 6

1 - 甲基 - 2 - 吡啶基胍甲磺酸鹽

以甲磺酸 / 水合異丙醇處理實例 1 得到的 1 - 甲基 - 2 - 吡啶基胍而製得標題化合物。

M . P . : 2 1 8 ° 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 ()

實例 2 2 7

1, 4 - 二甲基 - 2 - 吡啶基胍甲磺酸鹽之製備

以甲磺酸 / 水合異丙醇處理實例 9 得到的 1, 4 - 二甲基 - 2 - 吡啶基胍而製成標題化合物。

M . P . : 2 5 1 - 2 5 2 °C

實例 2 2 4 與 2 2 5

實例 2 2 4 與 2 2 5 的化合物係如實例 1 般製成。

實例 2 1 2

1, 4 - 二甲基 - 7 - [(吡啶 - 2 - 基) 甲氧基] - 2 - 吡啶基胍二甲磺酸鹽

a) 1, 4 - 二甲基 - 7 - [(吡啶 - 2 - 基) 甲氧基] - 2 - 吡啶甲酸乙酯之製備

令 2 . 0 0 g (8 . 5 7 m m o l) 1, 4 - 二甲基 - 7 - 羥基 - 2 - 吡啶甲酸乙酯, 4 . 7 4 g (3 4 . 3 m m o l) 碳酸鉀, 1 . 5 5 g (9 . 4 3 m m o l) 2 - 吡啶甲基氯鹽酸鹽與 4 0 m L 二甲基甲醯胺之混合物於 5 0 °C 攪拌 2 小時。然後將反應混合物倒入 5 % 氯化鈉水溶液中, 以乙酸乙酯萃取。萃取液以 5 % 碳酸氫鈉水溶液清洗後, 以無水硫酸鎂乾燥, 減壓下蒸去溶劑。所得殘留物以矽膠管柱層析純化得 2 . 5 4 g 1, 4 - 二甲基 - 7 - [(吡啶 - 2 - 基) 甲氧基] - 2 - 吡啶甲酸乙酯。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

錄

五、發明說明()

 ^1H NMR (CDCl_3) δ :

1 . 40 - 1 . 62 (3 H , m) ,

2 . 46 (3 H , d , J = 1 . 0 \text{ Hz }) ,

4 . 37 (2 H , dd , J = 7 . 3 \text{ Hz } ,
14 . 2 \text{ Hz }) ,

4 . 45 (3 H , s) ,

5 . 32 (2 H , s) ,

6 . 65 (1 H , d , J = 7 . 6 \text{ Hz }) ,

6 . 73 - 6 . 76 (1 H , m) ,

7 . 23 - 7 . 27 (2 H , m) ,

7 . 55 (1 H , d , J = 7 . 9 \text{ Hz }) ,

7 . 70 - 7 . 77 (1 H , m) ,

8 . 61 - 8 . 64 (1 H , m) .

b) 1 , 4 - 二甲基 - 7 - [(吡啶 - 2 - 基) 甲氧基]
- 2 - 吡啶基胍二甲磺酸鹽之製備

類似實例 188 c) 進行反應，但是使用 2 . 50 g (7 . 71 \text{ mmol}) 1 , 4 - 二甲基 - 7 - [(吡啶 - 2 - 基) 甲氧基] - 2 - 吡啶甲酸乙酯。所以得到 2 . 10 g 1 , 4 - 二甲基 - 7 - [(吡啶 - 2 - 基) 甲氧基] - 2 - 吡啶基胍。此化合物 (2 . 10 g) 再以甲磺酸 / 水合異丙醇處理得出 3 . 24 g 標題化合物。

M . P . : 227 - 228 $^{\circ}\text{C}$

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 ()

實例 9 1 , 1 9 7 , 2 1 3 與 2 1 4

實例 1 9 1 , 1 9 7 , 2 1 3 與 2 1 4 的化合物如實例 2 1 2 般製成。

實例 2 0 4 , 2 1 0 , 2 1 6 與 2 1 7

實例 2 0 4 , 2 1 0 , 2 1 6 與 2 1 7 的化合物如實例 8 4 般製成。

實例 1 9 2

1 - 甲基 - 7 - [(1 H - 四唑 - 5 - 基) 甲氧基] - 4 - 三氟甲基 - 2 - 吡啶基胍鹽酸鹽之製備

a) 7 - 氟甲氧基 - 1 - 甲基 - 4 - 三氟甲基 - 2 - 吡啶甲酸乙酯之製備

令 4 . 0 0 g (1 3 . 9 m m o l) 7 - 羥基 - 1 - 甲基 - 4 - 三氟甲基 - 2 - 吡啶甲酸乙酯 , 4 . 2 3 g (3 0 . 6 m m o l) 碳酸鉀 , 1 . 2 6 g (1 6 . 7 m m o l) 氯乙腈與 6 0 m L 二甲基甲醯胺所成混合物於室溫攪拌 2 小時。濾除不溶物, 濾液倒入冰水中, 再以乙酸乙酯萃取。萃取液以水清洗, 無水硫酸鎂乾燥, 減壓下蒸去溶劑。所得殘留物以矽膠管柱層析純化得出 4 . 5 0 g 7 - 氟甲氧基 - 1 - 甲基 - 4 - 三氟甲基 - 2 - 吡啶甲酸乙酯。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

