

申請日期	89. 6. 2
案 號	89 110 P 16
類 別	C07D 401/04, 405/14, A61K 31/445

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	同作抗組織胺及抗過敏劑之吡啶六氫吡啶衍生物
	英 文	INDOLYLPIPERIDINE DERIVATIVES AS ANTIHISTAMINIC AND ANTIALLERGIC AGENTS
二、發明 人	姓 名	1. 路易斯 佩吉斯 山塔卡那 2. 希菲亞 芳奎那 波 3. 卡爾斯 葡格 督潤 4. 多拉斯 弗那德 弗諾
	國 籍	均西班牙
	住、居所	1. 西班牙巴賽隆那市卡拉里亞路242-244號 2. 西班牙巴賽隆那市西西利亞路290號 3. 西班牙巴賽隆那市奧特拉斯路93號 4. 西班牙巴賽隆那市羅傑弗羅路221號
三、申請人	姓 名 (名稱)	西班牙商歐米洛寶達發馬公司
	國 籍	西班牙
	住、居所 (事務所)	西班牙巴賽隆那市主教路151號
	代 表 人 姓 名	1. 曼紐 貝洛特斯 2. 曼紐 洛佩茲

裝

訂

線

(由本局填寫)

承辦人代碼：
大 類：
I P C 分類：

A6

B6

本案已向：

國(地區) 申請專利，申請日期： 案號： ，☐有 ☐無主張優先權西班牙 1999年06月04日 9901232 ☐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

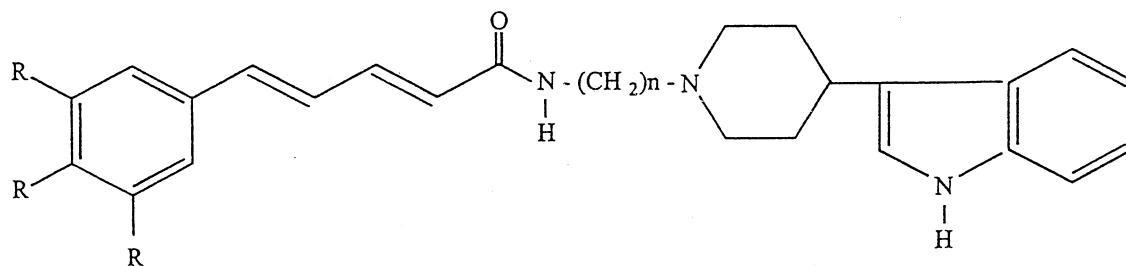
線

五、發明說明(1)

本發明係有關新穎之吡啶六氫吡啶化合物及其醫藥上具抗組織胺活性與抗過敏活性之鹽，且用為治療支氣管氣喘、過敏性鼻炎、結膜炎、皮炎、蕁麻疹之類。

本發明亦有係製備吡啶六氫吡啶化合物、用於治療過敏性疾及支氣管氣喘之包括有效量之吡啶六氫吡啶化合物之醫藥組合物之方法。

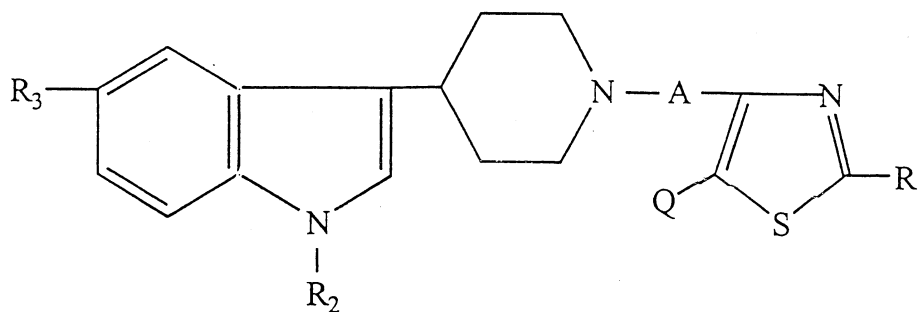
數種具吡啶六氫吡啶結構之抗組織胺及抗過敏劑為已知。吡啶六氫吡啶化合物之實例由下式表示：



(式中 $R=H, OH, OR'$ 及 $n=2-6$)

述於 Arch. Pharm. (1996), 329(1), 3-10。

另外，作為治療過敏性疾用之化合物，歐洲專利 EP 224919 揭示例如由下式表示之化合物：



(式中 R_1 = 視情況取代之胺基； $R_2=H$ ，低碳烷基或芳基，

五、發明說明(2)

$R_3=H, NO_2$ ，視情況取代之胺基，OH或低碳烷氧基；A=低碳伸烷基；Q=H或鹵素)。

此等化合物大部分之特性用為治療過敏性氣喘、鼻炎、結膜炎、皮病及蕁麻疹之抗過敏劑。

目前之抗組織胺，自安全性之觀點，並不被認為完全令人滿意，且有關不利之反應如經由其討厭之穿透中樞神經系統，抗乙酰膽鹼能活性，抗心血管系統活性之類所媒介之嗜睡、鎮靜、口渴、瞳孔放大、心悸及心律不整仍為問題。結果，對可主要地避免鎮靜及心血管副作用之抗組織胺及抗過敏劑，於臨床上有須要。

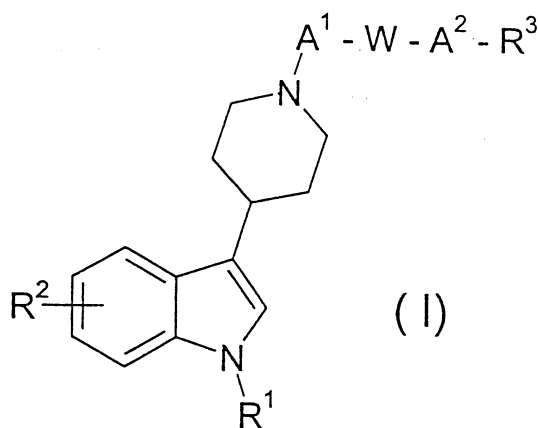
本發明提供具改善之抗組織胺及抗過敏活性之新穎之吡啶六氮吡啶化合物。

本發明亦提供新穎之吡啶六氮吡啶化合物，其由於缺乏親脂性質，幾乎完全不能穿透入腦，具因此缺乏鎮靜作用。亦可了解的是，本發明化合物具降低之心血管副作用。

本發明之另外目的為提供製備該等化合物之方法。

另外之目的為提供含有效量之該化合物之醫藥組合物。

根據本發明，提供由式I表示之新穎之吡啶基二氮吡啶化合物：



五、發明說明(3)

式中：

A¹ 表伸烷基，伸烷氧基，伸烷硫基，烷醯基或羥伸烷基；

A² 表單鍵，伸烷基或伸烯基；

W 表單鍵，或伸苯基或伸呋喃基，其為未取代或由一個以上之鹵原子、烷氧基及/或烷基取代；

R¹ 表鹵原子或烷基、烯基，炔基，烷氧烷基，烯氧烷基，炔氧烷基、烷氧基-烷氧烷基，苯烷基，其中苯環為未取代或由一個以上之鹵原子或烷基、烷氧基或芳烷氧基(較好為苯烷氧基)取代，或環烷烷基其中之環烷基為未取代或由一個以上之鹵原子、烷基或烷氧基取代；

R² 表H或鹵原子或烷基或烷氧基；及

R³ 表羧基或四唑基；

及其醫藥上可接受之鹽。

於上式(I)中，有關本發明化合物中之A¹，A²，R¹與R²基提及之烷基、伸烷基、烯基、伸烯基、炔基、伸烷氧基、伸烷硫基，烷醯基、羥伸烷基及烷氧基可為分支或直鏈且較好為“低碳”烷基，烯基或炔基部分，其含高至7且特別地高至5個C原子。

有關R¹所述之環烷基可為單或多環，較好單或二環且最佳地為單環。環烷基較好含3至14個，更好3至10且最好3至7個C原子。

根據本發明之另外具體實施例，本發明提供由式I表示

五、發明說明（4）

之化合物。

根據本發明之另外具體實施例中，本發明提供含有效量之由式I表示之化合物與醫藥上可接受之載劑或塗膜之醫藥組合物。

根據另外實施例，本發明提供治療過敏病或支氣管氣喘之方法，包括投予有效量之由式I表示之化合物之步驟。本發明之另外之特性及好處將顯然於下面之較佳實施例之說明，當讀完附帶之實例及參考實例後。

於本發明之較佳化合物中， A^1 表伸烷基，伸烷氧基、羥伸烷基或伸烷硫基。

於本發明之較佳化合物中， A^2 表單鍵或 C_{1-4} 伸烷基或 C_{2-5} 伸烯基。

於較佳之本發明化合物中，W表伸呋喃基或伸苯基，其為未取代或由一或二個F、Cl或Br原子、甲基或甲氧基取代。要了解的是，於本發明化合物中，其中W為單鍵以外，伸苯基或伸呋喃基可由 A^1 及 A^2 取代，或於 A^2 為單鍵之情形， R^3 於互為相對之可取代之環位之任何組合，例如1,2；1,3；或1,4位。於其中之伸苯基或伸呋喃環另由例如鹵素原子、烷基及/或烷氧基取代之本發明化合物中，則另外之取代基可連接於環上，剩下之任何可利用之位置。

於較佳之本發明化合物中， R^1 表 C_{1-7} 烷基，烯基或炔基， C_{2-5} 烷氧烷基， C_{3-7} 烯氧烷基， C_{3-7} 炔氧烷基， C_{3-7} 烷氧烷氧烷基，苄基或苯乙基其為未取代或由1個以上之鹵

五、發明說明(5)

原子、 C_{1-4} 烷基，甲氧基或苄氧基取代，或環烷烷基，其中之環烷基為環丙基，環丁基，環戊基，環己基，環庚基或萘烷基，其為未取代或由1個以上之鹵原子， C_{1-4} 烷基或甲氧基取代，且環烷烷基之烷基部分為亞甲基、伸乙基、伸丙基或伸丁基。

於較佳之本發明化合物中， R^2 表H、F、Cl或Br原子或甲基或甲氧基。要了解的是，取代基 R^2 可連接於吡啶基核之4、5、6或7位。

更佳之式I化合物為其中 A^1 表亞甲基、伸乙基、伸丙基、伸丁基、伸戊基、伸己基、伸乙氧基、伸丙氧基、羥伸丁基、乙基甲硫基或丁基甲硫己基； A^2 表單鍵或亞甲基，伸乙基，伸丙基，甲基伸乙基，伸丁基或伸乙烯基；W表未取代之伸呋喃基，未取代之伸苯基，氟伸苯基，二溴伸苯基，甲基伸苯基或甲氧基伸苯基； R^1 表H原子或丙基，丁基，異丁基，戊基，己基，庚基，2-甲基丙基，3-甲基丁基，烯丙基，丙烯基，丙炔基，甲氧乙基，甲氧丙基，乙氧乙基，丙氧乙基，異丙氧乙基，丙-2-炔基氧乙基，丙-2-烯氧乙基，甲氧乙氧乙基，4-氟苄基，4-甲氧苄基，4-(第三丁基)苄基，4-苄氧苄基，4-甲氧苄乙基，環丙基甲基，環丙基乙基，或環丙基丙基； R^2 表H，F，Cl或Br原子或甲基或甲氧基；及 R^3 為羧基或四唑基。

本發明化合物之藥理上可接受之鹽，由式I表示，可為酸加成鹽或鹼加成鹽。酸加成鹽之實例包括礦酸加成鹽如鹽酸鹽，氫溴酸鹽，氫碘酸鹽，硫酸鹽、硝酸鹽，磷酸

五、發明說明(6)

鹽，及有機酸加成鹽，如乙酸鹽，馬來酸鹽，富馬酸鹽，檸檬酸鹽，草酸鹽，琥珀酸鹽，酒石酸鹽，蘋果酸鹽，扁桃酸鹽，甲磺酸鹽及對甲苯磺酸鹽。

鹼加成鹽之實例包括無機鹽如鈉、鉀、鈣及銨鹽及有機鹼鹽如仲乙二胺、乙醇胺，N,N-二仲烷乙醇胺，三乙醇胺及鹼性胺基酸鹽。

由上述式(I)表示之本發明化合物可包括對掌異構物，依其非對稱性而定，或非對掌異構物。單一異構物及異構物之混合物皆在本發明範圍內。

雖然較佳之本發明之吡啶六氫吡啶化合物包括下列化合物，但本發明不限於此等實例。

- 1.- 2-(2-{4-[1-(4-氟苄基)-1H-吡啶-3-基]-六氫吡啶-1-基}-乙氧基)-苯甲酸
- 2.- 2-(2-{4-[1-(戊基-1H-吡啶-3-基)-六氫吡啶-1-基]-乙氧基)-苯甲酸
- 3.- 4-{4-[1-(2-乙氧乙基)-1H-吡啶-3-基]-六氫吡啶-1-基}-丁酸
- 4.- 3-(3-{4-[1-(4-氟苄基)-1H-吡啶-3-基]-六氫吡啶-1-基}-丙氧基)-苯甲酸
- 5.- 4-{3-[4-(1-戊基-1H-吡啶-3-基)-六氫吡啶-1-基]-丙氧基}-苯甲酸
- 6.- 2-[2-(4-{1-[2-(2-甲氧乙氧基)乙基]-1H-吡啶-3-基}-六氫吡啶-1-基)-乙氧基]-苯甲酸
- 7.- 3-[2-(4-{1-[2-(2-甲氧乙氧基)乙基]-1H-吡啶-3-

五、發明說明 (7)

- 基}-六氫吡啶-1-基}-乙氧基)-苯甲酸
- 8.- 3-(2-{4-[1-(4-氟苄基)-1H-吡啶-3-基]-六氫吡啶-1-基}-乙氧基)-苯甲酸
- 9.- 3-{2-[4-(1-戊基-1H-吡啶-3-基)-六氫吡啶-1-基]-乙氧基}-苯甲酸
- 10.- 3-(2-{4-[1-(2-乙氧乙基)-1H-吡啶-3-基]-六氫吡啶-1-基乙氧基)-苯甲酸
- 11.- 4-[2-(4-{1-[2-(2-甲氧乙氧基)-乙基]-1H-吡啶-3-基}-六氫吡啶-1-基)-乙氧基]-苯甲酸
- 12.- 4-{2-[4-(1-戊基-1H-吡啶-3-基)-六氫吡啶-1-基]-乙氧基}-苯甲酸
- 13.- 2-[3-(4-{1-[2-(2-甲氧乙氧基)-乙基]-1H-吡啶-3-基}-六氫吡啶-1-基)-丙氧基]-苯甲酸
- 14.- 2-(3-{4-[1-(4-氟苄基)-1H-吡啶-3-基]-六氫吡啶-1-基}-丙氧基)-苯甲酸
- 15.- 2-{3-[4-(1-戊基-1H-吡啶-3-基)-六氫吡啶-1-基]-丙氧基}-苯甲酸
- 16.- 2-(3-{4-[1-(2-乙氧乙基)-1H-吡啶-3-基]-六氫吡啶-1-基}-丙氧基)-苯甲酸
- 17.- 3-[3-(4-{1-[2-(2-甲氧乙氧基)-乙基]-1H-吡啶-3-基}-六氫吡啶-1-基)-丙氧基]-苯甲酸
- 18.- 3-{3-[4-(1-戊基-1H-吡啶-3-基)-六氫吡啶-1-基]-丙氧基}-苯甲酸
- 19.- 3-(3-{4-[1-(2-乙氧乙基)-1H-吡啶-3-基]-六氫吡啶-

五、發明說明 (8)

- 1-基}-丙氧基)-苯甲酸
- 20.- 4-[3-(4-{1-[2-(2-甲氧乙氧基)-乙基]-1H-吡啶-3-基}-六氫吡啶-1-基)-丙氧基]-苯甲酸
- 21.- 4-(3-{4-[1-(2-乙氧乙基)-1H-吡啶-3-基]-六氫吡啶-1-基}-丙氧基)-苯甲酸
- 22.- 3-(4-{1-[2-(2-甲氧乙氧基)-乙基]-1H-吡啶-3-基}-六氫吡啶-1-基)-丙酸
- 23.- 3-[4-(1-戊基-1H-吡啶-3-基)-六氫吡啶-1-基]-丙酸
- 24.- 4-(4-{1-[2-(2-甲氧乙氧基)-乙基]-1H-吡啶-3-基}-六氫吡啶-1-基)-丁酸
- 25.- 4-{4-[1-(4-氟苄基)-1H-吡啶-3-基]-六氫吡啶-1-基}-丁酸
- 26.- 4-[4-(1-戊基-1H-吡啶-3-基)-六氫吡啶-1-基]-丁酸
- 27.- 3-{4-[2-(4-{1-[2-(2-甲氧乙氧基)-乙基]-1H-吡啶-3-基}-六氫吡啶-1-基)-乙基]-苯基}-丙酸
- 28.- 3-{4-[1-(4-氟苄基)-1H-吡啶-3-基]-六氫吡啶-1-基}-丙酸
- 29.- 3-[4-(2-{4-[1-(2-乙氧乙基)-1H-吡啶-3-基]-六氫吡啶-1-基}-乙基)-苯基]-丙酸
- 30.- 3-{4-[2-(4-{1-[2-(2-甲氧乙氧基)-乙基]-1H-吡啶-3-基}-六氫吡啶-1-基)-乙基]-苯基}-丙烯酸
- 31.- 3-(4-{2-[4-(1-戊基-1H-吡啶-3-基)-六氫吡啶-1-基]-乙基}-苯基)-丙烯酸
- 32.- 3-[4-(2-{4-[1-(2-乙氧乙基)-1H-吡啶-3-基]-六氫吡

五、發明說明(9)

- 啖-1-基}-乙基)-苯基]-丙烯酸
- 33.- 2-{4-[1-羥基-4-(4-{1-[2-(2-甲氧乙氧基)-乙基]-1H-
吡啶-3-基}-六氫吡啶-1-基)-丁基]-苯基}-2-甲基
-丙酸
- 34.- 2-(4-{1-羥基-4-[4-(1-戊基-1H-吡啶-3-基)-六氫吡啶
-1-基)-丁基]-苯基)-2-甲基-丙酸
- 35.- 2-[4-(4-{4-[1-(2-乙氧乙基)-1H-吡啶-3-基]-六氫吡
啶-1-基}-1-羥丁基)-苯基]-2-甲基-丙酸
- 36.- [2-(4-{1-[2-(2-甲氧乙氧基)-乙基]-1H-吡啶-3-基}-
六氫吡啶-1-基)-乙氧基]-乙酸
- 37.- 2-{4-[1-(4-氟苄基)-1H-吡啶-3-基]-六氫吡啶-1-
基}-乙氧基)-乙酸
- 38.- {2-[4-(1-戊基-1H-吡啶-3-基)-六氫吡啶-1-基]-乙
氧基}-乙酸
- 39.- 2-{4-[1-(2-乙氧乙基)-1H-吡啶-3-基]-六氫吡啶-1-
基}-乙氧基)-乙酸
- 40.- 5-(4-{1-[2-(2-甲氧乙氧基)-乙基]-1H-吡啶-3-基}-
六氫吡啶-1-基-甲基)-呋喃-2-羧酸
- 41.- 5-[4-(1-戊基-1H-吡啶-3-基)-六氫吡啶-1-基-甲
基]-呋喃-2-羧酸
- 42.- 5-{4-[1-(2-乙氧乙基)-1H-吡啶-3-基]-六氫吡啶-1-
基-甲基}-呋喃-2-羧酸
- 43.- 5-{4-[1-(4-氟苄基)-1H-吡啶-3-基]-六氫吡啶-1-基
甲基}-呋喃-2-羧酸

五、發明說明 (10)

- 44.- 2-[4-(4-{4-[1-(4-氟苄基)-1H-吡啶-3-基]-六氫吡啶-1-基}-1-羥丁基)-苯基]-2-甲基-丙酸
- 45.- 2-{2-[4-(1-庚基-1H-吡啶-3-基)-六氫吡啶-1-基]-乙氧基}-苯甲酸
- 46.- 2-(2-{4-[1-(4-第三丁苄基)-1H-吡啶-3-基]-六氫吡啶-1-基}-乙氧基)-苯甲酸
- 47.- 2-(2-{4-[1-(4-甲氧苄基)-1H-吡啶-3-基]-六氫吡啶-1-基}-乙氧基)-苯甲酸
- 48.- 2-(2-{4-[1-(4-苄氧苄基)-1H-吡啶-3-基]-六氫吡啶-1-基}-乙氧基)-苯甲酸
- 49.- 2-{2-[4-(1-異丁基-1H-吡啶-3-基)-六氫吡啶-1-基]-乙氧基}-苯甲酸
- 50.- 2-[2-(4-{1-[2-(4-甲氧苄基)-乙基-1H-吡啶-3-基]-六氫吡啶-1-基}-乙氧基)-苯甲酸
- 51.- 2-(4-{2-[4-(1H-吡啶-3-基)-六氫吡啶-1-基]-乙基}-苯基)-2-甲基-丙酸
- 52.- 2-(4-{4-[4-(1H-吡啶-3-基)-六氫吡啶-1-基]-丁醯基}-苯基)-2-甲基-丙酸
- 53.- 2-[4-(1H-吡啶-3-基)-六氫吡啶-1-基-甲基]-苯甲酸
- 54.- 3-[4-(1H-吡啶-3-基)-六氫吡啶-1-基-甲基]-苯甲酸
- 55.- 4-[4-(1H-吡啶-3-基)-六氫吡啶-1-基-甲基]-苯甲酸

五、發明說明 (11)

- 56.- (3-{2-[4-(1H-吡啶-3-基)-六氫吡啶-1-基]-乙基}-
苯基)-乙酸
- 57.- (3-{3-[4-(1H-吡啶-3-基)-六氫吡啶-1-基]-丙氧
基}-苯基)-乙酸
- 58.- (4-{2-[4-(1H-吡啶-3-基)-六氫吡啶-1-基]-乙氧
基}-苯基)-乙酸
- 59.- (4-{3-[4-(1H-吡啶-3-基)-六氫吡啶-1-基]-丙氧
基}-苯基)-乙酸
- 60.- 3-(1-{3-[3-(1H-四唑-5-基)-苯氧基]-丙基}-六氫吡
啶-4-基)-1H-吡啶
- 61.- 2-甲基-2-[4-(2-{4-[1-(3-甲基丁基)-1H-吡啶-3-基]-
六氫吡啶-1-基}-乙基)-苯基]-丙酸
- 62.- 2-[4-2-{4-[1-(2-乙氧乙基)-1H-吡啶-3-基]-六氫吡
啶-1-基}-乙基)-苯基]-2-甲基-丙酸
- 63.- 2-甲基-2-[4-(4-{4-[1-(3-甲基丁基)-1H-吡啶-3-基]-
六氫吡啶-1-基}-丁醯基)-苯基]-丙酸
- 64.- 2-{4-[1-(3-甲基丁基)-1H-吡啶-3-基]-六氫吡啶-1-
基-甲基}-苯甲酸
- 65.- 2-{4-[1-(2-乙氧乙基)-1H-吡啶-3-基]-六氫吡啶-1-
基-甲基}-苯甲酸
- 66.- 3-{4-[1-(2-乙氧乙基)-1H-吡啶-3-基]-六氫吡啶-1-
基-甲基}-苯甲酸
- 67.- 4-{4-[1-(3-甲基丁基)-1H-吡啶-3-基]-六氫吡啶-1-
基-甲基}-苯甲酸

五、發明說明 (12)

- 68.- [3-(2-{4-[1-(3-甲基丁基)-1H-吡啶-3-基]-六氫吡啶-1-基}-乙氧基)-苯基]-乙酸
- 69.- [3-(2-{4-[1-(2-乙氧乙基)-1H-吡啶-3-基]-六氫吡啶-1-基}-乙氧基)-苯基]-乙酸
- 70.- [3-(3-{4-[1-(3-甲基丁基)-1H-吡啶-3-基]-六氫吡啶-1-基}-丙氧基)-苯基]-乙酸
- 71.- [3-(3-{4-[1-(2-乙氧乙基)-1H-吡啶-3-基]-六氫吡啶-1-基}-丙氧基)-苯基]-乙酸
- 72.- [4-(2-{4-[1-(3-甲基丁基)-1H-吡啶-3-基]-六氫吡啶-1-基}-乙氧基)-苯基]-乙酸
- 73.- [4-(2-{4-[1-(2-乙氧乙基)-1H-吡啶-3-基]-六氫吡啶-1-基}-乙氧基)-苯基]-乙酸
- 74.- [4-(3-{4-[1-(3-甲基丁基)-1H-吡啶-3-基]-六氫吡啶-1-基}-丙氧基)-苯基]-乙酸
- 75.- [4-(3-{4-[1-(2-乙氧乙基)-1H-吡啶-3-基]-六氫吡啶-1-基}-丙氧基)-苯基]-乙酸
- 76.- 2-{2-[4-(1-丙-2-炔基-1H-吡啶-3-基)-六氫吡啶-1-基]-乙氧基)-苯甲酸
- 77.- 2-甲基-2-[4-(4-{4-(1-(3-甲基丁基)-1H-吡啶-3-基]-六氫吡啶-1-基}-丁醯基)-苯基]-丙酸
- 78.- 1-(2-乙氧乙基)-3-(1-{3-[2-(2H-四唑-5-基)-苯氧基]-丙基}-六氫吡啶-4-基)-1H-吡啶
- 79.- 1-(3-甲基丁基)-3-(1-{3-[2-(2H-四唑-5-基)-苯氧基]-丙基}-六氫吡啶-4-基)-1H-吡啶

五、發明說明 (13)

- 80.- 1-(3-甲基丁基)-3-(1-{3-[4-(2H-四唑-5-基)-苯氧基]-丙基}-六氫吡啶-4-基)-1H-吡啶
- 81.- 2-(2-{4-[1-(2-乙氧乙基)-5-甲氧基-1H-吡啶-3-基]-六氫吡啶-1-基}-乙氧基)-6-氟-苯甲酸
- 82.- 2-(2-{4-[1-(2-乙氧乙基)-5-甲氧基-1H-吡啶-3-基]-六氫吡啶-1-基}-乙氧基)-6-氟-苯甲酸
- 83.- 2-(2-{4-[1-(2-乙氧乙基)-6-甲氧基-1H-吡啶-3-基]-六氫吡啶-1-基}-乙氧基)-6-氟-苯甲酸
- 84.- 2-(2-{4-[5-溴-1-(2-乙氧乙基)-1H-吡啶-3-基]-六氫吡啶-1-基}-乙氧基)-6-氟-苯甲酸
- 85.- 2-(2-{4-[7-溴-1-(2-乙氧乙基)-1H-吡啶-3-基]-六氫吡啶-1-基}-乙氧基)-6-氟-苯甲酸
- 86.- 2-(2-{4-[5-氯-1-(2-乙氧乙基)-1H-吡啶-3-基]-六氫吡啶-1-基}-乙氧基)-6-氟-苯甲酸
- 87.- 2-(2-{4-[1-(2-乙氧乙基)-1H-吡啶-3-基]-六氫吡啶-1-基}-乙氧基)-6-氟-苯甲酸
- 88.- 3,5-二溴-2-(2-{4-[1-(2-乙氧乙基)-5-甲氧基-1H-吡啶-3-基]-六氫吡啶-1-基}-乙氧基)-苯甲酸
- 89.- 3,5-二溴-2-(2-{4-[1-(2-乙氧乙基)-5-氟-1H-吡啶-3-基]-六氫吡啶-1-基}-乙氧基)-苯甲酸
- 90.- 3,5-二溴-2-(2-{4-[1-(2-乙氧乙基)-6-氟-1H-吡啶-3-基]-六氫吡啶-1-基}-乙氧基)-苯甲酸
- 91.- 3,5-二溴-2-(2-{4-[5-溴-1-(2-乙氧乙基)-1H-吡啶-3-基]-六氫吡啶-1-基}-乙氧基)-苯甲酸

五、發明說明 (14)

- 92.- 3,5-二溴-2-(2-{4-[7-溴-1-(2-乙氧乙基)-1H-吡啶-3-基]-六氫吡啶-1-基}-乙氧基)-苯甲酸
- 93.- 3,5-二溴-2-(2-{4-[1-(2-乙氧乙基)-1H-吡啶-3-基]-六氫吡啶-1-基}-乙氧基)-苯甲酸
- 94.- 2-(2-{4-[1-(2-乙氧乙基)-6-氟-1H-吡啶-3-基]-六氫吡啶-1-基}-乙氧基)-5-甲基-苯甲酸
- 95.- 2-(2-{4-[5-氟-1-(2-乙氧乙基)-1H-吡啶-3-基]-六氫吡啶-1-基}-乙氧基)-5-甲基-苯甲酸
- 96.- 2-(2-{4-[1-(2-乙氧乙基)-5-甲氧基-1H-吡啶-3-基]-六氫吡啶-1-基}-乙氧基)-4-甲氧基-苯甲酸
- 97.- 2-(2-{4-[1-(2-乙氧乙基)-6-氟-1H-吡啶-3-基]-六氫吡啶-1-基}-乙氧基)-4-甲氧基-苯甲酸
- 98.- 2-(2-{4-[5-溴-1-(2-乙氧乙基)-1H-吡啶-3-基]-六氫吡啶-1-基}-乙氧基)-4-甲氧基-苯甲酸
- 99.- 2-(2-{4-[7-溴-1-(2-乙氧乙基)-1H-吡啶-3-基]-六氫吡啶-1-基}-乙氧基)-4-甲氧基-苯甲酸
- 100.- 2-(2-{4-[5-氟-1-(2-乙氧乙基)-1H-吡啶-3-基]-六氫吡啶-1-基}-乙氧基)-4-甲氧基-苯甲酸
- 101.- 2-(2-{4-[1-(2-乙氧乙基)-5-甲氧基-1H-吡啶-3-基]-六氫吡啶-1-基}-乙氧基)-苯甲酸
- 102.- 2-(2-{4-[1-(2-乙氧乙基)-5-氟-1H-吡啶-3-基]-六氫吡啶-1-基}-乙氧基)-苯甲酸
- 103.- 2-(2-{4-[1-(2-乙氧乙基)-6-氟-1H-吡啶-3-基]-六氫吡啶-1-基}-乙氧基)-苯甲酸

