

公告本

310325

31032

申請日期	83. 08. 17
案 號	83107556
類 別	C07D 24/04, A61K 31/495

A4
C4

Int.-Cl⁶

310325

(以上各欄由本局填註)

發明 新 型 專 利 說 明 書

一、發明 新 型 名 稱	中 文	吲哚烷基-吡啶基及嘧啶基六氫吡啶之抗偏頭痛環丁烯二酮衍生物
	英 文	"ANTIMIGRAINE CYCLOBUTENEDIONE DERIVATIVES OF INDOLYLALKYL-PYRIDINYL AND PYRIMIDINYLPIPERAZINES"
二、發明 創 作 人	姓 名	1. 喬納斯·A·吉里斯 2. 愛德華·H·瑞迪傑 3. 大衛·W·史密斯 4. 卡羅拉·索羅門 5. 喬瑟夫·P·伊維奇
	國 籍	1.3.5.均美國 2.4.均加拿大
	住、居所	1. 美國康乃狄克州瑟辛頓市西西歌路153號 2. 加拿大魁北克省綠地公園聖查理斯路133號 3. 美國康乃狄克州麥迪遜市畢克門廣場29號 4. 加拿大魁北克省寇特聖路克市沙實大道5630號 5. 美國康乃狄克州瑟辛頓市克雷斯特路115號
三、申請人	姓 名 (名稱)	美商必治妥美雅史谷比公司
	國 籍	美國
	住、居所 (事務所)	美國紐澤西州普林斯頓市勞思斯維里-普林斯頓路
	代 表 人 姓 名	多明尼克·姆·梅薩培里

裝

訂

線

310325

(由本局填寫)

承辦人代碼：
大類：
IPC分類：

A6
B6

本案已向：

美 國(地區) 申請專利，申請日期：1993.9.16 案號：08/122,266 有 無主張優先權

有關微生物已寄存於： ，寄存日期： ，寄存號碼：

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

裝

訂

線

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

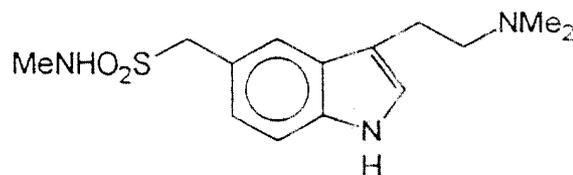
五、發明說明()

發明背景

本發明通常關於具藥及生物影響特性之雜環碳化合物及關於其製備和用途。特別地，本發明係關於1,4-二取代之六氫吡啶衍生物，其中一個取代基部分係環丁烯二酮取代之吡啶-3-基烷基及另一個部分係吡啶基或噻啶基環。此些化合物擁有獨特之血壓性縱切圖，使其有用於治療血管性頭痛如偏頭痛或團簇狀。

Archer在美國專利第3,188,313號中揭示一大系列之CNS-抑制劑吡啶烷基六氫吡啶。在大數目在六氫吡啶環之4-氮原子之可能取代者係噻啶。在美國專利第3,562,278號中，Archer揭示及申請一系列之1-吡啶乙基-4-取代之六氫吡啶。在所列之可能4-取代基中係2-噻啶基。為此些技藝化合物揭示之藥理作用係一般CNS及精神運動性抑鬱，其與抗偏頭痛治療劑無相關性。

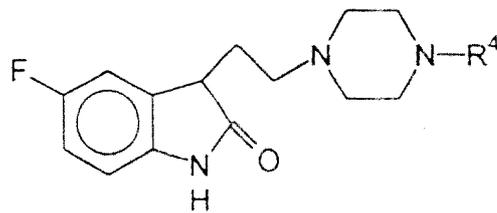
Dowie等人在發佈之專利申請案第GB2,124,210號中揭示一系列之3-烷基胺基吡啶衍生物，如可能地用於治療偏頭痛。此系列之一員化合物在其後於1986年2月5日發佈之牛津之專利申請案第GB2,162,522號中特定地申請其專利範圍。此特別之化合物在文獻中稱為蘇門三談(Sumatriptan(i))。



(i) 蘇門三談

五、發明說明 (2)

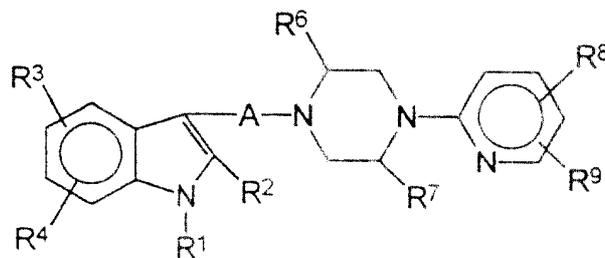
一系列之新穎二氫吲哚衍生物則由 Manoury 等人在歐洲專利申請案第 EPA 354,094 號中於 1990 年 2 月 7 日揭示。此些化合物經描述有用於治療不同 CNS 障礙，包括抑鬱、焦慮及偏頭痛。在此些技藝化合物中包括者係該等式 (ii)



(ii)

其中 R4 係芳基、吡啶或噻啉部分。

史密斯等人在美國專利第 4,954,562 號中揭示一系列式 (iii) 之 1,4-二取代之六氫吡啶衍生物，其係可作為抗抑鬱劑。



(iii)

吲哚基取代基 R3 和 R4 係氫、烷基、烷氧基、烷硫基、鹵素、羧基及三氟甲基。

另一系列之抗抑鬱劑 1,4-二取代之六氫吡啶，其中使用噻啉部分以替代吡啶，係由史密斯等於美國專利第 5,077,293 號中說明。

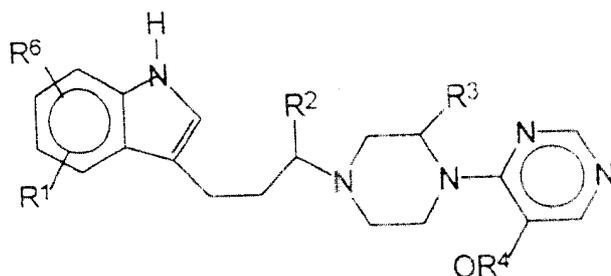
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明(3)

最相關之背景係吾等早期之研究，其揭示式(iv)之抗偏頭痛烷氧基嘧啶衍生物



(iv)

其中吡啶取代基 (R^1 和 R^6) 係鹵素、羥基、烷氧基及磺醯胺基。

此些技藝之化合物中並無建議吡啶基或嘧啶基六氫吡啶之新穎 5-環丁烯二酮取代之吡啶-3-基烷基衍生物治療偏頭痛及團簇狀頭痛。

偏頭痛係較廣頭痛類之一員，其亦包括團簇頭痛及其他相信在其病原學上具血管之牽連之頭痛。此些頭痛通常歸類於血管性頭痛。以目前頭痛之摘要及其治療而而，見：第13章“用以治療偏頭痛及其他頭痛之藥物”於藥物評估，第6版，1986，239-253頁，美國醫學會，W.B. Saunders公司，費城，賓州。

經常且不尋常發生之頭痛插曲困擾著許多人，但經常基本上劇烈且短暫。此類頭痛之舒解典型地由溫和之止痛藥如阿斯匹靈或乙醯胺苯。如此之頭痛相當地平常及當疼痛及或許可厭時並不喪失能力及衰弱。慢性再發之血管類之

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明(4)

頭痛，然而，經常導致病人受醫生之診斷，因為嚴重疼痛通常使其喪失能力。

雖然對頭痛、血管性頭痛並無一般接受之分類系統，為了本發明之目的，主要稱為偏頭痛及團簇頭痛，偏頭痛包括普遍或古典型態及偏頭痛變型，其應為熟諳此技藝者所熟悉。其他副型者如毒性血管或高血壓頭痛、慢性陣發偏頭痛以及一些肌肉收縮及組合或複合之血管-肌肉頭痛亦可列入血管有關之頭痛類別及可由本發明治療。熟諳此技藝者應認知地，並無單一治療對診斷出具相同副型頭痛之所有病人有效，因而對頭痛分類產生進一步之不確定性。

最常用於治療頭痛之藥物列入以下之群：

麥角生物鹼類，

β -阻礙劑，

鈣道阻礙劑，

抗抑鬱劑及

其混合物。

再發血管性頭痛之處理因缺乏單一治療，其有效於所有具相同頭痛型之病人，及由需要選擇對這些頭痛之中止或預防治療之方法而複雜化。進一步之複雜涉及目前使用之藥物，其在廣泛使用下造成依賴性，如麥角胺。對本發明之另一個重要之考量係目前使用之更有效抗偏頭痛劑，例如麥角類及甲絲蓋德(methysergide)在長期使用下產生嚴重之用途限制之副作用。

因此，對偏頭痛及有關障礙治療之安全及有效藥物係需

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

水

五、發明說明(5)

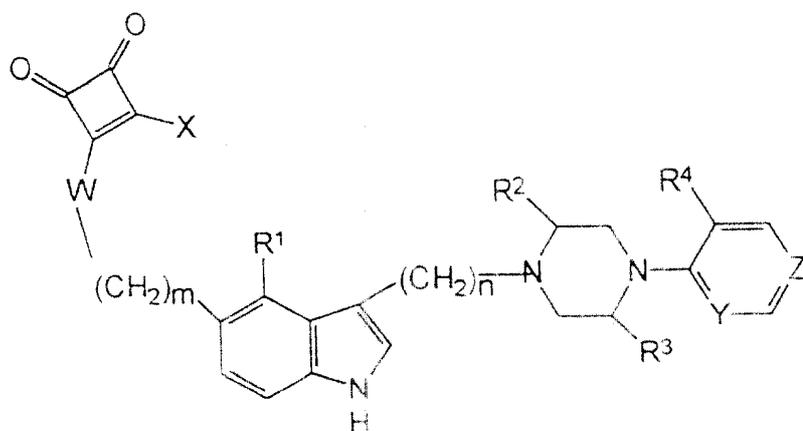
要的，其可預防地使用或用以減輕已產生之頭痛。

本發明之目的係有關吡啶基及嘧啶基六氫吡咩之新穎環丁烯二酮取代之吲哚-3-基烷基衍生物之用途，以提供血管性頭痛，特別地偏頭痛及團簇狀之治療；有關其製備之方法；及有關其醫藥組合物和醫學處理。

發明簡要及詳細說明

本發明方法係意圖減輕血管或血管有關之頭痛，其中偏頭痛及團簇係最佳之已知特定之實例。本方法基本上涉及將吡啶基或嘧啶基六氫吡咩之環丁烯二酮取代之吲哚-3-基烷基衍生物或其藥用鹽和/或其溶合物施藥至需要如此治療之人。為在本方法中使用，含主題抗偏頭痛劑之醫藥組合物之口服及經鼻施藥係較佳的。

在廣泛之要素下，本發明係有關吡啶基或嘧啶基六氫吡咩之吲哚-3-基烷基衍生物，其具有用之抗偏頭痛血壓特性及特徵如式 I



五、發明說明 (6)

在式 I 中， R^1 係選自氫、鹵素、低碳烷基、低碳烷氧基及低碳烷硫基之取代基。

R^2 和 R^3 分別為選自氫及低碳烷基。在較佳之化合物中， R^2 和 R^3 通常不在同時為低碳烷基。

R^4 可為氫或低碳烷氧基。

整數 1 至 3 或 0 可為 m 選擇，而 n 可為整數 1 至 5。在較佳之化合物中， m 係 0 及 n 係 3。

W 可為單價碳-碳鍵或 $-NR^5-$ ，其中 R^5 係選自氫、低碳烷基、低碳鹼基及低碳烷基鹼基。

X 係選自 $-NR^2R^3$ ； $-OR^2$ ；及 R^6 ，且 R^6 係氫、低碳烷基、環烷基、芳基或芳基低碳烷基。

Y 及 Z 分別為選自 N 及 CH ，其限制條件係 Y 和 Z 兩者不可同時為 CH 。

附加地，式 I 之化合物亦包含其所有藥用酸加成鹽和 / 或其溶合物。本發明亦經考慮以包括立體異構物以及光學異構物，例如對映體以及個別對映體及非對映體之混合物，其起自本系列之某些化合物中結構不對稱性之結果。個別異構物之分開係由應用對熟諳此技藝者熟知之不同方法達成。

“低碳烷基”一詞係指含自 1 至 4 個碳原子之直鏈及支鏈碳基團。該等基團之說明可為甲基、乙基、丙基、異丙基、1-丁基、1-甲基丙基、2-甲基丙基之碳鏈。“低碳鹼基”一詞表示含自 1 至 4 個碳之鹼基，例如甲鹼基、丁鹼基等。

五、發明說明()

低碳烷氧基及低碳烷硫基係指分別與氧或硫原子連結之 C_{1-4} 烷基。低碳烷基磺離基係指與“-SO₂-”部分連結之 C_{1-4} 烷基。

“環烷基”在此例中係指 C_{5-7} 環碳環，如環戊基、環己基或環庚基。“芳基低碳烷基”一詞係指具有自1至4個碳之烷基鏈連之苯烷基。藉Y及Z之適當選定，可指定吡啶或噻啉環。

本發明之藥用酸加成鹽係該等，其中該相對離子並不顯著地貢獻鹽之毒性或藥理活性，及正因為如此，其係式I之鹽之藥理當量。其通常較佳用以醫學處理。在一些例子中，其具使其更為醫藥調配物所需之物理特性，如溶解度、缺乏吸濕性、與錠形成有關之壓縮性及其他可用為醫藥目的之組分之相容性。該等鹽類係例行地由將式I鹼與選定之酸混合製成，較佳地於溶液中接觸，採用過量之常用惰性溶劑如水、乙醚、苯、甲醇、乙醇、乙酸乙酯及乙腈。其亦可由置換或與離子交換樹脂之處理，在其中式I物質之鹽之陰離子係其另一個陰離子置換之條件下製成，其置換在允許所要種類之分離之條件下進行，如由自溶液之沈澱或萃取至溶劑或自離子交換樹脂溶析或在其上滯留。為式I物質之鹽形成目的之藥用酸包括硫酸、磷酸、鹽酸、氫溴酸、氫碘酸、檸檬酸、醋酸、苯甲酸、肉桂酸、延胡索酸、杏仁酸、磷酸、硝酸、粘酸、2-羥乙磺酸、棕櫚酸、庚酸及其他酸。

式I之化合物可由改編在圖式A及B中所示之合成過程製

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

詠

五、發明說明(8)

備。一些中間化合物之合成之過程係簡要於圖式C。此外，某些化合物及其合成將在特定具體實施例一節中更詳述如下。

在合成之圖式中， R^1 至 R^6 、W、X、Y、Z、m及n係如前所界定。符號Q代表合成有機脫離基部分如甲苯磺醯基、甲磺醯基、鹵化物、硫酸根、磷酸根等。甲苯磺醯根當其係特定之部分時表示Ts。符合i-Pr表異丙基及TIPS係指三異丙基矽烷基(-Si(i-Pr)₃)。

圖式A表示對式I化合物合成之方法，其中W係-NR_n。該等方法或經由式(6)之5-胺基取代之中間物，其中雜環取代之六氫吡啶部分係已併入至分子結構，或經由中間物(20)進行，其中吡啶基胺基方基部分係首先完成。合成路徑之選定係依在方基部分上所要X-取代基以及所要之R⁶取代基之本質而定。

圖式B處理對式I之化合物之合成路徑，其中W係共價化學鍵。合成路徑自中間物(11)進行之選擇係依所要取代基X之選定。圖式B方法在將吡啶烷基部分與雜環取代之六氫吡啶偶合前完成方基次結構。

圖式C藉實施例之方式說明兩種典型之合成，其對圖式A及B提供一些起始之中間物。

在圖式A-C中所用之反應及其應用係為熟諳有機化學者所熟知及條件和藥劑之修飾應可容易瞭解。熟練之合成化學家應知道如何去改編製備特定式I之化合物之方法，包括由本發明所包含但並不特定地揭示之其他化合物。該等

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明()

修正
本 年 月 日
補充 84.1.10

以不同方式產生相同化合物之變異方法亦對熟諳此技藝者係清楚的。為提供更詳細之說明，代表性合成之實例係提供在以下之“特定之具體實施例”一節中。

5-羥色胺已由累積之事件與偏頭痛之病理學相聯結，包括5-羥色胺代謝代之增加分泌，接著偏頭痛攻擊及在偏頭痛期間在血小板中5-羥色胺含量之降低。後者之作用似乎係偏頭痛所持有及並不為疼痛或壓力之結果（安東尼等人，“在偏頭痛及壓力下之血漿5-羥色胺”，Arch. Neurol. 1967, 16:544-552）。更重要地，利血平之肌肉內注射降低血漿5-羥色胺及誘導在偏頭痛患者中之典型偏頭痛型頭痛。此誘導之頭痛可由5-羥色胺肌酸酐硫酸鹽之緩慢I.V.注射減輕（Kimball等人，“5-羥色胺在偏頭痛病人之作用”，Neurology N.Y., 1960, 10:107-111）。

雖然5-羥色胺已顯示有效地治療偏頭痛攻擊，但其在偏頭痛之用途為其副作用所排除，如睡不著、反胃、昏暈、喘息性呼吸、面紅及異常麻醉。（藍斯等人，“顫動脈由激素機構之控制及其與偏頭痛症候群之關連”，Headache, 1967, 7:93-102）。為此理由，更特定之5-羥色胺劑，其可治療偏頭痛且無任一其他作用，係潛在地有用之抗偏頭痛藥劑，累積之發現已導致之知覺係對5-HT_{1B}副型5-羥色胺受體具選擇性之化合物應在偏頭痛之治療上臨床地有效。在此前提下，本發明之化合物展現在5-HT_{1B}部位上有力親和力及共效劑活性。重要之式I化合物具有效性，其中該等化合物之IC₅₀值少於100毫微莫耳。

(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)

濃度。較佳之化合物具低於10毫微莫耳濃度之 IC_{50} 。

5-HT_{1D}結合特性之測定係應用由Heuring和Peroutka, J. Neurosci., 7(3), 1987, 894-903所述之方法且略微修飾以達成。試管內 IC_{50} (毫莫耳濃度) 測試值係對本發明之化合物採用氫化5-羥色胺測定。

除5-HT_{1D}結合測試數據外，本發明化合物在犬隱靜脈模式中引起收縮之能力進一步指出其在治療血管性頭痛之有用性。較佳之化合物展現等於或超過5-羥色胺本身之有效性。本系列之選定化合物在體內模式中測試，其中其展現於麻醉狗中頸動脈血流之有效降低。所有此些先前之藥理試驗指出對本發明之化合物之有用抗偏頭痛作用。

本發明之另一個要素然後提供一種治療偏頭痛患者之方法，其包括將治療有效量之式I之化合物或其藥用鹽系統施用至患者。

式I之化合物之施藥及施用劑量以為參考化合物蘇門三談之相同方式進行，參閱牛津，GB2,162,522A。雖然施用劑量及劑量療法必須在各例中仔細調適、運用合理之職業判斷及考量受者之年齡、體重及狀態、施藥途徑及病症之本質和強度，但是通常每日劑量當腸以及施藥時，將自約0.05至約10毫克/公斤，較佳地0.1至2毫克/公斤及當口服施藥時，自約1至約50毫克/公斤，較佳地約5至20毫克/公斤。在一些例子中，足夠治療效果可在較低之劑量達成，但在其他者，則需更大之劑量。系統施藥係指口服、鼻內、直腸及腸以外（即肌肉、靜脈及皮下）。一般而

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (II)

言，將發現地，當本發明之化合物經口服施藥時，需要大量之活性劑以達到少量鼻內或腸以外給定所產生之相同效果。與良好臨床實施一致地，其較佳地在產生有效抗偏頭痛作用，而不導致任何有害或歧出副作用之濃度下施用本化合物。

本發明之化合物可為抗偏頭痛目的以個別治療劑或與其他治療劑之混合物施藥。治療地，其通常如醫藥組合物地給定，其包括抗偏頭痛量之式 I 化合物或其藥用鹽及藥用載體。提供每單位劑量自約 1 至 500 毫克活性組分之醫藥組合物係較佳的及一般製備成錠、錠劑、膠囊、粉末、水性或油性懸浮液、糖漿、特效藥及水溶液。