錄

五、發明說明()

b) 1-甲基-7-[(1H-四唑-5-基)甲氧基]-4-三氟甲基-2-吡啶基胍之製備

令 1.00 g (3.1 mmol) 7-氟甲氧基-1-甲基-4-三氟甲基-2-吡啶甲酸乙酯, 0.20 g (3.1 mmol) 疊氮化鈉, 0.16 g (3.1 mmol) 氯化銨與 6 mL 二甲基甲醯胺之混合物在 88 °C 攪拌 5 小時, 然後將此反應混合物倒入水中。以 2 N 鹽水使其呈酸性, 再以乙酸乙酯萃取。萃取液以水清洗後, 以無水硫酸鎂乾燥, 減壓下蒸去溶劑。殘留物乙酸乙酯結晶, 得出 1.00 g 1-甲基-7-[(1H-四唑-5-基)甲氧基]-4-三氟甲基-2-吡啶甲酸乙酯。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ :

1.32 - 1.38 (3 H, m),

4.30 - 4.38 (5 H, m),

5.75 (2 H, s),

7.09 (1 H, d, $J = 8.3$ Hz),

7.18 (1 H, dd, $J = 1.7$ Hz,

3.3 Hz),

7.46 (1 H, dd, $J = 1.0$ Hz,

8.3 Hz)。

c) 1-甲基-7-[(1H-1-三苯甲基)四唑-5-基)甲氧基]-4-三氟甲基-2-吡啶甲酸乙酯

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明()

之製備

令 1.00 g (2.7 mmol) 1-甲基-7-[(1H-四唑-5-基)甲氧基]-4-三氟甲基-2-吡啶甲酸乙酯, 0.75 g (2.7 mmol) 氯三苯甲烷, 0.82 g (8.12 mmol) 三乙胺與 30 mL 四氫呋喃之混合物於室溫攪拌 2 小時。濾除不溶物, 濾液於減壓下蒸餾得出 1-甲基-7-[(1H-(1-三苯甲基)-四唑-5-基)甲氧基]-4-三氟甲基-2-吡啶甲酸乙酯。無需純化便可直接使用此產物。

d) 1-甲基-7-[(1H-(1-三苯甲基)四唑-5-基)甲氧基]-4-三氟甲基-2-吡啶甲酸之製備

將上述 c) 所得 1-甲基-7-[(1H-(1-三苯甲基)-四唑-5-基)甲氧基]-4-三氟甲基-2-吡啶甲酸乙酯加至 10 mL 乙醇與 15 mL 2 N 氫氧化鈉之混合物中, 接著於室溫攪拌 2 小時。減壓濃縮後, 將水加入所得殘留物中。以乙酸調整此混合物的 pH 至 6, 再以乙酸乙酯萃取。萃取液以水清洗, 以無水硫酸鎂乾燥, 減壓蒸去溶劑, 得出 1-甲基-7-[(1H-(1-三苯甲基)-四唑-5-基)甲氧基]-4-三氟甲基-2-吡啶甲酸。

$^1\text{H NMR}$ (DMSO-d₆) δ :

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

錄

五、發明說明()

4. 19 (3 H, s),

5. 72 (2 H, s),

6. 98 - 7. 43 (18 H, m)。

e) 1 - 甲基 - 7 - [(1 H - 四唑 - 5 - 基) 甲氧基]
- 4 - 三氟甲基 - 2 - 吡啶基胍鹽酸鹽之製備

類似實例 84 般進行反應，但是使用 1.60 g (2.7 mmol) 1 - 甲基 - 7 - [(1 H - (1 - 三苯甲基) 四唑 - 5 - 基) 甲氧基] - 4 - 三氟甲基 - 2 - 吡啶甲酸。所以得到 1.26 g 1 - 甲基 - 7 - [(1 H - (1 - 三苯甲基) 四唑 - 5 - 基) 甲氧基] - 4 - 三氟甲基 - 2 - 吡啶基胍。將此化合物加至鹽酸 / 水合異丙醇中，於 80 °C 攪拌 30 分鐘後，濾除不溶物。將濾液冷卻以析出固體，過濾得出固體，減壓乾燥得出 1 - 甲基 - 7 - [(1 H - 四唑 - 5 - 基) 甲氧基 - 4 - 三氟甲基 - 2 - 吡啶基胍鹽酸鹽。