五、發明說明 (15)

- 104.- 2-(2-{4-[5-溴-1-(2-乙氧乙基)-1H-吡啶-3-基]-六氫吡啶-1-基}-乙氧基)-苯甲酸
- 105.- 2-(2-{4-[5-溴-1-(2-乙氧乙基)-1H-吡啶-3-基]-六氫吡啶-1-基}-乙氧基)-5-甲基-苯甲酸
- 106.- 2-(2-{4-[5-氯-1-(2-乙氧乙基)-1H-吡啶-3-基]-六氫吡啶-1-基}-乙氧基)-苯甲酸
- 107.- 2-{2-[4-(1-丙基-1H-吡啶-3-基)-六氫吡啶-1-基]-乙氧基}-苯甲酸
- 108.- 2-(2-{4-[1-(2-異丙氧乙基)-1H-吡啶-3-基]-六氫吡啶-1-基}-乙氧基)-苯甲酸
- 109.- 2-(2-{4-[1-(3-甲氧丙基)-1H-吡啶-3-基]-六氫吡啶-1-基}-乙氧基)-苯甲酸
- 110.- 2-(2-{4-[1-(2-乙氧乙基)-4-氟-1H-吡啶-3-基]-六氫吡啶-1-基}-乙氧基)-苯甲酸
- 111.- 2-(2-{4-[1-(2-乙氧乙基)-4-氟-1H-吡啶-3-基]-六氫吡啶-1-基}-乙氧基)-5-甲基-苯甲酸
- 112.- 2-(2-{4-[1-(2-乙氧乙基)-4-氟-1H-吡啶-3-基]-六氫吡啶-1-基}-乙氧基)-4-甲氧基-苯甲酸
- 113.- 2-(2-{4-[4-氟-1-(2-甲氧乙基)-1H-吡啶-3-基]-六氫吡啶-1-基}-乙氧基)-苯甲酸
- 114.- 2-(2-{4-[4-氟-1-(2-甲氧乙基)-1H-吡啶-3-基]-六氫吡啶-1-基}-乙氧基)-5-甲基-苯甲酸
- 115.- 2-(2-{4-[4-氟-1-(2-甲氧乙基)-1H-吡啶-3-基]-六氫吡啶-1-基}-乙氧基)-4-甲氧基-苯甲酸

五、發明說明 (16)

- 116.- 5-{4-[1-(2-乙氧乙基)-1H-吡啶-3-基]-六氫吡啶-1-基}-戊酸
- 117.- 6-{4-[1-(2-乙氧乙基)-1H-吡啶-3-基]-六氫吡啶-1-基}-己酸
- 118.- 7-{4-[1-(2-乙氧乙基)-1H-吡啶-3-基]-六氫吡啶-1-基}-庚酸
- 119.- 3-(3-{4-[1-(2-乙氧乙基)-1H-吡啶-3-基]-六氫吡啶-1-基}-丙氧基)-丙酸
- 120.- 2-(2-{4-[1-(2-乙氧乙基)-7-甲基-1H-吡啶-3-基]-六氫吡啶-1-基}-乙氧基)-5-甲基-苯甲酸
- 121.- 2-(2-{4-[6-溴-1-(2-乙氧乙基)-1H-吡啶-3-基]-六氫吡啶-1-基}-乙氧基)-苯甲酸
- 122.- 2-(2-{4-[6-溴-1-(2-乙氧乙基)-1H-吡啶-3-基]-六氫吡啶-1-基}-乙氧基)-5-甲基-苯甲酸
- 123.- (2-{4-[1-(2-乙氧乙基)-1H-吡啶-3-基]-六氫吡啶-1-基}-乙基甲硫基)-乙酸
- 124.- (4-{4-[1-(2-乙氧乙基)-1H-吡啶-3-基]-六氫吡啶-1-基}-丁基甲硫基)-乙酸
- 125.- (3-{3-[4-(1-環丙基甲基-1H-吡啶-3-基)-六氫吡啶-1-基]-丙氧基}-苯基)-乙酸
- 126.- (4-{2-[4-(1-環丙基甲基-1H-吡啶-3-基)-六氫吡啶-1-基]-乙氧基}-苯基)-乙酸
- 127.- (3-{2-[4-(1-環丙基甲基-1H-吡啶-3-基)-六氫吡啶-1-基]-乙氧基}-苯基)-乙酸

五、發明說明 (17)

- 128.- 3-[4-(1-戊基-1H-吡啶-3-基)-六氫吡啶-1-基甲基]-
苯甲酸
- 129.- 5-[4-(6-氟-1-戊基-1H-吡啶-3-基)-六氫吡啶-1-基甲
基]-呋喃-2-羧酸
- 130.- 3-[4-(6-氟-1-戊基-1H-吡啶-3-基)-六氫吡啶-1-基甲
基]-苯甲酸
- 131.- 2-(4-{4-[4-(1-環丙基甲基-1H-吡啶-3-基)-六氫吡啶
-1-基]-丁醯基}-苯基)-2-甲基-丙酸
- 132.- 3-{3-[4-(1-環丙基甲基-1H-吡啶-3-基)-六氫吡啶-
1-基]-丙氧基}-苯甲酸
- 133.- 2-{2-[4-(1-環丙基甲基-1H-吡啶-3-基)-六氫吡啶-
1-基]乙氧基}-苯甲酸
- 134.- 2-(2-{4-[1-(2-烯丙氧乙基)-1H-吡啶-3-基]-六氫吡
啶-1-基}-乙氧基)-苯甲酸
- 135.- 2-(2-{4-[1-(2-丙-2-炔氧乙基)-1H-吡啶-3-基]-六氫
吡啶-1-基}-乙氧基)-苯甲酸
- 136.- 2-(2-{4-[1-(2-丙氧乙基)-1H-吡啶-3-基]-六氫吡啶-
1-基}-乙氧基)-苯甲酸
- 137.- 4-(2-{4-[1-(2-乙氧乙基)-1H-吡啶-3-基]-六氫吡啶-
1-基}-乙氧基)-苯甲酸
- 138.- 2-(2-{4-[1-(2-乙氧乙基)-1H-吡啶-3-基]-六氫吡啶-
1-基}-乙氧基)-苯甲酸
- 139.- 2-(2-{4-[1-(3-甲基丁基)-1H-吡啶-3-基]-六氫吡啶-
1-基}-乙氧基)-苯甲酸

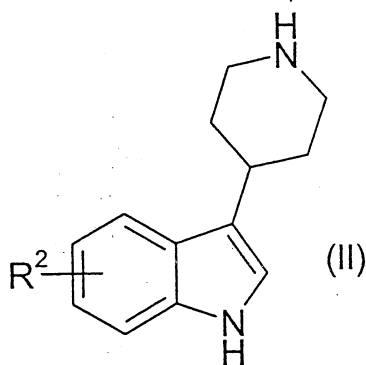
五、發明說明 (18)

- 140.- 2-(2-{4-[1-(2-甲氧乙基)-1H-吡啶-3-基]-六氫吡啶-1-基}-乙氧基)-苯甲酸
- 141.- 2-{2-[4-(1-烯丙基-1H-吡啶-3-基)-六氫吡啶-1-基]-乙氧基}-苯甲酸
- 142.- 2-(2-{4-[1-(2-乙氧乙基)-5-甲氧基-1H-吡啶-3-基]-六氫吡啶-1-基}-乙氧基)-5-甲基-苯甲酸
- 143.- 2-(2-{4-[7-溴-1-(2-乙氧乙基)-1H-吡啶-3-基]-六氫吡啶-1-基}-乙氧基)-5-甲基-苯甲酸
- 144.- 2-(2-{4-[7-溴-1-(2-乙氧乙基)-1H-吡啶-3-基]-六氫吡啶-1-基}-乙氧基)-苯甲酸
- 145.- 2-(2-{4-[1-(2-乙氧乙基)-5-氟-1H-吡啶-3-基]-六氫吡啶-1-基}-乙氧基)-5-甲基-苯甲酸
- 146.- 2-(2-{4-[1-(2-乙氧乙基)-5-氟-1H-吡啶-3-基]-六氫吡啶-1-基}-乙氧基)-4-甲氧基-苯甲酸
- 147.- 2-(2-{4-[1-(2-乙氧乙基)-7-甲基-1H-吡啶-3-基]-六氫吡啶-1-基}-乙氧基)-苯甲酸
- 148.- 2-{2-[4-(1-丁基-1H-吡啶-3-基)-六氫吡啶-1-基]-乙氧基}-苯甲酸
- 149.- 2-{2-[4-(1-己基-1H-吡啶-3-基)-六氫吡啶-1-基]-乙氧基}-苯甲酸
- 150.- 2-{2-[4-(1-環丙基甲基-6-氟-1H-吡啶-3-基)-六氫吡啶-1-基]-乙氧基}-苯甲酸
- 151.- 2-{2-[4-(1H-吡啶-3-基)-六氫吡啶-1-基]-乙氧基}-苯甲酸

五、發明說明 (19)

- 153.- 3-{4-[1-(2-乙氧乙基)-1H-吡啶-3-基]-六氫吡啶-1-基}-丙酸
- 154.- 2-(2-{4-[1-(2-乙氧乙基)-1H-吡啶-3-基]-六氫吡啶-1-基}-乙氧基)-5-甲基-苯甲酸
- 155.- 2-[4-(4-{4-[1-(2-乙氧乙基)-1H-吡啶-3-基]-六氫吡啶-1-基}-丁基)-苯基]-2-甲基-丙酸
- 156.- 1-(2-乙氧乙基)-3-(1-{3-[4-(2H-四唑-5-基)-苯氧基]-丙基}-六氫吡啶-4-基)-1H-吡啶
- 157.- 2-{2-[4-(1-環丙基甲基-1H-吡啶-3-基)-六氫吡啶-1-基]-乙氧基}-苯甲酸
- 158.- 3-[4-(1-環丙基甲基-1H-吡啶-3-基)-六氫吡啶-1-基-甲基]-苯甲酸
- 159.- (4-{3-[4-(1-環丙基甲基-1H-吡啶-3-基)-六氫吡啶-1-基]-丙氧基}-苯基)-乙酸

由式I表示之本發明新穎吡啶基六氫吡啶化合物可依下面圖示1，自對應之式II之六氫吡啶衍生物：



式中 R^2 如上所定義，與通式III之反應性中間製備。

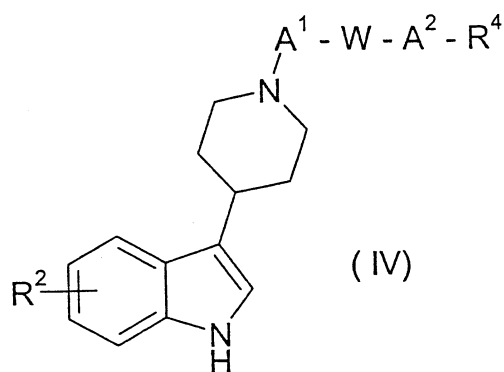


五、發明說明(20)

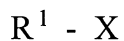
(III)

式中 A^1 ， A^2 及 W 如上所定義， R^4 為腈基或 $-COOR^5$ 基，其中 R^5 為 C1-4 烷基及 X 為游離基如 Cl 或 Br 原子，或甲烷磺酸酯，對甲苯磺酸酯或苯磺酸酯基。

反應較好於惰性有機溶媒如甲苯、二噁烷或甲基異丁基甲酮中，於 80°C 與 140°C 間之溫度，及於無機鹼如鹼金屬碳酸鹽或碳酸氫鹽存在下進行。於反應中，形成對應之通式 IV 之烷基化產物：



化合物 IV 於吡啶 N 上以通式 V 之反應性中間物烷基化：

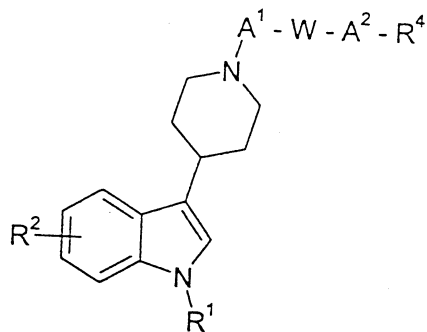


(V)

式中 X 為游離基如 Cl 或 Br 原子或甲烷磺酸酯，對甲苯磺酸酯或苯磺酸酯基及 R^1 定義如上。

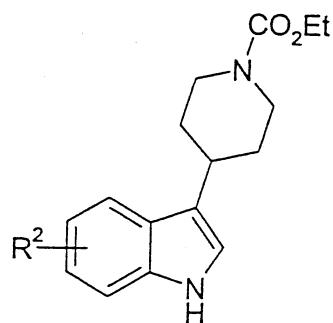
反應較好於惰性有機溶媒如二甲基甲醯胺，四氫呋喃或乙醚中，於 0°C 與 80°C 間之溫度下，於無機鹼如 NaH 或胺基化鈉存在下進行。反應中，形成對應之通式 VI 之烷基化產物(參見圖示 1)。

五、發明說明 (21)



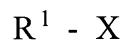
(VI)

替代地，產生中間物 VI 之烷基化順序，可反轉自通式 VII 中 R^2 如上所定義之化合物開始。



(VII)

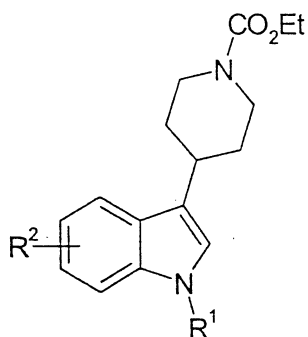
化合物 VII 於吡啶 N 上以通式 V 之反應性中間物烷基化：



(V)

式中 X 為游離基如 Cl 或 Br 原子或甲烷磺酸酯，對甲苯磺酸酯或苯磺酸酯基及 R^1 定義如上。此反應導致化合物 VIII (參見圖示 1)，式中 R^1 與 R^2 定義如上。

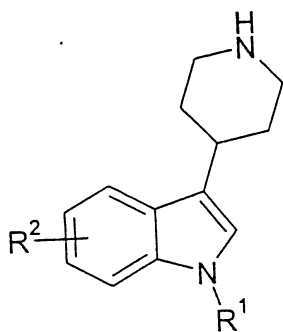
五、發明說明 (22)



(VIII)

反應較好於惰性有機溶媒如二甲基甲醯胺、四氫呋喃或乙醚中，於 0°C 與 80°C 之溫度下，於無機鹼如 NaH 或胺基化鈉存在下進行。

後續之化合物 VIII 之脫保護(見圖示 1)，首先於過量 W a 或 KOH 存在下，於醇系溶媒如乙醇，異丙醇或正丁醇中於 80°C 與 180°C 間之溫度下將其沸騰，以無機酸如 HCl 或 H_2SO_4 中和，導致通式 IX (參見圖示 1)，式中 R^1 與 R^2 定義如上。



(IX)

另外，化合物 IX 以通式 (III) 之反應性中間物烷基化

五、發明說明 (23)

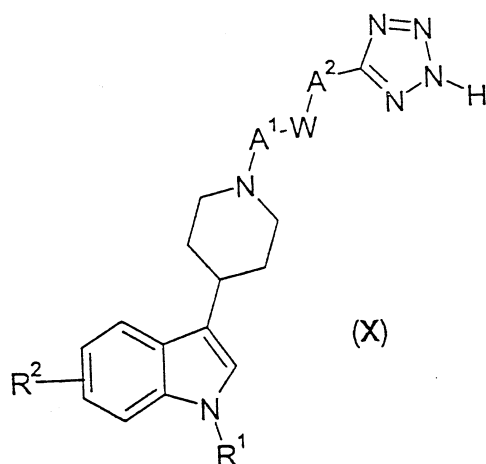


(III)

式中 A^1 ， A^2 及 W 定義如上， R^4 為腈基或 $-COOR^5$ 基，其中 R^5 為 C1-4 烷基及 X 為游離基如 Cl 或 Br 原子，或甲烷磺酸酯、對甲苯磺酸酯或苯磺酸酯基。反應較好於惰性有機溶媒如甲苯、二噁烷或甲基異丁基甲酮中，於 80°C 與 140°C 間之溫度下，於無機鹼如鹼金屬碳酸鹽或碳酸氫鹽存在下進行。反應中，形成對應之通式 VI 之烷基化產物 (見圖示 1)。

通式 VI 中 R^4 表烷基酯之化合物，以 NaOH 或 KOH 處理，再以無機酸如 HCl 或 H_2SO_4 處理，得對應之式 I 中 R^3 為羧酸之吡啶衍生物。反應較好於溶媒如甲醇，乙醇，四氫呋喃或上述溶媒之一之水性混合物中，於其沸點進行。

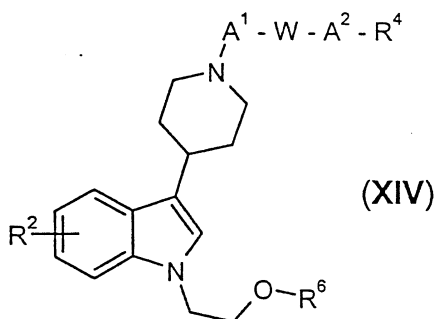
當 R^4 為腈基時，產生四唑之反應之進行較好於疊氮化鈉存在下，於有機溶媒如 N,N-二甲基甲醯胺或 N-甲基吡咯啶酮中，於 60°C 與 180°C 間之溫度下，於無機酸如 HCl 存在下歷 10 至 20 小時。形成對應之通式 X 化合物：



五、發明說明 (24)

式中 A^1 , A^2 , R^1 , R^2 及 W 定義如上。

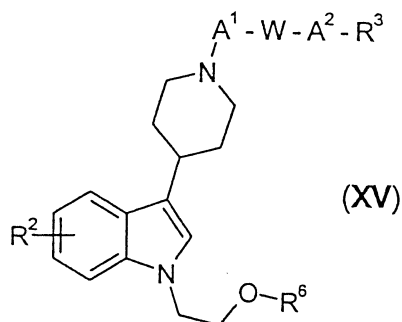
另一方面，通式 IV 化合物於吡啶氮上以 2-(2-溴乙氧基)四氫吡喃烷基化，得通式 XI 中 A^1 , A^2 , R^2 與 R^4 定義如上之化合物 (見圖示 2)。此反應較好於惰性溶媒如二甲基甲醯胺，四氫呋喃或乙醚中，於 0°C 與 80°C 之溫度下，於無機鹼如 NaH 或胺基化鈉存在下進行。後續化合物 XI 於 HCl 存在下，於醇性溶媒如乙醇，甲醇或異丙醇中之脫保護得通式 XII 化合物，其中 A^1 , A^2 , R^2 , R^4 及 W 定義如上。另外化合物 XII 以通式中間物 $R^6\text{-X}$ (XIII)，其中 R^6 為 C1-C3 烷基、烯基或炔基及 X 為游離基如 Cl 或 Br 原子或甲烷磺酸酯，對甲苯磺酸酯或苯磺酸酯基烷基化，得通式 XIV 化合物，其中 A^1 , A^2 , R^2 , R^4 , R^6 及 W 定義如上。



此反應較好於惰性溶媒如二甲基甲醯胺，四氫呋喃或乙醚中，於 0°C 與 80°C 之溫度下，於無機鹼如 NaH 或胺基化鈉存在下進行。

通式 XIV 中 R^4 表烷基酯之化合物，以 NaOH 或 KOH 處理，再以無機酸處理，得對應之式 XV 吡啶衍生物，其中 A^1 , A^2 , W , R^2 及 R^6 定義如上及 R^3 為羧酸。

五、發明說明 (25)



此反應較好於溶媒如甲醇、乙醇、四氫呋喃或上述溶媒之水性混合物中，於其沸點下進行。

產物以層析法或結晶法純化，正常地得70%與90%間之高產率。

若須要，用過量試劑以確保完全之反應，且不合宜地加聚合如異氰酸甲酯聚苯乙烯或/及3-(3-巰苯基)丙醯胺甲基聚苯乙烯，與過量試劑反應。自其中使用聚合物鍵結試劑之反應中分離產物，大大地簡化，只須於減壓下過濾即可。得自此等反應之產物可藉由固相抽提法純化，使用合宜之吸著劑如Varian SCX或Varian C18。

式(II)之六氫吡啶衍生物可自4-哌啶酮製備，如揭示於文獻(J. Med. Chem. 1992, 35, 4813-4822)中。通式(III)之反應性中間物可如文獻中之揭示製備。

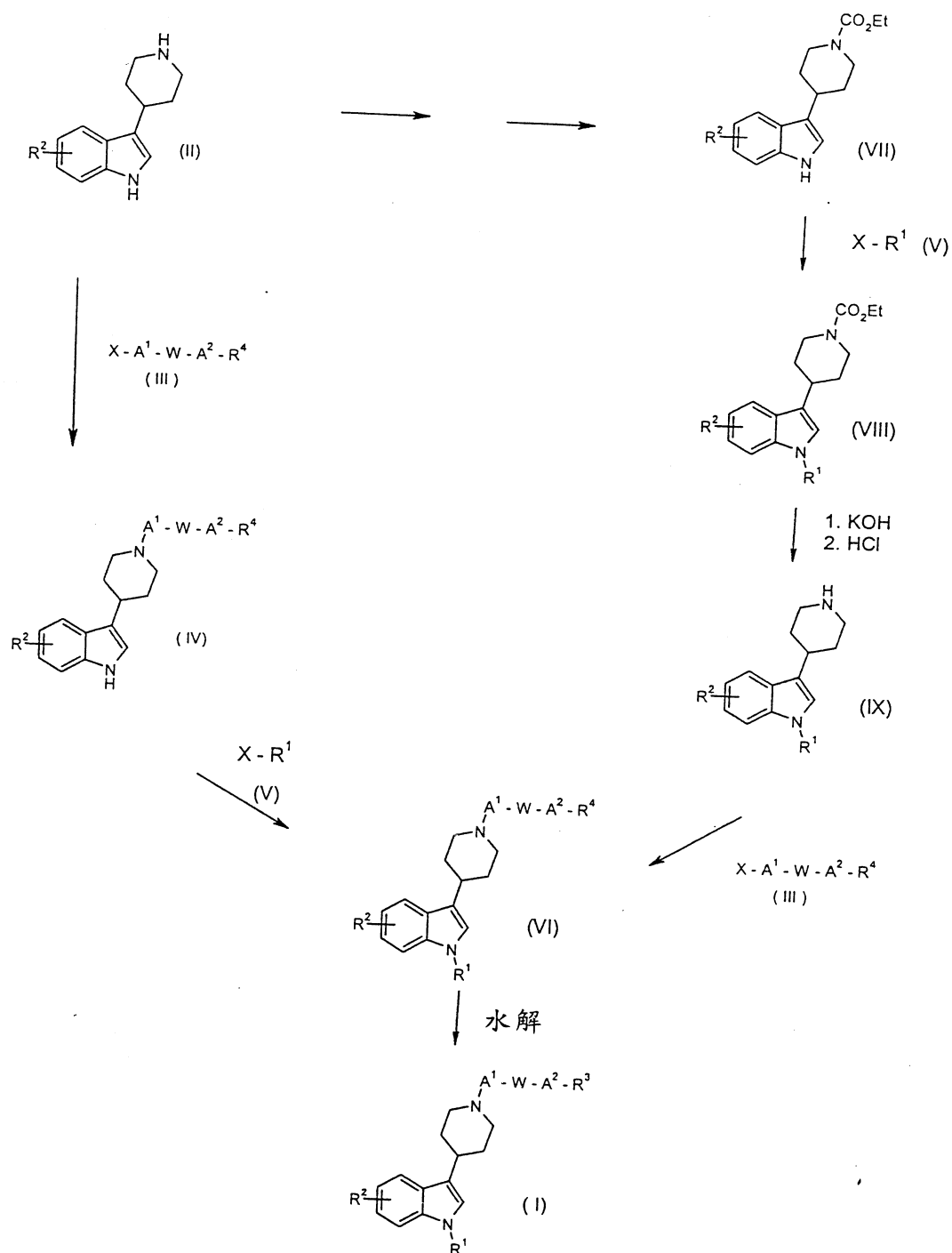
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

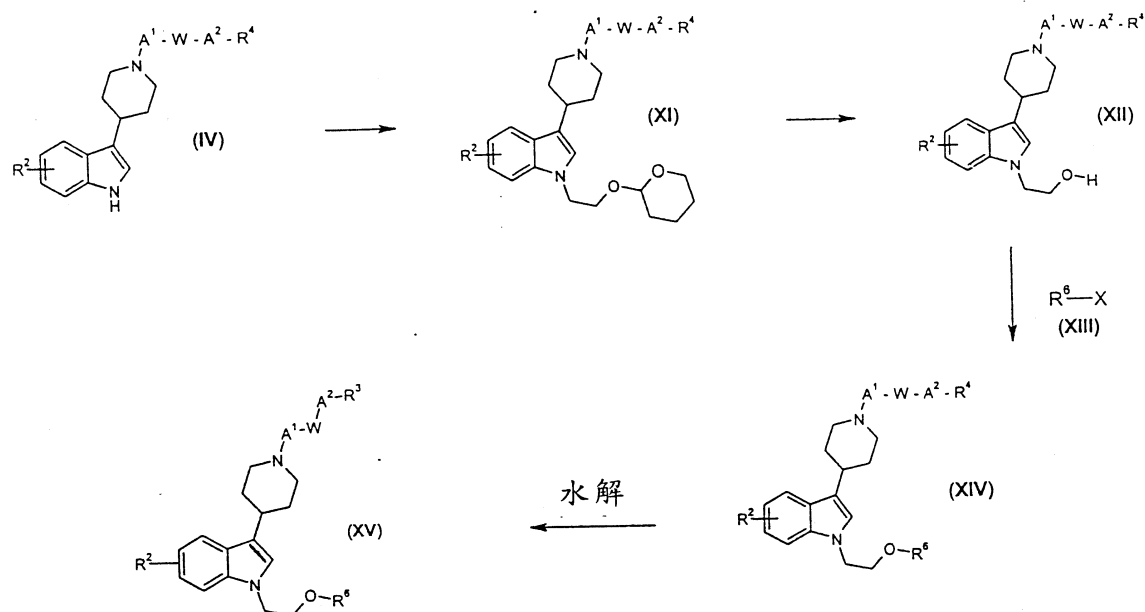
線

五、發明說明 (26)



圖式 1

五、發明說明 (27)



圖式2

亦包含於本發明範圍內者為醫藥組合物，其包含至少一種通式(I)之吲哚基六氫吡啶衍生物或其醫藥上可接受之鹽為活性成分，連同醫藥上可接受之載劑或稀釋劑。較佳地，此組合物製成適宜供口服或腸外投藥之形式。

與活性化合物或其鹽混合之醫藥上可接受之載劑形成本發明組合物稀釋劑為“本身”所熟知，且真正使用之賦形劑“尤其”依欲投予組合物之方法而定。

本發明組合物較好適合口服用。於此情形，供口服之組合物可採錠劑，膠囊或發泡顆粒或液體製劑如酏劑、糖漿劑或懸浮液形式，所有含一種以上之本發明化合物，此等製劑可藉熟知於技藝之方法製造。

可用於製備組合物之稀釋劑包括為活性成分之液體及固

(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）

體稀釋劑，與著色或矯味劑（若須要），錠劑或膠囊可合宜地含0.2與500毫克間，較好1至100毫克之活性成分或其等量之醫藥上可接受之鹽。此化合物可併入於以已知於技藝之適當之天然或合成聚合物塗佈以產生持續釋放特性之塗佈之球粒中，或與聚合物併入成錠劑形式產生相同之特性。

適宜口服之液體組合物可以溶液或懸浮液形式。溶液可為吡啶基六氫吡啶衍生物之酸加成鹽連同例如蔗糖或山梨醇之水性溶液形成糖漿。懸浮液可含本發明活性化合物之不溶性或微包膠形式連同其他醫藥上可接受之液媒與懸浮劑或矯味劑。

供腸外注射之組合物之製備可自吡啶基六氫吡啶衍生物之可溶性鹽，其可以或不可以冷凍乾燥，且可溶於水或適當之腸外注射用流體。

於人類治療中，通式(I)化合物之劑量依所須作用及治療期間而定；成人劑量一般於每0.2毫克與500毫克之間，且較好每天1毫克與100毫克之間。一般，醫師會考慮待治療患者之年齡、體重而決定劑量療法。