所採用醫藥組合物之本質當然將依所要之施藥途徑而定。例如，口服組合物可為錠或膠囊之形式及可含一般賦形劑如結合劑（例如澱粉）及潤濕劑（例如月桂基硫酸鈉）。式 I 化合物與一般醫藥載體之溶液或懸浮液係對鼻內及腸以外組合物所採用，如靜脈注射之水溶液或肌肉注射之油性懸浮液。

特定具體實施例之描述

構成本發明之化合物、其製備之方法及其生物作用將自以下實施例之考量更全然地顯現，其僅為說明之目的而給定，但不用以限制本發明範圍。在以下之實施例中，用以說明前面之合成方法，溫度以攝氏度數表示及熔點未經修正。核磁共振 (NMR) 圖譜特徵係指以相對於參考標準四甲

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

錄

五、發明說明 (12)

基矽烷 (TMS) 百萬分之一 (ppm) 表示之化學位移 (δ)。在 ^1H NMR 圖譜數據中不同位移所得之相對面積與在分子中特殊官能型態之氫原子數相對應。位移之多重性本質係以廣單線 (bs)、單線 (s)、多重線 (m)、七重線 (hept)、四重線 (q)、三重線 (t) 或二重線 (d) 表示。所使用之簡稱係 DMSO-d₆ (氘化二甲基亞磺)、CDCl₃ (氘化氯化) 及其他一般常用者。紅外線 (IR) 光譜描述僅包括具官能基鑑定值之吸光波數 (cm^{-1})。IR 測定採用純物質或使用溴化鉀 (KBr) 作為稀釋劑。元素分析以重量百分表示。

以下之實施例詳細地描述式 I 化合物之製備以及在各方法中合成中間物。將對熟諳此技藝者明顯地，物質和方法兩者之修飾將允許在此描述之其他化合物之製備。自先前之描述及以下之實施例，可相信地，熟諳此技藝者能最完全地使用本發明。

A. 中間化合物之製備

一些製備內含於圖式方法中之合成中間化合物之代表性程序係給定於下。最起始之物質及某些中間物 (例如式 1-3 及 8 化合物) 或可商業獲得或其合成之程序可在化學文獻中輕易獲得，其允許由熟諳有機合成化學者全然地利用。

實施例 1

5-[(5-硝基-1H-吡噪-3-基)甲基]-2,2-二甲基-1,3-二氧

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (13)

六圖 -4,6-二酮 (17)

使用改編之 Flaugh 程序。(D.S. Farlow, M.E. Flaugh, S.D. Horvath, E.R. Lavignino, P. Pranc. *Org. Prep. Proc. Int.* 1981, 13, 39。於是，5-硝基吡啶 (50.0克，0.32莫耳)、 Meldrum's 酸 (46.0克，0.32莫耳) 及 脯胺酸 (1.8克，0.016莫耳) 於 200 毫升乙腈之溶液在室溫下攪拌 18 小時。生成之黃粘漿經過濾及濾餅以乙腈、然後丙酮及最後以乙酮清洗。此物質在真空下乾燥生成標題化合物 (80.0克，81%)，其係亮黃固體，mp 182°C (分解)。母液經濃縮及然後以 H₂O 稀釋，和生成固體經收集、如前地清洗和乾燥生成第二次收穫之產物 (7.0克)，其係更黃之固體。總產量 = 87.0克 (89%)；IR (KBr) 3330、1767、1732 cm⁻¹；¹H NMR (DMSO-d₆, 200 MHz) δ 11.64 (s, 1H)、8.63 (d, J=2.2 Hz, 1H)、7.96 (dd, J=9.0, 2.2 Hz, 1H)、7.49 (d, J=9.0 Hz, 1H)、7.33 (d, J=2.2 Hz, 1H)、4.84 (t, J=4.6 Hz, 1H)、3.45 (d, J=4.5 Hz, 2H)、1.78 (s, 3H)、1.55 (s, 3H)。分析 C₁₅H₁₄N₂O 之理論值：C, 56.60；H, 4.43；N, 8.80。實驗值：C, 56.62；H, 4.41；N, 8.91。

實施例 2

5-硝基-3-(1H-吡啶)丙酸乙酯

於 [5-(5-硝基吡啶-3-基)甲基]-2,2-二甲基-1,3-二氧六圖 -4,6-二酮 (10.0克，0.031莫耳) 於吡啶 (80 毫升) 及

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

錄

五、發明說明 (14)

絕對乙醇 (20毫升) 之混合溶液中，加入 0.1 克銅粉及混合液在 Ar 氣壓下加熱至迴流 2 小時。冷卻之混合液經過濾及濾液經蒸發。生成之殘渣以乙醚 - 二氯甲烷粉碎化生成標題化合物 (7.3 克，89%)，其係固體，mp 118-121°C；
IR (KBr) 3330、1730 cm^{-1} ； ^1H NMR (DMSO- d_6 , 200 MHz) δ 11.59 (br s, 1H)、8.53 (d, J=2.2 Hz, 1H)、7.97 (dd, J=9.0, 2.3 Hz, 1H)、7.49 (d, J=9.0 Hz, 1H)、7.40 (d, J=2.1 Hz, 1H)、4.03 (q, J=7.1 Hz, 2H)、3.02 (t, J=7.4 Hz, 2H)、2.67 (t, J=7.4 Hz, 2H)、1.13 (t, J=7.1 Hz, 3H)。

實施例 3

5-硝基-3-(3-羥基丙基)-1H-咪噪 (18)

於 95% LiAlH_4 (2.20 克，0.058 莫耳) 於 60 毫升無水 THF 之懸浮液中，在 Ar 氣壓及 0°C 下加入 5-硝基-3-咪噪丙酸乙酯 (7.30 克，0.028 莫耳) 於無水 THF 之溶液。在攪拌 20 分後，混合液由小心加入 3 毫升 H_2O 中止。生成之懸浮液攪拌 10 分及然後經過濾和濾餅以附加之 THF 清洗。濾液經蒸發及殘渣於乙醚中溶取、脫水 (Na_2SO_4) 及蒸發，和生成之固體以己烷粉碎化生成標題化合物 (4.30 克，70%)，其係黃色固體，mp 107-110°C；IR (KBr) 3480、3180、1625 cm^{-1} ； ^1H NMR (CDCl_3 , 200 MHz) δ 8.60 (d, J=2.1 Hz, 1H)、8.35 (br s, 1H)、8.11 (dd, J=9.0, 2.2 Hz, 1H)、7.38 (d, J=8.9 Hz, 1H)、

五、發明說明 (15)

7.16 (m, 1H)、3.75 (t, J=6.2 Hz, 2H)、2.91 (t, J=7.2 Hz, 2H)、2.07-1.93 (m, 2H)、1.37 (br s, 1H)。

實施例 4a

3-(3-溴丙基)-5-硝基-1H-吡啶 (4)

於三苯基膦 (6.70克, 0.025莫耳) 於 80 毫升乙腈之溶液中, 在 Ar 氣壓及 0°C 下加入 5-硝基-3-(3-羥基丙基)吡啶 (18) (4.30克, 0.020莫耳) 於 75 毫升乙腈之溶液, 接著 CBr₄ (9.00克, 0.027莫耳) 於 25 毫升乙腈之溶液。混合液在室溫下攪拌 3 小時及然後經蒸發和殘渣經層析 (SiO₂ / 乙酸乙酯-己烷, 1:9 然後 1:4) 生成標題化合物 (4.60克, 84%), 其係固體, mp 92-95°C; IR (純) 3420、1330 cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃, 200 MHz) δ 8.59 (d, J=2.1 Hz, 1H)、8.40 (br s, 1H)、8.13 (dd, J=9.0, 2.2 Hz, 1H)、7.40 (d, J=9.1 Hz, 1H)、7.21 (d, J=2.2 Hz, 1H)、3.45 (t, J=6.4 Hz, 2H)、2.99 (t, J=7.2 Hz, 1H)、2.26 (m, 2H)。

實施例 4b

3-[3-碘丙基]-5-硝基-1H-吡啶 (4)

3-[3-羥基丙基]-5-硝基-1H-吡啶 (18) (1.13克, 5.06 毫莫耳) 於 20 毫升乙腈之溶液冷卻至 0°C 及連續以三乙胺 (1.05 毫升, 7.59 毫莫耳) 及甲磺醯氯 (0.43 毫升, 5.6

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

錄

五、發明說明 (116)

毫莫耳) 處理和混合液經攪拌 30 分。反應液以 30 毫升水中止及有機物質萃取至乙酸乙酯。有機萃取液經脫水 ($MgSO_4$) 及在真空下濃縮。粗殘渣溶於 20 毫升含 KI (1.7 克, 10.1 毫莫耳) 之乙腈及加熱至迴流 3 小時。反應液經冷卻及溶劑在真空下除去。殘渣溶於 100 毫升乙酸乙酯及以水清洗。乙酸乙酯層經脫水 ($MgSO_4$) 及濃縮和殘渣由閃蒸管柱層析法 (20% 乙酸乙酯於己烷) 純化生成標題化合物 (1.37 克, 4.20 毫莫耳, 83%)。其餘黃色固體, mp 95-98°C; 1H NMR ($DMSO-d_6$, 300 MHz) δ 8.53 (d, $J=2.3$ Hz, 1H)、7.97 (dd, $J=2.3, 9.0$ Hz, 1H)、7.51 (d, $J=9.0$ Hz, 1H)、7.43 (s, 1H)、3.30 (t, $J=6.7$ Hz, 2H)、2.84 (t, $J=7.7$ Hz, 2H)、2.11 (m, 2H); IR (KBr) 1330、1510、810 cm^{-1} ; MS (m/e) 330 (M^+)。分析 $C_{11}H_{11}IN_2O_2$ 之理論值: C, 40.02; H, 3.36; N, 8.48。實驗值: C, 40.26; H, 3.27; N, 8.51。

實施例 5a

3-[3-[4-(5-甲氧基-4-噁啶)-1-六氫吡啶基]丙基]-5-硝基-1H-吡啶 (5)

5-硝基-3-(3-溴丙基)吡啶 (4) (0.57 克, 2.0 毫莫耳)、1-(5-甲氧基-4-噁啶基)六氫吡啶 (1) (0.47 克, 2.4 毫莫耳)、KI (0.40 克, 2.4 毫莫耳) 及二異丙基乙基胺 (1.75 毫升, 10.0 毫莫耳) 於 20 毫升乙腈之混合液在 Ar 氣壓下加熱至

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

錄

五、發明說明 (17)

迴流 6 小時。冷卻之反應液以乙酸乙酯稀釋及清洗 (H₂O、鹽水)。水層以二氯甲烷回萃取及有機層經清洗 (H₂O、鹽水)、脫水 (Na₂SO₄) 及蒸發。生成之殘渣經層析 (SiO₂/CH₂Cl₂-MeOH, 95:5) 生成固體，其以二氯甲烷-己烷粉碎化生成標題化合物 (0.55 克, 70%)，其係黃色固體，mp 163-166°C；IR (KBr) 3440、3175、1578、1320 cm⁻¹；¹H NMR (CDCl₃, 200 MHz) δ 8.60 (d J=2.1 Hz, 1H)、8.47 (br s, 1H)、8.33 (s, 1H)、8.11 (dd, J=9.0, 2.2 Hz, 1H)、7.89 (s, 1H)、7.38 (d, J=9.0 Hz, 1H)、7.18 (d, J=2.0 Hz, 1H)、3.86 (s, 3H)、3.8-3.9 (m, 4H)、2.86 (t, J=7.4 Hz, 2H)、2.59 (t, J=4.9 Hz, 4H)、2.50 (t, J=7.5 Hz, 2H)、2.05-1.90 (m, 2H)。分析 C₂₀H₂₄N₆O₃·H₂O·0.1CH₂Cl₂ 之理論值：C, 57.08；H, 6.24；N, 19.87。實驗值：C, 57.37；H, 5.85；N, 19.53。

實施例 5b

3-[3-[4-(3-甲氧基-4-吡啶基)-1-六氫吡啶基]丙基]-5-硝基-1H-吡啶 (5)

3-(3-碘丙基)-5-硝基-1H-吡啶 (4) (1.4 克, 4.2 毫莫耳)、1-(3-甲氧基-4-吡啶基)-1-六氫吡啶 (1) (0.98 克, 5.09 毫莫耳) 及 K₂CO₃ (1.4 克, 10.2 毫莫耳) 於 30 毫升乙腈之混合液加熱至迴流 4 小時。溶劑經除去及殘渣溶於乙酸乙酯和水。水層經分離及以乙酸乙酯萃取。有機萃取液經

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

錄

五、發明說明 (18)

脫水 (MgSO₄) 及濃縮，和膠狀殘渣由閃蒸矽膠層析法 (5% 甲醇於二氯甲烷作為溶析液) 純化生成 3-[3-[4-(3-甲氧基-4-吡啶基)-1-六氫吡啶基]丙基]-5-硝基-1H-吡啶 (0.6 克, 36%)，其係黃色固體：¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 8.52 (d J=2.2 Hz, 1H)、8.10 (s, 1H)、8.26 (d, J=5.3 Hz, 1H)、7.96 (dd, J=2.3, 9.0 Hz, 1H)、7.48 (d, J=9.0 Hz, 1H)、7.42 (s, 1H)、6.81 (d, J=5.4 Hz, 1H)、3.84 (s, 3H)、3.21 (br s, 4H)、3.07 (dd, J=6.4, 14.7 Hz, 2H)、2.79 (t, J=14.7 Hz, 2H)、2.66 (br s, 4H)、1.97 (m, 2H)；IR (KBr) 3600、2400、1600、1520、1330、1250、815 cm⁻¹；MS (m/e) 395 (M⁺)。

實施例 5c

3-[3-[4-(2-吡啶基)-1-六氫吡啶基]丙基]-5-硝基-1H-吡啶 (5)

3-[3-溴丙基]-5-硝基-1H-吡啶 (4) (1.4 克, 4.2 毫莫耳)、1-(2-吡啶基)六氫吡啶 (1) (0.98 克, 5.09 毫莫耳) 及 K₂CO₃ (1.4 克, 10.2 毫莫耳) 於 30 毫升乙腈之混合液加熱至迴流 4 小時。反應液經冷卻、溶劑除去及殘渣溶於乙酸乙酯和水。水層經分離及以乙酸乙酯萃取。有機萃取液經脫水 (MgSO₄) 及濃縮，和膠狀殘渣由閃蒸管柱層析法 (5% 甲醇於二氯甲烷) 純化生成 3-[3-[4-(2-吡啶基)-1-六氫吡啶基]丙基]-5-硝基-1H-吡啶 (0.6 克, 36%)，其係黃色固體

五、發明說明 (19)

: ^1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 8.52 (d, $J=2.24$ Hz, 1H)、8.80 (dd, $J=1.8, 4.8$ Hz, 1H)、7.95 (dd, $J=2.25, 9.0$ Hz, 1H)、7.52-7.49 (m, 2H)、7.41 (s, 1H)、6.79 (d, $J=8.6$ Hz, 1H)、6.60 (t, $J=6.6$ Hz, 1H)、3.46 (t, $J=4.7$ Hz, 4H)、2.78 (t, $J=7.4$ Hz, 2H)、2.42 (t, $J=5.0$ Hz, 4H)、2.34 (t, $J=6.9$ Hz, 4H)、1.82 (dt, $J=7.4, 6.9$ Hz, 2H); IR (KBr) 3182、1520、1330 cm^{-1} ; MS (m/e) 365 (M $^+$)。分析 $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{N}_5\text{O}_2$ 之理論值: C, 65.73; H, 6.34; N, 19.16; 實驗值: C, 65.36; H, 6.26; N, 18.87。

實施例 5d

3-[3-[(3-甲氧基-2-吡啶基)-1-六氫吡啶基]丙基]-5-硝基-1H-吡啶 (5)

3-(3-溴丙基)-5-硝基-1H-吡啶 (4) (0.88克, 3.11 毫莫耳)、碳酸鉀 (0.43克, 3.11毫莫耳)、碘化鉀 (0.52克, 3.11毫莫耳) 及 1-(3-甲氧基-2-吡啶基)六氫吡啶 (1) (0.60克, 3.11毫莫耳) 於 50 毫升乙腈之混合液加熱至迴流 5 小時。混合液經冷卻、過濾及濃縮。殘渣由閃蒸管柱層析法純化, 以 5% 甲醇於二氯甲烷作為溶析液, 生成標題化合物 (1.2克, 99%), 其係黃色泡沫; ^1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 8.54 (d, $J=2.2$ Hz, 1H)、7.97 (dd, $J=2.2, 9.9$ Hz, 1H)、7.77 (m, 1H)、7.50 (d, $J=9.0$ Hz, 1H)、7.44 (s, 1H)、7.24 (d, $J=7.75$ Hz, 1H)、

五、發明說明 (20)

6.90 (m, 1H)、 3.78 (s, 3H)、 3.33 (br s, 2H)、
2.80 (t, J=7.3 Hz, 2H)、 1.93 (m, 2H)。 IR(KBr)
3300、 1520、 1330、 1240 cm^{-1} ; MS (m/e) 395 (M^+)。

實施例 6

3-[3-[4-(5-甲氧基-4-嘓啶基)-1-六氫吡啶基]丙基]-5-胺
基-1H-吡啶 (6)

於 3-[3-[4-(5-甲氧基-4-嘓啶基)-1-六氫吡啶基]丙基
]-5-硝基吡啶 (5) (0.550 克, 1.39 毫莫耳) 於乙醇 (120 毫升)
及 THF (40 毫升) 之溶液中, 加入 10% Pd/c (0.30 克) 及混合
液在帕爾 (Parr) 振盪器內在 40 psi 下氫化 18 小時。混合液
然後自矽藻土中濾過及觸媒以附加之乙醇-THF 清洗。濾液
之蒸發生成實質純之標題化合物 (0.557 克, 100%), 其係
棕色泡沫。此物質之樣品 (0.143 克) 以過量之甲醇性 HCl 處
理及生成之溶液以丙酮稀釋生成沈澱。沈澱經過濾及然後
自乙醇結晶生成 0.100 克淡紫色固體, mp 192°C (分解):
IR(KBr) 3410、 3200、 1630、 1540 cm^{-1} ; ^1H NMR
(DMSO- d_6 , 200 MHz) δ 11.22 (br s, 1H)、 10.20 (br
s, 2H)、 8.60 (m, 1H)、 8.20 (s, 1H)、 7.55 (d
J=1.6 Hz, 1H)、 7.45 (d, J=8.6 Hz, 1H)、 7.35 (d,
J=2.1 Hz, 1H)、 7.07 (dd, J=8.6, 1.9 Hz, 1H)、
4.89-4.82 (m, 2H)、 3.91 (s, 3H)、 3.8-3.0 (br m,
8H)、 2.76 (m, 2H)。分析 $\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{N}_6\text{O} \cdot 4\text{HCl} \cdot \text{H}_2\text{O}$ 之理論

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (21)

值：C, 45.29；H, 6.08；N, 15.85；實驗值：C, 45.32；
H, 5.97；N, 15.59。

實施例 7

5-溴-3-(3-羥基丙基)-1H-咪唑 (9)

格蘭堡 (Grandberg) 報導之程序 (Chem. Abstr. 1973, 79, 918895), 經修飾後使用。因此, 於 4-溴苯基胼氫氫鹽 (56.0 克, 0.25 莫耳) 於 200 毫升 2-甲氧基乙醇之懸浮液中, 在約 5 分下加入 3,4-二氫-2H-咪喃 (25.5 毫升, 0.28 莫耳) 及生成之混合液在 Ar 氣壓下加熱至迴流 3.5 小時。冷卻之反應液經蒸發及殘油倒入至 500 毫升冰水中。水性混合液以乙醚 (2x250 毫升) 萃取及乙醚萃取液以 H₂O (250 毫升)、1 當量濃度 HCl (2x250 毫升) 及鹽水 (250 毫升) 清洗。有機層然後脫水 (Na₂SO₄) 及蒸發生成暗棕橙色油。此油於 10x15 厘米 SiO₂ 墊 (以 CH₂Cl₂ 然後 CH₂Cl₂-乙酸乙酯, 1:1 溶析) 純化生成標題化合物 (43.7 克, 69%), 其係粘性棕橙色油: IR (純) 3570、3430、3300 (br)、1460 cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃, 200 MHz) δ .11 (br s, 1H)、7.73 (d, J=1.8 Hz, 1H)、7.30-7.18 (m, 2H)、6.97 (s, 1H)、3.72 (t, J=6.4 Hz, 2H)、2.80 (t, J=7.5 Hz, 2H)、2.03-1.89 (m, 2H)、1.68 (br s, 1H)。