M. P. : 288 - 290 °C (分解)

實例 202

1 - 甲基 - 7 - [2 - (1 H - 吡咯 - 1 - 基) 乙氧基]
 - 4 - 三氟甲基 - 2 - 吡啶基胍甲磺酸鹽之製備

a) 1 - 甲基 - 7 - (2 - (1 H - 吡咯 - 1 - 基) 乙氧基]
- 4 - 三氟甲基 - 2 - 吡啶甲酸乙酯之製備

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

錄

五、發明說明()

將 1.28 g (9.69 mmol) 2,5-二甲氧基呋喃加至 2.91 g (8.81 mmol) 7-(2-胺乙氧基)-1-甲基-4-三氟甲基-2-吡啶甲酸乙酯之乙酸(30 mL)溶液中，令此混合物於 50 °C 攪拌 4 小時，再於 70 °C 攪拌 1 小時。將甲苯加至反應混合物中，接著減壓濃縮。將冰水倒入所成殘留物中，用乙酸乙酯萃取。萃取液以水清洗，硫酸鎂乾燥，於減壓下蒸去溶劑，所得殘留物以矽膠管柱純化，得出 1.96 g 1-甲基-7-[2-(1H-吡咯-1-基)乙氧基]-4-三氟甲基-2-吡啶甲酸乙酯。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ :

1.41 (3H, t, $J = 7.3 \text{ Hz}$),

4.28 (3H, s),

4.37 (2H, q, $J = 7.3 \text{ Hz}$),

4.40 (4H, br-s),

6.18 (1H, dd, $J = 2.0 \text{ Hz}$,
2.3 Hz),

6.61 (1H, d, $J = 8.3 \text{ Hz}$),

6.75 (1H, dd, $J = 2.0 \text{ Hz}$,
2.3 Hz),

7.28 (1H, dd, $J = 1.0 \text{ Hz}$,
8.3 Hz),

7.33 - 7.37 (1H, m)。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

錄

五、發明說明 ()

b) 1-甲基-7-[2-(1H-吡咯-1-基)乙氧基]-4-三氟甲基-2-吡啶甲酸之製備

令 1.94 g (5.10 mmol) 1-甲基-7-[2-(1H-吡咯-1-基)乙氧基]-4-三氟甲基-2-吡啶甲酸乙酯溶在 100 mL 乙醇與 50 mL 四氫呋喃之混合物中，添加 10 mL 3.75 N 氫氧化鈉。令此混合物於室溫下攪拌 1 小時。反應完成後，以 2 N 鹽酸使該混合物變成酸性，減壓下濃縮，於濃縮物中加入 100 mL 水。以乙酸乙酯萃取此混合物，萃取液以水洗後，經硫酸鎂乾燥。減壓下蒸去溶劑，殘留物自氯仿/乙酸乙酯結晶得出 1.09 g 1-甲基-7-[2-(1H-吡咯-1-基)乙氧基]-4-三氟甲基-2-吡啶甲酸。

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) δ :

4.16 (3H, s),

4.34 - 4.52 (4H, m),

6.01 (1H, dd, $J = 2.0 \text{ Hz}$,
2.3 Hz),

6.88 (2H, dd, $J = 2.0 \text{ Hz}$,
2.3 Hz),

6.92 (1H, d, $J = 8.3 \text{ Hz}$),

7.09 - 7.14 (1H, m),

7.40 (1H, dd, $J = 1.0 \text{ Hz}$,

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂



五、發明說明 ()

8 . 3 H z) ,

1 3 . 2 6 (1 H , b r - s) .

c) 1 - 甲基 - 7 - [2 - (1 H - 吡咯 - 1 - 基) 乙氧基] - 4 - 三氟甲基 - 2 - 吡啶基胍甲磺酸鹽之製備

類似實例 8 4 般進行反應，但是使用 1 . 0 0 g (2 . 8 4 m m o l) 1 - 甲基 - 7 - [2 - (1 H - 吡咯 - 1 - 基) 乙氧基] - 4 - 三氟甲基 - 2 - 吡啶甲酸。所以得到 0 . 9 1 g 1 - 甲基 - 7 - [2 - (1 H - 吡咯 - 1 - 基) 乙氧基] - 4 - 三氟甲基 - 2 - 吡啶基胍。以甲磺酸 / 水合異丙醇處理此化合物得出 0 . 7 0 g 1 - 甲基 - 7 - [2 - (1 H - 吡咯 - 1 - 基) 乙氧基] - 4 - 三氟甲基 - 2 - 吡啶基胍甲磺酸鹽。