藥理作用

下面實例證明本發明化合物極佳藥理活性。如下述得(1)組織胺-H₁受體結合測定，(2)組織胺引發之皮膚血管通透性，於監測抗過敏活性之大鼠，(3)於監測穿透於腦內之程度之小鼠離體結合研究及(4)於監測心血管作用上清醒之未受約束之高血壓大鼠測量血壓及心速之結果。

五、發明說明 (29)

(1) 組織胺-H₁受體結合測定

如前述(Chang et al., 1979)於天竺鼠小腦膜進行組織胺-H₁受體之結合。簡言之，將膜懸浮液(160微克/毫升)於30℃下與0.7 nM [³H]-新安替根及最後體積為250微升之不同濃度之試驗化合物培養。30分培養後，藉由過濾結束結合反應並決定結合之放射活性。於10 μM異丙嗪存在下測定特異性結合。各試驗化合物對受體之親和性使用至少6種不同濃度，各2次重複測定。IC₅₀值藉由於DEC AXP計算機上使用SAS之非線性回歸而得。

化合物	對受體H ₁ 之結合 (IC ₅₀ nM)
西替里啉(CETIRIZINE)	226
非縮芬那啉(FEXOFENADINE)	214
實例1	310
實例2	57
實例3	347
實例10	145
實例15	88
實例19	89
實例32	59
實例34	127
實例38	174
實例40	210
實例41	111

五、發明說明（ 30 ）

實例 54	106
實例 66	248
實例 85	152
實例 108	275
實例 134	86
實例 137	150
實例 138	86
實例 139	205
實例 140	83
實例 141	97
實例 142	386
實例 143	222
實例 145	116
實例 148	127
實例 149	142
實例 150	121
實例 153	245
實例 157	140
實例 158	104
實例 159	68

表 1

吾人之結果顯示本發明化合物對H₁受體之親和力極相似於參考化合物。

五、發明說明 (31)

(2) 於大鼠中之組織胺引發之皮膚血管通透性

雄 Wistar 鼠(180-210克)以試驗化合物或媒劑口服處理。1, 4, 8 與 24 小時後, 以乙醚將大鼠輕度麻醉。藉由兩次皮內注射溶於鹽水之 50 微升組織胺(100 微克/毫升)於背部接著靜脈內注射溶於鹽水之 3 毫升/公斤之伊凡藍(Evan's Blue)(5 毫克/毫升), 引發皮之反應。60 分後, 藉由使頸脫位犧牲大鼠, 切除背部皮膚。以兩個方向量風疹之直徑(以毫米表示)並計算面積。結果表示為於指定劑量下, 與媒劑處理組比較之抑制%。

揭示於實例 2、41、108、138、140、141、142、148、149、150、157 及 158 中之化合物顯示於投藥後 4 小時, 以 3 毫克/公斤之劑量, 組織胺引發之風疹 >50% 之抑制(於相同實驗條件, 西替里啉與非縮芬那啶分別顯示 36% 與 21% 之抑制)。

(3) 於小鼠中之 H_1 離體結合研究

實質上如 Leysen 等人所述加以下面修飾, 進行測定。過夜飢餓之雄 Swiss 小白鼠(21±2克), 以不同劑量之試驗化合物(10 毫升/公斤, p.o.)經口處理, 90 分後犧牲之。切除全腦並於 10 毫升冰冷之 0.05 M Na^+/K^+ 磷酸鹽緩衝液(pH 7.4)中均一化。將 3 份 1 毫升部分之勻漿與 0.1 毫升 [3H]-新安替根(最後濃度 2 nM, 27 Ci/毫莫耳, Amersham)於 30 °C 下培養 40 分。結合於膜之 [3H]-新安替根之測定藉由於真空下立刻將勻漿過濾於玻璃纖維濾膜(Whatman GF/B)上, 接著以 5 毫升含 10 μ M 冷新安替根之冷緩衝液快速洗 3 次。

五、發明說明 (32)

結合於濾膜之放射活性之測定藉液體閃爍光譜法。藉由30毫克/公斤 p.o.之D-氯苯吡胺馬來酸鹽處理動物，測定非特异性結合。使用以媒劑(甲基纖維素0.5%及吐恩(tween)0.1%)處理之小鼠定總結合。結果表示為於指定劑量之試驗化合物之特异性結合之%。

本發明化合物顯示極少或無穿透血腦障壁。

(4)於清醒之未受約束之高血壓大鼠中測量血壓與心速

將成熟之雄之自發性高血壓大鼠(SHR)開刀植入血壓感應器於就在腸胃分歧上之腹主動脈中。自麻醉恢復後，將大鼠分別養於置於無線電波頻率接受器上之籠中。投予阿莫西林(Amoxycilline)(15毫克/公斤，i.m.,於手術後)，以防止感染。令大鼠於植入發送器後至少2週恢復。記錄動脈血壓及心速並以Dataquest V系統(Data Science, St. Paul, MN)分析。於整個記錄期間，將動物維持於12:12小時之亮-暗循環。18小時斷食令自由攝取水後，動物接受口服藥物再給予食物。每15分採血液動力學記錄，投予藥物前4小時開始並繼續至投後24小時。每次記錄維持10秒，將此時段內所有循環之血液動力學之數值平均。所有動物接受所有處理，於同一大鼠之投藥之間，有7天之洗除期間，並確保完全恢復至基線值。處理對動物血壓及心速之影響，以單向變異分析(ANOVA)決定。p值<0.05被視為統計上之意義。

本發明化合物於3至30毫克/公斤之劑量，對血壓及心速極少或無影響。

五、發明說明 (33)

自上述結果，精於此道者很容易地了解本發明化合物具極佳之抗組織胺及抗過敏活性。本發明化合物具降低之心血管及中樞神經系統副作用，因此有用於治療各種過敏性疾患，例如支氣管氣喘、鼻炎、結膜炎、皮炎及蕁麻疹。

本發明另外藉由下面實例說明。但實例只供作例示說明，而不應解釋為限制。

實例 1

2-(2-{4-[1-(4-氟苄基)-1H-吡啶-3-基]-六氫吡啶-1-基}-乙氧基)-苯甲酸之製備

A. 3-(1,2,3,6-四氫吡啶-4-基)-1H-吡啶之製備

將吡啶(30克，0.26莫耳)溶於KOH(77.6克，1.38莫耳)於甲醇(692毫升)中之溶液，以一份加一水合4-吡啶酮鹽酸鹽(102.3克，0.66莫耳)，混合物加熱至迴流5小時。於室溫冷卻後，KCl沈澱，過濾此鹽。液相濃縮至圓底瓶中剩下1/3液體。過濾於濃縮液相中形成之固體，以乙醇，最後以乙醚徹底洗，得31.9克(產率之63%)之最後產物。

熔點=183-185°C

B. 3-六氫吡啶-4-基-1H-吡啶之製備

將19.03克(0.096莫耳)3-(1,2,3,6-四氫吡啶-4-基)-1H-吡啶於巴耳(Parr)裝置中，於40 psi下，以2.2克pd/C(10%於600毫升甲醇中)於18小時中氫化。一般之處理後，16.76克(87%產率)之所須產物。

熔點=210-212°C

C. 2-(2-氯乙氧基)-苯甲酸甲酯之製備

五、發明說明（34）

於25克(0.16莫耳)之水楊酸甲酯於250毫升甲基乙基甲酮中，加34克(0.25莫耳) K_2CO_3 。此混合物迴流1小時，加27.3毫升(0.35莫耳)1-溴-2-氯乙烷，並使再度回流。4小時後，再加34克(0.25莫耳) K_2CO_3 及16.3毫升(0.2莫耳)1-溴-2-氯乙烷。重複此操作至反應完成。再將無機鹽過夜，液相以同體積之己烷稀釋。此有機相以水洗2次，再如常地處理。此步驟中之產率為定量性的且產物足夠純供下一合成步驟用。

D. 2-{2-[4-(1H-吡啶-3-基)-六氫吡啶-1-基]-乙氧基}-苯甲酸甲酯之製備

將0.22克(0.5毫莫耳)2-(2-氯乙氧基)-苯甲酸甲酯於 N_2 大氣下加至0.1克(0.5毫莫耳)3-六氫吡啶-4-基)-1H-吡啶，0.08克(0.6毫莫耳) K_2CO_3 與0.04克(0.2毫莫耳)KI於1.5毫升異丁基甲基甲酮之混合物，反應混合物迴流18小時。室溫下冷卻後，1.5毫升 CH_2Cl_2 及0.08克(0.1毫莫耳)聚苯乙烯異氰酸甲酯，混合物於此溫下攪拌3小時，過濾後，溶液直接置於500毫克Varian SCX離子交換管柱上。管柱以5毫升甲醇洗，產物以5毫升甲醇/氨20:1溶離，減至下除去溶媒後提供0.113克(60%產率) 2-{2-[4-(1H-吡啶-3-基)-六氫吡啶-1-基]-乙氧基}-苯甲酸甲酯為黃色油。

E. 2-(2-{4-[1-(4-氟苄基)-1H-吡啶-3-基]-六氫吡啶-1-基}-乙氧基)-苯甲酸之製備

將0.02克(0.42毫莫耳)之60% NaH於礦油中之分散液，於 N_2 大氣下加至0.06克(0.15毫莫耳)2-{2-[4-(1H-吡啶-3-基)-

五、發明說明 (35)

六氫吡啶-1-基]-乙氧基}-苯甲酸甲酯(於步驟D中製備)於1毫升無水DMF中之溶液。於室溫攪拌30分後，加0.026毫升(0.21毫莫耳)4-氟-苄基溴，混合物攪拌18小時。加0.09克(0.12毫莫耳)3-(3-巰苯基)-丙醯胺甲基-聚苯乙烯(於1毫升DMF中)後，混合物於室溫攪拌過夜，加0.1毫升2N HCl至反應混合物，過濾粗物質。減壓除去溶媒，粗混合物用500毫克Varian C18層析法管柱純化，得0.059克(84%產率)2-(2-{4-[1-(4-氟苄基)-1H-吡啶-3-基]-六氫吡啶-1-基}-乙氧基)-苯甲酸。

ESI/MS $m/e = 473 [(M+1)^+, C_{26} H_{32} F N_2 O_4]$

NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ =2.04-2.06 (m, 4H), 2.45-2.46 (m, 2H), 2.90-2.91 (m, 3H), 3.18-3.22 (d, 2H), 4.20-5.00 (brm, 1H), 5.23 (s, 2H), 6.94-7.23 (m, 10H), 7.42-7.47 (t, 1H), 7.59-7.61 (d, 2H), 7.89-7.92 (d, 2H)

實例2

2-{2-[4-[1-(戊基-1H-吡啶-3-基)-六氫吡啶-1-基]-乙氧基]-苯甲酸之製備

用述於實例1之方法，使用0.1克(0.5毫莫耳)3-六氫吡啶-4-基-1H-吡啶及0.22克(0.5毫莫耳)2-(2-氯乙氧基)苯甲酸甲酯。再以0.03毫升(0.21毫莫耳)戊基碘將如步驟D中所得之0.06克(0.15毫莫耳)之粗物質烷基化，得0.052克(83%產率)之2-{2-[4-[1-(戊基-1H-吡啶-3-基)-六氫吡啶-1-基]-乙氧基]-苯甲酸。

熔點=113°C

五、發明說明 (36)

ESI/MS $m/e = 435 [(M+1)^+, C_{27} H_{34} F_2 O_3]$

NMR ($CDCl_3$) $\delta = 0.86-0.90$ (t, 3H), $1.25-1.36$ (m, 6H), $1.74-1.84$ (m, 2H), $2.05-2.14$ (m, 4H), $2.55-2.70$ (m, 2H), $2.94-3.12$ (m, 5H), $3.24-3.28$ (d, 2H), $3.99-4.06$ (t, 2H), $4.44-4.50$ (m, 2H), $4.70-5.20$ (bs, 1H), $6.89-7.31$ (m, 5H), $7.38-7.43$ (t, 1H), $7.55-7.58$ (d, 1H), $7.84-7.86$ (d, 1H)

實例 3

4-{4-[1-(2-乙氧乙基)-1H-吡啶-3-基]-六氫吡啶-1-基}-丁酸之製備

使用 0.1 克 (0.5 毫莫耳) 3-六氫吡啶-4-基-1H-吡啶及 0.22 克 (0.5 毫莫耳) 4-氯丁酸乙酯，進行實例 1 所述方法。再以 0.04 毫升 (0.31 毫莫耳) 溴乙基乙醚將如步驟 D 中所得之 0.07 克 (0.22 毫莫耳) 之粗產物烷基化，得 0.061 克 (77% 產率) 之 4-{4-[1-(2-乙氧乙基)-1H-吡啶-3-基]-六氫吡啶-1-基}-丁酸。

ESI/MS $m/e = 359 [(M+1)^+, C_{21} H_{30} N_2 O_4]$

NMR ($CDCl_3$) $\delta = 1.13-1.18$ (t, 3H), $1.90-2.00$ (m, 2H), $2.08-2.20$ (m, 4H), $2.45-2.55$ (m, 4H), $2.84-2.86$ (d, 2H), $2.95-3.00$ (m, 1H), $3.38-3.48$ (m, 4H), $3.70-3.74$ (t, 2H), $4.22-4.26$ (t, 2H), 5.00 (bs, 1H), $6.97-7.24$ (m, 3H), $7.34-7.37$ (d, 1H), $7.57-7.59$ (d, 1H)

實例 4

3-(3-{4-[1-(4-氟苄基)-1H-吡啶-3-基]-六氫吡啶-1-基}-丙氧基)-苯甲酸之製備

五、發明說明 (37)

使用 0.2 克 (1 毫莫耳) 3-六氫吡啶-4-基-1H-吡啶與 0.25 克 (1.1 毫莫耳) 3-(2-氯丙氧基)-苯甲酸甲酯，進行述於實例 1 之方法。再以 0.036 毫升 (0.30 毫莫耳) 4-氟苄基溴將如步驟 D 中所得之 0.08 克 (0.20 毫莫耳) 粗產物烷基化，得 0.051 克 (53% 產率) 之 3-(3-{4-[1-(4-氟苄基)-1H-吡啶-3-基]-六氫吡啶-1-基}-丙氧基)-苯甲酸。

ESI/MS $m/e = 487 [(M+1)^+, C_{30} H_{31} F N_2 O_3]$

NMR ($CDCl_3$) δ =NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ =2.19-2.22 (m, 6H), 2.60-2.75 (m, 2H), 3.02-3.07 (m, 3H), 3.40-3.60 (m, 2H), 4.11-4.15 (t, 2H), 5.23 (s, 2H), 6.93-7.25 (m, 8H), 7.51-7.65 (m, 5H)

實例 5

4-{3-[4-(1-戊基-1H-吡啶-3-基)-六氫吡啶-1-基]-丙氧基}-苯甲酸之製備

使用 0.2 克 (1 毫莫耳) 3-六氫吡啶-4-基-1H-吡啶與 0.25 克 (1.1 毫莫耳) 4-(2-氯丙氧基)-苯甲酸甲酯，進行述於實例 1 之方法。再以 0.04 毫升 (0.30 毫莫耳) 戊基碘，將如步驟 D 中所得之 0.08 克 (0.20 毫莫耳) 之粗產物烷基化，得 0.023 克 (26% 產率) 之 4-{3-[4-(1-戊基-1H-吡啶-3-基)-六氫吡啶-1-基]-丙氧基}-苯甲酸。

ESI/MS $m/e = 449 [(M+1)^+, C_{28} H_{36} N_2 O_3]$

NMR ($CDCl_3$) δ =0.85-0.95 (m, 3H), 1.26-1.39 (m, 4H), 1.64-1.83 (m, 2H), 1.99-2.16 (m, 5H), 2.16-2.48 (t, 2H), 2.48-3.40 (m, 6H), 4.03-4.08 (t, 2H), 4.11-4.15 (t, 2H), 6.82-7.32 (m,

五、發明說明 (38)

6H), 7.61-7.63 (d, 1H), 7.84-7.89 (d, 2H)

實例 6

2-[2-(4-{1-[2-(2-甲氧乙氧基)乙基]-1H-吡啶-3-基}-六氫吡啶-1-基)-乙氧基]-苯甲酸之製備

用 0.2 克 (1 毫莫耳) 3-六氫吡啶-4-基-1H-吡啶與 0.17 克 (1.1 毫莫耳) 2-(2-氯乙氧基)-苯甲酸甲酯，進行述於實例 1 之方法。再以 0.04 毫升 (0.31 毫莫耳) 1-溴-2-(2-甲氧乙氧基) 乙烷，將 0.07 克 (0.21 毫莫耳) 之如步驟 D 中所得之粗產物烷基化，得 0.064 克 (65% 產率) 之 2-[2-(4-{1-[2-(2-甲氧乙氧基)-乙基]-1H-吡啶-3-基}-六氫吡啶-1-基)-乙氧基]-苯甲酸。

ESI/MS $m/e = 467 [(M+1)^+, C_{27} H_{34} N_2 O_5]$

NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ = 2.00-2.46 (m, 4H), 2.50-2.89 (m, 2H), 2.92-3.20 (m, 3H), 3.24-3.35 (m, 2H), 3.38 (s, 3H), 3.48-3.51 (m, 2H), 3.54-3.57 (m, 2H), 3.78-3.82 (t, 2H), 4.24-4.29 (t, 2H), 4.44-4.48 (t, 2H), 4.60-5.20 (bs, 1H), 6.98-7.59 (m, 8H), 7.90-7.93 (dd, 1H)

實例 7

3-[2-(4-{1-[2-(2-甲氧乙氧基)乙基]-1H-吡啶-3-基}-六氫吡啶-1-基)-乙氧基]-苯甲酸之製備

使用 0.2 克 (1 毫莫耳) 3-六氫吡啶-4-基-1H-吡啶與 0.17 克 (1.1 毫莫耳) 3-(2-氯乙氧基)-苯甲酸甲酯，進行述於實例 1 之方法。再以 0.04 毫升 (0.31 毫莫耳) 1-溴-2-(2-甲氧乙氧基) 乙烷，將如步驟 D 中所得之 0.06 克 (0.19 毫莫耳) 之粗產物烷

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (39)

基化，得0.053克(60%產率)之3-[2-(4-{1-[2-(2-甲氧乙氧基)乙基]-1H-吡啶-3-基}-六氫吡啶-1-基)-乙氧基]-苯甲酸。

ESI/MS $m/e = 467 [(M+1)^+, C_{27} H_{34} N_2 O_5]$

NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ =2.21-2.39 (m, 4H), 2.84-3.07 (m, 4H), 3.32 (s, 3H), 3.35-3.53 (m, 5H), 3.75-3.79 (m, 4H), 4.23-4.27 (t, 2H), 4.50-4.53 (m, 2H), 6.99-7.35 (m, 5H), 7.59-7.68 (m, 4H)

實例 8

3-(2-{4-[1-(4-氟苄基)-1H-吡啶-3-基]-六氫吡啶-1-基}-乙氧基)-苯甲酸之製備

使用0.2克(1毫莫耳)3-六氫吡啶-4-基-1H-吡啶與0.17克(1.1毫莫耳)3-(2-氯乙氧基)-苯甲酸甲酯，進行述於實例1之方法。以0.03毫升(0.28毫莫耳)4-氟苄基溴，將如步驟D中所得之0.06克(0.19毫莫耳)之粗產物烷基化，得0.047克(52%產率)之3-(2-{4-[1-(4-氟苄基)-1H-吡啶-3-基]-六氫吡啶-1-基}-乙氧基)-苯甲酸。

ESI/MS $m/e = 473 [(M+1)^+, C_{29} H_{29} F N_2 O_3]$

NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ =2.10-2.45 (m, 4H), 2.83-2.89 (m, 2H), 3.26-3.36 (m, 3H), 3.53-3.57 (m, 2H), 4.38-4.41 (t, 2H), 5.26 (s, 2H), 6.94-7.38 (m, 9H), 7.61-7.69 (m, 4H)

實例 9

3-{2-[4-(1-戊基-1H-吡啶-3-基)-六氫吡啶-1-基]-乙氧基}-苯甲酸之製備

五、發明說明(40)

使用0.2克(1毫莫耳)3-六氫吡啶-4-基-1H-吡啶與0.17克(1.1毫莫耳)3-(2-氯乙氧基)-苯甲酸甲酯，進行述於實例1之方法，再以0.035毫升(0.28毫莫耳)戊基碘，將如步驟D中所得之0.06克(0.19毫莫耳)粗產物烷基化，得0.037克(45%產率)之3-{2-[4-(1-戊基-1H-吡啶-3-基)-六氫吡啶-1-基]-乙氧基}-苯甲酸。

ESI/MS $m/e = 435 [(M+1)^+, C_{27}H_{34}N_2O_3]$

NMR (300 MHz, $CDCl_3$) $\delta = 0.86-0.90$ (t, 3H), 1.30-1.41 (m, 4H), 1.60-1.85 (m, 2H), 2.00-2.20 (m, 4H), 2.60-2.80 (m, 2H), 2.95-3.05 (m, 1H), 3.19-3.22 (t, 2H), 3.44-3.47 (d, 2H), 4.05-4.09 (t, 2H), 4.34-4.37 (m, 4H), 6.94-7.67 (m, 9H)

實例10

3-(2-{4-[1-(2-乙氧乙基)-1H-吡啶-3-基]-六氫吡啶-1-基-乙氧基}-苯甲酸之製備

使用0.2克(1毫莫耳)3-六氫吡啶-4-基-1H-吡啶與0.17克(1.1毫莫耳)3-(2-氯乙氧基)-苯甲酸甲酯，進行述於實例1之方法，再以0.028毫升(0.28毫莫耳)溴乙基乙醚，將如步驟D中所得之0.06克(0.19毫莫耳)粗產物烷基化，得0.032克(38%產率)之3-(2-{4-[1-(2-乙氧乙基)-1H-吡啶-3-基]-六氫吡啶-1-基乙氧基}-苯甲酸。

ESI/MS $m/e = 437 [(M+1)^+, C_{26}H_{32}N_2O_4]$

NMR (300 MHz, $CDCl_3$) $\delta = 1.02-1.14$ (t, 3H), 2.10-2.30 (m, 4H), 2.75-2.90 (m, 2H), 2.95-3.15 (m, 1H), 3.20-3.30 (m, 2H), 3.40-3.45 (q, 2H), 3.69-3.73 (m, 4), 4.21-4.24 (t, 2H), 4.40-

五、發明說明 (41)

4.55 (m, 2H), 6.99-7.71 (m, 9H)

實例 11

4-[2-(4-{1-[2-(2-甲氧乙氧基)-乙基]-1H-吡啶-3-基}-六氫吡啶-1-基)-乙氧基]-苯甲酸之製備

使用 0.2 克 (1 毫莫耳) 3-六氫吡啶-4-基-1H-吡啶與 0.18 克 (1.1 毫莫耳) 4-(2-氯乙氧基)-苯甲酸乙酯，進行述於實例 1 之方法。再以 0.04 毫升 (0.28 毫莫耳) 1-溴-2-(2-甲氧乙氧基) 乙烷，將如步驟 D 中所得之 0.06 克 (0.19 毫莫耳) 粗產物烷基化，得 0.024 克 (28% 產率) 之 4-[2-(4-{1-[2-(2-甲氧乙氧基)-乙基]-1H-吡啶-3-基}-六氫吡啶-1-基)-乙氧基]-苯甲酸。

ESI/MS $m/e = 467 [(M+1)^+, C_{27} H_{34} N_2 O_5]$

NMR (300 MHz, $CDCl_3$) $\delta = 1.80-2.00$ (m, 2H), $2.05-2.20$ (m, 2H), $2.35-2.45$ (m, 2H), $2.80-2.99$ (m, 3H), $3.19-3.23$ (m, 2H), 3.43 (s, 3H), $3.47-3.54$ (m, 4H), $3.77-3.82$ (t, 2H), $4.24-4.30$ (m, 4H), $6.94-7.65$ (m, 9H); $8.00-8.02$ (d, 2H)

實例 12

4-{2-[4-(1-戊基-1H-吡啶-3-基)-六氫吡啶-1-基]-乙氧基}-苯甲酸之製備

用 0.2 克 (1 毫莫耳) 3-六氫吡啶-4-基-1H-吡啶與 0.18 克 (1.1 毫莫耳) 4-(2-氯乙氧基)-苯甲酸乙酯，進行述於實例 1 之方法。再以 0.03 毫升 (0.28 毫莫耳) 戊基碘將如步驟 D 中所得之 0.06 克 (0.19 毫莫耳) 粗產物烷基化，得 0.028 克 (34% 產率) 之 4-{2-[4-(1-戊基-1H-吡啶-3-基)-六氫吡啶-1-基]-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 (42)

氧基}-苯甲酸。

ESI/MS $m/e = 435 [(M+1)^+, C_{27} H_{34} N_2 O_3]$

NMR (300 MHz, DMSO) $\delta = 0.81-0.91$ (m, 3H), $1.20-1.38$ (m, 4H), $1.65-1.74$ (m, 4H), $1.91-1.94$ (m, 2H), $2.00-2.15$ (m, 1H), $2.18-2.25$ (m, 2H), $2.74-2.77$ (m, 2H), $2.98-3.07$ (m, 2H), $4.03-4.17$ (m, 4H), $6.93-7.15$ (m, 5H), $7.38-7.43$ (m, 1H), $7.54-7.56$ (d, 1H), $7.83-7.86$ (m, 2H)

實例 13

2-[3-(4-{1-[2-(2-甲氧乙氧基)-乙基]-1H-吡啶-3-基}-六氫吡啶-1-基)-丙氧基]-苯甲酸之製備

用 0.2 克 (1 毫莫耳) 3-六氫吡啶-4-基-1H-吡啶與 0.25 克 (1.1 毫莫耳) 2-(2-氯丙氧基)-苯甲酸甲酯，進行述於實例 1 之方法。再以 0.04 毫升 (0.31 毫莫耳) 1-溴-2-(2-甲氧乙氧基)-乙烷將如步驟 D 中所得之 0.082 克 (0.21 毫莫耳) 粗產物烷基化，得 0.056 克 (56% 產率) 之 2-[3-(4-{1-[2-(2-甲氧乙氧基)-乙基]-1H-吡啶-3-基}-六氫吡啶-1-基)-丙氧基]-苯甲酸。

ESI/MS $m/e = 481 [(M+1)^+, C_{28} H_{36} N_2 O_5]$

NMR (300 MHz, $CDCl_3$) $\delta = 2.20-2.28$ (m, 6H), $2.75-2.92$ (m, 2H), $3.00-3.10$ (m, 1H), $3.19-3.24$ (t, 2H), 3.33 (s, 3H), $3.45-3.54$ (m, 4H), $3.62-3.67$ (m, 2H), $3.74-3.78$ (t, 2H), $4.19-4.25$ (m, 4H), $5.20-5.60$ (bs, 1H), $6.94-7.38$ (m, 7H), $7.54-7.57$ (d, 1H), $7.97-8.00$ (dd, 1H)

實例 14

五、發明說明 (43)

2-(3-{4-[1-(4-氟苄基)-1H-吡啶-3-基]-六氫吡啶-1-基}-丙氧基)-苯甲酸之製備

用 0.2 克 (1 毫莫耳) 3-六氫吡啶-4-基-1H-吡啶與 0.25 克 (1.1 毫莫耳) 2-(2-氯丙氧基)-苯甲酸甲酯，進行述於實例 1 之方法。再以 0.04 毫升 (0.31 毫莫耳) 4-氟苄基溴將如步驟 D 中所得之 0.082 克 (0.21 毫莫耳) 粗產物烷基化，得 0.062 克 (61% 產率) 之 2-(3-{4-[1-(4-氟苄基)-1H-吡啶-3-基]-六氫吡啶-1-基}-丙氧基)-苯甲酸。

ESI/MS $m/e = 487 [(M+1)^+, C_{30} H_{31} F N_2 O_3]$

NMR (300 MHz, $CDCl_3$) $\delta = 2.20-2.40$ (m, 6H), 2.95-3.10 (m, 2H), 3.15-3.22 (m, 1H), 3.34-3.42 (m, 3H), 3.76-3.80 (d, 2H), 4.19-4.23 (m, 4H), 5.27 (s, 2H), 6.93-7.36 (m, 10H), 7.59-7.61 (d, 1H), 7.85-7.80 (dd, 1H)

實例 15

2-{3-[4-(1-戊基-1H-吡啶-3-基)-六氫吡啶-1-基]-丙氧基}-苯甲酸之製備

用 0.2 克 (1 毫莫耳) 3-六氫吡啶-4-基-1H-吡啶與 0.25 克 (1.1 毫莫耳) 2-(2-氯丙氧基)-苯甲酸甲酯，進行述於實例 1 之方法。再以 0.04 毫升 (0.33 毫莫耳) 戊基碘將如步驟 D 中所得之 0.087 克 (0.22 毫莫耳) 粗產物烷基化，得 0.057 克 (57% 產率) 之 2-{3-[4-(1-戊基-1H-吡啶-3-基)-六氫吡啶-1-基]-丙氧基}-苯甲酸。

ESI/MS $m/e = 449 [(M+1)^+, C_{28} H_{36} N_2 O_3]$

NMR (300 MHz, $CDCl_3$) $\delta = 0.84-0.89$ (t, 3H), 1.27-1.34 (m,

五、發明說明 (44)

4H), 1.71-2.10 (m, 8H), 2.80-3.32 (m, 7H), 3.80-4.10 (m, 4H), 6.70-7.95 (m, 9H)