實施例 8

5-溴-3-(3-三異丙基矽氧基丙基)-1-三異丙基矽烷基-1H-

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (22)

吶噪 (10)

於氫化鈉 (80% 於油, 1.92克, 0.064莫耳) 於 150 毫升 DMF 之冰冷懸浮液中, 在 5 分內分批加入 5-溴-3-(3-羥基丙基) 吶噪 (9) (7.40克, 0.029莫耳)。生成之暗棕色混合液在 0℃ 下攪拌 15 分及然後除去冷卻浴及繼續攪拌在室溫下 1.5 小時。混合液然後再冷至 0℃ 及加入三異丙基矽烷氧 (15.0 毫升, 0.070 莫耳)。在 0℃ 下 15 分後, 及然後在室溫下 18 小時, 混合液以 10 毫升飽和水性 NH₄Cl 中止及然後倒入 200 毫升水中中和以乙醚 (3x150 毫升) 萃取。有機層經清洗 (10% 飽和於 NaHCO₃、H₂O、鹽水)、脫水 (Na₂SO₄) 及蒸發生成棕色油。此物質自 SiO₂ 墊濾過 (以己烷, 然後己烷-CH₂Cl₂, 9:1 溶析) 生成標題化合物 (14.10 克, 86%), 其係無色粘性油: IR (純) 1443、1110 cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃, 200 MHz) δ 7.69 (d, J=1.9 Hz, 1H)、7.32 (d, J=8.8 Hz, 1H)、7.19 (dd, J=8.8, 1.9 Hz, 1H)、7.00 (s, 1H)、3.73 (t, J=6.4 Hz, 2H)、2.79 (t, J=7.4 Hz, 2H)、1.99-1.85 (m, 2H)、1.65 (hept, 7.6 Hz, 3H)、1.26-1.00 (m, 39H)。

實施例 9

5-[1,2-二氧-4-(1-甲基乙氧基)-3-環丁烯-3-基]-3-(3-三異丙基矽氧基丙基)-1-三異丙基矽烷基-1H-吶噪 (11)

於 5-溴-3-(3-三異丙基矽氧基丙基)-1-三異丙基矽烷基吶噪 (10) (5.66 克, 0.010 莫耳) 於 50 毫升無水乙醚之溶液

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (23)

中，在 -78°C 及 Ar 氣壓下在 10 分內逐滴加入第三丁基鋰 (1.7 莫耳濃度於戊烷，12.9 毫升，0.022 莫耳) 之溶液。在 -78°C 下 30 分後，緩慢加入 3,4-雙(1-甲基乙氧基)環丁-3-烯-1,2-二酮 (1.98 克，0.010 莫耳) (L.S. Liebeskind 等人，J. Org. Chem. 1988, 53/2482) 於 10 毫升無水乙醚之溶液。混合液在 -78°C 下攪拌再 30 分及然後以 2 毫升飽和水性 NH_4Cl 中止且倒入水中。有機層經分開及然後清洗 (H_2O 、鹽水)、脫水 (Na_2SO_4) 及蒸發生成橙黃色膠。此膠於 75 毫升二氯甲烷中溶取，加入 10 滴濃 HCl 及混合液在室溫下劇烈攪拌 1 小時。生成之混合液以飽和水性 NaHCO_3 清洗、脫水 (Na_2SO_4) 及蒸發生成棕色膠。此膠之閃蒸層析法 (SiO_2 /石油醚- CH_2Cl_2 ，9:1) 得到標題化合物 (2.98 克，48%)，其係泡沫：IR (純) 1782、1740、1578、1387、1095 cm^{-1} ； ^1H NMR (CDCl_3 ，200 MHz) δ 8.39 (d, $J=1.6$ Hz, 1H)、7.84 (dd, $J=8.7$, 1.7 Hz, 1H)、7.55 (d, $J=8.7$ Hz, 1H)、7.08 (s, 1H)、5.63 (hept, $J=6.2$ Hz, 1H)、3.76 (t, $J=6.5$ Hz, 2H)、2.88 (t, $J=7.5$ Hz, 2H)、2.05-1.91 (m, 2H)、1.69 (hept, $J=7.5$ Hz, 3H)、1.55 (d, $J=6.2$ Hz, 6H)、1.16-1.02 (m, 39H)。

實施例 10

5-[1,2-二氧-4-(1-甲基乙氧基)-3-環丁烯-3-基]-3-(3-羥基丙基)-1-三異丙基矽烷-1H-嘓噪 (12)

五、發明說明 (224)

於 5-[1,2-二氧-4-(1-甲基乙氧基)-3-環丁烯-3-基]-3-(3-三異丙基矽氧基丙基)-1-三異丙基矽烷基吡啶 (11) (0.315克, 0.50毫莫耳) 於 5 毫升乙腈之溶液中, 加入 48% (10% 於 MeCN, 0.35 毫升, 1.0 毫莫耳) 及混合液在室溫下攪拌 30 分。反應然後以 10% 水性 Na_2CO_3 中止、加入乙酸乙酯及混合液經清洗 (10% 水性 Na_2CO_3 、鹽水)、脫水 (Na_2SO_4) 及蒸發生成黃色膠。此膠之閃蒸層析法 (SiO_2 /己烷-乙酸乙酯, 1:1) 得到標題化合物 (0.209克, 89%), 其係黃色泡沫: IR (純) 3480 (br)、1782、1735、1585、1390 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3 , 200 MHz) δ 8.42 (d, $J=1.4$ Hz, 1H)、7.82 (dd, $J=8.7, 1.7$ Hz, 1H)、7.56 (d, $J=8.7$ Hz, 1H)、7.10 (s, 1H)、5.64 (hept, $J=6.2$ Hz, 1H)、3.74 (t, $J=6.4$ Hz, 2H)、2.90 (t, $J=7.4$ Hz, 2H)、2.09-1.95 (m, 2H)、1.69 (hept, $J=7.5$ Hz, 3H)、1.57 (d, $J=6.2$ Hz, 6H)、1.14 (d, $J=7.5$ Hz, 18H)。

實施例 11

5-[1,2-二氧-4-(1-甲基乙氧基)-3-環丁烯-3-基]-3-[3-(對甲苯磺醯基)氧-丙基]-1-三異丙基矽烷基-1H-吡啶 (13)

於 5-[1,2-二氧-4-(1-甲基乙氧基)-3-環丁烯-3-基]-3-(3-羥基丙基)-1-三異丙基矽烷基吡啶 (12) (0.208克, 0.44毫莫耳) 於 5 毫升二氧甲烷之冰冷溶液中, 加入對甲苯磺醯氯 (0.094克, 0.49毫莫耳)、接著三乙酸 (68 微升,

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (225)

0.49毫莫耳) 及少量任意量之4-二甲基胺基吡啶。冷卻浴然後除去及混合液在室溫及Ar氣壓下攪拌1小時。另加入0.047克(0.25毫莫耳)對甲苯磺醯氯及34微升(0.24毫莫耳)三乙胺和繼續攪拌在室溫下18小時。混合液然後以二氯甲烷稀釋、以10%水性Na₂CO₃清洗、脫水(Na₂SO₄)及蒸發生成黃色膠。此物質之閃蒸層析法(SiO₂/CH₂Cl₂ 然後己烷-乙酸乙酯, 1:1) 得到標題化合物(0.265克, 97%), 其係亮黃色膠: IR(純) 1782、1738、1585、1390 cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.34 (d, J=1.5 Hz, 1H)、7.81 (dd, J=8.7, 1.5 Hz, 1H)、7.79 (d, J=8.3 Hz, 2H)、7.56 (d, J=8.7 Hz, 1H)、7.33 (d, J=8.0 Hz, 2H)、7.10 (s, 1H)、5.64 (hept, J=6.2 Hz, 1H)、4.09 (t, J=7.2 Hz, 2H)、2.87 (t, J=7.3 Hz, 2H)、2.44 (s, 3H)、2.11-2.05 (m, 2H)、1.70 (hept, J=7.5 Hz, 3H)、1.58 (d, J=6.1 Hz, 6H)、1.14 (d, J=7.5 Hz, 18H)。

實施例 12

5-[1,2-二氧-4-甲基胺基-3-環丁烯-3-基]-3-[3-對甲苯磺醯基)氧丙基]-1-三異丙基矽烷基)-1H-吡啶(14)

無水甲胺在約15分內在0℃下起泡入7毫升絕對乙醇。在此冷溶液中, 加入 5-[1,2-二氧-4-(1-甲基乙氧基)-3-環丁烯-3-基]-3-[3-(對甲苯磺醯基)氧丙基]-1-三異丙基矽烷基)吡啶(13) (0.262克, 0.42毫莫耳)於2毫升二氯甲烷

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (26)

之溶液及生成之溶液在 0℃ 下攪拌 15 分。反應液然後經蒸發生成實質純之標題化合物 (0.250 克, 100%), 其係淡黃色泡沫。此物質在下一步驟中使用而不需進一步之純化:

IR (純) 3260 (br)、3180 (br)、1771、1720、1607、1398、1178 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3 , 200 MHz) δ 8.00 (m, 1H)、7.84 (s, 1H)、7.77 (d, J=8.4 Hz, 2H)、7.55 (d, J=8.7 Hz, 1H)、7.34 (d, J=8.1 Hz, 2H)、7.08 (s, 1H)、6.70 (br m, 1H)、4.12 (t, J=5.7 Hz, 2H)、3.50 (d, J=5.0 Hz, 3H)、2.93 (m, 2H)、2.45 (s, 3H)、2.08 (m, 2H)、1.67 (hept, J=7.5 Hz, 3H)、1.12 (d, J=7.5 Hz, 18H)。

實施例 13-15

在於實施例 12 相似之方式中, 以氬、異丙胺、或第三丁胺替代甲胺, 及與實施例 11 之化合物反應分別得到實施例 13、14 及 15:

實施例 13

5-[1,2-二氧-4-胺基-3-環丁烯-3-基]-3-[3-(對甲苯磺醯基)氧丙基]-1-三異丙基矽烷基-1H-咪噪 (14)

IR (純) 3325 (br)、3205 (br)、1778、1720、1640、1570、1405 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7.98 (d, J=1.4 Hz, 2H)、7.95 (dd, J=8.7, 1.4 Hz, 1H)、7.78 (d, J=8.3 Hz, 2H)、7.58 (d, J=8.7 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 (27)

1H)、7.34 (d, J=8.0 Hz, 2H)、7.10 (s, 1H)、6.53 (br s, 2H)、4.14 (t, J=5.8 Hz, 2H)、2.93 (t, J=7.2 Hz, 2H)、2.45 (s, 3H)、2.13-2.07 (m, 2H)、1.69 (hept, J=7.6 Hz, 3H)、1.14 (d, J=7.5 Hz, 18H)。

實施例 14

5-[1,2-二氧-4-異丙基胺基-3-環丁烯-3-基]-3-[3-(對甲苯磺醯基)氧丙基]-1-三異丙基矽烷基-1H-吡啶 (14)

IR(純) 3285 (br)、1770、1718、1590 (br) cm^{-1} ;
 ^1H NMR (CDCl_3 , 200 MHz) δ 8.00 (d, J=1.6 Hz, 1H)、7.84 (m, 1H)、7.76 (d, J=8.3 Hz, 2H)、7.56 (d, J=8.7 Hz, 1H)、7.33 (d, J=7.1 Hz, 2H)、7.08 (s, 1H)、6.40 (m, 1H)、4.72 (m, 1H)、4.11 (t, J=5.9 Hz, 2H)、2.93 (t, J=7.0 Hz, 2H)、2.44 (s, 3H)、2.11 (m, 2H)、1.67 (hept, J=7.5 Hz, 3H)、1.35 (d, J=6.6 Hz, 6H)、1.13 (d, J=7.5 Hz, 18H)。

實施例 15

5-[1,2-二氧-4-第三丁基胺基-3-環丁烯-3-基]-3-[3-(對甲苯磺醯基)氧丙基]-1-三異丙基矽烷基-1H-吡啶 (14)

IR(純) 3330 (br)、1767、1717、1570 (br) cm^{-1} ;
 ^1H NMR (CDCl_3 , 200 MHz) δ 8.11 (s, 1H)、7.74 (d, J=8.2 Hz, 2H)、7.55 (m, 2H)、7.31 (d, J=8.2 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 (28)

2H)、 7.10 (s, 1H)、 6.26 (s, 1H)、 4.06 (t, J=6.1 Hz, 2H)、 2.88 (t, J=7.5 Hz, 2H)、 2.42 (s, 3H)、 2.08 (m, 2H)、 1.68 (hept, J=7.5 Hz, 3H)、 1.59 (s, 9H)、 1.13 (d, J=7.5 Hz, 18H)。

B. 吡嗪基-胺基方基化合物

1. 式 I-1 產物

實施例 16

3-[3-[4-(5-甲氧基-4-噁啶基)-1-六氫吡嗪基]丙基]-5-[(1,2-二氧-4-甲基-3-環丁烯-3-基)胺基甲基]吡嗪

A. 5-胺基甲基-3-(3-羥基丙基)吡嗪 (19)

於 5-氨基-3-(3-羥基丙基)吡嗪 (1.00 克, 0.005 莫耳) 於 30 毫升絕對乙醇之溶液中, 加入 10% Pd/c (1.00 克) 及混合液在帕爾振盪器內在 40 psi 下氫化 6 小時。混合液然後經過濾、自矽藻土濾過, 濾餅以附加乙醇清洗及濾液經蒸發生成無色膠。閃蒸層析法 (SiO₂/MeCN-MeOH, 9:1 然後 MeCN-MeOH-NH₄OH, 90:9:1) 得到實質純之標題化合物 (0.67 克, 70%), 其係無色膠: IR (純) 3250 cm⁻¹; ¹H NMR (DMSO-d₆, 200 MHz) δ 10.60 (s, 1H)、 227.41 (s, 1H)、 7.23 (d, J=8.2 Hz, 1H)、 7.04 (s, 1H)、 7.02 (d, J=8.1 Hz, 1H)、 4.4 (br s, 1H)、 3.75 (s, 2H)、 3.46 (t, J=6.5 Hz, 2H)、 3.3 (br s, 2H)。

五、發明說明 (29)

2.68 (m, 2H)、 1.78 (m, 2H)。

B. 5-(1,2-二氫-4-甲基-3-環丁烯-3-基)胺基甲基
-3-(3-羥基丙基)吡啶 (20)

於5-胺基甲基-3-(3-羥基丙基)吡啶(0.65克, 0.0032莫耳)於12毫升絕對乙醇之溶液中, 加入3-(1-甲基乙氧基)-4-甲基環丁-3-烯-1,2-二酮(0.56克, 0.0036莫耳)(見實施例9)及混合液在室溫及Ar氣壓下攪拌20小時。生成混合液之蒸發生成棕色膠, 其經層析($\text{SiO}_2/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 然後 $\text{CH}_2\text{Cl}_2\text{-MeOH}$, 95:5)生成標題化合物(0.49克, 51%), 其係近白泡沫: IR(純) 3300 (br)、 1785、 1720、 1600 (br) cm^{-1} ; ^1H NMR ($\text{DMSO-}d_6$, 200 MHz) δ 10.75 (s, 1H)、 9.45 (m, 0.3H)、 9.18 (m, 0.7H)、 7.44 (s, 1H)、 7.33 (d, $J=8.4$ Hz, 1H)、 7.10 (s, 1H)、 6.98 (d, $J=8.4$ Hz, 1H)、 4.77 (s, 1H)、 4.61 (m, 1H)、 4.42 (m, 1H)、 3.43 (m, 2H)、 2.68 (m, 2H)、 2.14 (s, 1.2H)、 2.05 (s, 1.8H)、 1.77 (m, 2H)。

C. 5-(1,2-二氫-4-甲基-3-環丁烯-3-基)胺基甲基
-3-(3-甲磺醯氧基丙基)吡啶 (21)

於5-(1,2-二氫-4-甲基-3-環丁烯-3-基)胺基甲基-3-(3-羥基丙基)吡啶(0.48克, 0.0016莫耳)於45毫升二氫甲烷-THF(4:1)之溶液中, 在 -20°C 及Ar氣壓下加入三乙胺(0.28毫升, 0.002莫耳), 接著甲磺醯氧(0.16毫升,

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (30)

0.002莫耳)。生成之溶液在 -20°C 下攪拌1.5小時及然後經清洗(鹽水)、脫水(Na_2SO_4)和濃縮生成棕色膠。此物質經層析(SiO_2 /乙酸乙酯)生成標題化合物(0.50克, 83%), 其係灰褐泡沫: IR(純) 3320 (br)、1785、1727、1600 (br)、1350 (br) cm^{-1} ; ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 200 MHz) δ 10.86 (s, 1H)、9.45 (m, 0.5H)、9.21 (m, 0.5H)、7.48 (s, 1H)、7.33 (d, $J=8.3$ Hz, 1H)、7.17 (s, 1H)、7.03 (d, $J=8.3$ Hz, 1H)、4.78 (d, $J=5.9$ Hz, 1.2H)、4.62 (d, $J=6.0$ Hz, 0.8H)、4.23 (m, 2H)、3.80 (s, 3H)、3.06 (m, 2H)、2.76 (m, 2H)、2.14 (s, 1.2H)、2.05 (s, 1.8H)。

D. 3-[3-[4-(5-甲氧基-4-吡啶基)-1-六氫吡啶基]丙基]-5-[(1,2-二氧-4-甲基-3-環丁烯-3-基)胺基甲基]吡啶(I-1)

5-(1,2-二氧-4-甲基-3-環丁烯-3-基)胺基甲基-3-(3-甲磺醯氧基丙基)吡啶(21)(0.500克, 1.33莫耳)、1-(5-甲氧基-4-吡啶基)-六氫吡啶(0.285克, 1.47莫耳)、細粉碎化之KI(0.244克, 1.47莫耳)及二異丙基乙基胺(1.20毫升, 6.9莫耳)於10毫升乙腈之混合液在Ar氣壓下加熱至4小時。生成之混合液以乙酸乙酯稀釋、清洗(H_2O 、鹽水)、脫水(Na_2SO_4)及蒸發生成灰褐色泡沫。閃蒸層析法(SiO_2 / CH_2Cl_2 -MeOH-NH 4OH , 90:9:1)得到標題化合物(0.570克, 90%), 其係泡沫。此物質於過量之甲醇性HCl中溶取, 生

五、發明說明 (31)

成之溶液經蒸發及殘渣以丙酮粉碎化生成固體。自甲醇-丙酮之再結晶生成氫氯鹽(0.220克, 27%), 其係近白色固體, mp 95°C (泡沫); IR(KBr) 3420 (br)、3230 (br)、1785、1720、1605 cm^{-1} ; ^1H NMR (DMSO- d_6 , 200 MHz) δ 11.1 (br s, 1H)、10.92 (s, 1H)、9.49 (m, 0.3H)、9.32 (m, 0.7H)、8.60 (s, 1H)、8.20 (s, 1H)、7.49 (m, 1H)、7.35 (d, J=8.3 Hz, 1H)、7.22 (s, 1H)、7.05 (d, J=8.3 Hz, 1H)、4.89-4.77 (m, 3H)、4.64 (d, J=6.0 Hz, 1H)、3.90 (s, 3H)、3.61 (br m, 6H)、3.13 (m, 4H)、2.75 (m, 2H)、2.14 (s, 1H)、2.07 (s, 2H)。分析 $\text{C}_{28}\text{H}_{30}\text{N}_6\text{O}_3 \cdot 3\text{HCl} \cdot 2.2\text{H}_2\text{O}$ 之理論值: C, 50.08; H, 6.05; N, 13.48。實驗值: C, 49.84; H, 5.80; N, 13.71。

實施例 17

3-[3-[4-(5-甲氧基-4-噁啶基)-1-六氫吡啶基]丙基]-5-[(1,2-二氧-4-甲基-3-環丁烯-3-基)胺基-1H-吡啶(I-1)]