M . P . : 2 1 6 - 2 1 7 ° C

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

402600

89. 3. 6 修正
年 月 日 補充

附件二(A)： 第 83103505 號專利申請案中文實施例取代基說明表

民國 89 年 3 月 呈

實施例編號	R ₁	R ₂	m.p.(°C)
1	H	CH ₃	>250
2	H	CH ₃	>260
3	H	CH ₃	252-253
4	H	CH ₃	186-187
5	Cl	CH ₃	288-290
6	Cl	CH ₃	281-282
7	Cl	CH ₃	290-294
8	Cl	CH ₃	243-244
9	CH ₃	CH ₃	279-280
10	CH ₃	CH ₃	281-282
11	CH ₃	CH ₃	267-269
12	CH ₃	CH ₃	271-273
13	OCH ₃	CH ₃	235-236
14	H	CH ₃	297-298
15	H	苄基	228-229
16	H	苄基	252-253
17	H	異丙基	221-223
18	H	H	192-194
19	H	H	287
20	H	H	219-222
21	H	異丙基	219
22	OCH ₃	CH ₃	281-282
23	OCH ₃	CH ₃	272
24	NO ₂	CH ₃	292-293
25	NO ₂	CH ₃	279-283
26	NO ₂	CH ₃	268-270
27	NO ₂	CH ₃	294-295
28	H	CH ₃	203-204
29	CF ₃	CH ₃	283-285
30	F	CH ₃	278-281
31	OCH ₂ CH ₃	CH ₃	234-236
32	苄氧基	CH ₃	249-251
33	CF ₃	CH ₃	255-257
34	苄氧基	CH ₃	221-222
35	H	萘基甲基	254-255
36	H	苯基乙基	262-264
37	H	溴苄基	260-263
38	H	硝基苄基	245-247

39	H	甲氧基苄基	239-240
40	H	苯基丙基	147-148
41	H	苯基丁基	154-155
42	H	異丙基	218-220
43	H	苄基	227-228
44	H	異丙基	95-97
45	H	苄基	203-205
46	苄氧基	CH ₃	260
47	CH ₃	CH ₃	228-229
48	苯基	CH ₃	265-267
49	乙醯基	CH ₃	288-289
50	苄氧基	CH ₃	269-270
51	OCH ₂ CH ₃	CH ₃	262-263
52	H	氨基甲醯基乙基	285-286
53	H	CH ₂ CH ₂ CH ₃	218-219
54	H	甲氧基乙基	174-176
55	F	CH ₃	281-282
56	Br	CH ₃	306-307
57	異丁氧基	CH ₃	245-247
58	異丙氧基	CH ₃	269-270
59	苯基乙氧基	CH ₃	155-156
60	苯基丙氧基	CH ₃	165-166
61	苄氧基/Cl	CH ₃	264
62	羧基	CH ₃	302-303
63	氨基甲醯甲氧基	CH ₃	268-269
64	氨基甲醯基甲氧基/Cl	CH ₃	270-271
65	二甲基胺基乙氧基/Cl	CH ₃	287-288
66	氨基甲醯基甲氧基	CH ₃	275
67	苯基乙氧基	CH ₃	219-221
68	苯基丙氧基	CH ₃	232-233
69	甲基磺醯基	CH ₃	303-304
70	甲基磺醯基	CH ₃	313-314
71	Cl	甲氧基乙基	147-150
72	Cl	氨基甲醯基乙基	295
73	(N-吡咯烷基)乙氧基/Cl	CH ₃	250
74	二甲基胺基丙氧基/Cl	CH ₃	250
75	(N-苄基-N-甲基胺基)乙氧基/Cl	CH ₃	230
76	異丙烯基	CH ₃	235
77	異丙烯基	CH ₃	255
78	H	二乙基胺基乙基	250
79	Cl	二乙基胺基乙基	260-261