實例 16

2-(3-{4-[1-(2-乙氧乙基)-1H-吡啶-3-基]-六氫吡啶-1-基}-丙氧基)-苯甲酸之製備

用 0.2 克 (1 毫莫耳) 3-六氫吡啶-4-基-1H-吡啶與 0.25 克 (1.1 毫莫耳) 2-(2-氯丙氧基)-苯甲酸甲酯，進行述於實例 1 之方法。再以 0.03 毫升 (0.33 毫莫耳) 2-溴乙基乙醚將如步驟 D 中所得之 0.087 克 (0.22 毫莫耳) 粗產物烷基化，將 0.078 克 (78% 產率) 2-(3-{4-[1-(2-乙氧乙基)-1H-吡啶-3-基]-六氫吡啶-1-基}-丙氧基)-苯甲酸。

ESI/MS $m/e = 451 [(M+1)^+, C_{27}H_{34}N_2O_4]$

NMR (300 MHz, $CDCl_3$) $\delta = 1.11-1.16$ (t, 3H), 2.23-2.34 (m, 8H), 2.90-2.98 (t, 2H), 3.00-3.18 (m, 1H), 3.29-3.33 (t, 2H), 3.69-3.79 (m, 4H), 4.19-4.27 (m, 4H), 6.94-6.97 (d, 1H), 7.07-7.37 (m, 5H), 7.55-7.57 (d, 1H), 7.93-7.96 (dd, 1H)

實例 17

3-[3-(4-{1-[2-(2-甲氧乙氧基)-乙基]-1H-吡啶-3-基}-六氫吡啶-1-基)-丙氧基]-苯甲酸之製備

用 0.2 克 (1 毫莫耳) 3-六氫吡啶-4-基-1H-吡啶與 0.25 克 (1.1 毫莫耳) 3-(2-氯丙氧基)-苯甲酸甲酯，進行述於實例 1 之方法。再以 0.04 毫升 (0.30 毫莫耳) 1-溴-2-(2-甲氧乙氧基)乙烷將如步驟 D 中所得之 0.080 克 (0.20 毫莫耳) 粗產物烷基化，得 0.065 克 (68% 產率) 3-[3-(4-{1-[2-(2-甲氧乙氧基)-乙

五、發明說明 (45)

基]-1H-吡啶-3-基}-六氫吡啶-1-基)-丙氧基]-苯甲酸。

ESI/MS $m/e = 481 [(M+1)^+, C_{28} H_{36} N_2 O_5]$

NMR (300 MHz, $CDCl_3$) $\delta = 2.10-2.60$ (m, 6H), 2.50-2.65 (m, 2H), 2.92-3.10 (m, 3H), 3.33 (s, 3H), 3.38-3.53 (m, 6H), 3.77-3.80 (t, 2H), 4.11-4.15 (t, 2H), 4.25-4.29 (t, 2H), 6.99-7.56 (m, 7H), 7.61-7.63 (d, 1H)

實例 18

3-{3-[4-(1-戊基-1H-吡啶-3-基)-六氫吡啶-1-基]-丙氧基}-苯甲酸之製備

用 0.2 克 (1 毫莫耳) 3-六氫吡啶-4-基-1H-吡啶與 0.25 克 (1.1 毫莫耳) 3-(2-氯丙氧基)-苯甲酸甲酯，進行述於實例 1 之方法，再以 0.04 毫升 (0.30 毫莫耳) 戊基碘將 0.08 克 (0.20 毫莫耳) 之如步驟 D 中所得之粗產物烷基化，得 0.042 克 (48% 產率) 3-{3-[4-(1-戊基-1H-吡啶-3-基)-六氫吡啶-1-基]-丙氧基}-苯甲酸。

ESI/MS $m/e = 449 [(M+1)^+, C_{28} H_{36} N_2 O_3]$

NMR (300 MHz, $CDCl_3$) $\delta = 0.85-0.94$ (m, 3H), 1.26-1.39 (m, 4H), 1.69-1.85 (m, 2H), 2.10-2.25 (m, 6H), 2.58-2.66 (m, 2H), 2.98-3.03 (m, 3H), 3.49-3.53 (m, 2H), 4.03-4.08 (t, 2H), 4.10-4.14 (t, 2H), 6.93-7.56 (m, 8H), 7.60-7.63 (d, 1H)

實例 19

3-(3-{4-[1-(2-乙氧乙基)-1H-吡啶-3-基]-六氫吡啶-1-基}-丙氧基)-苯甲酸之製備

用 0.2 克 (1 毫莫耳) 3-六氫吡啶-4-基-1H-吡啶與 0.25 克

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (46)

(1.1毫莫耳)3-(2-氯丙氧基)-苯甲酸甲酯，進行實例1所述方法，再以0.03毫升(0.30毫莫耳)溴乙基乙醚將0.08克(0.20毫莫耳)之如步驟D中所得粗產物烷基化，得0.055克(61%產率)3-(3-{4-[1-(2-乙氧乙基)-1H-吡啶-3-基]-六氫吡啶-1-基}-丙氧基)-苯甲酸。

ESI/MS $m/e = 451 [(M+1)^+, C_{27} H_{34} N_2 O_4]$

NMR (300 MHz, $CDCl_3$) $\delta = 1.10-1.15$ (t, 3H), 2.17-2.22 (m, 6H), 2.60-2.75 (m, 2H), 3.03-3.08 (m, 3H), 3.41-3.46 (t, 2H), 3.53-3.57 (m, 2H), 3.71-3.74 (t, 2H), 4.12-4.16 (t, 2H), 4.22-4.26 (t, 2H), 6.96-7.55 (m, 8H), 7.61-7.63 (d, 1H)

實例 20

4-[3-(4-{1-[2-(2-甲氧乙氧基)-乙基]-1H-吡啶-3-基}-六氫吡啶-1-基)-丙氧基]-苯甲酸之製備

用0.2克(1毫莫耳)3-六氫吡啶-4-基-1H-吡啶與0.25克(1.1毫莫耳)4-(2-氯丙氧基)-苯甲酸甲酯，進行述於實例1之方法，再以0.04毫升(0.30毫莫耳)1-溴-2-(2-甲氧乙氧基)-乙烷將如步驟D中所得之0.08克(0.20毫莫耳)粗產物烷基化，得0.033克(36%產率)4-[3-(4-{1-[2-(2-甲氧乙氧基)-乙基]-1H-吡啶-3-基}-六氫吡啶-1-基)-丙氧基]-苯甲酸。

ESI/MS $m/e = 481 [(M+1)^+, C_{28} H_{36} N_2 O_5]$

NMR (300 MHz, $CDCl_3$) $\delta = 2.14-2.19$ (m, 6H), 2.40-2.55 (m, 2H), 2.95-2.99 (m, 3H), 3.29-3.57 (m, 6H), 3.73-3.77 (t, 2H), 4.15-4.18 (t, 2H), 4.21-4.25 (t, 2H), 6.71-6.74 (m, 2H), 6.94

五、發明說明 (47)

(s, 1H), 7.02-7.07 (t, 1H), 7.14-7.20 (t, 1H), 7.26-7.64 (m, 4H)

實例 21

4-(3-{4-[1-(2-乙氧乙基)-1H-吡啶-3-基]-六氫吡啶-1-基}-丙氧基)-苯甲酸之製備

用 0.2 克 (1 毫莫耳) 3-六氫吡啶-4-基-1H-吡啶與 0.25 克 (1.1 毫莫耳) 4-(2-氯丙氧基)-苯甲酸甲酯，進行述於實例 1 之方法。再以 0.03 毫升 (0.30 毫莫耳) 溴乙基乙醚將如步驟 D 中所得之 0.08 克 (0.20 毫莫耳) 粗產物烷基化，得 0.029 克 (33% 產率) 4-(3-{4-[1-(2-乙氧乙基)-1H-吡啶-3-基]-六氫吡啶-1-基}-丙氧基)-苯甲酸。

ESI/MS m/e = 451 [(M+1)⁺, C₂₇ H₃₄ N₂ O₄]

NMR (300 MHz, CDCl₃) δ = 1.07-1.12 (t, 3H), 2.11-2.17 (m, 6H), 2.43-2.96 (m, 5H), 3.35-3.42 (q, 2H), 3.50-3.54 (m, 2H), 3.66-3.70 (t, 2H), 4.16-4.22 (m, 4H), 6.71-6.74 (d, 2H), 6.92 (s, 1H), 7.02-7.07 (t, 1H), 7.14-7.20 (t, 1H), 7.27-7.33 (m, 1H), 7.59-7.62 (m, 3H)

實例 22

3-(4-{1-[2-(2-甲氧乙氧基)-乙基]-1H-吡啶-3-基}-六氫吡啶-1-基)-丙酸之製備

用 0.2 克 (1 毫莫耳) 3-六氫吡啶-4-基-1H-吡啶與 0.15 克 (1.1 毫莫耳) 3-氯丙酸乙酯進行述於實例 1 之方法。再以 0.05 毫升 (0.38 毫莫耳) 1-溴-2-(2-甲氧乙氧基)-乙烷將如步驟 D 中所得之 0.08 克 (0.25 毫莫耳) 粗產物烷基化，得 0.078 克

五、發明說明 (48)

(84%產率) 3-(4-{1-[2-(2-甲氧乙氧基)-乙基]-1H-吡啶-3-基}-六氫吡啶-1-基)-丙酸。

ESI/MS $m/e = 375 [(M+1)^+, C_{21}H_{30}N_2O_4]$

NMR (300 MHz, $CDCl_3$) $\delta = 2.01-2.10$ (m, 2H), 2.24-2.28 (m, 2H), 2.30-2.45 (m, 4H), 2.57-2.61 (t, 2H), 2.70-2.80 (m, 2H), 3.04-3.08 (t, 2H), 3.37 (s, 3H), 3.50-3.81 (m, 4H), 3.79-3.81 (t, 2H), 4.28-4.32 (t, 2H), 7.00 (s, 1H), 7.09-7.14 (t, 1H), 7.20-7.25 (t, 1H), 7.36-7.39 (d, 1H), 7.56-7.59 (d, 1H)

實例 23

3-[4-(1-戊基-1H-吡啶-3-基)-六氫吡啶-1-基]-丙酸之製備
用 0.2 克 (1 毫莫耳) 3-六氫吡啶-4-基-1H-吡啶與 0.15 克 (1.1 毫莫耳) 3-氯丙酸乙酯進行述於實例 1 之方法，再以 0.03 毫升 (0.21 毫莫耳) 戊基碘將 0.04 克 (0.14 毫莫耳) 之如步驟 D 中所得之粗產物烷基化，得 0.022 克 (47% 產率) 3-[4-(1-戊基-1H-吡啶-3-基)-六氫吡啶-1-基]-丙酸。

ESI/MS $m/e = 343 [(M+1)^+, C_{21}H_{30}N_2O_2]$

NMR (300 MHz, $CDCl_3$) $\delta = 0.87-0.94$ (m, 3H), 1.21-1.40 (m, 6H), 1.75-1.84 (m, 3H), 1.99-2.04 (m, 2H), 2.19-2.24 (m, 2H), 2.64-2.68 (m, 2H), 2.99-3.02 (d, 2H), 3.43-3.53 (m, 4H), 4.03-4.08 (t, 2H), 6.89 (s, 1H), 7.07-7.34 (m, 3H), 7.57-7.59 (d, 1H)

實例 24

4-(4-{1-[2-(2-甲氧乙氧基)-乙基]-1H-吡啶-3-基}-六氫吡啶-1-基)-丁酸之製備

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (49)

用 0.2 克 (1 毫莫耳) 3-六氫吡啶-4-基-1H-吡啶與 0.17 克 (1.1 毫莫耳) 4-氯丙酸乙酯進行述於實例 1 之方法，再以 0.04 毫升 (0.33 毫莫耳) 1-溴-2-(2-甲氧乙氧基)-乙烷將 0.07 克 (0.22 毫莫耳) 之如步驟 D 中所得粗產物烷基化，得 0.068 克 (79% 產率) 4-(4-{1-[2-(2-甲氧乙氧基)-乙基]-1H-吡啶-3-基}-六氫吡啶-1-基)-丁酸。

ESI/MS $m/e = 389 [(M+1)^+, C_{22} H_{32} N_2 O_4]$

NMR (300 MHz, $CDCl_3$) $\delta = 1.90-1.99$ (m, 2H), 2.10-2.23 (m, 4H), 2.60-2.79 (m, 6H), 2.89-3.04 (m, 3H), 3.36 (s, 3H), 3.48-3.57 (m, 4H), 3.78-3.82 (t, 2H), 4.26-4.30 (t, 2H), 7.02 (s, 1H), 7.08-7.10 (t, 1H), 7.19-7.24 (t, 1H), 7.35-7.38 (d, 1H), 7.55-7.58 (d, 1H)

實例 25

4-{4-[1-(4-氟苄基)-1H-吡啶-3-基]-六氫吡啶-1-基}-丁酸之製備

用 0.2 克 (1 毫莫耳) 3-六氫吡啶-4-基-1H-吡啶與 0.17 克 (1.1 毫莫耳) 4-氯丁酸乙酯，進行實例 1 所述之方法。再以 0.04 毫升 (0.33 毫莫耳) 4-氟苄基溴將 0.07 克 (0.22 毫莫耳) 之如步驟 D 中所得粗產物烷基化，得 0.074 克 (85% 產率) 4-{4-[1-(4-氟苄基)-1H-吡啶-3-基]-六氫吡啶-1-基}-丁酸。

ESI/MS $m/e = 395 [(M+1)^+, C_{24} H_{27} F N_2 O_2]$

NMR (300 MHz, $CDCl_3$) $\delta = 1.80-1.95$ (m, 2H), 2.00-2.14 (m, 4H), 2.48-2.60 (m, 4H), 2.74-2.78 (t, 2H), 2.94-3.00 (m, 2H), 3.29-3.33 (m, 2H), 5.21 (s, 2H), 6.90-7.27 (m, 9H), 7.59-7.62

五、發明說明 (50)

(m, 2H)

實例 26

4-[4-(1-戊基-1H-吡啶-3-基)-六氫吡啶-1-基]-丁酸之製備
 用 0.2 克 (1 毫莫耳) 3-六氫吡啶-4-基-1H-吡啶與 0.17 克
 (1.1 毫莫耳) 4-氯丁酸乙酯，進行述於實例 1 之方法。再以
 0.04 毫升 (0.33 毫莫耳) 戊基碘將 0.06 克 (0.20 毫莫耳) 之如步
 驟 D 中所得粗產物烷基化，得 0.054 克 (76% 產率) 4-[4-(1-戊
 基-1H-吡啶-3-基)-六氫吡啶-1-基]-丁酸。

ESI/MS $m/e = 357 [(M+1)^+, C_{22} H_{32} N_2 O_2]$

NMR (300 MHz, $CDCl_3$) $\delta = 0.87-0.92$ (t, 3H), 1.27-1.36 (m, 4H), 1.77-1.92 (m, 4H), 2.04-2.17 (m, 4H), 2.55-2.66 (m, 4H), 2.81-2.84 (t, 2H), 2.95-3.05 (m, 1H), 3.35-3.39 (m, 2H), 4.03-4.08 (t, 2H), 6.91 (s, 1H), 7.07-7.09 (t, 1H), 7.19-7.34 (m, 2H), 7.57-7.60 (d, 1H)

實例 27

3-{4-[2-(4-{1-[2-(2-甲氧乙氧基)-乙基]-1H-吡啶-3-基}-六氫吡啶-1-基)-乙基]-苯基}-丙酸之製備

用 0.2 克 (1 毫莫耳) 3-六氫吡啶-4-基-1H-吡啶與 0.31 克
 (1.1 毫莫耳) 3-[4-(2-溴乙基)-苯基]-丙酸乙酯進行述於實例
 1 之方法。再以 0.04 毫升 (0.33 毫莫耳) 將 0.08 克 (0.20 毫莫耳)
 之如步驟 D 中所得粗產物烷基化，得 0.066 克 (72% 產率) 3-
 {4-[2-(4-{1-[2-(2-甲氧乙氧基)-乙基]-1H-吡啶-3-基}-六
 氫吡啶-1-基)-乙基]-苯基}-丙酸。

ESI/MS $m/e = 479 [(M+1)^+, C_{29} H_{38} N_2 O_4]$

五、發明說明 (51)

NMR (300 MHz, CDCl_3) δ = 2.00-2.22 (m, 4H), 2.61-2.74 (m, 6H), 2.88-3.10 (m, 5H), 3.62 (s, 3H), 3.48-3.56 (m, 6H), 3.79-3.83 (t, 2H), 4.27-4.31 (t, 2H), 6.93-7.40 (m, 8H), 7.58-7.61 (d, 1H)

實例 28

3-{4-[1-(4-氟苄基)-1H-吡啶-3-基]-六氫吡啶-1-基}-丙酸之製備

用 0.2 克 (1 毫莫耳) 3-六氫吡啶-4-基-1H-吡啶與 0.15 克 (1.1 毫莫耳) 3-氯丙酸乙酯進行述於實例 1 之方法。再以 0.04 毫升 (0.38 毫莫耳) 4-氟苄基溴將 0.08 克 (0.25 毫莫耳) 之如步驟 D 中所得之粗產物烷基化，得 0.067 克 (71% 產率) 3-{4-[1-(4-氟苄基)-1H-吡啶-3-基]-六氫吡啶-1-基}-丙酸。

ESI/MS m/e = 381 $[(M+1)^+]$, $\text{C}_{23} \text{H}_{25} \text{F} \text{N}_2 \text{O}_2$

NMR (300 MHz, CDCl_3) δ = 2.06-2.14 (m, 2H), 2.30-2.34 (m, 2H), 2.55-2.60 (t, 2H), 2.90-2.98 (t, 2H), 3.10-3.22 (m, 3H), 3.59-3.63 (m, 2H), 5.26 (s, 2H), 6.96-7.29 (m, 8H), 7.59-7.62 (dd, 1H)

實例 29

3-[4-(2-{4-[1-(2-乙氧乙基)-1H-吡啶-3-基]-六氫吡啶-1-基}-乙基)-苯基]-丙酸之製備

使用 0.2 克 (1 毫莫耳) 3-六氫吡啶-4-基-1H-吡啶與 0.31 克 (1.1 毫莫耳) 3-[4-(2-溴乙基)-苯基]-丙酸乙酯進行述於實例 1 之方法。再以 0.03 毫升 (0.33 毫莫耳) 溴乙基乙醚將 0.08 克 (0.20 毫莫耳) 之如步驟 D 中所得粗產物烷基化，得 0.054 克

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (52)

(64% 產率) 3-[4-(2-{4-[1-(2-乙氧乙基)-1H-吡啶-3-基]-六氫吡啶-1-基}-乙基)-苯基]-丙酸。

ESI/MS $m/e = 449 [(M+1)^+, C_{28} H_{36} N_2 O_3]$

NMR (300 MHz, $CDCl_3$) $\delta = 1.13-1.18$ (t, 3H), 2.00-2.15 (m, 4H), 2.51-2.98 (m, 11H), 3.40-3.54 (m, 4H), 3.70-3.74 (t, 2H), 4.22-4.26 (t, 2H), 6.87-7.26 (m, 7H), 7.33-7.36 (d, 1H), 7.57-7.60 (dd, 1H)

實例 30

3-{4-[2-(4-{1-[2-(2-甲氧乙氧基)-乙基]-1H-吡啶-3-基}-六氫吡啶-1-基)-乙基]-苯基}-丙烯酸之製備

用 0.2 克 (1 毫莫耳) 3-六氫吡啶-4-基-1H-吡啶與 0.2 克 (1.1 毫莫耳) 3-[4-(2-溴乙基)-苯基]-丙烯酸乙酯進行述於實例 1 之方法。再以 0.02 毫升 (0.15 毫莫耳) 1-溴-2-(2-甲氧乙氧基)-乙烷將如步驟 D 所得之 0.04 克 (0.10 毫莫耳) 粗產物烷基化，得 0.020 克 (41% 產率) 3-{4-[2-(4-{1-[2-(2-甲氧乙氧基)乙基]-1H-吡啶-3-基}-六氫吡啶-1-基)-乙基]-苯基}-丙烯酸。

ESI/MS $m/e = 477 [(M+1)^+, C_{29} H_{36} N_2 O_4]$

NMR (300 MHz, $CDCl_3$) $\delta = 2.10-2.22$ (m, 4H), 2.60-2.65 (m, 2H), 2.98-3.09 (m, 5H), 3.36 (s, 3H), 3.47-3.62 (m, 6H), 3.76-3.80 (t, 2H), 4.24-4.28 (t, 2H), 6.31-6.37 (d, 1H), 6.99-7.62 (m, 10H)

實例 31

3-(4-{2-[4-(1-戊基-1H-吡啶-3-基)-六氫吡啶-1-基]-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 (53)

基}-苯基)-丙烯酸之製備

用 0.2 克 (1 毫莫耳) 3-六氫吡啶-4-基-1H-吡啶與 0.2 克 (1.1 毫莫耳) 3-[4-(2-溴乙基)-苯基]-丙烯酸乙酯進行述於實例 1 之方法。再以 0.02 毫升 (0.15 毫莫耳) 戊基碘將如步驟 D 所得之 0.03 克 (0.08 毫莫耳) 粗產物烷基化，得 0.013 克 (36% 產率) 3-(4-{2-[4-(1-戊基-1H-吡啶-3-基)-六氫吡啶-1-基]-乙基}-苯基)-丙烯酸。

ESI/MS $m/e = 445 [(M+1)^+, C_{29}H_{38}N_2O_2]$

NMR (300 MHz, $CDCl_3$) $\delta = 0.85-0.94$ (m, 3H), 1.22-2.20 (m, 12H), 2.38-2.45 (m, 2H), 2.96-3.04 (m, 3H), 3.45-3.49 (m, 2H), 4.01-4.06 (t, 2H), 6.22-6.27 (d, 1H), 6.89-7.62 (m, 10H)

實例 32

3-[4-(2-{4-[1-(2-乙氧基乙基)-1H-吡啶-3-基]-六氫吡啶-1-基}-乙基)-苯基]-丙烯酸之製備

用 0.2 克 (1 毫莫耳) 3-六氫吡啶-4-基-1H-吡啶與 0.2 克 (1.1 毫莫耳) 3-[4-(2-溴乙基)-苯基]-丙烯酸乙酯進行述於實例 1 之方法。再以 0.02 毫升 (0.15 毫莫耳) 溴乙基乙醚將 0.03 克 (0.08 毫莫耳) 之如步驟 D 中所得之粗產物烷基化，得 0.018 克 (51% 產率) 3-[4-(2-{4-[1-(2-乙氧基乙基)-1H-吡啶-3-基]-六氫吡啶-1-基}-乙基)-苯基]-丙烯酸。

ESI/MS $m/e = 447 [(M+1)^+, C_{28}H_{34}N_2O_3]$

NMR (300 MHz, $CDCl_3$) $\delta = 1.11-1.53$ (t, 3H), 2.00-2.20 (m, 4H), 2.40-2.60 (m, 2H), 2.80-3.20 (m, 5H), 3.38-3.54 (m, 4H), 3.68-3.72 (t, 2H), 4.20-4.24 (t, 2H), 6.26-6.31 (d, 1H), 6.96-

五、發明說明 (54)

7.44 (m, 9H), 7.50-7.62 (d, 1H)

實例 33

2-{4-[1-羥基-4-(4-{1-[2-(2-甲氧基乙氧基)-乙基]-1H-吡啶-3-基}-六氫吡啶-1-基)-丁基]-苯基}-2-甲基-丙酸之製備

用 0.2 克 (1 毫莫耳) 3-六氫吡啶-4-基-1H-吡啶與 0.31 克 (1.1 毫莫耳) 2-[4-(4-氯-1-羥丁基)-苯基]-2-甲基丙酸甲酯進行述於實例 1 之方法。再以 0.02 毫升 (0.15 毫莫耳) 1-溴-2-(2-甲氧基乙氧基)-乙烷將如步驟 D 所得 0.04 克 (0.1 毫莫耳) 粗產物烷基化，得 0.027 克 (49% 產率) 2-{4-[1-羥基-4-(4-{1-[2-(2-甲氧基乙氧基)-乙基]-1H-吡啶-3-基}-六氫吡啶-1-基)-丁基]-苯基}-2-甲基-丙酸。

ESI/MS $m/e = 537 [(M+1)^+]$, C₃₂ H₄₄ N₂ O₅

NMR (300 MHz, CDCl₃) δ = 1.58 (s, 6H), 1.70-1.95 (m, 2H), 2.20-2.61 (m, 8H), 2.70-2.85 (m, 2H), 2.90-3.07 (m, 2H), 3.36 (s, 3H), 3.40-3.56 (m, 4H), 3.78-3.82 (t, 2H), 4.27-4.30 (t, 2H), 4.55-4.62 (m, 1H), 7.01-7.41 (m, 8H), 7.61-7.63 (d, 1H)

實例 34

2-(4-{1-羥基-4-[4-(1-戊基-1H-吡啶-3-基)-六氫吡啶-1-基]-丁基}-苯基)-2-甲基-丙酸之製備

用 0.2 克 (1 毫莫耳) 3-六氫吡啶-4-基-1H-吡啶與 0.31 克 (1.1 毫莫耳) 2-[4-(4-氯-1-羥丁基)-苯基]-2-甲基丙酸甲酯進行述於實例 1 之方法。再以 0.02 毫升 (0.15 毫莫耳) 戊基碘

五、發明說明 (55)

將如步驟D所得0.05克(0.1毫莫耳)粗產物烷基化，得0.022克(41%產率)2-(4-{1-羥基-4-[4-(1-戊基-1H-吡啶-3-基)-六氫吡啶-1-基]-丁基}-苯基)-2-甲基-丙酸。

ESI/MS $m/e = 505 [(M+1)^+, C_{32} H_{44} N_2 O_3]$

NMR (300 MHz, $CDCl_3$) $\delta = 0.86-0.92$ (t, 3H), 1.27-1.36 (m, 4H), 1.57 (s, 6H), 2.05-2.60 (m, 9H), 2.89-3.10 (m, 7H), 3.55-3.80 (m, 2H), 4.00-4.06 (t, 2H), 2.75-2.85 (m, 1H), 6.97-7.32 (m, 8H), 7.59-7.61 (d, 1H)

實例35

2-[4-(4-{4-[1-(2-乙氧乙基)-1H-吡啶-3-基]-六氫吡啶-1-基}-1-羥丁基)-苯基]-2-甲基-丙酸之製備

用0.2克(1毫莫耳)3-六氫吡啶-4-基-1H-吡啶與0.31克(1.1毫莫耳)2-[4-(4-氯-1-羥丁基)-苯基]-2-甲基丙酸甲酯進行述於實例1之方法。再以0.02毫升(0.15毫莫耳)溴乙基乙醚將0.05克(0.1毫莫耳)如步驟D中所得之粗產物烷基化，得0.046克(91%產率)2-[4-(4-{4-[1-(2-乙氧乙基)-1H-吡啶-3-基]-六氫吡啶-1-基}-1-羥丁基)-苯基]-2-甲基-丙酸。

ESI/MS $m/e = 507 [(M+1)^+, C_{31} H_{42} N_2 O_4]$

NMR (300 MHz, $CDCl_3$) $\delta = 1.12-1.17$ (t, 3H), 1.57 (s, 6H), 1.77-2.42 (m, 8H), 2.82-3.09 (m, 5H), 3.41-3.61 (m, 6H), 3.65-3.72 (t, 2H), 4.21-4.25 (t, 2H), 4.67-4.71 (m, 1H), 7.00-7.37 (m, 8H), 7.59-7.62 (d, 1H)

實例36

五、發明說明 (56)

[2-(4-{1-[2-(2-甲氧乙氧基)-乙基]-1H-吡啶-3-基}-六氫吡啶-1-基)-乙氧基]-乙酸之製備

用 0.2 克 (1 毫莫耳) 3-六氫吡啶-4-基-1H-吡啶與 0.18 克 (1.1 毫莫耳) (2-氯乙氧基)-乙酸乙酯進行述於實例 1 之方法。再以 0.03 毫升 (0.27 毫莫耳) 1-溴-2-(2-甲氧乙氧基)-乙烷將 0.06 克 (0.18 毫莫耳) 之如步驟 D 中所得之粗產物烷基化，得 0.056 克 (77% 產率) [2-(4-{1-[2-(2-甲氧乙氧基)-乙基]-1H-吡啶-3-基}-六氫吡啶-1-基)-乙氧基]-乙酸。

ESI/MS $m/e = 405 [(M+1)^+, C_{22}H_{32}N_2O_5]$

NMR (300 MHz, $CDCl_3$) $\delta = 2.05-2.40$ (m, 4H), 2.89-3.05 (m, 5H), 3.36 (s, 3H), 3.47-3.57 (m, 4H), 3.67-3.81 (m, 4H), 3.87-3.91 (t, 2H), 4.10 (s, 2H), 4.24-4.28 (t, 2H), 7.02-7.27 (m, 3H), 7.35-7.37 (d, 1H), 7.56-7.58 (d, 1H)