3-[3-[4-(5-甲氧基-4-噁啶基)-1-六氫吡啶基]丙基]-5-胺基吡啶(6)(0.190克, 0.52毫莫耳)及3-(1-甲基乙氧基)-4-甲基環丁-3-烯-1,2-二酮(3)(0.080克, 0.52毫莫耳)於1毫升無水DMF之溶液在室溫下攪拌66小時及然後加熱至130°C(油浴溫度)下6小時。冷卻之混合液經蒸發及殘渣經層析($\text{SiO}_2/\text{CH}_2\text{Cl}_2\text{-MeOH}$, 95:5, 然後 $\text{CH}_2\text{Cl}_2\text{-MeOH}$ -

五、發明說明 (32)

NH₄OH, 95:4.5:0.5至90:9:1)生成標題化合物(0.138克, 58%), 其係棕色泡沫。此物質以過量之甲醇性HCl處理, 生成之溶液經蒸發及殘渣以異丙醇粉碎化生成氫氯鹽(0.140克, 45%), 其係固體, mp 200°C(分解); IR(KBr) 3400、3220、1782、1630、1600 cm⁻¹; ¹H NMR (DMSO-d₆, 200 MHz) δ 11.08-10.83 (m, 2H)、8.59 (s, 1H)、8.19 (s, 1H)、7.57-7.04 (m, 4H)、4.85 (m, 2H)、3.90 (s, 3H)、2.8-2.4 (m, 8H)、3.13 (m, 2H)、2.26 (s, 1.5H)、2.10 (m, 2H)、1.89 (s, 1.5H)。分析C₂₆H₂₈N₆O₃·3HCl·0.75H₂O·0.25C₃H₈O之理論值: C, 51.68; H, 5.81; N, 14.04。實驗值: C, 51.43; H, 5.61; N, 13.93。

實施例18、19及20根據實施例6之程序依實施例5b、5c及5d之還原和其後如實施例17地與3-(1-甲基乙氧基)-4-甲基環丁-3-烯-1,2-二酮反應製備。

實施例18

3-[[[3-[3-[4-(3-甲氧基-4-吡啶基)-1-六氫吡啶基]丙基]-1H-吡啶-5-基]胺基]-4-甲基-3-環丁烯-1,2-二酮氫氯鹽 (I-1)

自MeOH結晶之26%產量: mp 180-240°C(分解); ¹H NMR (DMSO, 300 MHz) δ 8.26 (m, 2H)、7.6-7.24 (m, 4H)、7.10-6.99 (m, 1H)、4.25 (br s, 2H)、3.93 (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(33)

3H)、 3.57 (br s, 2H)、 3.16 (m, 4H)、 2.72 (t, J=6.9 Hz, 2H)、 2.24 (s, 3H)、 2.11 (m, 2H)、 1.89 (s, 3H); IR(KBr) η : 3700-2000、 1780、 1725、 1270 cm^{-1} ; MS(m/e) 459(M⁺)。分析 $\text{C}_{26}\text{H}_{26}\text{N}_5\text{O}_3$ · 3.89HCl之理論值: C, 51.93; H, 5.51; N, 11.65。實驗值: C, 51.93; H, 5.70; N, 11.57。

實施例 19

3-[[[3-[4-(2-吡啶基)-1-六氫吡啶基]丙基]-1H-咪唑-5-基]胺基]-4-甲基-3-環丁烯-1,2-二酮氫氣鹽(I-1)
48% 產量: mp 175-185°C (分解); ¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 8.11 (d, J=5.3 Hz, 1H)、 7.86 (m, 1H)、 7.57-6.88 (m, 6H)、 4.45 (d, J=13.9 Hz, 2H)、 3.61-3.40 (m, 4H)、 3.15-3.08 (m, 2H)、 2.73 (t, J=7.0 Hz, 2H)、 2.26 (s, 3H)、 1.3 (CH₃)、 2.20-2.0 (m, 2H)、 1.89 (s, 3H、 1.0 CH₃); IR(KBr) 1725、 1785; MS (m/e) 429 (M⁺)。

實施例 20

3-[[[3-[4-[3-甲氧基-2-吡啶基]-1-六氫吡啶基]丙基]-1H-咪唑-5-基]胺基]-4-甲基-3-環丁烯-1,2-二酮氫氣鹽(I-1)
50% 產量, 自 MeOH 結晶: mp 198-205°C (分解); ¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 7.81 (d, J=5.1 Hz, 1H)、

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (34)

7.58-7.26 (m, 4H)、 7.10-7.01 (m, 2H)、 4.05 (d, J=13.3 Hz, 2H)、 3.84 (s, 3H)、 3.56-3.54 (m, 2H)、 3.44-3.331 (m, 2H)、 3.18-3.06 (m, 4H)、 2.74-2.72 (m, 2H)、 2.26 (s, 3H, 1.3 CH₃)、 2.14-1.99 (m, 2H)、 1.90 (s, 3H, 1.0 CH₃) ;
 IR (KBr) ν : 1725、 1785 cm⁻¹ ; MS (m/e) 459 (M⁺) 。 分析 C₂₆H₂₉N₅O₃ · HCl (3.5) 之理論值 : C, 51.18 ; H, 5.58 ; N, 11.93 。 實驗值 : C, 53.30 ; H, 5.80 ; N, 11.93 。

實施例 21

其中R⁶係氫之式 I-1 之化合物自實施例 6 之產物 (6) 與 3-(1-甲氧基乙氧基)-環丁-3-烯-1,2-二酮 (3) 之反應製備。

3-[3-[4-[5-甲氧基-4-噁啶基]-1-六氫吡啶基]丙基]-5-(1,2-二氧-3-環丁烯-3-基)胺基-1H-咪唑 (I-1)

自 MeOH 結晶之 52% 產量 : mp 125-130°C ; IR (KBr) : 3430、 3185、 1777、 1747、 1582 cm⁻¹ ; ¹H NMR (DMSO-d₆, 200 MHz) δ 11.26 (br s, 1H)、 10.91 (br s, 1H)、 8.78 (s, 1H)、 8.22 (s, 1H)、 8.02 (s, 1H)、 7.45 (d, J=1.7 Hz, 1H)、 7.37 (d, J=8.7 Hz, 1H)、 7.19 (d, J=1.9 Hz, 1H)、 7.11 (dd, J=8.6, 1.9 Hz, 1H)、 4.10 (q, J=5.2 Hz, 0.7 H, MeOH)、 3.82 (s, 3H)、 3.67 (br s, 4H)、 3.16 (d, J=5.1 Hz, 2.1H, MeOH)、 2.71 (t, J=7.4 Hz, 2H)、 2.50-2.33 (m, 6H)、 1.85-1.81 (m, 2H) 。 分析

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (35)

$C_{24}H_{26}N_6O_3 \cdot H_2O \cdot 0.7CH_4O$ 之理論值：C, 60.92；H, 6.37；N, 17.27。實驗值：C, 60.82；H, 6.00；N, 17.54。

實施例 22 及 23

實施例 22 及 23 分別自 2-甲基-1-(5-甲氧基-4-噻啶基)六氫吡啶 (1) 和 3-甲基-1-(5-甲氧基-4-噻啶基)六氫吡啶 (1) 與 5-硝基-3-(3-溴丙基)吡啶 (實施例 4a) 之反應製備。還原產生與實施例 6 類似之化合物，其然後與 3-(1-甲基乙氧基)-環丁-3-烯-1,2-二酮 (3) 反應得到式 I-1 之化合物，其中 R^o 係氧。

實施例 22

3-[3-[4-(5-甲氧基-4-噻啶基)-3-甲基-1-六氫吡啶基]丙基]-5-(1,2-二氧-3-環丁烯-3-基)胺基-1H-吡啶 (I-1)

36% 產量，自乙酸乙酯結晶：mp 191-193°C；IR (KBr)：3420、1778、1742、1575 cm^{-1} ；¹H NMR (CDCl₃, 200 MHz) δ 8.35 (s, 1H)、8.32 (s, 1H)、8.11-8.07 (m, 2H)、7.89 (s, 1H)、7.44-7.40 (m, 2H)、7.12 (d, J=2.2 Hz, 1H)、7.03 (dd, J=8.7, 2.2 Hz, 1H)、4.83 (m, 1H)、4.35-4.28 (m, 1H)、3.85 (s, 3H)、3.41-3.29 (m, 1H)、2.91-2.73 (m, 4H)、2.49-2.10 (m, 4H)、1.98-1.87 (m, 2H)、1.33 (d, J=6.7 Hz, 3H)。分析 $C_{25}H_{28}N_6O_3 \cdot 0.4H_2O$ 。

五、發明說明 (36)

0.02C₄H₈O₂之理論值：C, 64.16；H, 6.22；N, 17.90。實驗值：C, 64.48；H, 6.16；N, 17.51。

實施例 23

3-[3-[4-(5-甲氧基-4-吡啶基)-2-甲基-1-六氫吡啶基]丙基]-5-(1,2-二氧-3-環丁烯-3-基)胺基-1H-吡啶(1-1)

自異丙醇結晶之46%產量：mp 195°C (分解)；

IR(KBr)：3400、3200、1783、1750、1600、1580 cm⁻¹；¹NMR (DMSO-d₆, 200 MHz) δ 11.40 (br s, 1H)、11.30 (s, 1H)、11.23 (s, 1H)、8.87 (s, 1H)、8.54 (s, 1H)、8.17 (s, 1H)、7.46 (d, J=1.7 Hz, 1H)、7.39 (d, J=8.7 Hz, 1H)、7.28 (d, J=2.0 Hz, 1H)、7.12 (dd, J=8.7, 2.2 Hz, 1H)、4.74 (m, 2H)、3.89 (s, 3H)、3.8-3.0 (m, 8H)、2.79 (m, 2H)、2.06 (m, 2H)、1.36 (d, J=4.9 Hz, 2H)、1.18 (d, J=6.1 Hz, 1H)。分析 C₂₅H₂₈N₆O₃·2.5HCl 之理論值：C, 54.42；H, 5.57；N, 15.24。實驗值：C, 54.78；H, 5.74；N, 15.15。

實施例 24 及 25 以與實施例 22 及 23 相似之方式由 3-(1-甲基乙氧基)-4-甲基環丁-3-烯-1,2-二酮代替在最後步驟之 3-(1-甲基乙氧基)-4-環丁-3-烯-1,2-二酮製備：

實施例 24

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (37)

3-[3-[4-(5-甲氧基-4-噁啶基)-3-甲基-1-六氫吡啶基]丙基]-5-(1,2-二氧-4-甲基-3-環丁烯-3-基)胺基-1H-咪唑 (I-1)

自丙酮結晶之27%產量：mp 200°C (分解)；IR(KBr)：3400 (br)、3170 (br)、1780、1727、1708、1630、1598 cm^{-1} ； ^1H NMR (DMSO- d_6 , 200 MHz) δ 11.13 (s, 0.5H)、10.99 (s, 0.5H)、10.93 (s, 0.5H)、10.89 (s, 0.5H)、8.64 (s, 1H)、8.21 (s, 1H)、7.57-6.99 (m, 4H)、5.20 (br s, 1H)、4.87 (m, 1H)、3.90 (s, 3H)、3.7-3.4 (m, 3H)、3.11 (br s, 4H)、2.72 (m, 2H)、2.26 (s, 1.6H)、2.14 (m, 2H)、2.08 (s, 4.5H, 丙酮)、1.90 (s, 1.4H)、1.51 (d, $J=6.9$ Hz, 3H)。分析 $\text{C}_{26}\text{H}_{30}\text{N}_6\text{O}_3 \cdot 2\text{HCl} \cdot 1.2\text{H}_2\text{O} \cdot 0.75\text{C}_3\text{H}_8\text{O}$ 理論值：C, 55.42；H, 6.32；N, 13.73。實驗值：C, 55.58；H, 6.22；N, 13.43。

實施例 25

3-[3-[4-(5-甲氧基-4-噁啶基)-2-甲基-1-六氫吡啶基]丙基]-5-(1,2-二氧-4-甲基-3-環丁烯-3-基)胺基-1H-咪唑 (I-1)

自甲醇結晶之36%產量：mp 212°C (分解)；IR(KBr)：3300、3270、1783、1730、1598、1586 cm^{-1} ； ^1H NMR (DMSO- d_6 , 200 MHz) δ 11.06 (s, 0.5H)、10.95 (s, 0.5H)、10.92 (s, 0.5H)、10.76 (s, 0.5H)、

五、發明說明 (38)

10.5 (br s, 1H)、 8.31 (s, 1H)、 8.13 (s, 1H)、
7.57-6.99 (m, 4H)、 4.56-4.37 (m, 2H)、 3.86 (s,
3H)、 3.59-3.16 (m, 7H)、 2.74 (br s, 2H)、 2.25
(s, 1.6H)、 2.04 (br s, 2H)、 1.88 (s, 1.4H)、
1.30 (d, J=5.2 Hz, 2H)、 1.18 (d, J=6.5 Hz, 1H)。分
析 $C_{26}H_{30}N_6O_3 \cdot HCl \cdot 0.5CH_4O$ 之理論值：C, 60.39；H,
6.31；N, 15.95。實驗值：C, 60.10；H, 6.19；N,
16.01。

實施例 26

3-[3-[4-(5-甲氧基-4-嘧啶基)-1-六氫吡啶基]丙基
]-5-(1,2-二氧-4-丁基-3-環丁烯-3-基)胺基-1H-吡啶
(I-1)

此產物以與實施例 16 類似之方式由 3-(1-甲基乙氧基
)-4-丁基環丁-3-烯-1,2-二酮替化在最後步驟之 3-(1-甲基
乙氧基)-4-甲基環丁-3-烯-1,2-二酮製備：

以丙酮粉碎化之 34% 產量；mp 130°C (分解)；IR (KBr)：
3400 (br)、 3200 (br)、 1778、 1725、 1630、
1597、 1577、 1545 cm^{-1} ； 1H NMR (DMSO- d_6 , 200 MHz)
 δ 11.06 (s, 0.5H)、 10.96 (s, 0.5H)、 10.91 (s,
0.5H)、 10.67 (s, 1H)、 8.54 (s, 1H)、 8.18 (s,
1H)、 7.56-6.98 (m, 4H)、 4.77 (m, 2H)、 3.86 (s,
3H)、 3.75-3.47 (m, 6H)、 3.13 (m, 4H)、 2.71 (m,
2H)、 2.26 (m, 1H)、 2.07 (m, 2H)、 1.65 (m, 1H)、

五、發明說明 (39)

1.38 (m, 1H)、0.92 (m, 3H)、0.56 (m, 1H)。分析 $C_{25}H_{34}N_6O_3 \cdot 2.2HCl \cdot H_2O \cdot 0.1C_3H_8O$ 之理論值：C, 56.03; H, 6.45; N, 13.85。實驗值：C, 56.21; H, 6.46; N, 13.56。

2. 式 I-2 化合物

實施例 27

3-[3-[4-(5-甲氧基-4-嘧啶基)-1-六氫吡啶基]丙基]-5-[(1,2-二氧-3-環丁烯-3-基)甲基胺基-1H-吡啶 (I-2)]

於 3-[3-[4-(5-甲氧基-4-嘧啶基)-1-六氫吡啶基]丙基]-5-[(1,2-二氧-3-環丁烯-3-基)胺基吡啶 (I-1)] (0.401 克, 0.92 毫莫耳) 於 110 毫升無水 THF 之溶液中, 在 -78°C 及 Ar 氣壓下逐滴加入 n-BuLi (1.6 毫莫耳濃度於己烷, 0.633 毫升, 1.01 毫莫耳) 之溶液。混合液在 -78°C 下 2 小時及在 0°C 下維持 1 小時。於生成之懸浮液中, 加入碘甲烷 (0.135 毫升, 2.10 毫莫耳) 及繼續攪拌在 0°C 下 1 小時和然後混合液允許溫至室溫過液。反應液然後以乙酸乙酯稀釋、清洗 (H_2O 、鹽水)、脫水 (Na_2SO_4) 及蒸發生成橙色泡沫。閃蒸層析法 (SiO_2/CH_2Cl_2 然後 CH_2Cl_2-MeOH , 95:5 及最後 $CH_2Cl_2-MeOH-NH_4OH$, 95:4.7:0.3) 得到標題化合物 (0.140 克, 33%), 其係橙色泡沫。此物質於過量之甲醇性 HCl 中溶取, 溶液經蒸發及殘渣以異丙醇粉碎化生成固體。自甲醇-丙酮之結晶生成氫氫鹽 (0.100 克, 20%), 其係近

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (40)

白色固體，mp 170℃ (分解)；IR (KBr)：3420、1775、1740、1600 cm^{-1} ； ^1NMR (DMSO- d_6 , 200 MHz) δ 11.45 (br s, 0.5H)、11.83-11.81 (br d, 0.7H)、8.60 (s, 1H)、8.51 (s, 0.4H)、8.19 (s, 1H)、8.11 (s, 0.6H)、7.66-7.58 (m, 1H)、7.46-7.30 (m, 2H)、7.19-7.08 (m, 1H)、4.89-4.82 (m, 2H)、3.90 (s, 3H)、3.74 (s, 1.6H)、3.55 (s, 1.4H)、3.8-3.4 (m, 4H)、3.11 (m, 4H)、2.77 (m, 2H)、2.10 (m, 2H)。分析 $\text{C}_{25}\text{H}_{28}\text{N}_6\text{O}_3 \cdot 2.5\text{HCl}$ 之理論值：C, 54.42；H, 5.57；N, 15.24。實驗值：C, 54.21；H, 5.82；N, 15.08。

3. 式 I-3 化合物

實施例 28

實施例 6 之化合物與 3,4-雙(1-甲基乙氧基)環丁-3-烯-1,2-二酮(2)反應，以提供實施例 29：

3-[3-[4-(5-甲氧基-4-噁啶基)-1-六氫吡啶基]丙基]-5-[1,2-二氧-4-(1-甲基乙氧基)-3-環丁烯-3-基]胺基-1H-吡啶(I-3)

3-[3-[4-(5-甲氧基-4-噁啶基)-1-六氫吡啶基]丙基]-5-胺基吡啶(6) (0.208克, 0.56毫莫耳)及 3,4-雙(1-甲基乙氧基)環丁-3-烯-1,2-二酮(2) (0.112克, 0.56毫莫耳) (參閱實施例 9) 於 5 毫升絕對乙醇之溶液在室溫下攪拌 66 小時及然後在約 80℃ (油浴溫度) 下加熱 4 小時。次卻之

五、發明說明(41)

混合液經過濾及殘渣以乙醇清洗和在真空下乾燥生成標題化合物(0.190克, 64%), 其係淡粉紅色固體, mp

140-143°C; IR(KBr): 3312、1800、1720、1588 cm^{-1} ; ^1H NMR (DMSO- d_6 , 200 MHz) δ 10.80 (s, 1H)、10.7 (br s, 1H)、8.22 (s, 1H)、8.01 (s, 1H)、7.48 (m, 1H)、7.28 (d, J=8.6 Hz, 1H)、7.14 (s, 1H)、7.06 (m, 1H)、5.40 (m, 1H)、3.81 (s, 3H)、3.65 (br s, 4H)、3.42 (q, J=7.0 Hz, 0.6H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH}$)、2.67 (m, 2H)、2.43 (m, 4H)、2.35 (m, 2H)、1.82 (m, 2H)、1.41 (d, J=6.1 Hz, 6H)、1.04 (t, J=7.0 Hz, 0.9H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH}$)。分析 $\text{C}_{27}\text{H}_{32}\text{N}_6\text{O}_4 \cdot 0.5\text{H}_2\text{O} \cdot 0.3\text{C}_2\text{H}_6\text{O}$ 之理論值: C, 62.85; H, 6.65; N, 15.94。實驗值: C, 62.85; H, 6.46; N, 16.17。

實施例 29

實施例 30 係由實施例 29 之化合物之水解製備:

3-[3-[4-(5-甲氧基-4-噁啶基)-1-六氫吡啶基]丙基]-5-(1,2-二氧-4-羥基-3-環丁烯-3-基)胺基-1H-吡啶 (I-1)