80	H	二甲基胺基乙基	239-242
81	Cl	二甲基胺基乙基	245-248
82	H	苄基	216-222
83	OCH ₃	CH ₃	252-253
84	H	異丙基	150-152
85	H	氨基甲醯基甲基	261-262
86	Cl	H	>250
87	NH ₂	CH ₃	282-283
88	NH ₂	CH ₃	279-283
89	NH ₂	CH ₃	301-302
90	NH ₂	CH ₃	299-300
91	OH	CH ₃	288-289
92	OH	CH ₃	244-246
93	OH	CH ₃	267-268
94	OH	CH ₃	270-271
95	OH/Cl	CH ₃	280
96	OH/Cl	CH ₃	270
97	乙醯胺基	CH ₃	277-279
98	乙醯胺基	CH ₃	260-261
99	乙醯胺基	CH ₃	285
100	乙醯胺基	CH ₃	280-281
101	H	OH	217
102	H	OCH ₃	214
103	苄醯胺基	CH ₃	185-190
104	苄醯胺基	CH ₃	302-303
105	苄醯胺基	CH ₃	318-319
106	苄醯胺基	CH ₃	309
107	H	胺基苄基	226-228
108	H	HO-CH ₂ -CH ₂ -	190-193
109	H	HO-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	206-207
110	H	HO-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	226
111	CH ₃	H	285-286
112	苯基丙醯胺基	CH ₃	279-280
113	苯基丙醯胺基	CH ₃	245-247
114	H	H ₂ N-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	296-297
115	H	H ₂ N-CH ₂ -CH ₂ -	240
116	H ₂ N-CH ₂ -	CH ₃	283-284
117	H ₂ N-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -O-	CH ₃	287-288
118	H ₂ N-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -O-/Cl	CH ₃	299-300
119	H ₂ N-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -O-	CH ₃	280-281
120	Cl	H ₂ N-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	280-282
121	H ₂ N-CH ₂ -CH ₂ -O-/Cl	CH ₃	285

1 2 2	H ₂ N-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -O-/Cl	CH ₃	2 3 0
1 2 3	HO-CH ₂	CH ₃	2 2 6-2 2 9
1 2 4	HO-CH ₂ -CH ₂ -O-	CH ₃	2 4 3-2 4 4
1 2 5	HO-CH ₂ -CH ₂ -O-/Cl	CH ₃	2 7 7-2 7 9
1 2 6	HO-CH ₂ -CH ₂ -O-	CH ₃	2 6 5-2 6 8
1 2 7	二羧基丙氧基/Cl	CH ₃	2 3 7-2 3 8
1 2 8	羧基丙氧基/Cl	CH ₃	2 1 0-2 1 2
1 2 9	羧基丁氧基/Cl	CH ₃	2 2 0-2 2 2
1 3 0	Cl	HO-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	2 1 3-2 1 5
1 3 1	Cl	HO-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂	2 2 6-2 2 7
1 3 2	HO-CH ₂ -CH ₂ -O-/Cl	CH ₃	2 5 0-2 5 2
1 3 3	H	二羧基丁基	2 1 9-2 2 2
1 3 4	H	HOOC-CH ₂ -CH ₂	2 5 4
1 3 5	HOOC-CH ₂ -O-/Cl	CH ₃	2 8 3-2 8 4
1 3 6	HOOC-CH ₂ -O-	CH ₃	2 6 4
1 3 7	HOOC-CH ₂ -O-	CH ₃	2 9 8
1 3 8	苯基乙基胺基	CH ₃	2 2 0-2 2 3
1 3 9	苯基乙基胺基	CH ₃	2 4 3-2 4 6
1 4 0	CF ₃	H ₂ N-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	2 4 5
1 4 1	CF ₃	二甲基胺基丙基	2 5 2-2 5 5
1 4 2	H	二甲基胺基丙基	2 4 0
1 4 3	Cl	二甲基胺基丙基	2 3 7-2 4 0
1 4 4	H	(N-吡咯烷基)乙基	2 3 6-2 3 9
1 4 5	Cl	(N-吡咯烷基)乙基	2 2 0
1 4 6	CF ₃	二乙基胺基丙基	2 2 2-2 2 5
1 4 7	H	(N-噁唞基)乙基	1 8 0
1 4 8	H ₂ N-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -O-/CF ₃	CH ₃	2 7 2-2 7 4
1 4 9	H ₂ N-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -O-CH ₃	CH ₃	2 6 5-2 6 7
1 5 0	二甲基胺基丙氧基/CF ₃	CH ₃	2 6 4-2 6 5
1 5 1	二甲基胺基丙氧基/CH ₃	CH ₃	2 8 2-2 8 4

四、中文發明摘要 (發明之名稱：

吲哚鹽基胍衍生物)

一種具通式 (1) 之新穎吲哚鹽基胍衍生物，其抑制 Na^+/H^+ 交換活性且可用以治療且預防因 Na^+/H^+ 交換活性增加所致之疾病。

英文發明摘要 (發明之名稱： Indoloylguanidine derivatives)

ABSTRACT OF THE DISCLOSURE

Novel indoloylguanidine derivatives shown by formula (1) which inhibit the Na^+/H^+ exchanger activity and are useful for the treatment and prevention of a disease caused by increased Na^+/H^+ exchanger activity.