實例 37

2-{4-[1-(4-氟苄基)-1H-吡啶-3-基]-六氫吡啶-1-基}-乙氧基)-乙酸之製備

用 0.2 克 (1 毫莫耳) 3-六氫吡啶-4-基-1H-吡啶與 0.18 克 (1.1 毫莫耳) (2-氯乙氧基)-乙酸乙酯進行述於實例 1 之方法。再以 0.03 毫升 (0.27 毫莫耳) 4-氟苄基溴將如步驟 D 所得之 0.06 克 (0.18 毫莫耳) 粗產物烷基化，得 0.059 克 (80% 產率) 2-{4-[1-(4-氟苄基)-1H-吡啶-3-基]-六氫吡啶-1-基}-乙氧基)-乙酸。

ESI/MS $m/e = 411 [(M+1)^+, C_{24}H_{27}FN_2O_3]$

NMR (300 MHz, $CDCl_3$) $\delta = 2.25-2.40$ (m, 4H), 2.96-3.10 (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 (57)

5H), 3.58-3.63 (m, 2H), 3.87-3.91 (t, 2H), 4.07 (s, 2H), 5.24 (s, 2H), 6.97-7.28 (m, 8H), 7.57-7.60 (d, 1H)

實例 38

{2-[4-(1-戊基-1H-吡啶-3-基)-六氫吡啶-1-基]-乙氧基}-
乙酸之製備

用 0.2 克 (1 毫莫耳) 3-六氫吡啶-4-基-1H-吡啶與 0.18 克 (1.1 毫莫耳) (2-氯乙氧基)-乙酸乙酯進行述於實例 1 之方法。再以 0.03 毫升 (0.27 毫莫耳) 戊基碘將 0.06 克 (0.18 毫莫耳) 之如步驟 D 所得粗產物烷基化，得 0.047 克 (74% 產率) {2-[4-(1-戊基-1H-吡啶-3-基)-六氫吡啶-1-基]-乙氧基}-乙酸。

ESI/MS $m/e = 373 [(M+1)^+, C_{22} H_{32} N_2 O_3]$

NMR (300 MHz, $CDCl_3$) $\delta = 0.87-0.91$ (t, 3H), 1.28-1.36 (m, 4H), 1.79-1.84 (m, 2H), 2.21-2.32 (m, 4H), 2.89-2.96 (m, 2H), 3.04-3.07 (m, 3H), 3.55-3.59 (d, 2H), 3.88-3.92 (t, 2H), 4.02-4.07 (t, 2H), 4.11 (s, 2H), 4.40-4.80 (bs, 1H), 6.97-7.34 (m, 4H), 7.56-7.58 (d, 1H)

實例 39

2-{4-[1-(2-乙氧乙基)-1H-吡啶-3-基]-六氫吡啶-1-基}-
乙氧基)-乙酸之製備

用 0.2 克 (1 毫莫耳) 3-六氫吡啶-4-基-1H-吡啶與 0.18 克 (1.1 毫莫耳) (2-氯乙氧基)-乙酸乙酯進行述於實例 1 之方法。再以 0.03 毫升 (0.27 毫莫耳) 溴乙基乙醚將如步驟 D 所得之 0.06 克 (0.18 毫莫耳) 粗產物烷基化，得 0.049 克 (76% 產率) 2-{4-[1-(2-乙氧乙基)-1H-吡啶-3-基]-六氫吡啶-1-}

五、發明說明 (58)

基}-乙氧基)-乙酸。

ESI/MS $m/e = 375 [(M+1)^+, C_{21}H_{30}N_2O_4]$

NMR (300 MHz, $CDCl_3$) $\delta = 1.13-1.18$ (t, 3H), 2.20-2.40 (4H), 2.80-3.08 (m, 5H), 3.43-3.57 (m, 4H), 3.72-3.76 (t, 2H), 3.87-3.91 (t, 2H), 4.08 (s, 2H), 4.23-4.27 (t, 2H), 7.06-7.28 (m, 3H), 7.36-7.39 (d, 1H), 7.55-7.58 (d, 1H)

實例 40

5-(4-{1-[2-(2-甲氧乙氧基)-乙基]-1H-吡啶-3-基}-六氫吡啶-1-基-甲基)-呋喃-2-羧酸之製備

用 0.2 克 (1 毫莫耳) 3-六氫吡啶-4-基-1H-吡啶與 0.19 克 (1.1 毫莫耳) 5-溴-甲基呋喃-2-羧酸乙酯進行述於實例 1 之方法。再以 0.04 毫升 (0.33 毫莫耳) 1-溴-2-(2-甲氧乙氧基)乙烷將如步驟 D 所得之 0.08 克 (0.22 毫莫耳) 粗產物烷基化，得 0.034 克 (36% 產率) 之 5-(4-{1-[2-(2-甲氧乙氧基)-乙基]-1H-吡啶-3-基}-六氫吡啶-1-基-甲基)-呋喃-2-羧酸。

熔點 = 159°C

ESI/MS $m/e = 427 [(M+1)^+, C_{24}H_{30}N_2O_5]$

NMR (300 MHz, $CDCl_3$) $\delta = 2.05-2.90$ (m, 9H), 3.32 (s, 3H), 3.39-3.48 (m, 4H), 3.67-3.75 (m, 2H), 4.00-4.25 (m, 4H), 6.35-6.40 (m, 1H), 6.92-7.33 (m, 5H), 7.53-7.56 (d, 1H)

實例 41

5-[4-(1-戊基-1H-吡啶-3-基)-六氫吡啶-1-基-甲基]-呋喃-2-羧酸之製備

用 0.2 克 (1 毫莫耳) 3-六氫吡啶-4-基-1H-吡啶與 0.19 克

五、發明說明 (59)

(1.1毫莫耳)5-溴-甲基呋喃-2-羧酸乙酯進行述於實例1之方法。再以0.04毫升(0.33毫莫耳)戊基碘將0.08克(0.22毫莫耳)之如步驟D所得粗產物烷基化，得0.064克(70%產率)5-[4-(1-戊基-1H-吡啶-3-基)-六氫吡啶-1-基-甲基]-呋喃-2-羧酸。

熔點=163-165°C

ESI/MS $m/e = 395 [(M+1)^+, C_{24}H_{30}N_2O_3]$

NMR (300 MHz, $CDCl_3$) $\delta = 0.79-0.84$ (t, 3H), 1.20-2.29 (m, 12H), 2.50-2.70 (m, 1H), 2.89-2.96 (m, 2H), 3.36-3.49 (m, 2H), 3.80-4.00 (m, 2H), 5.80-6.00 (m, 1H), 6.70-7.23 (m, 5H), 7.50-7.53 (d, 1H)

實例42

5-{4-[1-(2-乙氧乙基)-1H-吡啶-3-基]-六氫吡啶-1-基-甲基}-呋喃-2-羧酸之製備

用0.2克(1毫莫耳)3-六氫吡啶-4-基-1H-吡啶與0.19克(1.1毫莫耳)5-溴-甲基呋喃-2-羧酸乙酯進行述於實例1之方法。再以0.04毫升(0.33毫莫耳)溴乙基乙醚將如步驟D所得之0.08克(0.22毫莫耳)粗產物烷基化，得0.069克(75%產率)5-{4-[1-(2-乙氧乙基)-1H-吡啶-3-基]-六氫吡啶-1-基-甲基}-呋喃-2-羧酸。

ESI/MS $m/e = 397 [(M+1)^+, C_{23}H_{28}N_2O_4]$

NMR (300 MHz, $CDCl_3$) $\delta = 1.05-2.00$ (t, 3H), 1.80-3.10 (m, 9H), 3.32-3.34 (d, 2H), 3.50-3.80 (m, 4H), 4.00-4.20 (m, 2H), 6.00-6.20 (m, 1H), 6.81-7.20 (m, 5H), 7.50-7.53 (d, 1H)

五、發明說明 (60)

實例 43

5-{4-[1-(4-氟苄基)-1H-吡啶-3-基]-六氫吡啶-1-基甲基}-
呋喃-2-羧酸之製備

用 0.2 克 (1 毫莫耳) 3-六氫吡啶-4-基-1H-吡啶與 0.19 克
(1.1 毫莫耳) 5-溴-甲基呋喃-2-羧酸乙酯進行述於實例 1 之
方法。再以 0.04 毫升 (0.33 毫莫耳) 4-氟苄基溴將如步驟 D
所得之 0.08 克 (0.22 毫莫耳) 粗產物烷基化，得 0.031 克 (32%
產率) 5-{4-[1-(4-氟苄基)-1H-吡啶-3-基]-六氫吡啶-1-基
甲基}-呋喃-2-羧酸。

ESI/MS $m/e = 433 [(M+1)^+]$, C₂₆ H₂₅ F N₂ O₃

NMR (300 MHz, DMSO) δ = 1.65-1.72 (m, 2H), 1.92-1.96 (m,
2H), 2.16-2.23 (t, 2H), 2.60-2.80 (m, 1H), 2.92-2.96 (m, 2H),
3.45 (s, 2H), 5.33 (s, 2H), 6.49-6.50 (d, 1H), 6.95-7.27 (m,
8H); 7.38-7.41 (d, 1H), 7.55-7.58 (d, 1H)

實例 44-133

下面化合物使用對應反應物，應用述於實例 1 之一般方
法合成。ESI/MS 數據與產率概要於表 2。

實例	ESI/MS m/e [(M+1) ⁺]	分子式	產率(%)
44	2-[4-(4-{4-[1-(4-氟苄基)-1H-吡啶-3-基]-六氫吡 啶-1-基}-1-羥丁基)-苯基]-2-甲基-丙酸		
	543	C ₃₄ H ₃₉ F N ₂ O ₃	46

五、發明說明 (61)

45	2-{2-[4-(1-庚基-1H-吡啶-3-基)-六氫吡啶-1-基]-乙氧基}-苯甲酸		
	463	C29 H38 N2 O3	52
46	2-(2-{4-[1-(4-第三丁苄基)-1H-吡啶-3-基]-六氫吡啶-1-基}-乙氧基)-苯甲酸		
	511	C33 H38 N2 O3	44
47	2-(2-{4-[1-(4-甲氧苄基)-1H-吡啶-3-基]-六氫吡啶-1-基}-乙氧基)-苯甲酸		
	485	C30 H32 N2 O4	48
48	2-(2-{4-[1-(4-苄氧苄基)-1H-吡啶-3-基]-六氫吡啶-1-基}-乙氧基)-苯甲酸		
	561	C36 H36 N2 O4	61
49	2-{2-[4-(1-異丁基-1H-吡啶-3-基)-六氫吡啶-1-基]-乙氧基}-苯甲酸		
	421	C26 H32 N2 O4	38
50	2-[2-(4-{1-[2-(4-甲氧苄基)-乙基]-1H-吡啶-3-基}-六氫吡啶-1-基)-乙氧基]-苯甲酸		
	499	C31 H34 N2 O4	58
51	2-(4-{2-[4-(1H-吡啶-3-基)-六氫吡啶-1-基]-乙基}苄基)-2-甲基-丙酸		
	391	C25 H30 N2 O2	70
52	2-(4-{4-[4-(1H-吡啶-3-基)-六氫吡啶-1-基]-丁醯基}-苄基)-2-甲基-丙酸		
	433	C27 H32 N2 O3	67

五、發明說明 (62)

53	2-[4-(1H-吡啶-3-基)-六氫吡啶-1-基-甲基]-苯甲酸		
	335	C21 H22 N2 O2	58
54	3-[4-(1H-吡啶-3-基)-六氫吡啶-1-基-甲基]-苯甲酸		
	335	C21 H22 N2 O2	85
55	4-[4-(1H-吡啶-3-基)-六氫吡啶-1-基-甲基]-苯甲酸		
	335	C21 H22 N2 O2	74
56	(3-{2-[4-(1H-吡啶-3-基)-六氫吡啶-1-基]-乙氧基}-苯基)-乙酸		
	379	C23 H26 N2 O3	35
57	(3-{3-[4-(1H-吡啶-3-基)-六氫吡啶-1-基]-丙氧基}-苯基)-乙酸		
	393	C24 H28 N2 O3	29
58	(4-{2-[4-(1H-吡啶-3-基)-六氫吡啶-1-基]-乙氧基}-苯基)-乙酸		
	379	C23 H26 N2 O3	31
59	(4-{3-[4-(1H-吡啶-3-基)-六氫吡啶-1-基]-丙氧基}-苯基)-乙酸		
	393	C24 H28 N2 O3	52

五、發明說明 (63)

60	3-(1-{3-[3-(1H-四唑-5-基)-苯氧基]-丙基}-六氫吡啶-4-基)-1-吡啶		
	403	C23 H26 N6 O	66
61	2-甲基-2-[4-(2-{4-[1-(3-甲基丁基)-1H-吡啶-3-基]-六氫吡啶-1-基}-乙基)-苯基]-丙酸		
	461	C30 H40 N2 O2	14
62	2-[4-2-{4-[1-(2-乙氧乙基)-1H-吡啶-3-基]-六氫吡啶-1-基}-乙基)-苯基]-2-甲基-丙酸		
	463	C29 H38 N2 O3	49
63	2-甲基-2-[4-(4-{4-[1-(3-甲基丁基)-1H-吡啶-3-基]-六氫吡啶-1-基}-丁基)-苯基]-丙酸		
	503	C32 H43 N2 O3	35
64	2-{4-[1-(3-甲基丁基)-1H-吡啶-3-基]-六氫吡啶-1-基-甲基}-苯甲酸		
	405	C26 H32 N2 O2	68
65	2-{4-[1-(2-乙氧乙基)-1H-吡啶-3-基]-六氫吡啶-1-基-甲基}-苯甲酸		
	407	C25 H30 N2 O3	22
66	3-{4-[1-(2-乙氧乙基)-1H-吡啶-3-基]-六氫吡啶-1-基-甲基}-苯甲酸		
	407	C25 H30 N2 O3	27

五、發明說明 (64)

67	4-{4-[1-(3-甲基丁基)-1H-吡啶-3-基]-六氫吡啶-1-基-甲基}-苯甲酸		
	405	C26 H32 N2 O2	38
68	[3-(2-{4-[1-(3-甲基丁基)-1H-吡啶-3-基]-六氫吡啶-1-基}-乙氧基)-苯基]-乙酸		
	449	C28 H36 N2 O3	36
69	[3-(2-{4-[1-(2-乙氧乙基)-1H-吡啶-3-基]-六氫吡啶-1-基}-乙氧基)-苯基]-乙酸		
	451	C27 H34 N2 O4	41
70	[3-(3-{4-[1-(3-甲基丁基)-1H-吡啶-3-基]-六氫吡啶-1-基}-丙氧基)-苯基]-乙酸		
	463	C2 H38 N2 O3	35
71	[3-(3-{4-[1-(2-乙氧乙基)-1H-吡啶-3-基]-六氫吡啶-1-基}-丙氧基)-苯基]-乙酸		
	465	C28 H36 N2 O4	70
72	[4-(2-{4-[1-(3-甲基丁基)-1H-吡啶-3-基]-六氫吡啶-1-基}-乙氧基)-苯基]-乙酸		
	449	C28 H36 N2 O3	25
73	[4-(2-{4-[1-(2-乙氧乙基)-1H-吡啶-3-基]-六氫吡啶-1-基}-乙氧基)-苯基]-乙酸		
	451	C27 H34 N2 O4	45

五、發明說明 (65)

74	[4-(3-{4-[1-(3-甲基丁基)-1H-吡啶-3-基]-六氫吡啶-1-基}-丙氧基)-苯基]-乙酸		
	463	C29 H38 N2 O3	19
75	[4-(3-{4-[1-(2-乙氧乙基)-1H-吡啶-3-基]-六氫吡啶-1-基}-丙氧基)-苯基]-乙酸		
	465	C28 H36 N2 O4	46
76	2-{2-[4-(1-丙-2-炔基-1H-吡啶-3-基)-六氫吡啶-1-基]-乙氧基}-苯甲酸		
	403	C25 H26 N2 O3	20
77	2-甲基-2-[4-(4-{4-(1-(3-甲基丁基)-1H-吡啶-3-基)-六氫吡啶-1-基}-丁基)-苯基]-丙酸		
	503	C32 H42 N2 O3	52
78	1-(2-乙氧乙基)-3-(1-{3-[2-(2H-四唑-5-基)-苯氧基]-丙基}-六氫吡啶-4-基)-1H-吡啶		
	475	C27 H34 N6 O2	38
79	1-(3-甲基丁基)-3-(1-{3-[2-(2H-四唑-5-基)-苯氧基]-丙基}-六氫吡啶-4-基)-1H-吡啶		
	473	C28 H36 N6 O	40
80	1-(3-甲基丁基)-3-(1-{3-[4-(2H-四唑-5-基)-苯氧基]-丙基}-六氫吡啶-4-基)-1H-吡啶		
	473	C28 H36 N6 O	21

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (66)

81	2-(2-{4-[1-(2-乙氧乙基)-5-甲氧基-1H-吡啶-3-基]-六氫吡啶-1-基}-乙氧基)-6-氟-苯甲酸		
	485	C27 H33 F N2 O5	25
82	2-(2-{4-[1-(2-乙氧乙基)-5-氟-1H-吡啶-3-基]-六氫吡啶-1-基}-乙氧基)-6-氟-苯甲酸		
	473	C26 H30 F2 N2 O4	33
83	2-(2-{4-[1-(2-乙氧乙基)-6-氟-1H-吡啶-3-基]-六氫吡啶-1-基}-乙氧基)-6-氟-苯甲酸		
	473	C26 H30 F2 N2 O4	33
84	2-(2-{4-[5-溴-1-(2-乙氧基-乙基)-1H-吡啶-3-基]-六氫吡啶-1-基}-乙氧基)-6-氟-苯甲酸		
	534	C26 H30 Br F N2 O4	40
85	2-(2-{4-[7-溴-1-(2-乙氧基-乙基)-1H-吡啶-3-基]-六氫吡啶-1-基}-乙氧基)-6-氟-苯甲酸		
	534	C26 H30 Br F N2 O4	40
86	2-(2-{4-[5-氯-1-(2-乙氧乙基)-1H-吡啶-3-基]-六氫吡啶-1-基}-乙氧基)-6-氟-苯甲酸		
	489	C26 H30 Cl F N2 O4	51
87	2-(2-{4-[1-(2-乙氧乙基)-1H-吡啶-3-基]-六氫吡啶-1-基}-乙氧基)-6-氟-苯甲酸		
	455	C26 H31 F N2 O4	22

(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)

88	3,5-二溴-2-(2-{4-[1-(2-乙氧乙基)-5-甲氧基-1H- 吡啶-3-基]-六氫吡啶-1-基}-乙氧基)-苯甲酸		
	625	C27 H32 Br2 N2 O4	25
89	3,5-二溴-2-(2-{4-[1-(2-乙氧乙基)-5-氟-1H-吡啶- 3-基]-六氫吡啶-1-基}-乙氧基)-苯甲酸		
	613	C26 H29 Br2 N2 O4	33
90	3,5-二溴-2-(2-{4-[1-(2-乙氧乙基)-6-氟-1H-吡啶- 3-基]-六氫吡啶-1-基}-乙氧基)-苯甲酸		
	613	C26 H29 Br2 F N2 O4	36
91	3,5-二溴-2-(2-{4-[5-溴-1-(2-乙氧乙基)-1H-吡啶- 3-基]-六氫吡啶-1-基}-乙氧基)-苯甲酸		
	674	C26 H29 Br3 N2 O4	23
92	3,5-二溴-2-(2-{4-[7-溴-1-(2-乙氧乙基)-1H-吡啶- 3-基]-六氫吡啶-1-基}-乙氧基)-苯甲酸		
	674	C26 H29 Br3 N2 O4	25
93	3,5-二溴-2-(2-{4-[1-(2-乙氧乙基)-1H-吡啶-3- 基]-六氫吡啶-1-基}-乙氧基)-苯甲酸		
	595	C26 H30 Br2 N2 O4	25
94	2-(2-{4-[1-(2-乙氧乙基)-6-氟-1H-吡啶-3-基]-六 氫吡啶-1-基}-乙氧基)-5-甲基-苯甲酸		
	469	C27 H33 F N2 O4	33

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (68)

95	2-(2-{4-[5-氯-1-(2-乙氧乙基)-1H-吡啶-3-基]-六 氫吡啶-1-基}-乙氧基)-5-甲基-苯甲酸		
	486	C27 H33 Cl N2 O4	47
96	2-(2-{4-[1-(2-乙氧乙基)-5-甲氧基-1H-吡啶-3- 基]-六氫吡啶-1-基}-乙氧基)-4-甲氧基-苯甲酸		
	498	C28 H36 N2 O4	63
97	2-(2-{4-[1-(2-乙氧乙基)-6-氟-1H-吡啶-3-基]-六 氫吡啶-1-基}-乙氧基)-4-甲氧基-苯甲酸		
	485	C27 H33 F N2 O5	46
98	2-(2-{4-[5-溴-1-(2-乙氧乙基)-1H-吡啶-3-基]-六 氫吡啶-1-基}-乙氧基)-4-甲氧基-苯甲酸		
	546	C27 H33 Br N2 O5	24
99	2-(2-{4-[7-溴-1-(2-乙氧乙基)-1H-吡啶-3-基]-六 氫吡啶-1-基}-乙氧基)-4-甲氧基-苯甲酸		
	546	C27 H33 Br N2 O5	71
100	2-(2-{4-[5-氯-1-(2-乙氧乙基)-1H-吡啶-3-基]-六 氫吡啶-1-基}-乙氧基)-4-甲氧基-苯甲酸		
	502	C27 H33 Cl N2 O5	24
101	2-(2-{4-[1-(2-乙氧乙基)-5-甲氧基-1H-吡啶-3-基]- 六氫吡啶-1-基}-乙氧基)-苯甲酸		
	467	C27 H34 N2 O5	33

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (69)

102	2-(2-{4-[1-(2-乙氧乙基)-5-氟-1H-吡啶-3-基]-六 氫吡啶-1-基}-乙氧基)-苯甲酸		
	455	C26 H31 F N2 O4	28
103	2-(2-{4-[1-(2-乙氧乙基)-6-氟-1H-吡啶-3-基]-六 氫吡啶-1-基}-乙氧基)-苯甲酸		
	455	C26 H31 F N2 O4	56
104	2-(2-{4-[5-溴-1-(2-乙氧乙基)-1H-吡啶-3-基]-六 氫吡啶-1-基}-乙氧基)-苯甲酸		
	516	C26 H31 Br N2 O4	25
105	2-(2-{4-[5-溴-1-(2-乙氧乙基)-1H-吡啶-3-基]-六 氫吡啶-1-基}-乙氧基)-5-甲基-苯甲酸		
	530	C27 H33 Br N2 O4	47
106	2-(2-{4-[5-氯-1-(2-乙氧乙基)-1H-吡啶-3-基]-六 氫吡啶-1-基}-乙氧基)-苯甲酸		
	471	C26 H31 Cl N2 O4	28
107	2-{2-[4-(1-丙基-1H-吡啶-3-基)-六氫吡啶-1-基]- 乙氧基}-苯甲酸		
	407	C25 H30 N2 O3	22
108	2-(2-{4-[1-(2-異丙氧乙基)-1H-吡啶-3-基]-六 氫吡啶-1-基}-乙氧基)-苯甲酸		
	451	C27 H34 N2 O4	32

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (70)

109	2-(2-{4-[1-(3-甲氧丙基)-1H-吡啶-3-基]-六氫吡啶-1-基}-乙氧基)-苯甲酸		
	437	C26 H32 N2 O4	37
110	2-(2-{4-[1-(2-乙氧乙基)-4-氟-1H-吡啶-3-基]-六氫吡啶-1-基}-乙氧基)-苯甲酸		
	455	C26 H31 F N2 O4	24
111	2-(2-{4-[1-(2-乙氧乙基)-4-氟-1H-吡啶-3-基]-六氫吡啶-1-基}-乙氧基)-5-甲基-苯甲酸		
	469	C27 H33 F N2 O4	22
112	2-(2-{4-[1-(2-乙氧乙基)-4-氟-1H-吡啶-3-基]-六氫吡啶-1-基}-乙氧基)-4-甲氧基-苯甲酸		
	485	C27 H33 F N2 O5	20
113	2-(2-{4-[4-氟-1-(2-甲氧乙基)-1H-吡啶-3-基]-六氫吡啶-1-基}-乙氧基)-苯甲酸		
	441	C25 H29 F N2 O4	25
114	2-(2-{4-[4-氟-1-(2-甲氧乙基)-1H-吡啶-3-基]-六氫吡啶-1-基}-乙氧基)-5-甲基-苯甲酸		
	455	C26 H31 F N2 O5	25
115	2-(2-{4-[4-氟-1-(2-甲氧乙基)-1H-吡啶-3-基]-六氫吡啶-1-基}-乙氧基)-4-甲氧基-苯甲酸		
	471	C26 H31 F N2 O5	32

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (71)

116	5-{4-[1-(2-乙氧乙基)-1H-吡啶-3-基]-六氫吡啶-1-基}-戊酸		
	373	C22 H32 N2 O3	41
117	6-{4-[1-(2-乙氧乙基)-1H-吡啶-3-基]-六氫吡啶-1-基}-己酸		
	387	C23 H34 N2 O3	46
118	7-{4-[1-(2-乙氧乙基)-1H-吡啶-3-基]-六氫吡啶-1-基}-庚酸		
	401	C24 H34 N2 O3	41
119	3-(3-{4-[1-(2-乙氧乙基)-1H-吡啶-3-基]-六氫吡啶-1-基}-丙氧基)-丙酸		
	403	C23 H34 N2 O4	46
120	2-(2-{4-[1-(2-乙氧乙基)-7-甲基-1H-吡啶-3-基]-六氫吡啶-1-基}-乙氧基)-5-甲基-苯甲酸		
	465	C27 H34 N2 O4	55
121	2-(2-{4-[6-溴-1-(2-乙氧乙基)-1H-吡啶-3-基]-六氫吡啶-1-基}-乙氧基)-苯甲酸		
	516	C26 H31 Br N2 O4	34
122	2-(2-{4-[6-溴-1-(2-乙氧乙基)-1H-吡啶-3-基]-六氫吡啶-1-基}-乙氧基)-5-甲基-苯甲酸		
	530	C27 H33 Br N2 O4	29

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (72)

123	(2-{4-[1-(2-乙氧乙基)-1H-吡啶-3-基]-六氫吡啶-1-基}-乙基甲硫基)-乙酸		
	391	C21 H30 N2 O3 S	72
124	(4-{4-[1-(2-乙氧乙基)-1H-吡啶-3-基]-六氫吡啶-1-基}-丁基甲硫基)-乙酸		
	419	C23 H34 N2 O3 S	68
125	(3-{3-[4-(1-環丙基甲基-1H-吡啶-3-基)-六氫吡啶-1-基]-丙氧基}-苯基)-乙酸		
	447	C28 H34 N2 O3	49
126	(4-{2-[4-(1-環丙基甲基-1H-吡啶-3-基)-六氫吡啶-1-基]-乙氧基}-苯基)-乙酸		
	433	C27 H32 N2 O3	36
127	(3-{2-[4-(1-環丙基甲基-1H-吡啶-3-基)-六氫吡啶-1-基]-乙氧基}-苯基)-乙酸		
	433	C27 H32 N2 O3	43
128	3-[4-(1-戊基-1H-吡啶-3-基)-六氫吡啶-1-基甲基]-苯甲酸		
	405	C26 H32 N2 O2	35
129	5-[4-(6-氟-1-戊基-1H-吡啶-3-基)-六氫吡啶-1-基甲基]-呋喃-2-羧酸		
	413	C24 H29 F N2 O3	41

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (73)

130	3-[4-(6-氟-1-戊基-1H-吡啶-3-基)-六氫吡啶-1-基甲基]-苯甲酸		
	423	C26 H31 F N2 O2	44
131	2-(4-{4-[4-(1-環丙基甲基-1H-吡啶-3-基)-六氫吡啶-1-基]-丁醯基}-苯基)-2-甲基-丙酸		
	487	C31 H38 N2 O3	38
132	3-{3-[4-(1-環丙基甲基-1H-吡啶-3-基)-六氫吡啶-1-基]-丙氧基}-苯甲酸		
	433	C27 H32 N2 O3	45
133	2-{2-[4-(1-環己基甲基-1H-吡啶-3-基)-六氫吡啶-1-基]-乙氧基}-苯甲酸		
	461	C29 H36 N2 O3	43

表 2

實例 134

2-(2-{4-[1-(2-烯丙氧乙基)-1H-吡啶-3-基]-六氫吡啶-1-基]-乙氧基}-苯甲酸

A. 2-[2-(4-{1-[2-四氫吡喃-2-基-氧基]-乙基]-1H-吡啶-3-基]-六氫吡啶-1-基]-乙氧基}-苯甲酸甲酯之製備

於 0.29 克 (7 毫莫耳) 60% NaH 分散液於 10 毫升無水 DMF 中之懸浮液，於惰性大氣下，加 1.5 克 (4 毫莫耳) 2-{2-[4-[(1H-吡啶-3-基)-六氫吡啶-1-基]-乙氧基]-苯甲酸甲酯，實例 1 中所製備 (部分 D)，於 5 毫升 DMF 中之溶液。室溫下 30 分後，加 1.09 克 (5.2 毫莫耳) 2-(2-溴乙氧基) 四氫

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (74)

-2H-吡喃於2毫升DMF中之溶液。反應混合物於室溫下攪拌15小時。溶媒於減壓下除去，粗混合物於水與乙酸乙酯間抽提。分離有機相，乾燥，過濾後，減壓下除去溶媒。粗混合物以快速層析法於二氧化矽上純化，得1.3克(65%產率)所須產物。