於 3-[3-[4-(5-甲氧基-4-噁啶基)-1-六氫吡啶基]丙基]-5-[1,2-二氧-4-(1-甲基乙氧基)-3-環丁烯-3-基]胺基吡啶 (I-3) (0.175 克, 0.35 毫莫耳) 於 5 毫升甲醇之溶液中, 加入 0.10 毫升 (0.60 毫莫耳) 6 當量濃度 HCl 及混合液在約 80°C 下加熱 5 小時。然後加入另 0.10 毫升 (0.60 毫莫耳) 6

五、發明說明 (142)

當量濃度 HCl 及 0.20 毫升 H₂O，和混合液在約 100℃ 下加熱 18 小時。在冷至室溫時，生成之懸浮液經過濾及殘渣經清洗（丙酮、乙醚）和然後風乾。此固體（0.130 克）於甲醇中溶取及生成之溶液以木炭處理、過濾及蒸發生成標題化合物之氫氣鹽（0.075 克，36%），其係灰褐色固體，mp 215℃（分解）；IR (KBr)：3410 (br)、3240 (br)、1783、1700、1632、1547 cm⁻¹；¹H NMR (DMSO-d₆, 200 MHz) δ 10.88 (s, 1H)、10.37 (s, 1H)、8.56 (s, 1H)、8.19 (s, 1H)、7.62 (s, 1H)、7.29 (d, J=8.6 Hz, 1H)、7.21 (s, 1H)、7.10 (dd, J=8.6, 1.8 Hz, 1H)、4.80 (br m, 2H)、3.90 (s, 3H)、3.57 (br m, 4H)、3.13 (br m, 4H)、2.73 (m, 2H)、2.12 (m, 2H)。分析 C₂₄H₂₆N₆O₄ · 3HCl · H₂O 之理論值：C, 48.86；H, 5.30；N, 14.25。實驗值：C, 48.81；H, 5.51；N, 14.22。

4. 式 I-4 化合物

實施例 30

3-[3-[4-(5-甲氧基-4-噁啶基)-1-六氫吡啶基]丙基]-5-(1,2-二氧-4-甲基胺基-3-環丁烯-3-基 88) 胺基-1H-吡啶 (I-4)

甲胺起泡通入冷至 5℃ 之 10 毫升絕對乙醇 10 分。於此溶液中，加入 3-[3-[4-(5-甲氧基-4-噁啶基)-1-六氫吡啶基]丙基]-5-[1,2-二氧-4-(1-甲基乙氧基)-3-環丁烯-3-基]

五、發明說明 (43)

胺基吡啶 (I-3) (0.30克, 0.59毫莫耳) 於 5 毫升二氯甲烷之溶液及混合液在 5℃ 下攪拌 30 分。生成之混合液經過濾及殘渣經乾燥生成 0.20 克標題化合物, 其係白色固體。濾液之蒸發生成附加 0.04 克固體物質。總產量 = 0.24 克 (86%)。此固體於過量之甲醇性 HCl 在溫和溫度下溶取, 及生成之溶液在 5℃ 下貯存生成固體。混合液以乙醚稀釋及然後經過濾和殘渣在真空下乾燥生成氫氫鹽 (0.23 克, 67%), 其係淡黃色固體, mp 115-120℃; IR (KBr): 3420 (br)、3240 (br)、1792、1665、1632、1608、1547 cm^{-1} ; ^1NMR (DMSO- d_6 , 200 MHz) δ 11.07 (br s, 1H)、10.84 (d, J=1.7, 1H)、10.59 (br s, 1H)、8.67 (s, 1H)、8.43 (br s, 1H)、8.20 (s, 1H)、7.75 (s, 1H)、7.28 (d, J=8.6 Hz, 1H)、7.18 (d, J=2.2 Hz, 1H)、7.14 (dd, J=8.7, 1.9 Hz, 1H)、4.93 (m, 2H)、3.91 (s, 3H)、3.62 (m, 4H)、3.21 (d, J=4.9 Hz, 3H)、3.2-3.0 (m, 4H)、2.73 (t, J=6.8 Hz, 2H)、2.12 (m, 2H)。分析 $\text{C}_{25}\text{H}_{29}\text{N}_7\text{O}_3 \cdot 3\text{HCl}$ 之理論值: C, 51.33; H, 5.52; N, 16.76。實驗值: C, 51.57; H, 5.58; N, 16.74。

實施例 31

3-[3-[4-(5-甲氧基-4-嘧啶基)-1-六氫吡啶基]丙基]-5-(1,2-二氧-4-胺基-3-環丁烯-3-基)胺基-1H-吡啶 (I-4)

無水氫起炮通入 25 毫升在 0℃ 冷卻之絕對乙醇 20 分。於此

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (44)

溶液中，加入 3-[3-[4-(5-甲氧基-4-噁啶基)-1-六氫吡啶基]丙基]-5-[1,2-二氧-4-(1-甲基乙氧基)-3-環丁烯-3-基]胺基吡啶 (I-3) (0.300克，0.59毫莫耳) 於 10 毫升二氧甲烷之溶液及混合液在 0℃ 下攪拌 1 小時。反應液然後較至彈槽及加熱至約 40℃ 下 1 小時。在室溫下攪拌另 18 小時後，混合液經過濾及殘渣以二氧甲烷清洗和然後在真空下乾燥生成標題化合物 (0.198克，77%)，其係淡灰色固體。固體於過量之甲醇性 HCl 中溶取及在室溫下靜置生成固體。此物質經過濾、清洗 (丙酮、乙醚) 及然後在真空下乾燥生成氫氯鹽，(0.220克，73%)，其係淡黃色固體，mp 200℃ (分解)；IR (KBr)：3200 (br)、1796、1675、1633、1577、1550、1442 cm^{-1} ； $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , 200 MHz) δ 10.81 (br s, 2H)、10.49 (br s, 1H)、8.60 (s, 1H)、8.17 (m, 2H)、7.73 (s, 1H)、7.30-7.16 (m, 3H)、4.86 (m, 2H)、3.89 (s, 3H)、3.58 (br s, 4H)、3.12 (br s, 4H)、2.72 (br s, 2H)、2.12 (br s, 2H)。分析 $\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{N}_7\text{O}_3 \cdot 2\text{HCl} \cdot 0.55\text{H}_2\text{O}$ 之理論值：C, 52.95；H, 5.57；N, 18.02。實驗值：C, 52.93；H, 5.53；N, 17.86。

實施例 32

3-[3-[4-(5-甲氧基-4-噁啶基)-1-六氫吡啶基]丙基]-5-(1,2-二氧-4-二甲基胺基-3-環丁烯-3-基)胺基-1H-吡啶 (I-4)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (45)

二甲胺起泡通入 25 毫升在 0℃ 下冷卻之絕對乙醇 10 分。於此溶液中，加入 3-[3-[4-(5-甲氧基-4-吡啶基)-1-六氫吡啶基]丙基]-5-[1,2-二氧-4-(1-甲基乙氧基)-3-環丁烯-3-基]胺基吡啶 (I-3) (0.290 克，0.57 毫莫耳) 於 5 毫升二氯甲烷之溶液及然後混合液在室溫下攪拌 18 小時。生成之溶液經蒸發生成膠，其經層析 (SiO₂/CH₂Cl₂-MeOH, 95:5, 然後 CH₂Cl₂-MeOH-NH₄OH, 95:4.5:0.5 至 90:9:1) 生成固體，其以甲醇-異丙醇粉碎化生成標題化合物 (0.120 克，43%)，其係白色固體，mp 150℃ (分解)；IR (KBr)：3280、1790、1662、1580 cm⁻¹；¹H NMR (DMSO-d₆, 200 MHz) δ 10.74 (s, 1H)、9.40 (s, 1H)、8.23 (s, 1H)、8.02 (s, 1H)、7.34 (s, 1H)、7.26 (d, J=8.6 Hz, 1H)、7.12 (s, 1H)、7.00 (d, J=8.6 Hz, 1H)、3.82 (s, 3H)、3.66 (br s, 4H)、3.30 (s, 3H)、3.22 (s, 3H)、2.66 (m, 2H)、2.6-2.4 (m, 4H)、2.34 (m, 2H)、1.81 (m, 2H)。分析 C₂₆H₃₁N₇O₃·0.7H₂O 之理論值：C, 62.18；H, 6.50；N, 19.53。實驗值：C, 62.00；H, 6.38；N, 19.52。

5. 式 I-5 化合物

此些化合物係容易地由式 I-4 之適當化合物與通常烷基鹵化物、巰基鹵化物或烷基磺巰基鹵化物之烷化生成所要之 I-5 產物。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (46)

C. 吡啶基方基物

I. 式 I-6 化合物

實施例 33

3-[3-[4-(5-甲氧基-4-吡啶基)-1-六氫吡啶基]丙基]-5-(1,2-二氧-4-甲基胺基-3-環丁烯-3-基)吡啶 (I-6)

A. 3-[3-[4-(5-甲氧基-4-吡啶基)-1-六氫吡啶基]丙基]-5-[(1,2-二氧-4-甲基胺基-3-環丁烯-3-基)-1-三異丙基矽烷基-1H-吡啶

5-(1,2-二氧-4-甲基胺基-3-環丁烯-3-基)-3-[3-(對甲
苯磺醯基)氧丙基]-1-三異丙基矽烷基吡啶 (14) (0.247克
， 0.42毫莫耳)、1-(5-甲氧基-4-吡啶基)-1-六氫吡啶 (1)
(0.081克， 0.42毫莫耳)、細粉碎化之KI (0.070克， 0.42
毫莫耳)及二異丙基乙基胺 (0.37毫升， 2.1毫莫耳)於10
毫升乙腈之混合液在Ar氣壓下加熱至迴流18小時。冷卻之
反應液以乙酸乙酯稀釋及以水清洗。水層以二氯甲烷(2X)
反萃取及合併之有機層經脫水(Na₂SO₄)和蒸發生成黃色泡
沫。泡沫經層析(SiO₂/乙酸乙酯-MeOH-NH₄OH, 90:9:1然後
MeCN-MeOH-NH₄OH, 90:9:1)生成標題化合物(0.207克，
80%)，其係黃色泡沫；IR(純)：3280 (br)、1770、
1720、1595 (br)、1140 cm⁻¹；¹H NMR (CDCl₃, 200
MHz) δ 8.34 (s, 1H)、8.08 (d, J=1.5 Hz, 1H)、
7.92 (s, 1H)、7.75 (m, 1H)、7.54 (d, J=8.7 Hz,
1H)、7.06 (s, 1H)、6.8 (br s, 1H)、3.90 (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(47)

2H)、3.86 (s, 3H)、3.51 (d, J=4.9 Hz, 2H)、3.41 (d, J=4.9 Hz, 1H)、3.2-2.8 (m, 4H)、2.8-2.6 (m, 4H)、2.4-2.0 (m, 4H)、1.67 (hept, J=7.5 Hz, 3H)、1.13 (d, J=7.5 Hz, 18H)。

B. 3-[3-[4-(5-甲氧基-4-噁啶基)-1-六氫吡啶基]丙基]-5-(1,2-二氧-4-甲基胺基-3-環丁烯-3-基)-1H-吡啶 (I-6)

於3-[3-[4-(5-甲氧基-4-噁啶基)-1-六氫吡啶基]丙基]-5-(1,2-二氧-4-甲基胺基-3-環丁烯-3-基)-1-三異丙基矽烷吡啶(0.196克, 0.32毫莫耳)於5毫升THF之冰冷溶液中, 逐滴加入氟化四丁基銨(TBAF)(1毫莫耳濃度於THF, 0.32毫升, 0.32毫莫耳)及混合液經攪拌1小時。反應然後以飽和水性NH₄Cl中止, 以水稀釋和以乙酸乙酯(2X)及然後二氯甲烷清洗。合併之有機萃取液經清洗(鹽水)、脫水(Na₂SO₄)及蒸發。此殘渣之閃蒸層析法(SiO₂/乙酸乙酯-MeOH-NH₄OH, 90:9:1)生成標題化合物(0.054克, 37%), 其係淡黃色固體。此物質以甲醇粉碎化及殘渣經過濾、清洗(甲醇、乙醚)和在真空下乾燥生成分析樣品, 其係乳白色固體(25%), mp 225-228°C(分解); IR(KBr): 3310、1768、1698、1582 cm⁻¹; ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 11.14 (s, 1H)、8.84 (q, J=4.8 Hz, 1H)、8.22 (s, 2H)、8.01 (s, 1H)、7.78 (dd, J=8.5, 1.5 Hz, 1H)、7.45 (d, J=8.5 Hz, 1H)、7.24 (d, J=1.9 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 (48)

1H)、3.82 (s, 3H)、3.67 (br s, 4H)、3.34 (d, J=4.8 Hz, 3H)、2.77 (t, J=7.5 Hz, 2H)、2.45 (br s, 4H)、2.38 (t, J=7.1 Hz, 2H)、1.86 (m, 2H)。分析 $C_{25}H_{28}N_6O_3 \cdot 0.4H_2O$ 之理論值：C, 64.20；H, 6.21；N, 17.97。實驗值：C, 64.13；H, 6.01；N, 17.81。

實施例 35-37 係以與實施例 34 相似之方式製備。

實施例 34

3-[3-[4-(5-甲氧基-4-嘧啶基)-1-六氫吡啶基]丙基]-5-(1,2-二氧-4-胺基-3-環丁烯-3-基)-1H-吡啶 (1-6)

A. 3-[3-[4-(5-甲氧基-4-嘧啶基)-1-六氫吡啶基]丙基]-5-(1,2-二氧-4-胺基-3-環丁烯-3-基)-1-三異丙基矽烷基-1H-吡啶

IR(純)：3330 (br)、3180 (br)、1775、1725、1660、1580、1410 cm^{-1} ； 1H NMR ($CDCl_3$, 200 MHz) δ 8.34 (s, 1H)、8.17 (s, 1H)、7.93 (s, 1H)、7.84 (m, 1H)、7.56 (d, J=8.7 Hz, 1H)、7.07 (s, 1H)、6.87 (br s, 1H)、5.41 (br s, 1H)、3.95 (br s, 4H)、3.86 (s, 3H)、2.95-2.67 (m, 8H)、2.12 (m, 2H)、1.68 (hept, J=7.5 Hz, 3H)、1.13 (d, J=7.4 Hz, 18H)。

B. 3-[3-[4-(5-甲氧基-4-嘧啶基)-1-六氫吡啶基]丙基

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (49)

] -5-(1,2-二氧-4-胺基-3-環丁烯-3-基)-²H-吡啶

(I-6)

於 3-[3-[4-(5-甲氧基-4-嘧啶基)-1-六氫吡啶基]丙基]-5-(1,2-二氧-4-胺基-3-環丁烯-3-基)-1-三異丙基矽烷基吡啶 (0.280克, 0.465毫莫耳) 於 10 毫升乙腈之溶液中, 加入 48% HF (34 微升, 0.94 毫莫耳) 及混合液在室溫下攪拌 2 小時。生成之懸浮液經過濾及殘渣以乙腈和乙醚清洗, 和然後經風乾生成淡黃色固體。此固體以激烈攪拌在飽和水性 NaHCO₃ 中懸浮及懸浮液然後經過濾和殘渣以水、少許乙醇及最後以乙醚清洗。此物質在真空下乾燥生成標題化合物 (0.194克, 94%), 其係黃色固體。自乙醇之結晶得到分析樣品 (0.141克, 68%), 其係灰褐色固體, mp 233°C (分解); IR (KBr): 3330、3195、1772、1700、1660、1577 cm⁻¹; ¹H NMR (DMSO-d₆, 200 MHz) δ 11.15 (br s, 1H)、8.93 (br s, 1H)、8.83 (br s, 1H)、8.27 (s, 1H)、8.22 (s, 1H)、8.01 (s, 1H)、7.83 (d, J=8.5 Hz, 1H)、7.44 (d, J=8.5 Hz, 1H)、7.24 (s, 1H)、3.81 (s, 3H)、3.67 (br s, 1H)、2.81-2.73 (m, 2H)、2.49-2.35 (m, 6H)、1.88-1.81 (m, 2H)。分析 C₂₄H₂₆N₆O₃ · 0.5H₂O · 0.25C₂H₆O 之理論值: C, 63.06; H, 6.12; N, 18.08。實驗值: C, 63.32; H, 5.83; N, 17.73。

實施例 35

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (50)

3-[3-[4-(5-甲氧基-4-噁啶基)-1-六氫吡啶基]丙基]-5-[(1,2-二氧-4-異丙基胺基-3-環丁烯-3-基)-1H-吡啶 (I-6)

A. 3-[3-[4-(5-甲氧基-4-噁啶基)-1-六氫吡啶基]丙基]-5-(1,2-二氧-4-異丙基胺基-3-環丁烯-3-基)-1-三異丙基矽烷基-1H-吡啶

IR(純): 3280 (br)、1769、1719、1580、1410 cm^{-1} ;
 ^1H NMR (CDCl_3 , 200 MHz) δ 8.34 (s, 1H)、8.24 (s, 1H)、7.93 (s, 1H)、7.75 (br m, 1H)、7.55 (d, J=8.6 Hz, 1H)、7.07 (s, 1H)、4.76 (br m, 1H)、3.98 (br s, 4H)、3.87 (s, 3H)、2.95 (m, 2H)、2.8-2.6 (m, 6H)、2.48 (m, 2H)、1.68 (hept, J=7.5 Hz, 3H)、1.43 (d, J=6.5 Hz, 6H)、1.13 (d, J=7.5 Hz, 18H)。

B. 3-[3-[4-(5-甲氧基-4-噁啶基)-1-六氫吡啶基]丙基]-5-(1,2-二氧-4-異丙基胺基-3-環丁烯-3-基)-1H-吡啶 (I-6)

於 3-[3-[4-(5-甲氧基-4-噁啶基)-1-六氫吡啶基]丙基]-5-(1,2-二氧-4-異丙基胺基-3-環丁烯-3-基)-1-三異丙基矽烷基吡啶 (0.270克, 0.42毫莫耳) 於 10 毫升乙腈之溶液中, 加入 48% HF (30 微升, 0.84 毫莫耳) 及混合液在室溫下攪拌 2 小時。生成之混合液經蒸發及殘渣於飽和水性 NaHCO_3 和乙酸乙酯間分配。有機層經分開及水層以乙酸乙

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (151)

酯反萃取。合併之有機萃取液經脫水 (Na_2SO_4) 及蒸發生成黃色泡沫。在 -20°C 下自乙醇之結晶得到標題化合物 (0.192克, 94%), 其餘淡黃色固體, mp $104-106^\circ\text{C}$:

IR (KBr): 3230 (br), 1768, 1710, 1580 (cm^{-1}); ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 200 MHz) δ 11.15 (s, 1H), 8.77 (d, $J=8.6$ Hz, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.75 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.46 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.25 (d, $J=1.7$ Hz, 1H), 4.59 (m, 1H), 4.35 (t, $J=5.1$ Hz, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.68 (br s, 4H), 3.43 (m, 1.7H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$), 2.78 (t, $J=7.4$ Hz, 2H), 2.5-2.3 (m, 6H), 1.86 (m, 2H), 1.31 (d, $J=6.5$ Hz, 6H), 1.05 (t, $J=7.0$ Hz, 2.6H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH}$)。分析 $\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{N}_6\text{O}_3 \cdot 0.5\text{H}_2\text{O} \cdot 0.85\text{C}_2\text{H}_6\text{O}$ 之理論值: C, 64.22; H, 7.15; N, 15.66。實驗值: C, 64.30; H, 6.78; N, 15.48。

實施例 36

3-[3-[4-(5-甲氧基-4-噁啶基)-1-六氫吡啶基]丙基]-5-(1,2-二氧-4-第三丁基胺基-3-環丁烯-3-基)-1H-咪唑 (I-6)

A. 3-[3-[4-(5-甲氧基-4-噁啶基)-1-六氫吡啶基]丙基]-5-[(1,2-二氧-4-第三丁基胺基-3-環丁烯-3-基)-1-三異丙基矽烷基-1H-咪唑

IR (純): 3300, 1766, 1717, 1582, 1565 cm^{-1} ; ^1H

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (152)