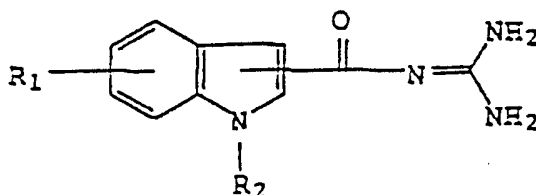
六、申請專利範圍

附件一(A): 第83103505號專利申請案

中文申請專利範圍修正本

民國89年3月修正

1. 一種如下式(1)所示之吡啶鹽基胍衍生物:



(1)

其中:

R_1 係為 1 個至 4 個, 相同或不同之取代基, 其係包含氫原子, 鹵原子, 硝基, CF_3 , 苯基, 羥基, 羧基, C_{1-4} 鹽基, C_{2-4} 烯基, C_{1-4} 烷基磺鹽基, 嗎啉基, 未經取代或經胺基或羥基取代之 C_{1-4} 烷基, 胺基, 單 (C_{1-4} 烷基) 胺基, 二 (C_{1-4} 烷基) 胺基, 苯基 - C_{1-4} 烷基胺基, 胺基 - C_{1-4} 烷基胺基, C_{1-4} 烷基 - $\begin{array}{c} \text{C} \\ \parallel \\ \text{O} \end{array}$ - NH - (該 C_{1-4} 烷基部份可選擇地由苯基加以取代), 苯基 - $\begin{array}{c} \text{C} \\ \parallel \\ \text{O} \end{array}$ - NH - , 及未經取代或經 1 個至 3 個

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

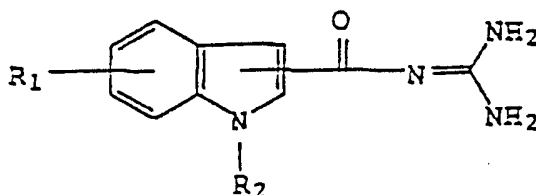
六、申請專利範圍

附件一(A): 第83103505號專利申請案

中文申請專利範圍修正本

民國89年3月修正

1. 一種如下式(1)所示之吡啶鹽基胍衍生物:



(1)

其中:

R_1 係為 1 個至 4 個, 相同或不同之取代基, 其係包含氫原子, 鹵原子, 硝基, CF_3 , 苯基, 羥基, 羧基, C_{1-4} 鹽基, C_{2-4} 烯基, C_{1-4} 烷基磺鹽基, 嗎啉基, 未經取代或經胺基或羥基取代之 C_{1-4} 烷基, 胺基, 單(C_{1-4} 烷基)胺基, 二(C_{1-4} 烷基)胺基, 苯基 - C_{1-4} 烷基胺基, 胺基 - C_{1-4} 烷基胺基, C_{1-4} 烷基 - $\begin{array}{c} \text{C} \\ \parallel \\ \text{O} \end{array}$ - NH - (該 C_{1-4} 烷基部份可選擇地由苯基加以取代), 苯基 - $\begin{array}{c} \text{C} \\ \parallel \\ \text{O} \end{array}$ - NH - , 及未經取代或經 1 個至 3 個

(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

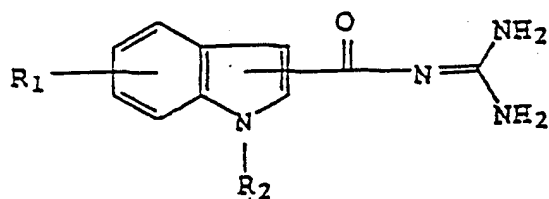
取代基取代之 C_{1-4} 烷氧基，該取代基係選自苯基，胺基，苯基，苄基，單 (C_{1-4} 烷基) 胺基，二 (C_{1-4} 烷基) 胺基，胺基，羧基，氨基甲醯基，羥基， C_{1-4} 烷基，吡啶基，異-吡咯烷基，咪唑基，呋喃基，吡咯基，N-苄基-N- C_{1-4} 烷基胺基，三唑基或四唑基；且

R_2 係為氫原子，羥基， C_{1-4} 烷氧基，或未經取代或可選擇地經 1 個至 3 個取代基取代之 C_{1-4} 烷基，該取代基係選自胺基，羥基，苯基，羧基， C_{1-4} 烷氧基，單 (C_{1-4} 烷基) 胺基，二 (C_{1-4} 烷基) 胺基，氨基甲醯基，1-吡咯烷基，嗎啉基，或未經取代或可選擇地經胺基，鹵素，硝基或 C_{1-4} 烷氧基取代之苯基；

唯其 R_1 和胍基可於吲哚核之任一 5- 和 6- 元環上進行取代；

或其藥學上可接受之酸加成鹽。

2. 一種如下式 (1) 所示之吲哚鹽基胍衍生物：



(1)