MS = 507 [(M+1)⁺, C₃₀H₃₈N₂O₅]

B. 2-(2-{4-[1-(2-羥乙基)-1H-吡啶-3-基]-六氫吡啶-1-基}-乙氧基)-苯甲酸

於0.7克(1.4毫莫耳)2-[2-(4-{1-[2-(四氫吡喃-2-基-氧基)-乙基]-1H-吡啶-3-基}-六氫吡啶-1-基)-乙氧基]-苯甲酸甲酯於10毫升甲醇中之溶液，加以HCl飽和之10毫升之甲醇溶液。粗混合物於70°C加熱1小時，於減壓下除去溶媒。加20毫升水後，粗混合物以2N NaOH中和，水相以CHCl₃抽。減壓除去溶媒後，0.5克之所須產物。

MS = 423 [(M+1)⁺, C₂₅H₃₀N₂O₄]

C. 2-(2-{4-[1-(2-烯丙氧乙基)-1H-吡啶-3-基]-六氫吡啶-1-基}-乙氧基)-苯甲酸

於0.012克(0.04毫莫耳)之60% NaH分散液於0.5毫升DMF中之懸浮液，加0.042克(0.01毫升)2-(2-{4-[1-(2-羥乙基)-1H-吡啶-3-基]-六氫吡啶-1-基}-乙氧基)-苯甲酸於0.5毫升DMF中之溶液。於室溫攪拌30分後，加0.014克(0.12毫莫耳)烯丙溴於0.3毫升DMF中之溶液。粗混合物於室溫攪拌15小時。減壓蒸發溶媒，粗混合物溶於1毫升乙醇，加0.2毫升2N NaOH水溶液，混合物於60°C加熱3小

五、發明說明 (75)

時。溶媒減壓除去，加1毫升後，混合物以2N HCl中和，以CHCl₃抽提。粗物質以層析法於矽膠上純化，得0.015克(33%產率)之所須產物。

MS = 449 [(M+1)⁺, C₂₇ H₃₂ N₂ O₄]

RMN (CDCl₃) δ = 2.01-2.05 (m, 4H), 2.35-2.62 (m, 2H), 2.83-2.89 (m, 3H), 3.13-3.19 (d, 2H), 3.72-3.77 (t, 2H), 3.91-3.95 (t, 2H), 4.23-4.29 (t, 2H), 4.41-4.46 (t, 2H), 5.12-5.25 (m, 2H), 5.74-5.90 (m, 1H), 6.97-7.45 (m, 7H), 7.55-7.58 (d, 1H), 7.88-7.93 (dd, 1H)

實例 135 與 136

依實例 134 所述方法製備揭示於實例 135 與 136 中之化合物。將ESI/MS數據與產率概要於表 3 中。

實例	ESI/MS m/e [(M+1) ⁺]	分子式	產率(%)
135	2-(2-{4-[1-(2-丙-2-炔氧-乙基)-1H-吡啶-3-基]-六氫吡啶-1-基}-乙氧基)-苯甲酸		
	447	C ₂₇ H ₃₀ N ₂ O ₄	44
136	2-(2-{4-[1-(2-丙氧-乙基)-1H-吡啶-3-基]-六氫吡啶-1-基}-乙氧基)-苯甲酸		
	451	C ₂₇ H ₃₄ N ₂ O ₄	51

表 3

實例 137

4-(2-{4-[1-(2-乙氧基乙基)-1H-吡啶-3-基]-六氫吡啶-1-基}-乙氧基)-苯甲酸之製備

五、發明說明 (76)

A. 4-(2-氯-乙氧基)-苯甲酸第三丁酯之製備

將 2 克 (13.2 毫莫耳) 4-羥基苯甲酸甲酯於 30 毫升無水 DMF 中之溶液加至 0.68 克 (17 毫莫耳) 之 60% NaH 於 30 毫升無水 DMF 中之懸浮液 (於 0°C、N₂ 大氣下)。室溫下攪拌 40 分後，加 2.2 毫升 (17 毫莫耳) 苄基溴，再攪拌 2 小時，反應混合物倒入水中並以乙酸乙酯抽提，有機層於 MgSO₄ 上乾燥，過濾，減壓下去溶媒後，粗混合物以管柱層析法於矽膠上純化，得 3.18 克 (99% 產率) 4-苄氧基苯甲酸甲酯。加 16 毫升 2N LiOH 水溶液至 3.0 克 (12.5 毫莫耳) 4-苄氧基苯甲酸甲酯於 50 毫升 THF 中之溶液，混合物回流過夜。反應混合物以 6N HCl 酸化，以乙酸乙酯抽取，於過濾、減壓除去溶媒後，得 2.8 克 (93% 產率) 4-苄氧基苯甲酸。

於 0.96 克 (4.2 毫莫耳) 4-苄氧基苯甲酸於苯中之迴流溶液中，於 20 分中慢慢加 3.45 克 (17 毫莫耳) 二第三丁氧甲基二甲胺基，混合物迴流 40 分。室溫下冷卻後，反應混合物倒入 NaHCO₃ 飽和水溶液中，以乙酸乙酯抽取。有機層於 MgSO₄ 上乾燥，過濾及減壓除去溶媒後，粗物質以矽膠之管柱層析法純化，得 1.2 克 4-苄氧基苯甲酸第三丁酯。

將 0.36 克 10% Pd/活性 C 加至 1.2 克 (4.3 毫莫耳) 4-苄氧基苯甲酸第三丁酯於 45 毫升乙醇中之溶液，此混合物於 20 psi 下氫化 3 小時，於寅式鹽上過濾並減壓除去溶媒後，得 0.79 克 (95% 產率) 之 4-羥基苯甲酸第三丁酯。

將含 0.79 克 (4.1 毫莫耳) 4-羥基苯甲酸第三丁酯、1.13 克 (8.14 毫莫耳) K₂CO₃ 與 1.6 毫升 (16.3 毫莫耳) 1-溴-2-氯乙烷

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (77)

於10毫升異丁基甲基甲酮之混合物，迴流5小時。過濾後，減壓除去溶媒得0.98克(94%產率)4-(2-氯乙氧基)-苯甲酸第三丁酯。

B. 4-(2-{4-[1-(2-乙氧乙基)-1H-吡啶-3-基]-六氫吡啶-1-基}-乙氧基)-苯甲酸之製備

製備4-(2-{4-[1-(2-乙氧乙基)-1H-吡啶-3-基]-六氫吡啶-1-基}-乙氧基)-苯甲酸使用實例1(部分D)中所述一般方法，以0.1克(0.5毫莫耳)3-六氫吡啶-4-基-1H-吡啶，0.26克(0.5毫莫耳)4-(2-氯乙氧基)-苯甲酸第三丁酯，0.08克(0.6毫莫耳) K_2CO_3 與0.04克(0.2毫莫耳)KI於1.5毫升異丁基甲基甲酮開始供第一烷基化步驟，得0.09克(44%產率)之4-{2-[4-(1H-吡啶-3-基)-六氫吡啶-1-基]-乙氧基}-苯甲酸。將0.05克(0.11毫莫耳)4-{2-[4-(1H-吡啶-3-基)-六氫吡啶-1-基]乙氧基}-苯甲酸受N-吡啶烷基化，使用0.028克(0.68毫莫耳)60% NaH與0.02毫升(0.15毫莫耳)2-溴乙氧乙基於1毫升無水DMF中，得0.06克(100%產率)之4-(2-{4-[1-(2-乙氧乙基)-1H-吡啶-3-基]-六氫吡啶-1-基}-乙氧基)-苯甲酸。

MS = 437 [(M+1)⁺, C₂₆ H₃₂ N₂ O₄]

NMR (CDCl₃) δ = 1.11-1.16 (t, 3H), 2.27-2.45 (m, 4H), 2.96-3.10 (m, 4H), 3.41-3.45 (m, 2H), 3.71-3.80 (m, 6H), 4.10-4.25 (m, 2H), 4.40-4.60 (m, 2H), 6.84-7.85 (m, 9H)

實例138

2-(2-{4-[1-(2-乙氧乙基)-1H-吡啶-3-基]-六氫吡啶-1-

五、發明說明 (78)

基}-乙氧基)-苯甲酸之製備

A. 2-{2-[4-(1H-吡啶-3-基)-六氫吡啶-1-基]-乙氧基}-苯甲酸甲酯之製備

將10克(0.05莫耳)4-(3-吡啶基)-六氫吡啶，16.1克(0.075莫耳)2-(2-氯乙氧基)-苯甲酸甲酯，兩者皆於實例1(部分A與B)製備，31.1克(0.225莫耳) K_2CO_3 中與1.33克(0.008莫耳)KI懸浮於90毫升甲基異丁基甲酮中。此混合物迴流24小時。反應完成後，過濾無機鹽，液相蒸發至乾。剩下之物質再溶於 CH_2Cl_2 及水，並如一般處理。粗混合物以快速層析法於矽膠上純化，得9.58克(51%產率)2-{2-[4-(1H-吡啶-3-基)-六氫吡啶-1-基]-乙氧基}-苯甲酸甲酯。

熔點=124-125°C

B. 2-(2-{4-[1-(2-乙氧乙基)-1H-吡啶-3-基]-六氫吡啶-1-基}-乙氧基)-苯甲酸甲酯之製備

將8.0克(0.021莫耳)2-{2-[4-(1H-吡啶-3-基)-六氫吡啶-1-基]-乙氧基}-苯甲酸甲酯溶於125毫升DMF，於室溫下小心加1.12克(0.028莫耳)60% NaH，此混合物攪拌半小時，滴加2.9毫升(0.023莫耳)2-溴乙基乙醚。減壓蒸發溶媒，殘留物如常處理。粗物質以快速層析法於矽膠上純化，得4.12克(54%產率)2-(2-{4-[1-(2-乙氧乙基)-1H-吡啶-3-基]-六氫吡啶-1-基}-乙氧基)-苯甲酸甲酯。

C. 2-(2-{4-[1-(2-乙氧乙基)-1H-吡啶-3-基]-六氫吡啶-1-基}-乙氧基)-苯甲酸之製備

將1.05克(2.33毫莫耳)2-(2-{4-[1-(2-乙氧乙基)-1H-吡啶-

五、發明說明（79）

3-基]-六氫吡啶-1-基}-乙氧基)-苯甲酸酯溶於30毫升乙醇。將0.19克(4.66毫莫耳)NaOH於30毫升水中之溶液加至前者，全部混合物於60℃加熱2小時。以水稀釋及以6N HCl中和後，水相以CHCl₃抽3次。有機溶液以鹽水洗，以Na₂SO₄乾燥，過濾及蒸發至乾。4.06克粗物質於乙腈中重結晶得2.54克(64%產率)2-(2-{4-[1-(2-乙氧乙基)-1H-吡啶-3-基]-六氫吡啶-1-基}-乙氧基)-苯甲酸。

熔點=147.6-148.9℃

MS = 437 [(M+1)⁺, C₂₆ H₃₂ N₂ O₄]

RMN (CDCl₃) δ = 1.05 (t, 3H), 1.9 (m, 5H), 2.6 (t, 1H), 2.9 (m, 3H), 3.2 (m, 2H), 3.4 (q, 2H), 3.7 (t, 2H), 4.3 (t, 2H), 5.5 (m, 1H), 4.5 (m, 2H), 7.0-7.7 (m, 8H)

實例139

2-(2-{4-[1-(3-甲基丁基)-1H-吡啶-3-基]-六氫吡啶-1-基}-乙氧基)-苯甲酸之製備

以3克(7.9毫莫耳)2-{2-[4-(1H-吡啶-3-基)-六氫吡啶-1-基]-乙氧基}-苯甲酸甲酯，0.54克(13.5毫莫耳)NaH於60%礦油及1.67克(11.08毫莫耳)3-甲基丁基碘開始，依實例138(部分B)中所述方法製備此化合物。粗混合物依實例138(部分C)中所述方法水解，並於矽膠上以層析法純化得2.7克(77%產率)之所須產物。

熔點=150-151℃

ESI/MS m/e = 435 [(M+1)⁺, C₂₇ H₃₄ N₂ O₃]

NMR (300 MHz, DMSO) δ = 0.91-0.93 (d, 6H), 1.48-1.67 (m,

五、發明說明 (80)

3H), 1.92-1.98 (m, 4H), 2.62-2.66 (m, 2H), 2.88-2.99 (m, 3H), 3.21-3.25 (d, 2H), 4.09-4.14 (t, 2H), 4.42-4.54 (t, 2H), 4.90-5.10 (bs, 1H), 6.96-7.14 (m, 4H), 7.21-7.24 (d, 2H), 7.37-7.39 (m, 2H), 7.53-7.56 (dd, 1H), 7.63-7.66 (d, 1H)

實例 140

2-(2-{4-[1-(2-甲氧乙基)-1H-吡啶-3-基]-六氫吡啶-1-基}-乙氧基)-苯甲酸之製備

以 3 克 (7.9 毫莫耳) 2-{2-[4-(1H-吡啶-3-基)-六氫吡啶-1-基]-乙氧基}-苯甲酸甲酯, 0.54 克 (13.5 毫莫耳) NaH 於 60% 礦油及 1.04 毫升 (11.08 毫莫耳) 溴乙基甲醚開始, 依實例 138 (部分 B) 所述方法, 製備此化合物。粗混合物依實例 138 (部分 C) 所述方法水解, 並於矽膠上以層析法純化, 得 1.3 克 (39% 產率) 之所須產物。

熔點 = 139-140°C

ESI/MS m/e = 423 [(M+1)⁺, C₂₅ H₃₀ N₂ O₄]

NMR (300 MHz, DMSO) d = 1.91-1.98 (m, 4H), 2.61-2.69 (m, 2H), 2.91-2.99 (m, 3H), 3.62-3.65 (t, 2H), 4.25-4.29 (t, 2H), 4.42-4.45 (t, 2H), 5.20-6.00 (bs, 1H), 6.97-7.14 (m, 4H), 7.22-7.24 (d, 1H), 7.36-7.42 (m, 2H), 7.53-7.55 (d, 1H), 7.63-7.66 (d, 1H)

實例 141

2-{2-[4-(1-烯丙基-1H-吡啶-3-基)-六氫吡啶-1-基]-乙氧基}-苯甲酸之製備

以 2.8 克 (7.4 毫莫耳) 2-{2-[4-(1H-吡啶-3-基)-六氫吡啶

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (81)

-1-基]-乙氧基}-苯甲酸甲酯，0.38克(9.6毫莫耳)NaH(於60%礦油中)及0.77毫升(8.9毫莫耳)烯丙基溴開始，依實例138(部分B)所述方法，製備此化合物。粗混合物依實例138(部分C)所述方法水解，並於矽膠上以層析法純化，得0.62克(23%產率)之所須產物。

熔點=123-125°C

ESI/MS $m/e = 405 [(M+1)^+, C_{25}H_{28}N_2O_3]$

NMR (300 MHz, $CDCl_3$) $\delta = 1.96-2.32$ (m, 4H), 2.34-2.41 (m, 2H), 2.83-2.91 (m, 3H), 3.12-3.16 (d, 2H), 4.40-4.35 (t, 2H), 4.66-4.68 (m, 2H), 5.08-5.21 (m, 2H), 5.93-6.92 (m, 3H), 7.00 (s, 1H), 7.03-7.31 (m, 5H), 7.40-7.46 (t, 1H), 7.57-7.60 (d, 1H), 7.88-7.91 (dd, 1H)

實例 142

2-(2-{4-[1-(2-乙氧乙基)-5-甲氧基-1H-吡啶-3-基]-六氫吡啶-1-基}-乙氧基)-5-甲基-苯甲酸之製備

A. 2-(2-氯乙氧基)-5-甲基苯甲酸乙酯之製備

以5克(27.8毫莫耳)2-羥基-5-甲基苯甲酸乙酯，7.9毫升(55.5毫莫耳)1-溴-2-氯乙烷及7.7克(55.5毫莫耳) K_2CO_3 開始，依實例1(部分C)所述方法製備此化合物。處理及純化後，得4.5克(68%產率)所須產物。

NMR (300 MHz, $CDCl_3$) $\delta = 1.37-1.42$ (t, 3H), 2.31 (s, 3H), 3.82-3.86 (t, 2H), 4.24-4.28 (t, 2H), 4.32-4.39 (q, 2H), 6.86-6.89 (d, 1H), 7.23-7.26 (m, 1H), 7.59-7.60 (d, 1H)

B. 5-甲氧基-3-六氫吡啶-4-基-1H-吡啶之製備

五、發明說明 (82)

以 5 克 (33.9 毫莫耳) 5-甲氧基吡啶與 13.2 克 (86.2 毫莫耳) 4-六氫吡啶酮-水合鹽酸鹽開始，依實例 1 (部分 A 與 B) 所述方法製備此化合物，一般處理後，得 6.5 克 (83% 產率) 所須產物。

ESI/MS $m/e = 231 [(M+1)^+, C_{14}H_{18}N_2O]$

C. 2-(2-{4-[1-(2-乙氧基)-5-甲氧基-1H-吡啶-3-基]-六氫吡啶-1-基}-乙氧基)-5-甲基-苯甲酸之製備

以 1.4 克 (3.2 毫莫耳) 2-{2-[4-(5-甲氧基-1H-吡啶-3-基)-六氫吡啶-1-基]-乙氧基}-5-甲基-苯甲酸乙酯 (如實例 138，部分 A 製備)，0.17 克 (4.2 毫莫耳) NaH (於 60% 礦油中) 及 0.43 毫升 (3.8 毫莫耳) 溴乙基乙醚開始，依實例 138 (部分 B) 所述方法製備。粗混合物依實例 138 (部分 C) 所述方法水解，及於矽膠上以層析法純化，得 0.470 克 (35% 產率) 所須產物。

熔點 = 144-146°C

ESI/MS $m/e = 481 [(M+1)^+, C_{28}H_{36}N_2O_5]$

NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ = 1.02-1.07 (m, 3H), 1.90-2.05 (m, 4H), 2.10-2.25 (m, 3H), 2.50-2.65 (m, 2H), 2.80-3.05 (m, 3H), 3.20-3.23 (d, 2H), 3.36-3.39 (m, 2H), 3.50-3.64 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 4.10-4.25 (m, 2H), 4.30-4.45 (m, 2H), 6.73-6.76 (d, 1H), 7.09-7.15 (m, 4H), 7.31-7.35 (m, 2H)

實例 143

2-(2-{4-[7-溴-1-(2-乙氧基)-1H-吡啶-3-基]-六氫吡啶-1-基}-乙氧基)-5-甲基-苯甲酸之製備

五、發明說明 (83)

A. 7-溴-3-六氫吡啶-4-基-1H-吡啶之製備

以0.95克(4.8毫莫耳)7-溴吡啶與1.89克(12.3毫莫耳)4-六氫吡啶酮-水合鹽酸鹽開始，依實例1(部分A及B)所述方法製備此化合物。一般處理後，得1.1克(89%產率)所須產物。

ESI/MS $m/e = 280 [(M+1)^+, C_{13} H_{15} Br N_2]$

B. 2-(2-{4-[7-溴-1-(2-乙氧乙基)-1H-吡啶-3-基]-六氫吡啶-1-基}-乙氧基)-5-甲基-苯甲酸之製備

以1.6克(3.3毫莫耳)2-{2-[4-(7-溴-1H-吡啶-3-基)-六氫吡啶-1-基]-乙氧基}-5-甲基-苯甲酸甲酯(如實例138，部分A製備)，0.17克(4.2毫莫耳)NaH於60%礦油及0.45毫升(4毫莫耳)溴乙基乙醚開始，依述於實例138(部分B)之方法製備此化合物。粗混合物依述於實例138(部分C)之方法水解，於矽膠上以層析法純化，得0.26克(34%產率)所須產物。

ESI/MS $m/e = 530 [(M+1)^+, C_{27} H_{33} Br N_2 O_4]$

NMR (300 MHz, $CDCl_3$) $\delta = 1.12-1.18$ (t, 3H), 1.97-2.00 (m, 4H), 2.32 (s, 3H), 2.73-3.09 (m, 5H), 3.09-3.13 (d, 2H), 3.41-3.48 (q, 2H), 3.76-3.80 (t, 2H), 4.38-4.41 (t, 2H), 4.66-4.70 (t, 2H), 6.88-6.97 (m, 3H), 7.23-7.25 (m, 1H), 7.50-7.52 (d, 1H), 7.73-7.74 (d, 1H)

實例144

2-(2-{4-[7-溴-1-(2-乙氧乙基)-1H-吡啶-3-基]-六氫吡啶-1-基}-乙氧基)-苯甲酸之製備

五、發明說明(84)

以 1.4 克(3.1 毫莫耳)2-{2-[4-(7-溴-1H-吡啶-3-基)-六氫吡啶-1-基]-乙氧基}-苯甲酸甲酯(如實例 138, 部分 A 製備), 0.16 克(3.7 毫莫耳)NaH(於 60% 礦油中)與 0.42 毫升(3.7 毫莫耳)溴乙基乙醚開始, 依實例 138(部分 B)所述方法製備此化合物。粗混合物依實例 138(部分 C)所述方法水解, 於矽膠上以層析法純化, 得 0.34 克(28% 產率)所須產物。

ESI/MS $m/e = 516 [(M+1)^+, C_{26}H_{31}BrN_2O_4]$

NMR (300 MHz, $CDCl_3$) $\delta = 1.13-1.52$ (t, 3H), 1.98-2.04 (m, 4H), 2.32-2.38 (m, 2H), 2.78-2.88 (m, 3H), 3.11-3.14 (d, 2H), 3.40-3.48 (m, 2H), 3.72-4.42 (m, 2H), 4.42-4.45 (t, 2H), 4.66-4.70 (t, 2H), 5.75-5.84 (bs, 1H), 6.88-6.97 (m, 2H), 7.05-7.13 (m, 2H), 7.32-7.34 (d, 1H), 7.49-7.53 (m, 2H), 7.91-7.95 (d, 1H)

實例 145

2-(2-{4-[1-(2-乙氧乙基)-5-氟-1H-吡啶-3-基]-六氫吡啶-1-基}-乙氧基)-5-甲基-苯甲酸之製備

A. 5-氟-3-六氫吡啶-4-基-1H-吡啶之製備

以 0.7 克(5.5 毫莫耳)5-氟吡啶與 2.1 克(13.6 毫莫耳)4-六氫吡啶酮-水合鹽酸鹽開始, 依實例 1(部分 A 與 B)所述方法製備此化合物。一般之處理後得 0.8 克(67% 產率)之所須產物。

ESI/MS $m/e = 219 [(M+1)^+, C_{13}H_{15}FN_2]$

B. 2-(2-{4-[1-(2-乙氧乙基)-5-氟-1H-吡啶-3-基]-六氫吡啶

五、發明說明 (85)

- 1 - 基 } - 乙氧基) - 5 - 甲基 - 苯甲酸之製備

以 0.014 克 (0.034 毫莫耳) 2-{2-[4-(5-氟-1H-吡啶-3-基)-六氫吡啶-1-基]-乙氧基}-5-甲基-苯甲酸甲酯 (如實例 138 (部分 A) 製備), 0.003 克 (0.08 毫莫耳) NaH (於 60% 礦油中) 與 0.046 毫升 (0.044 毫莫耳) 溴乙基乙醚開始, 依實例 138 (部分 B) 所述方法製備此化合物。粗混合物依實例 138 (部分 C) 所述方法水解, 於矽膠上以層析法純化, 得 0.005 克 (33% 產率) 所須產物。

ESI/MS $m/e = 469 [(M+1)^+, C_{27}H_{33}FN_2O_4]$

NMR (300 MHz, $CDCl_3$) $\delta = 1.02-1.06$ (m, 3H), 1.87-2.05 (m, 4H), 2.15-2.25 (m, 3H), 2.60-2.73 (m, 2H), 2.87-3.10 (m, 3H), 3.20-3.24 (d, 2H), 3.35-3.38 (m, 2H), 3.64-3.67 (t, 2H), 4.25-4.29 (t, 2H), 4.35-4.42 (m, 2H), 6.95-7.49 (m, 7H)

實例 146

2-(2-{4-[1-(2-乙氧乙基)-5-氟-1H-吡啶-3-基]-六氫吡啶-1-基}-乙氧基)-4-甲氧基-苯甲酸之製備

A. 2-(2-氯乙氧基)-4-甲氧基苯甲酸甲酯之製備

以 5 克 (27.4 毫莫耳) 2-羥基-5-甲基-苯甲酸甲酯, 9 毫升 (60.3 毫莫耳) 1-溴-2-氯乙烷及 5.9 克 (42.8 毫莫耳) K_2CO_3 開始, 依實例 1 (部分 C) 所述方法製備此化合物。處理及純化後, 得 6.6 克 (99% 產率) 之所須產物。

NMR (300 MHz, $CDCl_3$) $\delta = 3.81-3.89$ (m, 8H), 4.26-4.30 (t, 2H), 6.48-6.49 (d, 1H), 6.54-6.58 (dd, 1H), 7.85-7.88 (d, 1H)

B. 2-(2-{4-[1-(2-乙氧乙基)-5-氟-1H-吡啶-3-基]-六氫吡啶

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明（86）

-1-基}-乙氧基)-4-甲氧基-苯甲酸之製備

以 0.024 克 (0.056 毫莫耳) 2-{2-[4-(5-氟-1H-吡啶-3-基)-六氫吡啶-1-基]-乙氧基}-4-甲氧基-苯甲酸甲酯 (如實例 138, 部分 A 製備), 0.005 克 (0.12 毫莫耳) NaH (於 60% 礦油中) 及 0.076 毫升 (0.072 毫莫耳) 溴乙基乙醚開始, 依實例 138 (部分 B) 所述方法製備此化合物。粗混合物依實例 138 (部分 C) 所述方法水解, 於矽膠上以層析法純化, 得 0.012 克 (44% 產率) 所須產物。

ESI/MS $m/e = 485 [(M+1)^+, C_{27}H_{33}FN_2O_5]$

NMR (300 MHz, DMSO) $\delta = 1.01-1.06$ (t, 3H), 1.81-2.05 (m, 4H), 2.58-2.70 (m, 2H), 2.81-2.92 (m, 2H), 2.95-3.08 (m, 3H), 3.29-3.69 (m, 5H), 3.77 (s, 3H), 4.25-4.28 (t, 2H), 4.38-4.42 (t, 2H), 6.61-6.65 (dd, 1H), 6.77-6.78 (d, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.36-7.40 (dd, 1H), 7.44-7.48 (dd, 1H), 7.63-7.66 (d, 1H)

實例 147

2-(2-{4-[1-(2-乙氧乙基)-7-甲基-1H-吡啶-3-基]-六氫吡啶-1-基}-乙氧基)-苯甲酸之製備

A. 7-甲基-3-六氫吡啶-4-基-1H-吡啶之製備

以 1 克 (7.6 毫莫耳) 7-甲基吡啶及 2.9 克 (19 毫莫耳) 4-六氫吡啶酮-水合鹽酸鹽開始, 依實例 1 (部分 A 與 B) 之方法製備此化合物。一般處理後, 得 0.8 克 (50% 產率) 所須產物。

ESI/MS $m/e = 215 [(M+1)^+, C_{14}H_{18}N_2]$

B. 2-(2-{4-[1-(2-乙氧乙基)-7-甲基-1H-吡啶-3-基]-六氫

五、發明說明 (87)

吡啶-1-基}-乙氧基)-苯甲酸之製備

以 0.068 克 (0.172 毫莫耳) 2-{2-[4-(7-甲基-1H-吡啶-3-基)-六氫吡啶-1-基]-乙氧基}-苯甲酸甲酯 (如實例 138, 部分 A 製備), 0.010 克 (0.26 毫莫耳) NaH (於 60% 礦油中) 及 0.023 毫升 (0.22 毫莫耳) 溴乙基乙醚開始, 依實例 138 (部分 B) 所述方法製備此化合物。粗混合物依實例 138 (部分 C) 所述方法水解, 於矽膠上以層析法純化, 得 0.074 克 (93% 產率) 所須產物。

ESI/MS $m/e = 451 [(M+1)^+, C_{27}H_{34}N_2O_4]$

NMR (300 MHz, DMSO) $\delta = 1.02-1.07$ (t, 3H), $1.92-2.11$ (m, 4H), 2.65 (s, 3H), $2.60-2.78$ (m, 2H), $2.81-3.04$ (m, 3H), $3.24-3.28$ (d, 2H), $3.32-3.40$ (q, 2H), $3.62-3.66$ (t, 2H), $4.43-4.47$ (m, 4H), $5.00-5.18$ (bs, 1H), $6.85-6.91$ (m, 2H), $7.00-7.05$ (m, 2H), $7.22-7.24$ (d, 1H), $7.37-7.47$ (m, 2H), $7.54-7.56$ (d, 1H)

實例 148

2-{2-[4-(1-丁基-1H-吡啶-3-基)-六氫吡啶-1-基]-乙氧基}-苯甲酸之製備

以 0.119 克 (0.31 毫莫耳) 2-{2-[4-(1H-吡啶-3-基)-六氫吡啶-1-基]-乙氧基}-苯甲酸甲酯, 0.022 克 (0.53 毫莫耳) NaH (於 60% 礦油中) 及 0.044 毫升 (0.41 毫莫耳) 丁基碘開始, 依實例 138 (部分 B) 所述方法製備此化合物。粗混合物依實例 138 (部分 C) 所述方法水解, 於矽膠上以層析法純化, 得 0.054 克 (42% 產率) 所須產物。