NMR (CDCl₃, 200 MHz) δ 8.29 (s, 1H)、8.24 (d, J=1.5 Hz, 1H)、7.84 (s, 1H)、7.54 (d, J=8.6 Hz, 1H)、7.42 (dd, J=8.7, 1.6 Hz, 1H)、7.05 (s, 1H)、6.32 (s, 1H)、3.81 (s, 3H)、3.76 (m, 4H)、2.80 (t, J=7.4 Hz, 2H)、2.52 (m, 4H)、2.44 (m, 2H)、1.92 (m, 2H)、1.65 (hept, J=7.5 Hz, 3H)、1.55 (s, 9H)、1.10 (d, J=7.5 Hz, 18H)。

B. 3-[3-[4-(5-甲氧基-4-嘧啶基)-1-六氫吡啶基]丙基]-5-(1,2-二氧-4-第三丁基胺基-3-環丁烯-3-基)-1H-吡啶 (1-6)

於 3-[3-[4-(5-甲氧基-4-嘧啶基)-1-六氫吡啶基]丙基]-5-(1,2-二氧-4-第三丁基胺基-3-環丁烯-3-基)-1-三異丙基矽烷基吡啶 (0.294克, 0.45毫莫耳) 於 10 毫升乙腈之溶液中, 加入 48% HF (32 微升, 0.90 毫莫耳) 及混合液在室溫下攪拌 2 小時。生成之混合液經蒸發及殘渣於飽和水性 NaHCO₃ 和乙酸乙酯間分配。有機層經分開及水層以乙酸乙酯反萃取。合併之有機萃取液經脫水 (Na₂SO₄) 及蒸發生成標題化合物 (0.213 克, 94%), 其係黃色泡沫, 其無法結晶。此物質於過量之 1 當量濃度 HCl 內懸浮, 加入少量之乙醇和混合液緩和溫熱以影響溶解。此溶液在 -20°C 下之貯存導致結晶。結晶經過濾、清洗 (丙酮、乙醚) 及在真空下乾燥生成氫氣鹽 (0.252 克, 89%), 其係淡黃色固體, mp 180°C (軟化), 215-218°C (泡沫); IR (KBr): 3400 (br)、1775、1715、1635、1575 (br) cm⁻¹; ¹H

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

五、發明說明 ()

NMR (DMSO-d₆, 200 MHz) δ 11.58 (br s, 1H), 11.32 (br s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.84 (d, J=8.6 Hz, 1H), 7.49 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.33 (s, 1H), 4.93 (m, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.79-3.62 (m, 4H), 3.17 (br s, 4H), 2.84 (t, J=7.0 Hz, 2H), 2.17 (m, 2H), 1.51 (s, 9H)。分析 C₂₈H₃₄N₆O₃ · 3HCl · H₂O 之理論值：C, 53.38；H, 6.24；N, 13.34。實驗值：C, 53.24；H, 6.35；N, 13.24。

實施例 37

在犬外側隱靜脈內共效劑研究

外側隱靜脈係自麻醉之狗獲得及裁去粘連之物質。血管然後切成 2-3 毫米環片斷及在含 20 毫升修飾之三羧酸緩衝液之組織浴中架在不銹鋼線上，該液連續以 5% CO₂/95% O₂ 通氣及維持在 37°C，靜止張力經手動調整至 1 克及維持直至穩定基線達到 1 小時之平衡期間。組織浴溶液在此平衡期間每 15 分置換一次。

肯坦絲胺酸 (ketanserin)、阿托品 (atropine) 及吡利爾胺 (pyrilamine) 在 1 微莫耳濃度下加入至浴槽以阻塞 5-HT₂、膽鹼及組織胺作用。在 15 分後，具拮抗物之存在下，5-經色胺濃度反應曲線以累積之形式進行。最後，浴槽經清洗數次，張力再調整至 1 克及組織允許在 45-60 分之時段內回復平衡。該等拮抗物再加入至浴槽中及在 15 分後，濃度

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

裝 訂 線

五、發明說明 ()

反應曲線對選定之測試化合物產生。個別血管片斷僅暴露至一個測試化合物。

測試化合物之活性以在相同血管製備下，與 5-HT (任意定為 1.0) 相較下之相對效能及有效性表示。

進一步之詳細說明

附加之實驗說明在此給定以期提供 R1 部分變異之指引，其位在吲哚環系統之 4 位置上。

實施例 40

3-[3-[4-(5-甲氧基-4-噁啶基)-1-六氫吡啶基]丙基]-4-甲基-5-(1,2-二氧-4-甲基-3-環丁烯-3-基)胺基吲哚

A. 4-甲基吲哚

3-硝基鄰二甲苯 (13.4 毫升, 0.1 莫耳)、二甲基甲醯胺二甲基縮醛 (40 毫升, 0.3 莫耳) 及吡咯啉 (10 毫升, 0.12 莫耳) 於 200 毫升無水 DMF 之混合液在 Ar 氣壓下在 120-130°C (油浴溫度) 下加熱 21 小時。冷卻之混合液倒入冷水 (400 毫升) 及以乙醚 (4x200 毫升) 萃取。乙醚液經清洗 (H₂O, 4x200 毫升)、乾燥 (Na₂SO₄) 及蒸發生成暗紅色粘性油。此油於 150 毫升乙酸乙酯中溶取，加入 10% Pd/c 及混合液在巴爾振盪器內在 50 psi 下氫化 1 小時。反應液然後經過濾，觸媒以附加之乙酸乙酯清洗及濾液經蒸發生成暗紫色油。此油之內蒸層析法 (SiO₂/二氯甲烷-石油醚, 1:1) 生成純 4-甲基吲哚 (8.85 克, 68%)，其餘淡黃棕色；¹H

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

表

訂

天

五、發明說明 (55)

NMR (DMSO- d_6 , 200 MHz) δ 11.04 (br s, 1H)、7.29 (t, J=2.7 Hz, 1H)、7.21 (d, J=7.7 Hz, 1H)、6.96 (t, J=7.2 Hz, 1H)、6.75 (dt, J=6.9, 0.8 Hz, 1H)、6.43 (m, 1H)、2.46 (s, 3H)。

B.1-乙醯基-4-甲基吡啶

於4-甲基吡啶 (7.433克, 0.0567莫耳) 於100毫升之冰醋酸中, 在1.5小時內分批加入NaCNBH₃ (7.25克, 0.12莫耳)。反應液然後在真空下濃縮, 加入水及溶液以10當量濃度NaOH鹼化。生成之混合液以乙酸乙酯(3X)萃取和有機萃取液經清洗(鹽水)、脫水(Na₂SO₄)及蒸發生成油。此油之閃蒸層析法(SiO₂/乙酸乙酯-己烷, 1:4)生成純4-甲基吡啶(6.962克, 92%)。其餘油: ¹H NMR (DMSO- d_6 , 200 MHz) δ 6.78 (t, J=7.6 Hz, 1H)、6.33 (d, J=7.4 Hz, 1H)、6.30 (d, J=7.6 Hz, 1H)、5.36 (br s, 1H)、3.38 (t, J=8.5 Hz, 2H)、2.81 (t, J=8.5 Hz, 2H)、2.11 (s, 3H)。

生成之油(6.945克, 0.0522毫莫耳)於10毫升醋酸酐中溶取。放熱反應發生及在15分後, 混合液已固化。揮發物其後在真空下除去, 以生成固體。此物質以乙醚粉碎化得到6.317克1-乙醯基-4-甲基吡啶, 其餘白色結晶固體, mp 110-111°C。此上清液之蒸發及生成殘渣以己烷之粉碎化生成附加2.191克純產物。總產量=8.508克(93%); IR(純) 1649 cm⁻¹; ¹H NMR (DMSO- d_6 , 200 MHz) δ 7.86 (d, J=7.9 Hz, 1H)、7.03 (t, J=7.7 Hz, 1H)、6.80

五、發明說明 (56)

(d, J=7.5 Hz, 1H)、4.08 (t, J=8.5 Hz, 2H)、3.03 (t, J=8.5 Hz, 2H)、2.18 (s, 3H)、2.13 (s, 3H)。分析 $C_{11}H_{13}NO$ 之理論值：C, 75.39；H, 7.48；N, 8.00。實驗值：C, 75.41；H, 7.53；N, 7.95。

C. 4-甲基-5-硝基吡啶

1-乙醯基-4-甲基吡啶 (8.260 毫升, 0.0372 莫耳)、於 50 毫升濃 H_2SO_4 之溶液在 $5^\circ C$ 下冷卻及然後逐滴加入 HNO_3 ，因而使其維持在 $5-10^\circ C$ 之內溫。在添加完成後，混合液在同溫度下維持 15 分及然後倒入 500 毫碎冰和生成之漿經攪拌直至所有冰已熔化。懸浮液然後經過濾，濾餅以水清洗及殘渣於二氯甲烷中溶取。有機層經分開及水層以二氯甲烷 (3X) 再萃取。合併有機層經脫水 (Na_2SO_4) 及蒸發生成暗黃色固體。此固體之層析法 (9x10 厘米 SiO_2 墊 / 二氯甲烷，然後二氯甲烷-乙腈，95:5) 生成 1-乙醯基-4-甲基-5-硝基吡啶及 1-乙醯基-4-甲基-7-硝基吡啶之不可分開之混合物 (8.090 克, 78%)，其比值係約 9:1； 1H NMR (DMSO- d_6 , 200 MHz) δ 7.98 (d, J=8.9 Hz, 0.88H)、7.89 (d, J=8.9 Hz, 0.88H)、7.54 (d, J=8.3 Hz, 0.12H)、7.03 (d, J=8.3 Hz, 0.12H)、4.18 (t, J=8.7 Hz, 2H)、3.14 (t, J=8.7 Hz, 2H)、2.37 (s, 3H)、2.19 (s, 3H)。

於 1-乙醯基-4-甲基-5(7)-硝基吡啶 (8.049 克, 0.0366 莫耳)、於 75 毫升甲醇之懸浮液中，加入 25 毫升凱生氏 (Claisen's) 鹼 (參閱 Rieser 和 Fieser, 有機合成之

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (57)

試藥，第1卷，第153頁)及生成之混合液在蒸氣浴中溫熱直至其變成均質。冷卻之反應液經濃縮及然後以水稀釋和生成之懸浮液經過濾生成橙棕色固體。濾液以二氯甲烷(X3)萃取及有機萃取液經脫水(Na_2SO_4)及蒸發生成固體。合併之固體經層析(SiO_2 /乙醚-己烷，1:1，然後氯仿)生成兩個區分。區分1於乙醚中溶取及溶液以脫色木炭處理、過濾(矽藻土)和蒸發生成4-甲基-7-硝基吡啶(0.575克，9%)，其係暗橙色固體，mp 125-127°C，IR(KBr) 3395、1623、1596 cm^{-1} ； ^1H NMR (DMSO- d_6 ，200 MHz) δ 7.83 (br s, 1H)、7.55 (d, $J=8.8$ Hz, 1H)、6.36 (d, $J=8.8$ Hz, 1H)、3.75 (t, $J=8.6$ Hz, 1H)、2.99 (t, $J=8.6$ Hz, 2H)、2.15 (s, 3H)。分析 $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_2$ 之理論值：C, 60.66；H, 5.66；N, 15.72。實驗值：C, 60.99；H, 5.71；N, 15.48。區分2經再層析(氯仿)生成固體，其以乙醚粉碎化生成4-甲基-5-硝基吡啶(4.813克，74%)，其係橙色結晶固體。mp 169-171°C，IR(KBr) 3330、1598 cm^{-1} ； ^1H NMR (DMSO- d_6 ，200 MHz) δ 7.85 (d, $J=8.8$ Hz, 1H)、7.04 (br s, 1H)、6.33 (d, $J=8.8$ Hz, 1H)、3.63 (t, $J=8.8$ Hz, 1H)、2.98 (t, $J=8.8$ Hz, 2H)、2.38 (s, 3H)。分析 $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_2$ 之理論值：C, 60.66；H, 5.66；N, 15.72。實驗值：C, 60.66；H, 5.47；N, 15.74。

D. 4-甲基-5-硝基吡啶

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (58)

於 4-甲基-5-硝基吡啶 (4.767克, 0.0268莫耳) 於 100 毫升甲醇之懸浮液中, 在室溫下在 1 小時內 2,3-二氯-5,6-二氨基-1,4-苯醌 (6.697克, 0.0295)。反應液然後經蒸發及殘渣於二氯甲烷中溶取。此溶液然後以飽和水性 NaHCO_3 (X4) 清洗、脫水 (Na_2SO_4) 及蒸發生成固體。此物質自乙酸乙酯-己烷 (-20°C) 之結晶得到, 4.161克標題化合物, 其係黃綠色針物, mp $179-180^\circ\text{C}$ 。母液之層析 (SiO_2 / 乙酸乙酯-己烷, 1:1) 生成附加 0.417克之純產物。總產量 = 4.578克 (97%) : IR (KBr) $3318, 1604, 1585 \text{ cm}^{-1}$; ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 200 MHz) δ 11.72 (br s, 1H)、7.81 (d, $J=9.0 \text{ Hz}$, 1H)、7.56 (t, $J=2.8 \text{ Hz}$, 1H)、7.39 (d, $J=8.9 \text{ Hz}$, 1H)、6.70 (m, 1H)、2.75 (s, 3H)。分析 $\text{C}_9\text{H}_8\text{N}_2\text{O}_2$ 之理論值: C, 61.35; H, 4.58; N, 15.90。實驗值: C, 61.32; H, 4.40; N, 15.96。

E. 5-(4-甲基-5-硝基吡啶-3-基甲基)-2,2-二甲基-1,3-二氧六圓-4,6-二酮。

Flaugh 之程序, 經修飾後使用。因此, 4-甲基-5-硝基吡啶 (0.880克, 5.00毫莫耳)、 Meldrum's 酸 (0.864克, 6.00毫莫耳)、37% 水性甲醛 (0.5毫升, 6.0毫莫耳) 及 D,L-脯氨酸 (0.029克, 0.25毫莫耳) 於 25 毫升乙腈之溶液在室溫下攪拌 72 小時。生成之黃漿在 -20°C 下貯存及然後冷混合液經過濾。濾餅以冷乙腈和乙醚清洗及然後在真空下乾燥生成標題化合物 (1.055克, 64%), 其係鮮黃色固體, mp $196-198^\circ\text{C}$ (分解) : IR (KBr) $3338, 1782,$

五、發明說明 (59)

1742 cm^{-1} ; $^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, 200 MHz) δ 11.46 (br s, 1H)、7.61 (d, $J=8.9$ Hz, 1H)、7.32 (d, $J=8.9$ Hz, 1H)、7.25 (d, $J=2.4$ Hz, 1H)、4.74 (t, $J=5.0$ Hz, 1H)、3.64 (d, $J=4.9$ Hz, 1H)、2.80 (s, 3H)、1.84 (s, 3H)、1.69 (s, 3H)。分析 $\text{C}_{16}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_6$ 之理論值: C, 57.83; H, 4.85; N, 8.43。實驗值: C, 57.42; H, 4.68; N, 8.52。

F. 4-甲基-5-硝基-3-咪唑丙酸乙酯

於 5-(4-甲基-5-硝基咪唑-3-基甲基)-2,2-二甲基-1,3-二氧六環-4,6-二酮 (1.009 克, 304 毫克耳) 於吡啶 (18 毫升) 和絕對乙醇 (2 毫升) 之混合溶液中, 加入 0.05 克銅粉及混合液在 Ar 氣壓下加熱至迴流 2 小時。冷卻之混合液經過濾及濾液在真空下蒸發生成粘性棕色油。此物質於乙酸乙酯內溶取及溶液經清洗 (1 當量濃度 HCl、飽和水性 NH_4Cl 、鹽水)、脫水 (Na_2SO_4) 和蒸發生成黃色固體。以乙醚之粉碎化生成 423 毫克標題化合物, 其係黃褐色固體。附加之 166 毫克之產物可由上清液之蒸發及以乙醚之粉碎化回收。總產量 = 671 毫克 (80%)。分析樣品自乙酸乙酯-己烷結晶生成黃褐色結晶, mp 105-106°C: IR (KBr) 3340、1717、1517、1335 cm^{-1} ; $^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, 200 MHz) δ 11.47 (br s, 1H)、7.63 (d, $J=9.0$ Hz, 1H)、7.30 (d, $J=8.6$ Hz, 1H)、7.28 (s, 1H)、4.06 (q, $J=7.1$ Hz, 2H)、3.18 (t, $J=7.1$ Hz, 2H)、2.77 (s, 3H)、2.68 (m, 2H)、1.16 (t, $J=7.1$ Hz, 3H)。分析

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (60)

$C_{14}H_{16}N_2O_4$ 之理論值：C, 60.86；H, 5.84；N, 10.14。實驗值：C, 60.76；H, 5.74；N, 10.00。

G. 4-甲基-5-硝基-3-(3-羥基丙基)吡啶

於95% $LiAlH_4$ (0.378克, 9.44毫莫耳) 於10毫升無水THF之懸浮液中, 在 $0^\circ C$ 及Ar氣壓下加入4-甲基-5-硝基-3-吡啶丙酸乙酯 (0.650克, 2.36毫莫耳) 於2毫升無水THF之溶液。在5分後, 除去冷卻浴及在室溫下繼續攪拌30分。反應然後由連續添加0.4毫升水、0.4毫升15%水性NaOH及最後1.2毫升水中止。生成之懸浮液以乙酸乙酯稀釋, 及然後過濾和濾餅以附加之乙酸乙酯清洗。濾液經蒸發及殘渣經層析 (SiO_2 / 二氯甲烷-乙酸乙酯, 2:1) 生成標題化合物 (0.458克, 83%), 其係固體。分析樣品自乙酸乙酯-己烷結晶生成黃褐色針物, mp $129-130^\circ C$; IR (KBr) 3543 、 3210 、 1616 、 1520 、 1330 cm^{-1} ; 1H NMR (DMSO- d_6 , 200 MHz) δ 11.43 (br s, 1H)、7.63 (d, $J=8.9\text{ Hz}$, 1H)、7.30 (d, $J=8.7\text{ Hz}$, 1H)、7.29 (s, 1H)、4.51 (t, $J=5.2\text{ Hz}$, 1H)、5.20 (dt, $J=6.2$, 5.4 Hz , 2H)、2.91 (t, $J=7.7\text{ Hz}$, 2H)、2.78 (s, 3H)、1.78 (m, 2H)。分析 $C_{12}H_{14}N_2O_3$ 之理論值：C, 61.52；H, 6.02；N, 11.96。實驗值：C, 61.23；H, 5.85；N, 11.90。

H. 4-甲基-5-胺基-3-(3-羥基丙基)吡啶

於4-甲基-5-硝基-3-(3-羥基丙基)吡啶 (0.365克, 1.56毫莫耳) 於20毫升絕對乙醇之溶液中, 加入10% Pd/c及

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (61)

混合液在巴爾振盪器內在50psi下氫化0.5小時。混合液然後自矽藻土塞濾過，觸媒以附加之乙醇清洗及濾液經蒸發生成標題化合物(0.280克，88%)，其係固體。分析樣品自乙酸乙酯結晶生成乳白色針物，mp 141-142°C；IR(KBr) 3388、3180、1618 cm^{-1} ； ^1H NMR (DMSO- d_6 ，200 MHz) δ 10.20 (br s, 1H)、6.87 (d, J=8.8 Hz, 1H)、6.83 (s, 1H)、6.50 (d, J=8.3 Hz, 1H)、4.43 (t, J=5.2 Hz, 1H)、4.12 (s, 2H)、3.47 (dt, J=6.4, 5.3 Hz, 2H)、2.79 (t, J=7.7 Hz, 2H)、2.31 (s, 3H)、1.73 (m, 2H)。分析 $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}$ 之理論值：C, 70.55；H, 7.90；N, 13.72；實驗值：C, 70.41；H, 7.89；N, 13.55。

1,4-甲基-5-(1,2-二氧-4-甲基-3-環丁烯-3-基)胺基-3-(3-羥基丙基)吡啶

方法A：於4-甲基-5-胺基-3-(3-羥基丙基)吡啶(0.260克，1.27毫莫耳)於9毫升絕對乙醇之溶液中，加入3-(1-甲基乙氧基)-4-甲基環丁-3-烯-1,2-二酮(0.234克，1.52毫莫耳)(L.S. Liebeskind, R.W. Fengl, D.R. Wirtz, T.T. Shaw, J. Org. Chem. 1988, 53, 2482)於1毫升乙醇之溶液及混合液在室溫下攪拌18小時。在-20°C下靜置3小時後，混合液經過濾。殘渣以冷乙醇及然後乙醚清洗和最後在真空下乾燥生成0.126克標題化合物，其係近白色固體，mp 179-181°C。濾液之蒸發及殘留之棕色膠以乙醇之處理生成附加0.166克產物，其係黃褐色固體。