其中：

六、申請專利範圍

R_1 係為 1 個至 4 個，相同或不同之取代基，其係包含氫原子，鹵原子， C_{1-4} 烷基， C_{1-4} 烷氧基，硝基， CF_3 ，苯基，苄基，苄氧基，羥基，胺基，羧基， C_{1-4} 烷鹽基， C_{1-4} 烷基磺鹽基，苯氧基， C_{2-4} 烯基， C_{1-4} 烷氧基， C_{1-4} 烷鹽胺基，胺基- C_{1-4} 烷基，胺基- C_{1-4} 烷氧基，羥基- C_{1-4} 烷氧基，羧基- C_{1-4} 烷氧基，氨基甲鹽基甲氧基， C_{1-4} 烷基胺基- C_{1-4} 烷氧基，苯基鹽胺基，苯基丙基鹽胺基，及苯基乙基胺基；且

R_2 係為氫原子， C_{1-4} 烷基，苯基，苄基，苯基甲基，溴苄基，硝基苄基，羥基，胺基苄基，苯基- C_{1-4} 烷基， C_{1-4} 烷氧基，羥基- C_{1-4} 烷基，胺基- C_{1-4} 烷基， C_{1-4} 烷基胺基- C_{1-4} 烷基， C_{1-4} 烷氧基- C_{1-4} 烷基，氨基甲鹽基乙基，N-吡咯烷基乙基，或 N-嗎啉基乙基；

唯其 R_1 和胍羧基可於吡啶核之任一 5 - 和 6 - 元環上進行取代；

或其藥學上可接受之酸加成鹽。

3. 如申請專利範圍第 2 項之吡啶鹽基胍衍生物或其藥學上可接受之酸加成鹽，其中：

R_1 係為氫原子，鹵原子， C_{1-4} 烷基， C_{1-4} 烷氧基， CF_3 ，羥基，羧基，胺基- C_{1-4} 烷氧基，羥基- C_{1-4} 烷氧基，羧基- C_{1-4} 烷氧基，氨基甲鹽基甲氧基，或 C_{1-4} 烷基胺基- C_{1-4} 烷氧基；且

六、申請專利範圍

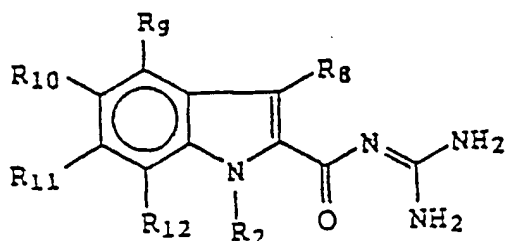
R_2 係為氫原子， C_{1-4} 烷基，苄基，苯基 - C_{1-4} 烷基，羥基 - C_{1-4} 烷基，胺基 - C_{1-4} 烷基， C_{1-4} 烷基胺基 - C_{1-4} 烷基，氨基甲醯基乙基，或 N - 吡咯烷基乙基。

4. 如申請專利範圍第 1 項之吡啶醯基胍衍生物或其藥學上可接受之酸加成鹽，其係為 2 - 吡啶醯基胍化合物。

5. 如申請專利範圍第 2 項之吡啶醯基胍衍生物或其藥學上可接受之酸加成鹽，其係為 2 - 吡啶醯基胍化合物。

6. 如申請專利範圍第 3 項之吡啶醯基胍衍生物或其藥學上可接受之酸加成鹽，其係為 2 - 吡啶醯基胍化合物。

7. 如申請專利範圍第 1 項之吡啶醯基胍衍生物或其藥學上可接受之酸加成鹽，其係如式 (2) 所示：



(2)

其中：

每一個 R_9 ， R_{11} 及 R_{12} 係各別為氫原子，鹵原子， C_{1-4} 烷基， C_{1-4} 烷氧基，硝基， CF_3 ，苯基，苄基，苄氧基，羥基，胺基，羧基， C_{1-4} 烷醯基， C_{1-4}

402600

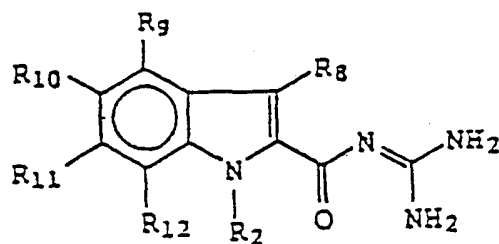
六、申請專利範圍

烷基磺醯基，苯氧基， C_{2-4} 烯基， C_{1-4} 烷氧基， C_{1-4} 烷醯胺基，胺基- C_{1-4} 烷基，胺基- C_{1-4} 烷氧基，羥基- C_{1-4} 烷氧基，羧基- C_{1-4} 烷氧基，氨基甲醯基甲氧基， C_{1-4} 烷基胺基- C_{1-4} 烷氧基，苯基醯胺基，苯基丙基醯胺基，或苯基乙基胺基；