五、發明說明 (88)

ESI/MS $m/e = 421 [(M+1)^+, C_{26}H_{32}N_2O_3]$

NMR (300 MHz, DMSO) $\delta = 0.86-0.91$ (t, 3H), 1.21-1.29 (m, 2H), 1.68-1.96 (m, 6H), 2.32-2.43 (m, 2H), 2.80-2.84 (m, 3H), 3.12-3.16 (d, 2H), 4.08-4.12 (t, 2H), 4.22-4.26 (t, 2H), 6.85-7.25 (m, 6H), 7.31-7.33 (d, 1H), 7.39-7.42 (d, 1H), 7.59-7.61 (d, 1H)

實例 149

2-{2-[4-(1-己基-1H-吡啶-3-基)]-六氫吡啶-1-基}-乙氧基}-苯甲酸之製備

以 0.119 克 (0.31 毫莫耳) 2-{2-[4-(1H-吡啶-3-基)]-六氫吡啶-1-基]-乙氧基}-苯甲酸甲酯，0.022 克 (0.52 毫莫耳) NaH (於 60% 礦油中) 及 0.058 毫升 (0.41 毫莫耳) 己基碘開始，依實例 138 (部分 B) 所述方法製備此化合物。粗混合物依實例 138 (部分 C) 所述方法水解，於矽膠上以層析法純化，得 0.047 克 (34% 產率) 所須產物。

ESI/MS $m/e = 449 [(M+1)^+, C_{28}H_{36}N_2O_3]$

NMR (300 MHz, DMSO) $\delta = 0.81-0.85$ (m, 3H), 1.20-1.25 (m, 6H), 1.68-1.94 (m, 6H), 2.29-2.36 (m, 2H), 2.73-2.84 (m, 2H), 3.10-3.14 (d, 2H), 4.06-4.10 (t, 2H), 4.15-4.21 (m, 2H), 6.87-7.12 (m, 5H), 7.19-7.25 (m, 1H), 7.37-7.41 (m, 2H), 7.58-7.60 (d, 1H)

實例 150

2-{2-[4-(1-環丙基甲基-6-氟-1H-吡啶-3-基)]-六氫吡啶-1-基]-乙氧基}-苯甲酸之製備

五、發明說明 (89)

A. 2-{2-[4-(6-氟-1H-吡啶-3-基)-六氫吡啶-1-基]-乙氧基}-苯甲酸甲酯之製備

以1.2克(5.5毫莫耳)6-氟吡啶，如實例1(部分A與B)製備，及1.53克(7.2毫莫耳)2-(2-氯乙氧基)苯甲酸甲酯開始，依實例138(部分A)所述方法製備此化合物，得2.1克(96%產率)所須產物。

ESI/MS $m/e = 397 [(M+1)^+, C_{23}H_{25}FN_2O_3]$

B. 2-{2-[4-(1-環丙基甲基-6-氟-1H-吡啶-3-基)-六氫吡啶-1-基]-乙氧基}-苯甲酸之製備

以2克(5.1毫莫耳)2-{2-[4-(6-氟-1H-吡啶-3-基)-六氫吡啶-1-基]-乙氧基}-苯甲酸甲酯，0.51克(12.8毫莫耳)NaH(於60%礦油中)及0.99毫升(10.2毫莫耳)環丙基甲基溴開始，依實例138(部分B)所述方法製備此化合物。粗混合物依實例138(部分C)所述方法水解，以快速層析法於矽膠上純化，得0.32克(18%產率)所須產物。

熔點 = 97 °C

ESI/MS $m/e = 437 [(M+1)^+, C_{26}H_{29}FN_2O_3]$

NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ = 0.33-0.38 (m, 2H), 0.59-0.66 (m, 2H), 1.21-1.27 (m, 1H), 1.95-2.10 (m, 4H), 2.33-2.41 (m, 2H), 2.80-2.85 (m, 3H), 3.13-3.17 (m, 2H), 3.84-3.86 (m, 2H), 4.41-4.44 (t, 2H), 6.50 (bs, 1H), 6.80-6.87 (t, 1H), 6.96-7.12 (m, 4H), 7.41-7.47 (m, 2H), 7.90-7.93 (t, 1H)

實例 151

2-{2-[4-(1H-吡啶-3-基)-六氫吡啶-1-基]-乙氧基}-苯甲酸

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(90)

製備

將 1.33 克(33 毫莫耳) NaOH 於 120 毫升水中之溶液，加至 6.31 克(16.6 毫莫耳) 2-{2-[4-(1H-吡啶-3-基)-六氫吡啶-1-基]-乙氧基}-苯甲酸甲酯(於實例 1 部分 D 中製備)於 120 毫升乙醇中之懸浮液，此混合物於 60°C 加熱 3 小時，減壓除去溶媒。加 50 毫升水後，粗混合物以 2N HCl 中和，分離形成之固體自乙腈中重結晶後，得相當於所須產物之 2.6 克(43% 產率)白色固體。

熔點 = 230°C

ESI/MS m/e = 365 [(M+1)⁺, C₂₂ H₂₄ N₂ O₃]

NMR (300 MHz, CDCl₃) δ = 1.91-2.07 (m, 4H), 2.53-2.72 (m, 2H), 2.86-2.98 (m, 3H), 3.19-3.23 (d, 2H), 4.38-4.44 (m, 2H), 6.93-7.09 (m, 4H), 7.21-7.24 (d, 1H), 7.33-7.42 (m, 2H), 7.54-7.56 (d, 1H), 7.62-7.64 (d, 1H)

實例 152

4-{2-[4-(1-(2-乙氧乙基)-1H-吡啶-3-基)-六氫吡啶-1-基]-乙氧基}-苯甲酸之製備(替代性製備)

A. 4-(1H-吡啶-3-基)-3,6-二氫-2H-吡啶-1-羧酸乙酯之製備

將 5 克 3-(1,2,3,6-四氫-吡啶-4-基)-1H-吡啶(實例 1，部分 A 中製備)溶於 25 毫升 CH₂Cl₂ 及加 3.22 克三乙胺至溶液。保持溫度於 20 與 25°C 間。滴加 3.14 克氯甲酸乙酯。混合物攪拌 2 小時，加 20 毫升水。分離有機層，減壓除去溶媒得 5.22 克無色油。

五、發明說明（91）

B. 4-(1H-吡啶-3-基)六氫吡啶-1-羧酸乙酯之製備

於密封鋼瓶中，將5.1克4-(1H-吡啶-3-基)-3,6-二氫-2H-吡啶-1-羧酸乙酯溶於13.5毫升甲醇。將溶液於8-10 kp/平方公分之壓力下氫化，使用0.8克pd/C (10%)為觸媒。混合物於20-25°C攪拌12小時。除去觸媒，餾除溶媒。加甲醇/水85:15之混合物，收集4.12克(80%產率)白色固體。

熔點=114-116°C

C. 4-[1-(2-乙氧乙基)-1H-吡啶-3-基]-六氫吡啶-1-羧酸乙酯之製備

將0.75克之NaH 60%懸浮液(於礦油中)懸浮於20毫升無水DMF並加4克4-(1H-吡啶-3-基)-六氫吡啶-1-羧酸乙酯至混合物。於室溫下滴加1.91克2-氯乙基乙醚，混合物於20-25°C攪拌16小時。小心地加水，用乙酸乙酯為溶媒抽提劑。分開有機層，並以水洗。溶媒減壓除去，得4.58克無色油。產物再自甲基第三丁基醚/己烷中結晶，得非純白固體。

熔點=56-58°C

D. 4-[1-(2-乙氧乙基)-吡啶-3-基]-六氫吡啶之製備

將4克4-[1-(2-乙氧乙基)-1H-吡啶-3-基]-六氫吡啶-1-羧酸乙酯及3.81克85% KOH加至14克2-丙醇，混合物於95-100°C加熱16小時。餾除溶媒再加水。混合物以甲苯抽提，分離有機層，以水洗並濃縮。殘留物溶於10毫升乙醇96%及6毫升2-丙醇之混合物再加1.4克富馬酸。混合物迴流30分。於0-5°C冷卻30分後，以抽吸過濾分離形成之

五、發明說明(92)

固體。回收4.05克白固體為產物與富馬酸之鹽。

熔點=166-168°C

E. 4-{2-[4-(1-(2-乙氧乙基)-1H-吡啶-3-基)-六氫吡啶-1-基]-乙氧基}-苯甲酸之製備

將0.5克(1.84毫莫耳)4-[1-(2-乙氧乙基)-1H-吡啶-3-基]-六氫吡啶及0.55克(2.4毫莫耳)4-氯乙氧基苯甲酸乙酯溶於6毫升4-甲基-2-丁酮，加0.38克(2.76毫莫耳)K₂CO₃。混合物迴流18小時及於冷卻後，加水，分離有機層，以水及鹽水洗。餾除溶媒。所得粗物質溶於3毫升乙醇(96%)及加2毫升2N NaOH水溶液。室溫攪拌18小時後，混合物以10%硫酸溶液中和。收集形成之固體(0.390克，65%產率)，以水洗及乾燥。

熔點=85°C

實例153

3-{4-[1-(2-乙氧乙基)-1H-吡啶-3-基]-六氫吡啶-1-基}-丙酸之製備

於0.5克(1.84毫莫耳)4-[1-(2-乙氧乙基)-吡啶-3-基]-六氫吡啶(如實例152(部分D)中製備)於6毫升乙醇中之溶液，加0.240克(2.4毫莫耳)丙烯酸乙酯。混合物迴流18小時，減壓除去溶媒。殘留物於水與乙酸乙酯間抽提。除去溶媒後所得粗產物以2毫升乙醇溶解再加2N NaOH水溶液。混合物於室溫攪拌18小時，再以6N HCl中和。以CHCl₃抽提及除去溶媒後，分離0.420克(67%)黃色油。

ESI/MS m/e= 345 [(M+1)⁺, C₂₀H₂₈N₂O₃]

五、發明說明 (93)

NMR (300 MHz, DMSO) δ = 1.01-1.06 (t, 3H), 1.83-2.05 (m, 4H), 2.61-2.75 (m, 4H), 2.95-3.15 (m, 3H), 3.29-3.41 (m, 4H), 3.63-3.67 (m, 2H), 4.21-4.27 (m, 2H), 6.93-7.07 (m, 1H), 7.11-7.15 (m, 2H), 7.43 (d, 1H), 7.59-7.61 (d, 1H)

實例 154

2-(2-{4-[1-(2-乙氧乙基)-1H-吡啶-3-基]-六氫吡啶-1-基}-乙氧基)-5-甲基-苯甲酸

以 0.85 克(3.1 毫莫耳)1-(2-乙氧乙基)-3-六氫吡啶-4-基-1H-吡啶，0.97 克(4.0 毫莫耳)2-(2-氯乙氧基)-5-甲基-苯甲酸甲酯，0.65 克(4.7 毫莫耳) K_2CO_3 及 0.38 克(2.3 毫莫耳)KI 開始，依實例 152 (部分 D 及 E) 所述方法製備此化合物。皂化及經由矽膠純化後，得 0.52 克(36%) 對應之羧酸。

熔點 = 109-112°C

ESI/MS m/e = 451 $[(M+1)^+]$, $C_{27}H_{34}N_2O_4$

NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ = 1.12-1.19 (t, 3H), 2.01-2.05 (m, 4H), 2.31 (s, 3H), 2.36-2.39 (m, 2H), 2.80-2.84 (t, 2H), 2.85-2.90 (m, 1H), 3.13-3.16 (d, 2H), 3.42-3.49 (q, 2H), 3.72-3.76 (t, 2H), 4.22-4.27 (t, 2H), 4.38-4.42 (t, 2H), 6.10-6.29 (bs, 1H), 6.94-7.26 (m, 5H), 7.33-7.36 (d, 1H), 7.56-7.59 (d, 1H), 7.71 (s, 1H)

實例 155

2-[4-(4-{4-[1-(2-乙氧乙基)-1H-吡啶-3-基]-六氫吡啶-1-基}-丁基)-苯基]-2-甲基-丙酸

以 0.1 克(0.37 毫莫耳)1-(2-乙氧乙基)-3-六氫吡啶-4-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 (94)

1H-吡啶，0.142克(0.48毫莫耳)2-[4-(4-氯丁基)-苯基]-2-甲基丙酸甲酯；0.07克(0.48毫莫耳) K_2CO_3 及0.04克(0.24毫莫耳)KI開始，依實例152(部分D及E)所述方法製備此化合物。

ESI/MS $m/e = 505 [(M+1)^+, C_{31}H_{40}N_2O_4]$

NMR (300 MHz, DMSO) $\delta = 1.02-1.06$ (t, 3H), 1.51 (s, 6H), 1.98-2.50 (m, 6H), 2.73-2.96 (m, 5H), 3.10-3.14 (t, 2H), 3.31-3.42 (m, 4H), 3.64-3.67 (t, 2H), 4.24-4.27 (t, 2H), 6.97-7.02 (t, 1H), 7.09-7.14 (m, 2H), 7.43-7.62 (m, 3H), 7.62-7.64 (d, 1H) 7.94-7.96 (m, 2H)

實例156

1-(2-乙氧乙基)-3-(1-{3-[4-(2H-四唑-5-基)-苯氧基]-丙基}-六氫吡啶-4-基)-1H-吡啶之製備

A. 4-(3-{4-[1-(2-乙氧乙基)-1H-吡啶-3-基]-六氫吡啶-1-基}-丙氧基)-苄腈之製備

將0.32克(1.34毫莫耳)4-(3-溴丙氧基)苄腈於1毫升異丁基甲基甲酮中之溶液，加至0.28克(1.03毫莫耳)1-(2-乙氧乙基)-3-六氫吡啶-4-基-1H-吡啶，(如實例142(部分D)中製備)，0.21克(1.6毫莫耳) K_2CO_3 及0.13克(0.8毫莫耳)KI於4.5毫升異丁基甲基甲酮中之混合物。反應混合物迴流16小時，及過濾無機鹽後，減壓除去溶媒。粗混合物以快速層析法於矽膠上純化，得0.31克(70%產率)4-(3-{4-[1-(2-乙氧乙基)-1H-吡啶-3-基]-六氫吡啶-1-基}-丙氧基)-苄腈。

NMR (300 MHz, $CDCl_3$) $\delta = 1.12-1.19$ (t, 3H), 1.87-2.26 (m,

五、發明說明 (95)

8H), 2.57-2.64 (t, 2H), 2.80-2.92 (m, 1H), 3.07-3.13 (d, 2H), 3.37-3.48 (q, 2H), 3.69-3.74 (t, 2H), 4.07-4.13 (t, 2H), 4.21-4.27 (t, 2H), 6.93-7.35 (m, 5H), 7.35-7.65 (m, 4H)

B. 1-(2-乙氧乙基)-3-(1-{3-[4-(2H-四唑-5-基)-苯氧基]-丙基}-六氫吡啶-4-基)-1H-吡啶之製備

於0.108克(0.25毫莫耳)4-(3-{4-[1-(2-乙氧乙基)-1H-吡啶-3-基]-六氫吡啶-1-基}-丙氧基)-苄腈於1.5毫升無水DMF中之溶液，加0.110克(2毫莫耳)NH₄Cl與0.135克(2毫莫耳)疊氮化鈉。粗混合物於110°C加熱18小時，於室溫冷卻後，加1毫升2N NaOH水溶液。使混合物之pH=6，水相以乙酸乙酯抽提。以快速層析法於矽膠上純化後，得0.05克(41%產率)之所須產物。

ESI/MS m/e = 475 [(M+1)⁺, C₂₇ H₃₄ N₆ O₂]

NMR (300 MHz, DMSO) d = 1.02-1.07 (t, 3H), 1.92-2.11 (m, 2H), 2.14-2.49 (m, 4H), 2.94-3.02 (m, 3H), 3.11-3.16 (t, 2H), 3.47-3.51 (d, 2H), 3.64-3.68 (t, 2H), 4.12-4.16 (t, 2H), 4.25-4.29 (t, 2H), 6.98-7.18 (m, 5H), 7.44-7.47 (d, 1H), 7.62-7.64 (d, 1H), 7.94-7.97 (m, 2H)

實例 157

2-{2-[4-(1-環丙基甲基-1H-吡啶-3-基)-六氫吡啶-1-基]-乙氧基}-苯甲酸之製備

A. 4-(1H-吡啶-3-基)-六氫吡啶-1-羧酸乙酯之製備

將17毫升(0.18莫耳)氯甲酸乙酯加至30克(0.15莫耳)4-(3-吡啶基)-六氫吡啶及28毫升(0.18莫耳)三乙胺於185毫

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (96)

升 CH_2Cl_2 中之懸浮液，保持溫度於 20 與 25°C 之間。混合物於室溫攪拌 2 小時及加 150 毫升水，分離有機層，減壓除去溶媒得 36 克 (88% 產率) 之所須產物。

B. 4-(1-環丙基甲基-1H-吡啶-3-基)-六氫吡啶-1-羧酸乙酯之製備

於 0.76 克 (19 毫莫耳) 60% NaOH 懸浮液 (於礦油中) 於 15 毫升無水 DMF 中之懸浮液，加 4 克 (15 毫莫耳) 4-(1H-吡啶-3-基)-六氫吡啶-1-羧酸乙酯於 5 毫升無水 DMF 中之溶液。室溫下 30 分後，加 1.71 毫升 (18 毫莫耳) 環丙基甲基溴於 5 毫升 DMF 中之溶液。粗混合物於室溫攪拌 14 小時，減壓除去溶媒。粗混合物於水與乙酸乙酯間抽提。於 MgSO_4 上乾燥有機層，過濾後，減壓除去溶媒得 4.7 克所須產物。

ESI/MS $m/e = 327 [(M+1)^+, \text{C}_{20} \text{H}_{26} \text{N}_2 \text{O}_2]$

C. 1-環丙基甲基-3-六氫吡啶-4-基-1H-吡啶之製備

將 4.95 克 (75 毫莫耳) KOH 於 25 毫升異丙醇中之溶液，加至 4.7 克 (15 毫莫耳) 4-(1-環丙基甲基-1H-吡啶-3-基)-六氫吡啶-1-羧酸乙酯，混合物於 $95-100^\circ\text{C}$ 加熱 16 小時。減壓除去溶媒，粗混合物於水與甲苯之間抽提。有機層於 Na_2SO_4 上乾燥，過濾後，減壓除去溶媒，得 3.2 克 (89% 產率) 所須產物。

ESI/MS $m/e = 255 [(M+1)^+, \text{C}_{17} \text{H}_{22} \text{N}_2]$

D. 2-{2-[4-(1-環丙基甲基-1H-吡啶-3-基)-六氫吡啶-1-基]-乙氧基}-苯甲酸之製備

五、發明說明 (97)

含 3.6 克 (14 毫莫耳) 1-環丙基甲基-3-六氫吡啶-4-基-1H-吡啶，3.7 克 (18 毫莫耳) 2-(2-氯乙氧基) 苯甲酸甲酯 (於實例 1，部分 C 中製備)，2.9 克 (21 毫莫耳) K_2CO_3 及 1.7 克 (11 毫莫耳) KI 於 70 毫升異丁基甲基甲酮中之懸浮液於 90 °C 加熱 16 小時。減壓除去溶媒，粗混合物於水與 CH_2Cl_2 之間抽提。有機層於 Na_2SO_4 上乾燥，過濾後，減壓除去溶媒，得 6.5 克無色油。此粗混合物溶於 350 毫升乙醇與 14 毫升 2N NaOH 水溶液。混合物於室溫攪拌 16 小時，減壓除去溶媒，加 50 毫升水。將粗混合物中和，以 $CHCl_3$ 抽提，以快速層析法於矽膠上純化，得 2.27 克 (39% 產率) 所須產物。

熔點 = 145-147 °C

ESI/MS $m/e = 419 [(M+1)^+, C_{26}H_{30}N_2O_3]$

NMR (300 MHz, DMSO) $\delta = 0.36-0.39$ (m, 2H), 0.47-0.51 (m, 2H), 0.1.17-1.24 (m, 1H), 1.92-1.99 (m, 4H), 2.60-2.69 (m, 2H), 2.90-2.97 (m, 3H), 3.20-3.24 (d, 2H), 3.97-3.99 (d, 2H), 4.42-4.45 (t, 2H), 6.10 (bs, 1H), 6.97-7.04 (m, 2H), 7.09-7.14 (t, 1H), 7.20-7.24 (m, 2H), 7.36-7.47 (m, 2H), 7.52-7.54 (d, 1H), 7.64-7.66 (d, 1H)

實例 158

3-[4-(1-環丙基甲基-1H-吡啶-3-基)-六氫吡啶-1-基-甲基]-苯甲酸之製備

此化合物係根據實例 157 (部份 D) 的步驟製備，以 1.5 克 (6 毫莫耳) 1-環丙基甲基-3-六氫吡啶-4-基-吡啶，1.8 克

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (98)

(7.8 毫莫耳) 3- 溴 甲 基 苯 甲 酸 甲 酯，1.2 克 (9 毫莫耳) K_2CO_3 及 0.9 克 (4.5 毫莫耳) KI 於 25 毫升異丁基甲基甲酮。粗混合物以快速層析法於矽膠上純化，得 0.63 克 (27% 產率) 所須產物。

熔點 = 207°C

ESI/MS $m/e = 389 [(M+1)^+, C_{25}H_{28}N_2O_2]$

NMR (300 MHz, DMSO) $\delta = 0.33-0.37$ (m, 2H), 0.46-0.50 (m, 2H), 1.17-1.25 (m, 1H), 1.70-1.78 (m, 2H), 1.92-1.97 (d, 2H), 2.20-2.27 (t, 2H), 2.75-2.82 (m, 1H), 2.94-2.98 (d, 2H), 3.66 (s, 2H), 3.95-3.98 (d, 2H), 6.95-7.00 (t, 1H), 7.07-7.12 (t, 1H), 7.20 (s, 2H), 7.43-7.62 (m, 4H), 7.85-7.88 (d, 1H), 7.96 (s, 1H)

實例 159

(4-{3-[4-(1-環丙基甲基-1H-吡啶-3-基)-六氫吡啶-1-基]-丙氧基}-苯基)-乙酸之製備

以 1.5 克 (6 毫莫耳) 1-環丙基甲基-3-六氫吡啶-4-基-1H-吡啶，2 克 (6.6 毫莫耳) [4-(3-氯丙氧基)-苯基]-乙酸乙酯，1.7 克 (12 毫莫耳) K_2CO_3 及 1 克 (6.15 毫莫耳) KI 於 32 毫升異丁基甲基甲酮開始，依實例 157 (部分 D) 所述方法製備此化合物。粗混合物以快速層析法於矽膠上純化，得 1.6 克 (58% 產率) 所須產物。

熔點 = 83-85°C

ESI/MS $m/e = 447 [(M+1)^+, C_{28}H_{34}N_2O_3]$

NMR (300 MHz, DMSO) $\delta = 0.35-0.37$ (m, 2H), 0.47-0.50 (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 (99)

2H), 1.13-1.20 (m, 1H), 1.66-1.76 (m, 2H), 1.89-1.97 (m, 4H), 2.05-2.13 (t, 2H), 2.46-2.50 (m, 2H), 2.71-2.78 (m, 1H), 2.97-3.00 (d, 2H), 3.45 (s, 2H), 3.95-4.01 (m, 4H), 6.85-6.88 (m, 2H), 6.95-7.00 (t, 1H), 7.07-7.18 (m, 4H), 7.42-7.45 (d, 1H), 7.54-7.56 (d, 1H)

實例 160

醫藥組合物：糖漿之製備

各含 750 毫克 2-(2-{4-[1-(4-氟苄基)-1H-吡啶-3-基]-六氫吡啶-1-基}-乙氧基)-苯甲酸之 1000 個瓶子 (150 毫升體積) 如下製備：

2-(2-{4-[1-(4-氟苄基)-1H-吡啶-3-基]-六氫吡啶-1-基}-乙氧基)-苯甲酸	750 克
甘油	15,000 克
氫化蓖麻油-環氧乙烷	1,500 克
對羥基苯甲酸甲酯鈉	240 克
對羥基苯甲酸丙酯鈉	60 克
糖精鈉	300 克
矯味劑	適量
NaOH 適量	pH=4
脫離子水，適量	150 升

方法：

於對羥基苯甲酸甲(及丙)酯鈉與糖精鈉於 30 升脫離子水中溶液，加甘油水溶液及氫化蓖麻油-環氧乙烷。攪拌後，加 2-(2-{4-[1-(4-氟苄基)-1H-吡啶-3-基]-六氫吡啶-

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (100)

1-基}-乙氧基)-苯甲酸，均一化至達完全溶解。其後，將矯味劑混入溶液內並劇烈攪拌，以脫離子水使至最後體積。

使用適當充填機，將所得溶液充填於150毫升瓶內。

實例 161

醫藥組合物：膠囊之製備

各含50毫克2-{2-[4-(1-戊基-1H-吡啶-3-基)-六氫吡啶-1-基]-乙氧基}-苯甲酸之50,000個膠囊，係自下面配方製備：

2-{2-[4-(1-戊基-1H-吡啶-3-基)-六氫吡啶-1-基]-乙氧基}-苯甲酸	2,500克
硬脂酸鎂	225克
乳糖，噴霧乾燥	18,350克
交聯羧甲基纖維素鈉	900克
十二硫酸鈉	450克

方法：

將2-{2-[4-(1-戊基-1H-吡啶-3-基)-六氫吡啶-1-基]-乙氧基}-苯甲酸，十二硫酸鈉，乳糖及交聯羧甲基纖維素鈉一起混合並通過具0.6毫米孔之篩。加硬脂酸鎂，混合物包膠於適當大小之明膠膠囊內。

實例 162

醫藥組合物：錠劑之製備

各含25毫克之2-(2-{4-[1-(2-乙氧乙基)-1H-吡啶-3-基]-六氫吡啶-1-基}-乙氧基)-苯甲酸之100,000個錠劑，係自

五、發明說明 (101)

下面配方製備：

2-(2-{4-[1-(2-乙氧乙基)-1H-吡啶-3-基]-六氫吡啶-1-基}-乙氧基)-苯甲酸	2,500克
微晶粒纖維素	1,650克
乳糖，噴霧乾燥	9,620克
羧甲基澱粉	570克
硬脂基富馬酸鈉	80克
膠體二氧化矽	80克

方法：

將所有粉末通過具0.6毫米篩孔之篩。再令彼等於適宜混合機混合30分，再使用6毫米圓盤及平傾斜之沖壓機壓縮成145毫克錠劑。錠劑之崩散時間約60秒。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

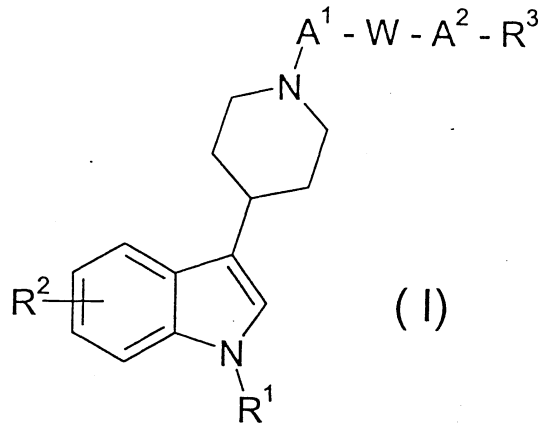
裝

訂

線

四、中文發明摘要 (發明之名稱 同作抗組織胺及抗過敏劑之吲哚六
氫吡啶衍生物)

本案揭示式(I)之吲哚六氫吡啶化合物



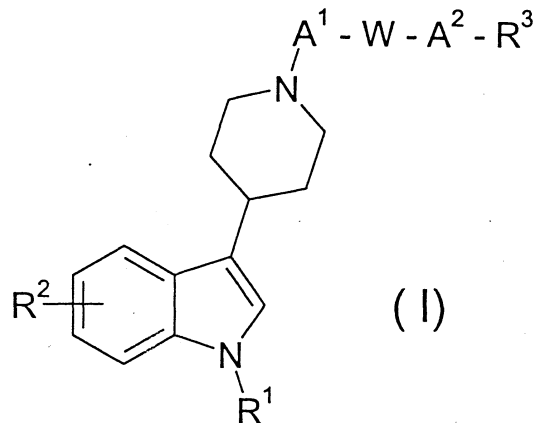
式中：

A¹ 表伸烷基，伸烷氧基，伸烷硫基，烷醯基或羥伸烷基；

A² 表單鍵，伸烷基或伸烯基；

英文發明摘要 (發明之名稱 INDOLYLPIPERIDINE DERIVATIVES AS
ANTI-HISTAMINIC AND ANTIALLERGIC
AGENTS)

Indolylpiperidine compounds of formula (I)



wherein:

A¹ represents an alkylene, alkyleneoxy, alkyleneethio, alkanoyl or hydroxyalkylene group;

A² represents a single bond, an alkylene or alkenylene group;

四、中文發明摘要(發明之名稱：)

W 表單鍵，或伸苯基或伸呋喃基，其為未取代或由一個以上之鹵素原子、羥基及/或烷基取代；

R¹ 表H原子或烷基、烯烷基，炔基，烷氧烷基，烯氧烷基，炔氧烷基、烷氧基-烷氧烷基，苯烷基，其中苯環為未取代或由一個以上之鹵素原子或烷基、烷氧基或芳烷氧基取代，或環烷烷基其中之環烷基為未取代或由一個以上之鹵素原子、烷基或烷氧基取代；