五、發明說明 (62)

總產量 = 0.292 克 (77%) : IR (KBr) 3425、3360 (br)、1786、1718、1590 (br) cm^{-1} ; ^1H NMR (DMSO- d_6 , 200 MHz) δ 10.92 (br s, 0.75H)、10.86 (br s, 0.25H)、10.57 (br s, 0.75H)、10.30 (br s, 0.25H)、7.19 (d, $J=8.5$ Hz, 1H)、7.12 (m, 1H)、6.92 (d, $J=8.5$ Hz, 0.75H)、6.86 (d, $J=8.5$ Hz, 0.25H)、4.47 (t, $J=5.2$ Hz, 1H)、(dt, $J=6.3, 5.4$ Hz, 2H)、2.87 (m, 2H)、2.50 (s, 3H)、2.24 (s, 0.75H)、1.76 (m, 2H)、1.56 (s, 2.25H)。分析 $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_3 \cdot 0.3\text{H}_2\text{O}$ 之理論值 : C, 67.22; H, 6.17; N, 9.23。實驗值 : C, 67.26; H, 5.88; N, 9.18。

方法 B : 於 4-甲基-5-胺基-3-(3-羥基丙基)吡啶 (0.271 克, 1.33 毫莫耳) 於 6 毫升 DMF 之溶液中, 加入三乙胺 (0.223 毫升, 1.60 毫莫耳), 接著 3-氯-4-甲基環丁-3-烯-2,2-二酮 (0.208 克, 1.60 毫莫耳), (D. Bellus, P. Martin, H. Sauter, T. Winkler, Helv. Chim. Acta 1980, 63, 1130) 於 1 毫升 DMF 之溶液。生成之棕色溶液在室溫及 Ar 氣壓下攪拌 1 小時和然後在真空下濃縮生成粘性油。此油以水稀釋及以乙酸乙酯 (X5) 萃取。有機萃取液經清洗 (鹽水, X4)、脫水 (Na_2SO_4) 及蒸發生成暗棕色油。此物質於乙酸乙酯中溶取及然後自短砂膠管柱 (以乙酸乙酯溶析) 濾過生成不純之產物, 其係淡黃色膠。自乙腈-二氯甲烷在 -20°C 下之結晶得到標題化合物 (0.272 克, 69%), 其乳白色固體。

J. 4-甲基-5-(1,2-二氯-4-甲基-3-環丁烯-3-基)胺基

五、發明說明 (63)

-3-(3-甲磺醯氨基丙基)-吡啶

於4-甲基-5-(1,2-二氧-4-甲基-3-環丁烯-3-基)胺基-3-(3-羥基丙基)吡啶(0.235克, 0.79毫莫耳)於5毫升乙腈-THF(4:1)之冰冷懸浮液中, 加入三乙胺(0.132毫升, 0.95毫莫耳)接著甲磺醯氯(0.074毫升, 0.95毫莫耳)。混合液在0℃下攪拌2小時及然後除去冷卻浴和在室溫繼續攪拌17小時。然後加入另0.026毫升(0.19毫莫耳)三乙胺及0.015毫升(0.19毫莫耳)甲磺醯氯和繼續攪拌30分。生成之混合液以乙酸乙酯稀釋、清洗(H₂O X2; 鹽水)、脫水(Na₂SO₄)及蒸發生成膠。此物質經層析(SiO₂/乙酸乙酯-二氧甲烷, 1:1)生成標題化合物,(0.270克, 91%), 其係近白色泡沫。分析樣品由自乙醚結晶獲得, 其生成近白色固體, mp 130-131℃(分解); IR(KBr) 3240 (br)、1792、1727、1590、1330、920 cm⁻¹; ¹H NMR (DMSO-d₆, 200 MHz) δ 11.01 (br s, 0.75H)、10.95 (br s, 0.25H)、10.58 (s, 0.75H)、10.31 (s, 0.25H)、7.23-7.13 (m, 2H)、6.94 (d, J=8.5 Hz, 0.75H)、6.88 (d, J=8.6 Hz, 0.25H)、4.29 (t, J=6.3 Hz, 2H)、3.19 (s, 3H)、2.96 (m, 2H)、2.50 (s, 3H)、2.24 (s, 0.75H)、2.02 (m, 2H)、1.56 (s, 2.25H)。分析C₁₈H₂₀N₂O₅S之理論值: C, 57.43; H, 5.36; N, 7.44。實驗值: C, 57.16; H, 5.00; N, 7.34。

K. 3-[3-[4-(5-甲氨基-4-噁嗪基)-1-六氫吡啶基]丙基]-4-甲基-5-(1,2-二氧-4-甲基-3-環丁烯-3-基)胺基吡

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(64)

噁

4-甲基-5-(1,2-二氧-4-甲基-3-環丁烯-3-基)胺基-3-(3-甲磺醯氧基丙基)吡啶(0.154克, 0.41毫莫耳)、1-(5-甲氧基-4-噁啶基)六氫吡啶(0.087克, 0.45毫莫耳)、細粉碎化之KI(0.075克, 0.45毫莫耳)及二異丙基乙基胺(0.365毫升, 2.1毫莫耳)於5毫升乙腈之混合液在Ar氣壓下加熱至迴流13小時。生成之漿以乙酸乙酯稀釋、清洗($H_2O \times 2$; 鹽水)、脫水(Na_2SO_4)及蒸發生成淡棕色膠。此膠之閃蒸層析法($SiO_2/MeCN-MeOH-NH_4OH, 90:9:1$)得到標題化合物(0.151克, 78%), 其係淡黃色泡沫。此物質之141毫克樣品於甲醇(約3毫升)中溶取及加入1當量濃度HCl(約3毫升)。生成之溶液經濃縮及然後在 $-20^\circ C$ 下貯存生成固體。此物質經過濾、清洗(1當量濃度HCl、丙酮、乙醚)及然後在真空下乾燥生成氫氣鹽(0.140克, 77%), 其係近白色固體, $mp > 240^\circ C$ (分解); IR(KBr) 3400、3200、1784、1722、1595 cm^{-1} ; 1H NMR(DMSO- d_6 , 200 MHz) δ 11.46 (br s, 1H)、11.09 (s, 0.7H)、11.01 (s, 0.3H)、10.62 (s, 0.7H)、10.46 (s, 0.3H)、8.62 (s, 1H)、8.21 (s, 1H)、7.24 (s, 1H)、7.22 (d, $J=8.5$ Hz, 0.7H)、7.16 (d, $J=8.4$ Hz, 0.3H)、6.95 (d, $J=8.5$ Hz, 0.7H)、6.88 (d, $J=8.6$ Hz, 0.3H)、4.88 (m, 2H)、3.91 (s, 3H)、3.66 (m, 4H)、3.17 (br s, 4H)、2.94 (m, 2H)、2.5-2.6 (m, 2H)、2.52 (s, 3H)、2.26 (s, 0.9H)、

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (65)

2.10 (m, 2H)、1.57 (s, 2.1H)。分析 $C_{26}H_{30}N_6O_3 \cdot 2HCl \cdot 1.7H_2O \cdot 0.2C_2H_5N \cdot 0.25C_4H_{10}O$ 之理論值：C, 54.41; H, 6.42; N, 14.36。實驗值：C, 54.47; H, 6.80; N, 14.32。

實施例 41

4-乙硫基-3-[3-[4-(5-甲氧基-4-噁啶基)-1-六氫吡啶基]丙基]-5-(1,2-二氫-4-甲基-3-環丁烯-3-基)胺基吡啶
A. 3-(5-胺基-4-乙硫基-3-吡啶基)-1-丙醇

3-(5-硝基-3-吡啶基)-1-丙醇 (實施例 3: 2.2 克, 10.0 毫莫耳)、乙硫醇 (7.4 毫升, 0.1 莫耳) 及 Zn 塵 (2.0 克, 30.6 毫莫耳) 於無水 DMF (20 毫升) 之冷 (10-12°C) 混合液, 在氫氣壓下在 10 分之間隔下分批加入 NH_4Cl 處理 3 小時, 在其時混合液之溫度維持在 10-12°C 間。在添加完成後, 反應液經攪拌 3 小時及然後以 THF:EtOAc (1:2, 45 毫升) 混合液稀釋, 接著緩慢加入水 (40 毫升)。混合液在玻璃纖維濾器內過濾及分開兩層。水層以 EtOAc:THF (2:1, 3X 40 毫升) 混合液萃取。有機萃取液經合併、以水清洗 (2X 50 毫升)、脫水 ($MgSO_4$) 及在真空下濃縮。粗物質於矽膠乾管柱中層析, 先使用 CH_2Cl_2 :EtOAc (3:17) 之混合液及然後 EtOAc, 兩者皆含 Et_3N (0.5%)。適當之區分在真空下濃縮得到 3-(5-胺基-4-乙硫基-3-吡啶基)-1-丙醇 (0.50 克, 20%); 1H NMR ($DMSO-d_6$) δ (ppm): 10.48 (s, 1H, 吡啶之 NH)、7.08 (d, $J=8.5$ Hz, 1H 吡啶之 H-7)、

五、發明說明(66)

6.94 (d, J=2.3 Hz, 1H, 吡啶之 H-2) 、 6.59 (d, J=8.5 Hz, 吡啶之 H-6) 、 4.88 (bs, 2H, NH₂) 、 4.37 (t, J=5.1 Hz, 1H, OH) 、 3.4-3.6 (m, 2H, H-1) 、 2.9-3.1 (m, 2H, H-3) 、 2.65 (q, J=7.4 Hz, 2H, SCH₂CH₃) 、 1.7-1.9 (m, 2H, H-2) 、 1.09 (t, J=7.4 Hz, 3H, SCH₂CH₃) ; 亦分離出 3-(5-胺基-3-吡啶基)-1-丙醇 (1.0克, 55%) ; ¹H NMR (DMSO-d₆) δ (ppm) : 10.2 (s, 1H, 吡啶之 NH) 、 7.00 (d, J=8.4 Hz, 1H 吡啶之 H-7) 、 6.88 (dd, J=2.2 Hz, 吡啶之 H-2) 、 6.63 (d, J=2.0 Hz, 吡啶之 H-4) 、 6.44 (dd, J=8.4 Hz, J=2.0 Hz, 1H, 吡啶之 H-6) 、 4.4-4.6 (m, 3H, NH₂ 和 OH) 、 3.3-3.5 (m, 2H, H-1) 、 2.5-2.7 (m, 2H, H-3) 、 1.6-1.9 (m, 2H, H-2) 。

B. 3-(4-乙硫基-5-(4-甲基-1,2-二氧環丁-3-烯-3-基)胺基-3-吡啶基)-1-丙醇

3-(5-胺基-4-乙硫基-3-吡啶基)-1-丙醇 (0.93克, 3.7 毫莫耳) 、 3-氯-4-甲基-1,2-二氧環丁-3-烯 (0.58克, 4.4毫莫耳) 及 Et₃N (0.62毫升, 4.4毫莫耳) 於 DMF (50 毫升) 之混合液在加水 (200 毫升) 前在 23℃ 下攪拌 50 小時。水液以 EtOAc (3X75 毫升) 萃取。有機萃取液以水 (50 毫升) 清洗、脫水 (HgSO₄) 及在真空下濃縮。粗物質於矽膠乾管柱中純化, 先使用 CH₂Cl₂:EtOAc (1:4) 之混合液及然後 EtOAc:Et₃N (49:1) 。合適之區分在真空下濃縮留下黃色結

五、發明說明(07)

晶，0.815克，m.p. 119°C，64%。¹H NMR (DMSO-d₆) δ (ppm): 11.17、11.11、10.80 和 10.51 (4 br s, 2H 吡啶 NH 及 5-NH)、7.4 (br s, 1H)、7.26 (s, 1H)、7.07 (d, J=8.2 Hz, 1H)、4.40 (t, J=5.2 Hz, 1H, 0H)、3.46 (t, J=3.5 Hz, 在 D₂O 交換後之 2H)、2.95-3.10 (m, 2H CH₂CH₂CH₂O)、2.66 (br s, 2H, CH₃CH₂S)、2.26 (br s, 1H, 在二氧環丁烯上之 CH₃)、1.7-1.9 (m, 2H, CH₂CH₂CH₂O)、1.59 (br s, 2H, 在二氧環丁烯上之 CH₃)、0.9-1.1 (m, 3H, CH₃CH₂S)。IR (KBr) $\tilde{\nu}$: 3420、3300-3000、1775、1728、1620、1580 和 1400 cm⁻¹。分析 C₁₈H₂₀N₂O₃S 之理論值: C, 62.77; H, 5.85; N, 8.13; S, 9.31。實驗值: C, 62.75; H, 5.85; N, 8.20; S, 9.25。

C. 4-乙硫基-3-(3-甲硫基氨基-1-丙基)-5-(4-甲基-1,2-二氧環丁-3-烯-3-基)胺基吡啶

3-(4-乙硫基-5-(4-甲基-1,2-二氧環丁-3-烯-3-基)胺基-3-吡啶基)-1-丙醇 (0.708克, 2.1毫莫耳) 及 Et₃N (0.697毫升, 5.0毫莫耳) 於 THF:CH₂Cl₂ (1:2, 45毫升) 之冷混合液 (5°C) 在氫氣壓下以 MsCl (0.387毫升, 5.0毫莫耳) 逐滴處理及在 23°C 下攪拌 1.5 小時。反應液以 CH₂Cl₂ (40 毫升) 稀釋及以 H₂O (10 毫升) 和飽和 NaHCO₃ 溶液清洗。有機層經脫水 (MgSO₄) 及在真空下濃縮。粗物質於矽膠乾管柱中純化, 使用 CH₂Cl₂:EtOAc (7:3) 之混合液作為解析溶劑。合適之區分在真空下濃縮生成黃色油, 0.70克, 79%。

五、發明說明 (68)

^1H NMR (DMSO- d_6 MR) δ (ppm): 11.26、11.20、10.81 和 10.53 (4 br s, 2H, 吡啶之 NH 及 5-NH)、7.42 (br s, 1H)、7.32 (s, 1H)、7.09 (d, $J=8.2$ Hz, 1H)、4.27 (t, $J=6.4$ Hz, 2H, CH_2OSO_2)、3.17 (s, 3H, CH_2SO_2)、3.11 (t, $J=7$ Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$)、2.67 (br s, 2H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{S}$)、2.28 (br, s, 1H, 二氧環丁烯之 CH_3)、2.0-2.15 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$)、1.59 (br s, 2H, 二氧環丁烯之 CH_3)、0.9-1.1 (m, 3H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{S}$)。IR (薄層) η : 3710、3180、1783、1728、1590、1340 及 1170 cm^{-1} 。

D. 4-乙硫基-(3-(3-甲氧基-4-噁啶基)-1-六氫吡啶基)-1-丙基)-5-((4-甲基-1,2-二氧環丁-3-烯-3-基)胺基)吡啶氫氣鹽

4-乙硫基-3-(3-甲氧基-4-噁啶基)-1-丙基)-5-(4-甲基-1,2-二氧環丁-3-烯-3-基)胺基吡啶 (0.40克, 0.95毫莫耳)、4-(5-甲氧基-4-噁啶基)六氫吡啶 (0.21克, 1.14毫莫耳)、 Et_3N (0.27毫升, 1.9毫莫耳) 及 KI (0.166克, 0.99毫莫耳) 於 CH_3CN (18毫升) 之混合液在氫氣壓下迴流 12 小時。反應液在 23°C 下冷卻及以 EtOAc (70毫升) 稀釋。有機液以 K_2CO_3 (1當量濃度, 2毫升) 和鹽水清洗、脫水 (MgSO_4) 及在真空下濃縮。粗物質於乾砂膠管柱純化, 使用 $\text{MeOH}:\text{EtOAc}$ (1:9) 之混合液作為溶析溶劑。合適之區分在真空下濃縮留下漿液, 0.335克, 68%。 ^1H NMR

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(89)

(DMSO- d_6 MR) δ (ppm): 11.19、10.8和10.5 (3 br s, 2H, 吡啶之NH, 5-NH)、8.23 (s, 1H, 噻啉基H)、8.03 (s, 1H, 噻啉基H)、7.3-7.5 (m, 1H)、7.39 (br s, 1H)、7.07 (d, $J=8.4$ Hz, 1H)、3.82 (s, 3H, CH₃O)、3.5-3.7 (m, 3H)、2.9-3.15 (m, 2H)、2.6-2.8 (m, 2H)、2.2-2.3 (m, 1.5H)、1.7-1.95 (m, 2H)、1.59 (br s, 1.5H)、1.0 (t, $J=7$ Hz, 3H, CH₃CH₂S)。

游離鹼之乙醇溶液以HCl (1.02當量濃度)於EtOH之溶液處理；該溶液以一些異丙醇稀釋及黃色結晶 (m.p. 188°C, 分解) 經過濾。¹H NMR (DMSO- d_6 MR) δ (ppm): 11.33、11.27、10.83和10.59 (4 br s, 2H, 吡啶之NH和5-NH)、8.46 (s, 1H, 噻啉基H)、8.18 (s, 1H, 噻啉基H)、7.43 (br s 1H)、7.38 (s, 1H)、7.11 (d, $J=7.9$ Hz, 1H)、4.7 (d, $J=13.9$ Hz, 2H)、3.89 (s, 3H, CH₃O)、3.58 (d, $J=11.9$ Hz, 2H)、3.36 (br t, $J=12$ Hz, 2H)、3.0-3.3 (m, 6H)、2.67 (br s, 2H, CH₃CH₂S)、2.25 (br s, 1.2H, 在二氧環丁烯上之CH₃)、2.0-2.15 (m, 2H, CH₃CH₂CH₂N)、1.59 (br s, 1.8H, 在二氧環丁烯上之CH₃)、0.99 (br s, 3H, CH₃CH₂S)。

IR (KBr) $\tilde{\nu}$: 3700-2200、1780、1725、1628和1590 cm^{-1} 。分析 C₂₇H₃₂N₆O₃S · 3.5HCl · 0.5C₅H₈O之理論值：C, 51.29；H, 5.92；N, 12.59；S, 4.80。實驗值：C, 50.93；H, 5.76；N, 12.64；S 4.90。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