R_2 係為氫原子， C_{1-4} 烷基，苯基，苄基，苊基甲基，溴苊基，硝基苊基，氧苊基，羥基，胺基苊基，苯基- C_{1-4} 烷基， C_{1-4} 烷氧基，羥基- C_{1-4} 烷基，胺基- C_{1-4} 烷基， C_{1-4} 烷基胺基- C_{1-4} 烷氧基， C_{1-4} 烷基胺基- C_{1-4} 烷基， C_{1-4} 烷氧基- C_{1-4} 烷基，氨基甲醯基乙基，N-吡咯烷基乙基，或N-嗎啉基乙基；且

R_8 和 R_{10} 係為氫。

8. 如申請專利範圍第1項之吡啶醯基胍衍生物或其藥學上可接受之酸加成鹽，其係如式(2)所示：



(2)

其中：

R_9 係為氫原子，鹵原子， C_{1-4} 烷基， C_{1-4} 烷氧基或 CF_3 ；

R_8 和 R_{10} 係為氫；

(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

R_{11} 係為氫， $R_b R_a N (CH_2)_n O -$ (其中 n 為 2 或 3， R_a 和 R_b 係各別為氫或 C_{1-4} 烷基，或一起形成吡咯烷基)，或苯基- CH_2O- (其中該苯基係未經取代或經 NH_2 加以取代)；

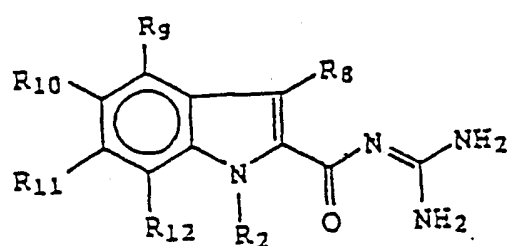
R_{12} 係為氫， C_{1-4} 烷氧基，苯基- CH_2O- (其中該苯基係未經取代或經 NH_2 加以取代)，

$H_2N (CH_2)_3 NH -$ ，(甲基) $_2N -$ ，或

$R (CH_3)_m O -$ (其中 m 為 2 或 3，且 R 係三唑基，吡咯基，嗎啉基，二- C_{1-4} 烷基胺基，吡咯烷基，氫，呋喃基，或吡啶基)；且

R_2 係為氫， C_{1-4} 烷基或 $R_d R_c N (CH_2)_p -$ (其中 p 為 2 或 3，且 R_c 和 R_d 係各別為氫或 C_{1-4} 烷基，或一起形成吡咯烷基)。

9. 如申請專利範圍第 1 項之吡啶醯基胍衍生物或其藥學上可接受之酸加成鹽，其係如式 (2) 所示：



(2)

其中：

R_9 係為氫原子，鹵原子， C_{1-4} 烷基， C_{1-4} 烷氧基或 CF_3 ；

R_8 和 R_{10} 係為氫；

(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

R_{11} 係為氫， $RbRaN(CH_2)_nO-$ （其中 n 為 2 或 3， Ra 和 Rb 係各別為氫或 C_{1-4} 烷基，或一起形成吡咯烷基），或苯基- CH_2O- （其中該苯基係未經取代或經 NH_2 加以取代）；

R_{12} 係為氫， C_{1-4} 烷氧基，苯基- CH_2O- （其中該苯基係未經取代或經 NH_2 加以取代），或 $R(CH_2)_mO-$ （其中 m 為 2 或 3，且 R 係三唑基，吡咯基，嗎啉基，二- C_{1-4} 烷基胺基，吡咯烷基，氫，呋喃基，或吡啶基）；且

R_2 係為氫， C_{1-4} 烷基或 $RdRcN(CH_2)_p-$ （其中 p 為 2 或 3，且 Rc 和 Rd 係各別為氫或 C_{1-4} 烷基，或一起形成吡咯烷基）。

10. 如申請專利範圍第 1 項之吲哚醯基胍衍生物或其藥學上可接受之酸加成鹽，其中該吲哚醯基胍衍生物係為 1-甲基-2-吲哚醯基胍或 1,4-二甲基-2-吲哚醯基胍。

11. 一種充作治療劑以治療因 Na^+/H^+ 交換活性增高所導致之疾病的藥學組成物，其係包含有效含量充作活性成份之申請專利範圍第 1 至 10 項中任一項之化合物以及藥學上可接受之載體或稀釋劑。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

訂

線