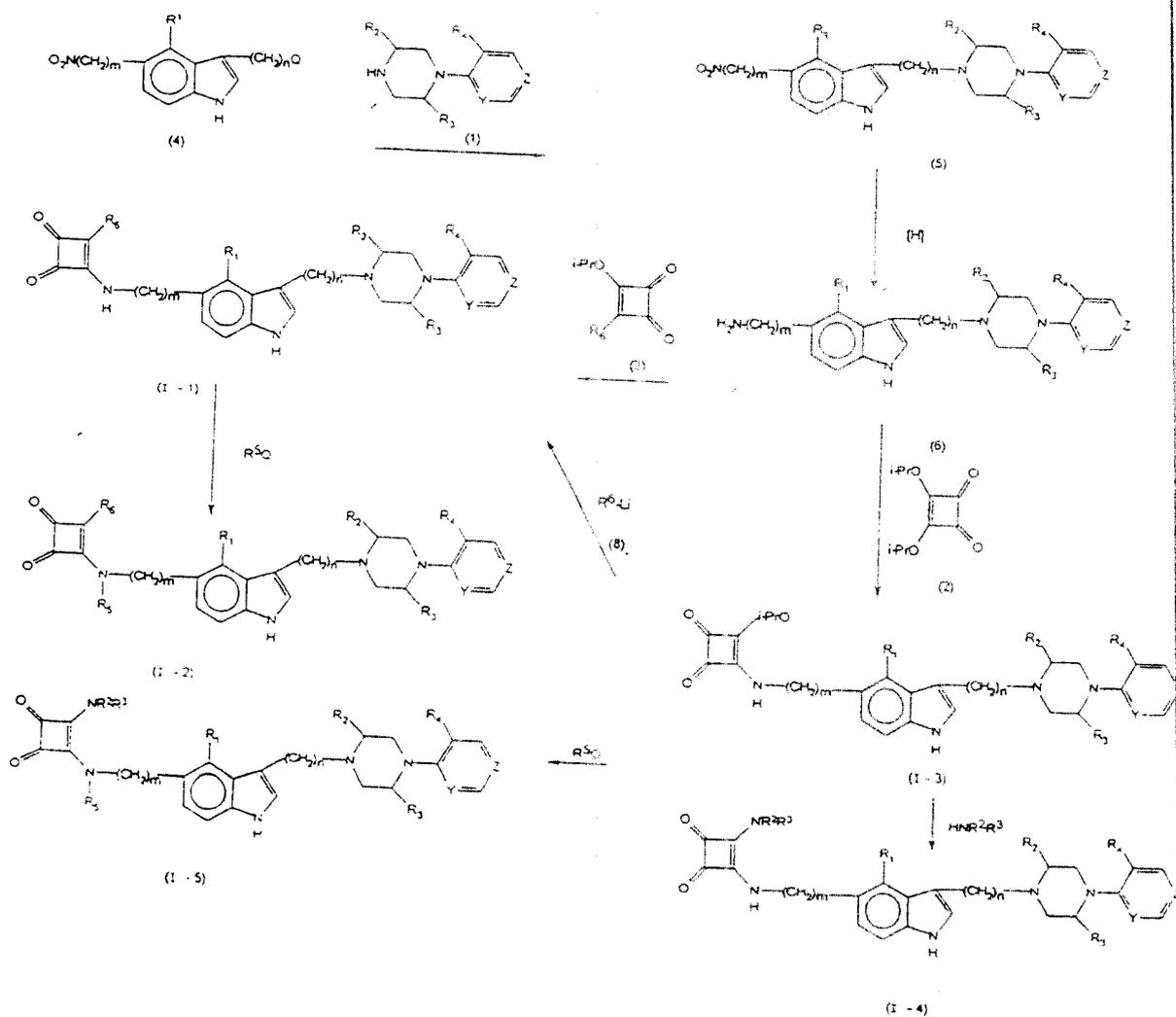
訂

線

五、發明說明 (70)

圖式 A

吲哚基-胺基-方基物之合成



(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

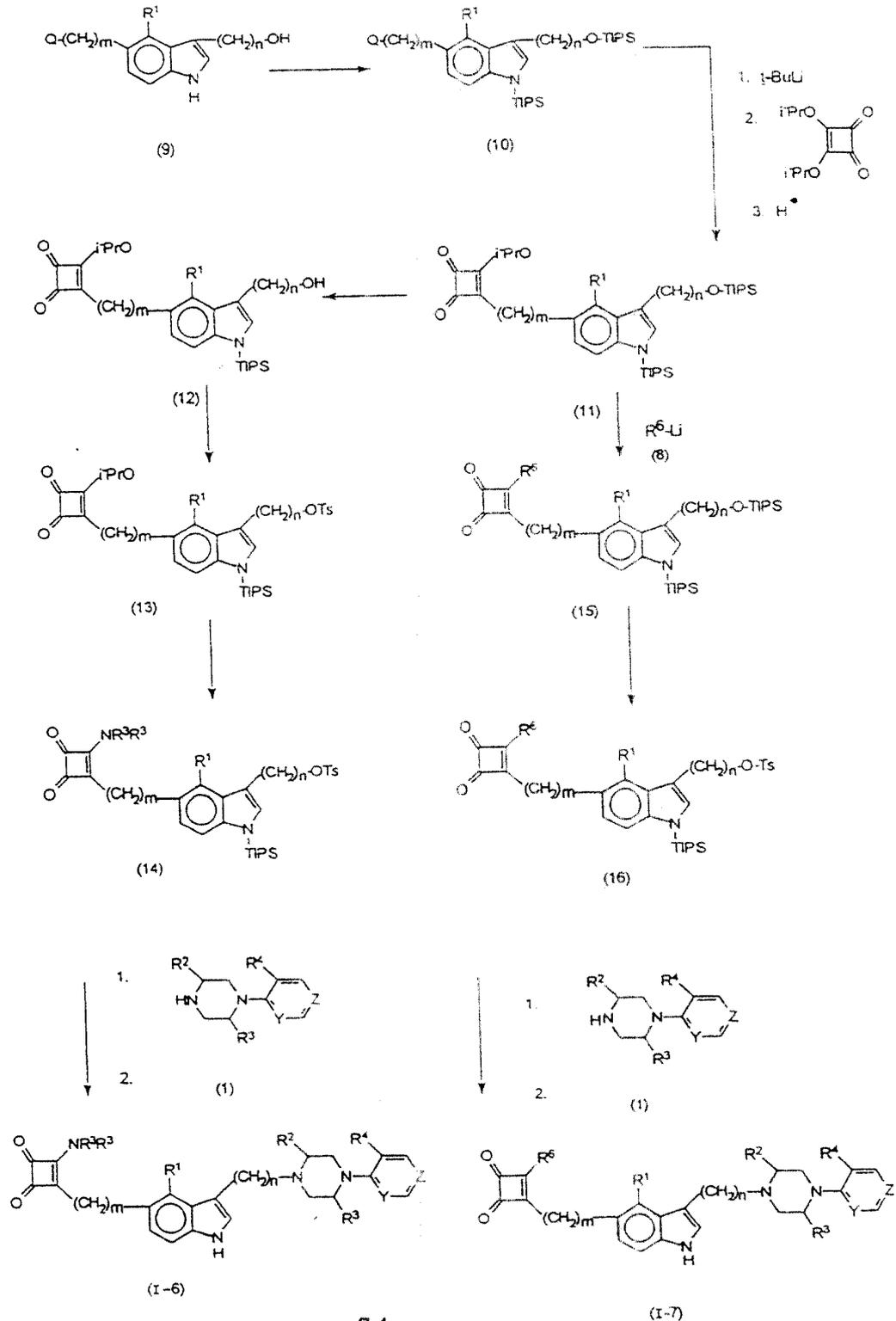
訂

線

五、發明說明(71)

圖式 B

吡喹啉基-方基物之合成



(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

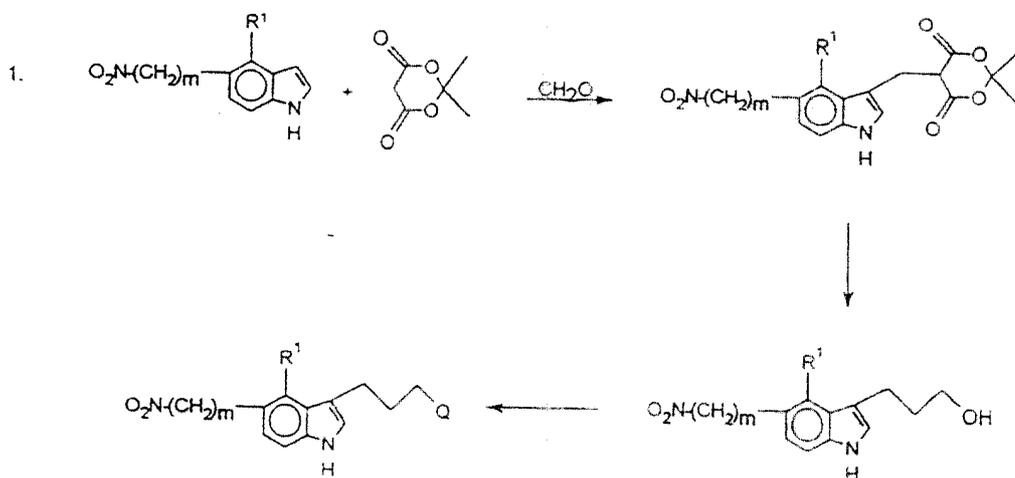
經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明 (72)

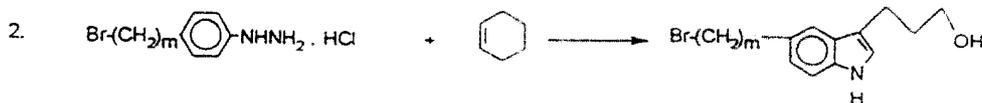
圖式 C

中間物之合成

以下之合成反應係意圖提供一些製備用於圖式 A 和 B 之方法中之化學中間物之可獲得方法之實例。



式 (4) 化合物



式 (9) 化合物

見：Chem. Abstr., 1973, 79

補充 3月08日 25日

第83107556號專利申請案

中文補充說明書(84年12月)

實施例編號	對5-HT _{1D} 之活性級別#	尤外側隱靜脈收縮之相對效能級別##
17	XXXX	
21	XXXX	yyy
27	XXX	
22	XXX	yyy
23	XX	yyy
25	XXX	y
24	XXXX	
26	XXX	
30	XXXX	yyy
34	XXXX	
18	XXXX	yyyy
35	XX	
36	X	
30	XXXX	y
31	XXXX	
19	XXXX	
32	XX	
28	XXXX	
29	XX	
**	XXX	
***	XXXX	
16	XXXX	
41	XX	

#xxxxx=<5nM ; xxx=5-10nM ; xx=10-25nM ; x=>25nM

##yyyy=>4 ; yyy=1-3 ; yy=0.5-1.0 ; y=0.1-0.5

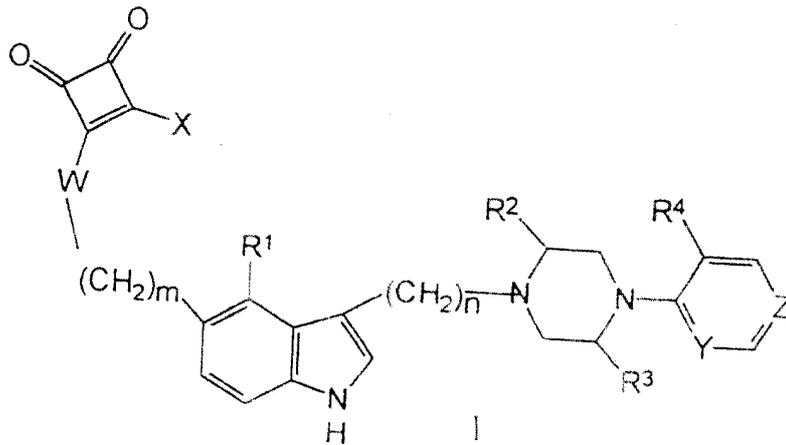
* 相對於5-HT之活性(5-HT=1.0)

** 無實施例編號(為補充例), 化合物為3-[3-[4-(5-甲氧基-4-嘧啶基)-1-六
氮吡啶基]丙基]-5-(1,2-二氧-4-苄基-3-環丁烯-3-基)胺基吡啶

*** 無實施例編號(為補充例), 化合物為3-[3-[4-(5-甲氧基-4-嘧啶基)-1-六
氮吡啶基]丙基]-5-(1,2-二氧-4-苄基-3-環丁烯-3-基)胺基吡啶氮氣鹽

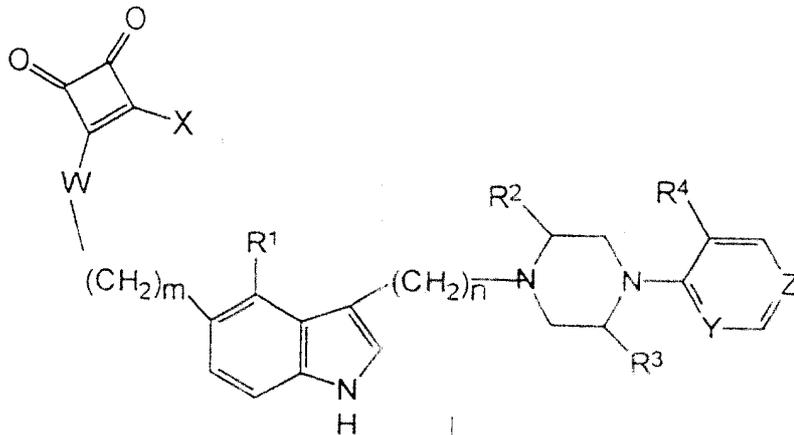
四、中文發明摘要 (發明之名稱： 吲哚烷基-吡啶基及嘧啶基六氫吡啶之抗偏頭痛環丁烯二酮衍生物)

一系列式 I 之吲哚烷基-六氫吡啶基吡啶和嘧啶之新穎 5-環丁烯二酮衍生物，係欲用於減輕血管性頭痛。



英文發明摘要 (發明之名稱： " ANTIMIGRAINE CYCLOBUTENEDIONE DERIVATIVES) OF INDOLYLALKYL-PYRIDINYL AND PYRIMIDINYLPIPERAZINES"

A series of novel 5-cyclobutenedione derivatives of indolylalkylpiperazinyl pyridines and pyrimidines of Formula I are intended for use in the alleviation of vascular headaches.



(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

裝

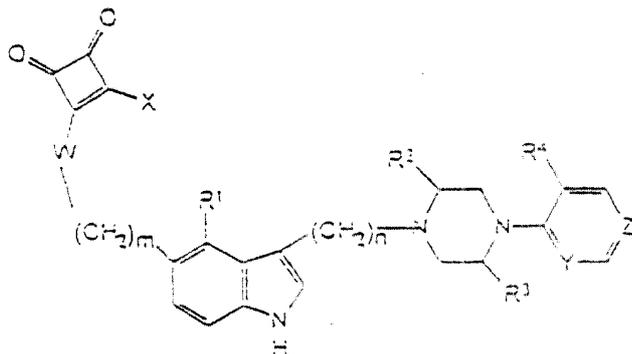
訂

線



六、申請專利範圍

1. 一種式 I 之化合物或其藥用酸加成鹽和 / 或其溶合物



其中

R¹係選自氫、C₁-C₄ 烷基及 C₁-C₄ 烷硫基；

R²和 R³係分別選自氫及 C₁-C₄ 烷基；

R⁴係選自氫或 C₁-C₄ 烷氧基；

W 或為單價鍵或 -NR⁵-，其中 R⁵係選自氫及 C₁-C₄ 烷基；

X 係選自 -NR²R³、-OR²及 R⁶，其中 R⁶可為氫及 C₁-C₄ 烷基；

Y 和 Z 係分別選自 N 及 CH，其限制條件係 Y 和 Z 不可同時為 CH；

m 係選自 0 及整數 1 至 3；及

n 係選自整數 1 至 5。

2. 根據申請專利範圍第 1 項之化合物，其中 W 係化學鍵。

3. 根據申請專利範圍第 1 項之化合物，其中 W 係 -NR⁵-。

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

六、申請專利範圍

4. 根據申請專利範圍第1項之化合物，其中 m 係 0 及 n 係 3。
5. 根據申請專利範圍第2項之化合物，其係選自一群包括
 3-[3-[4-(5-甲氧基-4-吡啶基)-1-六氫吡啶基]丙基]-
 5-[(1,2-二氧-4-甲基胺基-3-環丁烯-3-基)吡啶]；3-[
 3-[4-(5-甲氧基-4-吡啶基)-1-六氫吡啶基]丙基]-5-(
 1,2-二氧-4-胺基-3-環丁烯-3-基)吡啶；
 3-[3-[4-(5-甲氧基-4-吡啶基)-1-六氫吡啶基]丙基
]-5-(1,2-二氧-4-異丙基胺基-3-環丁烯-3-基)吡啶；
 3-[3-[4-(5-甲氧基-4-吡啶基)-1-六氫吡啶基]丙基
]-5-(1,2-二氧-4-第三丁基胺基-3-環丁烯-3-基)吡啶。
 。
6. 根據申請專利範圍第3項之化合物，其係選自一群包括
 3-[3-[4-(5-甲氧基-4-吡啶基)-1-六氫吡啶基]丙基]-
 5-[(1,2-二氧-4-甲基-3-環丁烯-3-基)胺基甲基]吡啶
 ；3-[3-[4-(5-甲氧基-4-吡啶基)-1-六氫吡啶基]丙基
]-5-(1,2-二氧-4-甲基-3-環丁烯-3-基)胺基-1H-吡啶
 ；3-[[3-[3-[4-(3-甲氧基-4-吡啶基)-1-六氫吡啶基]
 丙基]-1H-吡啶-5-基]胺基]-4-甲基-3-環丁烯-1,2-二
 酮；3-[[3-[3-(2-吡啶基)-1-六氫吡啶基]丙基]-1H-吡
 啶-5-基]胺基]-4-甲基-3-環丁烯-1,2-二酮；
 3-[[3-[3-[3-甲氧基-2-吡啶基)-1-六氫吡啶基]丙基
]-1H-吡啶-5-基]胺基]-4-甲基-3-環丁烯-1,2-二酮；
 3-[3-[4-(5-甲氧基-4-吡啶基)-1-六氫吡啶基]丙基
]-5-(1,2-二氧-3-環丁烯-3-基)胺基-1H-吡啶；

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

六、申請專利範圍

3-[3-[4-(5-甲氧基-4-噁啶基)-3-甲基-1-六氫吡啶基]
丙基]-5-(1,2-二氧-3-環丁烯-3-基)胺基-1H-吡啶；
3-[3-[4-(5-甲氧基-4-噁啶基)-2-甲基-1-六氫吡啶基]
丙基]-5-(1,2-二氧-3-環丁烯-3-基)胺基-1H-吡啶；
3-[3-[4-(5-甲氧基-4-噁啶基)-3-甲基-1-六氫吡啶基]
丙基]-5-(1,2-二氧-4-甲基-3-環丁烯-3-基)胺基
-1H-吡啶；3-[3-[4-(5-甲氧基-4-噁啶基)-2-甲基-1-
六氫吡啶基]丙基]-5-(1,2-二氧-4-甲基-3-環丁烯-3-
基)胺基-1H-吡啶；3-[3-[4-(5-甲氧基-4-噁啶基
)-1-六氫吡啶基]丙基]-5-(1,2-二氧-4-丁基-3-環丁烯
-3-基)胺基-1H-吡啶；3-[3-[4-(5-甲氧基-4-噁啶基
)-1-六氫吡啶基]丙基]-5-(1,2-二氧-3-環丁烯-3-基)
甲基胺基-1H-吡啶；3-[3-[4-(5-甲氧基-4-噁啶基
)-1-六氫吡啶基]丙基]-5-[1,2-二氧-4-(1-甲基乙氧
基)-3-環丁烯-3-基)胺基-1H-吡啶；3-[3-[4-(5-甲氧
基-4-噁啶基)-1-六氫吡啶基]丙基]-5-(1,2-二氧-4-
羟基-3-環丁烯-3-基)胺基-1H-吡啶；3-[3-[4-(5-甲
氧基-4-噁啶基)-1-六氫吡啶基]丙基]-5-(1,2-二氧
-4-甲基胺基-3-環丁烯-3-基)胺基-1H-吡啶；
3-[3-[4-(5-甲氧基-4-噁啶基)-1-六氫吡啶基]丙基
]-5-(1,2-二氧-4-胺基-3-環丁烯-3-基)胺基-1H-吡啶
；3-[3-[4-(5-甲氧基-4-噁啶基)-1-六氫吡啶基]丙基
]-5-(1,2-二氧-4-二甲基胺基-3-環丁烯-3-基)胺基
-1H-吡啶；3-[3-[4-(5-甲氧基-4-噁啶基)-1-六氫吡啶

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

六、申請專利範圍

- 基]丙基]-5-(1,2-二氧-4-甲基-3-環丁烯-3-基)胺基-1H-吡啶；4-乙硫基-3-[3-[4-(5-甲氧基-4-嘧啶基)-1-六氫吡啶基]丙基]-5-(1,2-二氧-4-甲基-3-環丁烯-3-基)胺基-1H-吡啶。
7. 根據申請專利範圍第6項之化合物，其係3-[3-[4-(5-甲氧基-4-嘧啶基)-1-六氫吡啶基]丙基]-5-(1,2-二氧-4-甲基-3-環丁烯-3-基)胺基-1H-吡啶。
8. 一種用於治療血管性頭痛之醫藥組合物，其係含治療有效量之根據申請專利範圍第1項之化合物。
9. 一種用於預防血管性頭痛之醫藥組合物，其係含預防有效量之根據申請專利範圍第1項之化合物。
10. 一種單位劑型適於全身施用至有血管性頭痛危險或受苦之人之醫藥組合物，其該組合物包括一種醫藥載體及自1至500毫克之根據申請專利範圍第1項之化合物。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線