R² 表H或鹵素原子或烷基或烷氧基；及

R³ 表羧基或四唑基；

及其醫藥上可接受之鹽，供其製備及醫藥用途之方法。

英文發明摘要(發明之名稱：)

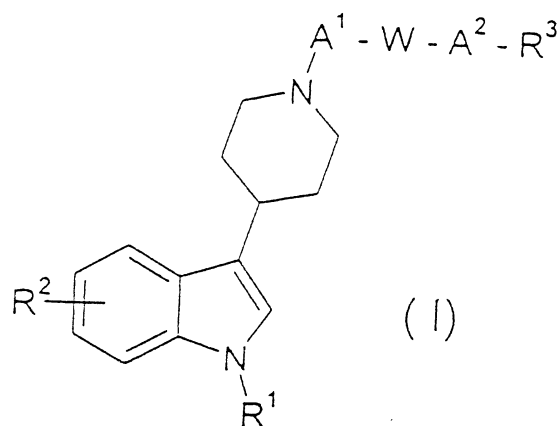
W represents a single bond or a phenylene or furanylene group which is unsubstituted or substituted by one or more halogen atoms, alkoxy groups and/or alkyl groups;

R¹ represents a hydrogen atom or an alkyl, alkenyl, alkynyl, alkoxyalkyl, alkenyloxyalkyl, alkynyloxyalkyl, alkoxy-alkoxyalkyl, phenylalkyl group wherein the phenyl ring is unsubstituted or substituted by one or more halogen atoms or alkyl, alkoxy or arylalkoxy groups, or a cycloalkylalkyl group wherein the cycloalkyl group is unsubstituted or substituted by one or more halogen atoms, alkyl groups or alkoxy groups;

R² represents a hydrogen or halogen atom or an alkyl or

六、申請專利範圍

1. 一種式(I)化合物及其醫藥上可接受之鹽，



式中：

- A¹ 表 C₁₋₇ 伸烷基，C₁₋₇ 伸烷氧基，C₁₋₇ 伸烷硫基，C₁₋₇ 烷醯基或 C₁₋₇ 羥伸烷基；
- A² 表單鍵，C₁₋₇ 伸烷基或 C₂₋₆ 伸烯基；
- W 表單鍵或伸苯基或伸呋喃基，其為未取代或由一或多個鹵素原子取代，C₁₋₇ 烷氧基及/或 C₁₋₇ 烷基；
- R¹ 表 H 原子或 C₁₋₇ 烷基，C₂₋₆ 烯基，C₂₋₆ 炔基，C₁₋₇ 烷氧基 (C₁₋₇ 烷基)，C₂₋₆ 烯氧基 (C₁₋₇ 烷基)，C₂₋₆ 炔氧基 (C₁₋₇ 烷基)，C₁₋₇ 烷氧基 C₁₋₇ 烷氧基 (C₁₋₇ 烷基)，苯 (C₁₋₇ 烷基) [其中苯環為未取代或由一個或多個鹵素原子或 C₁₋₇ 烷基，C₁₋₇ 烷氧基或苯 (C₁₋₇ 烷氧基) 取代]，或 C₃₋₁₄ 環烷 (C₁₋₇ 烷基)，其中該環烷基為未取代或由一個或多個鹵素原子，C₁₋₇ 烷基或 C₁₋₇ 烷氧基取代；
- R² 表 H 或鹵素原子或 C₁₋₇ 烷基或 C₁₋₇ 烷氧基；及
- R³ 表羧基或四唑基。

2. 根據申請專利範圍第1項之化合物及其醫藥上可接受之

六、申請專利範圍

- 鹽，其中 A^1 表 C_{1-7} 伸烷基， C_{1-7} 伸烷氧基， C_{1-7} 羥伸烷基或 C_{1-7} 伸烷硫基。
3. 根據申請專利範圍第2項之化合物及其醫藥上可接受之鹽，其中 A^1 表亞甲基，伸乙基，伸丙基，伸丁基，伸戊基，伸己基，伸乙氧基，伸丙氧基，羥伸丁基，乙基甲硫基或丁基甲硫基。
4. 根據申請專利範圍第1項之化合物及其醫藥上可接受之鹽，其中 W 表伸呋喃基或伸苯基，其為未取代或由1或2個 F，Cl 或 Br 原子取代，甲基或甲氧基。
5. 根據申請專利範圍第4項之化合物及其醫藥上可接受之鹽，其中 W 表示取代之伸呋喃基，未取代之伸苯基，氟伸苯基，二溴伸苯基，甲基伸苯基，或甲氧伸苯基。
6. 根據申請專利範圍第1項之化合物及其醫藥上可接受之鹽，其中 A^2 表單鍵， C_{1-4} 伸烷基或 C_{2-5} 伸烯基。
7. 根據申請專利範圍第6項之化合物及其醫藥上可接受之鹽，其中 A^2 表單鍵，或亞甲基，伸乙基，伸丙基，甲基伸乙基，伸丁基或伸烯基。
8. 根據申請專利範圍第1項之化合物及其醫藥上可接受之鹽，其中 R^1 表 H 原子或 C_{1-7} 烷基， C_{2-6} 烯基或 C_{2-6} 炔基， C_{2-5} 烷氧基 (C_{1-7} 烷基)， C_{3-6} 烯氧基- (C_{1-7} 烷基)， C_{3-6} 炔氧基- (C_{1-7} 烷基)， C_{3-7} 烯氧基- C_{1-7} 烷氧基 (C_{1-7} 烷基)，苄基或苯乙基〔其為未取代或由一或多個鹵素原子， C_{1-4} 烷基，甲氧基或苄氧基取代〕，或 C_{3-10} 環烷 (C_{1-4} 烷基)，

六、申請專利範圍

其中環烷基為環丙基，環丁基，環戊基，環己基，環庚基或萆烷基〔其為未取代或由一或多個鹵素原子， C_{1-4} 烷基或甲氧基取代〕，且環烷烷基之烷基部分為亞甲基，仲乙基，仲丙基或仲丁基。

9. 根據申請專利範圍第8項之化合物及其醫藥上可接受之鹽，其中 R^1 表H原子或丙基，丁基，異丁基，戊基，己基，庚基，2-甲基丙基，3-甲基丁基，烯丙基，丙烯基，丙炔基，甲氧乙基，甲氧丙基，乙氧乙基，丙氧乙基，異丙氧乙基，丙-2-炔氧乙基，丙-2-烯氧乙基，甲氧乙氧乙基，4-氟苄基，4-甲氧苄基，4-(第三丁基)苄基，4-苄氧苄基，4-甲氧苄乙基，環丙基甲基，環丙基乙基，環丙基丙基，環己基甲基，環己基乙基或環己基丙基。

10. 根據申請專利範圍第1項之化合物及其醫藥上可接受之鹽，其中 R^2 表H，F，Cl或Br原子或甲基或甲氧基。

11. 根據申請專利範圍第1項之化合物及其醫藥上可接受之鹽，其為

2-(2-{4-[1-(4-氟苄基)-1H-吡啶-3-基]-六氫吡啶-1-基}-乙氧基)-苯甲酸

2-{2-[4-(1-戊基-1H-吡啶-3-基)-六氫吡啶-1-基]-乙氧基}-苯甲酸

4-{4-[1-(2-乙氧乙基)-1H-吡啶-3-基]-六氫吡啶-1-基}-丁酸

3-(3-{4-[1-(4-氟苄基)-1H-吡啶-3-基]-六氫吡啶-1-基}-

六、申請專利範圍

基}-丙氧基)-苯甲酸

4-{3-[4-(1-戊基-1H-吡啶-3-基)-六氫吡啶-1-基]-丙氧基}-苯甲酸

2-[2-(4-{1-[2-(2-甲氧乙氧基)-乙基]-1H-吡啶-3-基}-六氫吡啶-1-基)-乙氧基]-苯甲酸

3-[2-(4-{1-[2-(2-甲氧乙氧基)-乙基]-1H-吡啶-3-基}-六氫吡啶-1-基)-乙氧基]-苯甲酸

3-(2-{4-[1-(4-氟苄基)-1H-吡啶-3-基]-六氫吡啶-1-基}-乙氧基)-苯甲酸

3-{2-[4-(1-戊基-1H-吡啶-3-基)-六氫吡啶-1-基]-乙氧基}-苯甲酸

3-(2-{4-[1-(2-乙氧乙基)-1H-吡啶-3-基]-六氫吡啶-1-基乙氧基)-苯甲酸

4-[2-(4-{1-[2-(2-甲氧乙氧基)-乙基]-1H-吡啶-3-基}-六氫吡啶-1-基)-乙氧基]-苯甲酸

4-{2-[4-(1-戊基-1H-吡啶-3-基)-六氫吡啶-1-基]-乙氧基}-苯甲酸

2-[3-(4-{1-[2-(2-甲氧乙氧基)-乙基]-1H-吡啶-3-基}-六氫吡啶-1-基)-丙氧基]-苯甲酸

2-(3-{4-[1-(4-氟-苄基)-1H-吡啶-3-基]-六氫吡啶-1-基}-丙氧基)-苯甲酸

2-{3-[4-(1-戊基-1H-吡啶-3-基)-六氫吡啶-1-基]-丙氧基}-苯甲酸

2-(3-{4-[1-(2-乙氧乙基)-1H-吡啶-3-基]-六氫吡啶-1-

六、申請專利範圍

基}-丙氧基)-苯甲酸

3-[3-(4-{1-[2-(2-甲氧乙氧基)-乙基]-1H-吡啶-3-基}-六氫吡啶-1-基)-丙氧基]-苯甲酸

3-{3-[4-(1-戊基-1H-吡啶-3-基)-六氫吡啶-1-基]-丙氧基}-苯甲酸

3-(3-{4-[1-(2-乙氧乙基)-1H-吡啶-3-基]-六氫吡啶-1-基}-丙氧基)-苯甲酸

4-[3-(4-{1-[2-(2-甲氧乙氧基)-乙基]-1H-吡啶-3-基}-六氫吡啶-1-基)-丙氧基]-苯甲酸

4-(3-{4-[1-(2-乙氧乙基)-1H-吡啶-3-基]-六氫吡啶-1-基}-丙氧基)-苯甲酸

3-(4-{1-[2-(2-甲氧乙氧基)-乙基]-1H-吡啶-3-基}-六氫吡啶-1-基)-丙酸

3-[4-(1-戊基-1H-吡啶-3-基)-六氫吡啶-1-基]-丙酸

4-(4-{1-[2-(2-甲氧乙氧基)-乙基]-1H-吡啶-3-基}-六氫吡啶-1-基)-丁酸

4-{4-[1-(4-氟-苄基)-1H-吡啶-3-基]-六氫吡啶-1-基}-丁酸

4-[4-(1-戊基-1H-吡啶-3-基)-六氫吡啶-1-基]-丁酸

3-{4-[2-(4-{1-[2-(2-甲氧乙氧基)-乙基]-1H-吡啶-3-基}-六氫吡啶-1-基)-乙基]-苯基}-丙酸

3-{4-[1-(4-氟-苄基)-1H-吡啶-3-基]-六氫吡啶-1-基}-丙酸

3-[4-(2-{4-[1-(2-乙氧乙基)-1H-吡啶-3-基]-六氫吡啶-

六、申請專利範圍

- 1-基}-乙基)-苯基]-丙酸
- 3-{4-[2-(4-{1-[2-(2-甲氧乙氧基)-乙基]-1H-吡啶-3-基}-六氫吡啶-1-基)-乙基]-苯基}-丙烯酸
- 3-(4-{2-[4-(1-戊基-1H-吡啶-3-基)-六氫吡啶-1-基]-乙基}-苯基)-丙烯酸
- 3-[4-(2-{4-[1-(2-乙氧乙基)-1H-吡啶-3-基]-六氫吡啶-1-基}-乙基)-苯基]-丙烯酸
- 2-{4-[1-羥基-4-(4-{1-[2-(2-甲氧乙氧基)-乙基]-1H-吡啶-3-基}-六氫吡啶-1-基)-丁基]-苯基}-2-甲基-丙酸
- 2-(4-{1-羥基-4-[4-(1-戊基-1H-吡啶-3-基)-六氫吡啶-1-基]-丁基}-苯基)-2-甲基-丙酸
- 2-[4-(4-{4-[1-(2-乙氧乙基)-1H-吡啶-3-基]-六氫吡啶-1-基}-1-羥基-丁基)-苯基]-2-甲基-丙酸
- [2-(4-{1-[2-(2-甲氧乙氧基)-乙基]-1H-吡啶-3-基}-六氫吡啶-1-基)-乙氧基]-乙酸
- 2-{4-[1-(4-氟-苄基)-1H-吡啶-3-基]-六氫吡啶-1-基}-乙氧基)-乙酸
- {2-[4-(1-戊基-1H-吡啶-3-基)-六氫吡啶-1-基]-乙氧基}-乙酸
- 2-{4-[1-(2-乙氧乙基)-1H-吡啶-3-基]-六氫吡啶-1-基}-乙氧基)-乙酸
- 5-(4-{1-[2-(2-甲氧乙氧基)-乙基]-1H-吡啶-3-基}-六氫吡啶-1-基-甲基)-呋喃-2-羧酸
- 5-[4-(1-戊基-1H-吡啶-3-基)-六氫吡啶-1-基-甲基]-呋

六、申請專利範圍

喃-2-羧酸

5-{4-[1-(2-乙氧乙基)-1H-吡啶-3-基]-六氫吡啶-1-基-甲基}-呋喃-2-羧酸

5-{4-[1-(4-氟苄基)-1H-吡啶-3-基]-六氫吡啶-1-基-甲基}-呋喃-2-羧酸

2-[4-(4-{4-[1-(4-氟苄基)-1H-吡啶-3-基]-六氫吡啶-1-基}-1-羥基-丁基)-苯基]-2-甲基-丙酸

2-{2-[4-(1-庚基-1H-吡啶-3-基)-六氫吡啶-1-基]-乙氧基}-苯甲酸

2-(2-{4-[1-(4-第三丁基-苄基)-1H-吡啶-3-基]-六氫吡啶-1-基}-乙氧基)-苯甲酸

2-(2-{4-[1-(4-甲氧苄基)-1H-吡啶-3-基]-六氫吡啶-1-基}-乙氧基)-苯甲酸

2-(2-{4-[1-(4-苄氧苄基)-1H-吡啶-3-基]-六氫吡啶-1-基}-乙氧基)-苯甲酸

2-{2-[4-(1-異丁基-1H-吡啶-3-基)-六氫吡啶-1-基]-乙氧基}-苯甲酸

2-[2-(4-{1-[2-(4-甲氧基苯基)-乙基]-1H-吡啶-3-基}-六氫吡啶-1-基)-乙氧基]-苯甲酸

2-(4-{2-[4-(1H-吡啶-3-基)-六氫吡啶-1-基]-乙基}-苯基)-2-甲基-丙酸

2-(4-{4-[4-(1H-吡啶-3-基)-六氫吡啶-1-基]-丁醯基}-苯基)-2-甲基-丙酸

2-[4-(1H-吡啶-3-基)-六氫吡啶-1-基-甲基]-苯甲酸

六、申請專利範圍

- 3-[4-(1H-吡啶-3-基)-六氫吡啶-1-基-甲基]-苯甲酸
- 4-[4-(1H-吡啶-3-基)-六氫吡啶-1-基-甲基]-苯甲酸
- (3-{2-[4-(1H-吡啶-3-基)-六氫吡啶-1-基]-乙氧基}-苯基)-乙酸
- (3-{3-[4-(1H-吡啶-3-基)-六氫吡啶-1-基]-丙氧基}-苯基)-乙酸
- (4-{2-[4-(1H-吡啶-3-基)-六氫吡啶-1-基]-乙氧基}-苯基)-乙酸
- (4-{3-[4-(1H-吡啶-3-基)-六氫吡啶-1-基]-丙氧基}-苯基)-乙酸
- 3-(1-{3-[3-(1H-四唑-5-基)-苯氧基]-丙基}-六氫吡啶-4-基)-1H-吡啶
- 2-甲基-2-[4-(2-{4-[1-(3-甲基-丁基)-1H-吡啶-3-基]-六氫吡啶-1-基}-乙基)-苯基]-丙酸
- 2-[4-2-{4-[1-(2-乙氧乙基)-1H-吡啶-3-基]-六氫吡啶-1-基}-乙基)-苯基]-2-甲基-丙酸
- 2-甲基-2-[4-(4-{4-[1-(3-甲基丁基)-1H-吡啶-3-基]-六氫吡啶-1-基}-丁基)-苯基]-丙酸
- 2-{4-[1-(3-甲基丁基)-1H-吡啶-3-基]-六氫吡啶-1-基-甲基}-苯甲酸
- 2-{4-[1-(2-乙氧乙基)-1H-吡啶-3-基]-六氫吡啶-1-基-甲基}-苯甲酸
- 3-{4-[1-(2-乙氧乙基)-1H-吡啶-3-基]-六氫吡啶-1-基-甲基}-苯甲酸

六、申請專利範圍

4-{4-[1-(3-甲基丁基)-1H-吡啶-3-基]-六氫吡啶-1-基-甲基}-苯甲酸

[3-(2-{4-[1-(3-甲基丁基)-1H-吡啶-3-基]-六氫吡啶-1-基}-乙氧基)-苯基]-乙酸

[3-(2-{4-[1-(2-乙氧乙基)-1H-吡啶-3-基]-六氫吡啶-1-基}-乙氧基)-苯基]-乙酸

[3-(3-{4-[1-(3-甲基丁基)-1H-吡啶-3-基]-六氫吡啶-1-基}-丙氧基)-苯基]-乙酸

[3-(3-{4-[1-(2-乙氧乙基)-1H-吡啶-3-基]-六氫吡啶-1-基}-丙氧基)-苯基]-乙酸

[4-(2-{4-[1-(3-甲基丁基)-1H-吡啶-3-基]-六氫吡啶-1-基}-乙氧基)-苯基]-乙酸

[4-(2-{4-[1-(2-乙氧乙基)-1H-吡啶-3-基]-六氫吡啶-1-基}-乙氧基)-苯基]-乙酸

[4-(3-{4-[1-(3-甲基丁基)-1H-吡啶-3-基]-六氫吡啶-1-基}-丙氧基)-苯基]-乙酸

[4-(3-{4-[1-(2-乙氧乙基)-1H-吡啶-3-基]-六氫吡啶-1-基}-丙氧基)-苯基]-乙酸

2-{2-[4-(1-丙-2-炔基)-1H-吡啶-3-基]-六氫吡啶-1-基}-乙氧基}-苯甲酸

2-甲基-2-[4-(4-{4-(1-(3-甲基丁基)-1H-吡啶-3-基]-六氫吡啶-1-基}-丁基)-苯基]-丙酸

1-(2-乙氧乙基)-3-(1-{3-[2-(2H-四唑-5-基)-苯氧基]-丙基}-六氫吡啶-4-基)-1H-吡啶

六、申請專利範圍

- 1-(3-甲基丁基)-3-(1-{3-[2-(2H-四唑-5-基)-苯氧基]-丙基}-六氫吡啶-4-基)-1H-吡啶
- 1-(3-甲基丁基)-3-(1-{3-[4-(2H-四唑-5-基)-苯氧基]-丙基}-六氫吡啶-4-基)-1H-吡啶
- 2-(2-{4-[1-(2-乙氧乙基)-5-甲氧基-1H-吡啶-3-基]-六氫吡啶-1-基}-乙氧基)-6-氟-苯甲酸
- 2-(2-{4-[1-(2-乙氧乙基)-5-氟-1H-吡啶-3-基]-六氫吡啶-1-基}-乙氧基)-6-氟-苯甲酸
- 2-(2-{4-[1-(2-乙氧乙基)-6-氟-1H-吡啶-3-基]-六氫吡啶-1-基}-乙氧基)-6-氟-苯甲酸
- 2-(2-{4-[5-溴-1-(2-乙氧乙基)-1H-吡啶-3-基]-六氫吡啶-1-基}-乙氧基)-6-氟-苯甲酸
- 2-(2-{4-[7-溴-1-(2-乙氧乙基)-1H-吡啶-3-基]-六氫吡啶-1-基}-乙氧基)-6-氟-苯甲酸
- 2-(2-{4-[5-氟-1-(2-乙氧乙基)-1H-吡啶-3-基]-六氫吡啶-1-基}-乙氧基)-6-氟-苯甲酸
- 2-(2-{4-[1-(2-乙氧乙基)-1H-吡啶-3-基]-六氫吡啶-1-基}-乙氧基)-6-氟-苯甲酸
- 3,5-二溴-2-(2-{4-[1-(2-乙氧乙基)-5-甲氧基-1H-吡啶-3-基]-六氫吡啶-1-基}-乙氧基)-苯甲酸
- 3,5-二溴-2-(2-{4-[1-(2-乙氧乙基)-5-氟-1H-吡啶-3-基]-六氫吡啶-1-基}-乙氧基)-苯甲酸
- 3,5-二溴-2-(2-{4-[1-(2-乙氧乙基)-6-氟-1H-吡啶-3-基]-六氫吡啶-1-基}-乙氧基)-苯甲酸

六、申請專利範圍

3,5-二溴-2-(2-{4-[5-溴-1-(2-乙氧乙基)-1H-吡啶-3-基]-六氫吡啶-1-基}-乙氧基)-苯甲酸

3,5-二溴-2-(2-{4-[7-溴-1-(2-乙氧乙基)-1H-吡啶-3-基]-六氫吡啶-1-基}-乙氧基)-苯甲酸

3,5-二溴-2-(2-{4-[1-(2-乙氧乙基)-1H-吡啶-3-基]-六氫吡啶-1-基}-乙氧基)-苯甲酸

2-(2-{4-[1-(2-乙氧乙基)-6-氟-1H-吡啶-3-基]-六氫吡啶-1-基}-乙氧基)-5-甲基-苯甲酸

2-(2-{4-[5-氟-1-(2-乙氧乙基)-1H-吡啶-3-基]-六氫吡啶-1-基}-乙氧基)-5-甲基-苯甲酸

2-(2-{4-[1-(2-乙氧乙基)-5-甲氧基-1H-吡啶-3-基]-六氫吡啶-1-基}-乙氧基)-4-甲氧基-苯甲酸

2-(2-{4-[1-(2-乙氧乙基)-6-氟-1H-吡啶-3-基]-六氫吡啶-1-基}-乙氧基)-4-甲氧基-苯甲酸

2-(2-{4-[5-溴-1-(2-乙氧乙基)-1H-吡啶-3-基]-六氫吡啶-1-基}-乙氧基)-4-甲氧基-苯甲酸

2-(2-{4-[7-溴-1-(2-乙氧乙基)-1H-吡啶-3-基]-六氫吡啶-1-基}-乙氧基)-4-甲氧基-苯甲酸

2-(2-{4-[5-氟-1-(2-乙氧乙基)-1H-吡啶-3-基]-六氫吡啶-1-基}-乙氧基)-4-甲氧基-苯甲酸

2-(2-{4-[1-(2-乙氧乙基)-5-甲氧基-1H-吡啶-3-基]-六氫吡啶-1-基}-乙氧基)-苯甲酸

2-(2-{4-[1-(2-乙氧乙基)-5-氟-1H-吡啶-3-基]-六氫吡啶-1-基}-乙氧基)-苯甲酸

六、申請專利範圍

- 2-(2-{4-[1-(2-乙氧乙基)-6-氟-1H-吡啶-3-基]-六氫吡啶-1-基}-乙氧基)-苯甲酸
- 2-(2-{4-[5-溴-1-(2-乙氧乙基)-1H-吡啶-3-基]-六氫吡啶-1-基}-乙氧基)-苯甲酸
- 2-(2-{4-[5-溴-1-(2-乙氧乙基)-1H-吡啶-3-基]-六氫吡啶-1-基}-乙氧基)-5-甲基-苯甲酸
- 2-(2-{4-[5-氟-1-(2-乙氧乙基)-1H-吡啶-3-基]-六氫吡啶-1-基}-乙氧基)-苯甲酸
- 2-{2-[4-(1-丙基-1H-吡啶-3-基)-六氫吡啶-1-基]-乙氧基}-苯甲酸
- 2-(2-{4-[1-(2-異丙氧乙基)-1H-吡啶-3-基]-六氫吡啶-1-基}-乙氧基)-苯甲酸
- 2-(2-{4-[1-(3-甲氧丙基)-1H-吡啶-3-基]-六氫吡啶-1-基}-乙氧基)-苯甲酸
- 2-(2-{4-[1-(2-乙氧乙基)-4-氟-1H-吡啶-3-基]-六氫吡啶-1-基}-乙氧基)-苯甲酸
- 2-(2-{4-[1-(2-乙氧乙基)-4-氟-1H-吡啶-3-基]-六氫吡啶-1-基}-乙氧基)-5-甲基-苯甲酸
- 2-(2-{4-[1-(2-乙氧乙基)-4-氟-1H-吡啶-3-基]-六氫吡啶-1-基}-乙氧基)-4-甲氧基-苯甲酸
- 2-(2-{4-[4-氟-1-(2-甲氧乙基)-1H-吡啶-3-基]-六氫吡啶-1-基}-乙氧基)-苯甲酸
- 2-(2-{4-[4-氟-1-(2-甲氧乙基)-1H-吡啶-3-基]-六氫吡啶-1-基}-乙氧基)-5-甲基-苯甲酸

六、申請專利範圍

- 2-(2-{4-[4-氟-1-(2-甲氧乙基)-1H-吡啶-3-基]-六氫吡啶-1-基}-乙氧基)-4-甲氧基-苯甲酸
- 5-{4-[1-(2-乙氧乙基)-1H-吡啶-3-基]-六氫吡啶-1-基}-戊酸
- 6-{4-[1-(2-乙氧乙基)-1H-吡啶-3-基]-六氫吡啶-1-基}-己酸
- 7-{4-[1-(2-乙氧乙基)-1H-吡啶-3-基]-六氫吡啶-1-基}-庚酸
- 3-(3-{4-[1-(2-乙氧乙基)-1H-吡啶-3-基]-六氫吡啶-1-基}-丙氧基)-丙酸
- 2-(2-{4-[1-(2-乙氧乙基)-7-甲基-1H-吡啶-3-基]-六氫吡啶-1-基}-乙氧基)-5-甲基-苯甲酸
- 2-(2-{4-[6-溴-1-(2-乙氧乙基)-1H-吡啶-3-基]-六氫吡啶-1-基}-乙氧基)-苯甲酸
- 2-(2-{4-[6-溴-1-(2-乙氧乙基)-1H-吡啶-3-基]-六氫吡啶-1-基}-乙氧基)-5-甲基-苯甲酸
- (2-{4-[1-(2-乙氧乙基)-1H-吡啶-3-基]-六氫吡啶-1-基}-乙基甲硫基)-乙酸
- (4-{4-[1-(2-乙氧乙基)-1H-吡啶-3-基]-六氫吡啶-1-基}-丁基甲硫基)-乙酸
- (3-{3-[4-(1-環丙基甲基)-1H-吡啶-3-基]-六氫吡啶-1-基}-丙氧基)-苯基)-乙酸
- (4-{2-[4-(1-環丙基甲基)-1H-吡啶-3-基]-六氫吡啶-1-基}-乙氧基)-苯基)-乙酸

六、申請專利範圍

(3-{2-[4-(1-環丙基甲基-1H-吡啶-3-基)-六氫吡啶-1-基]-乙氧基}-苯基)-乙酸

3-[4-(1-戊基-1H-吡啶-3-基)-六氫吡啶-1-基甲基]-苯甲酸

5-[4-(6-氟-1-戊基-1H-吡啶-3-基)-六氫吡啶-1-基甲基]-呋喃-2-羧酸

3-[4-(6-氟-1-戊基-1H-吡啶-3-基)-六氫吡啶-1-基甲基]-苯甲酸

2-(4-{4-[4-(1-環丙基甲基-1H-吡啶-3-基)-六氫吡啶-1-基]-丁醯基}-苯基)-2-甲基-丙酸

3-{3-[4-(1-環丙基甲基-1H-吡啶-3-基)-六氫吡啶-1-基]-丙氧基}-苯甲酸

5-[4-(1-環丙基甲基-1H-吡啶-3-基)-六氫吡啶-1-基甲基]-呋喃-2-羧酸

2-(2-{4-[1-(2-烯丙氧基-乙基)-1H-吡啶-3-基]-六氫吡啶-1-基}-乙氧基)-苯甲酸

2-(2-{4-[1-(2-丙-2-炔氧基-乙基)-1H-吡啶-3-基]-六氫吡啶-1-基}-乙氧基)-苯甲酸

2-(2-{4-[1-(2-丙氧乙基)-1H-吡啶-3-基]-六氫吡啶-1-基}-乙氧基)-苯甲酸

4-(2-{4-[1-(2-乙氧乙基)-1H-吡啶-3-基]-六氫吡啶-1-基}-乙氧基)-苯甲酸

2-(2-{4-[1-(2-乙氧乙基)-1H-吡啶-3-基]-六氫吡啶-1-基}-乙氧基)-苯甲酸

六、申請專利範圍

2-(2-{4-[1-(3-甲基丁基)-1H-吡啶-3-基]-六氫吡啶-1-基}-乙氧基)-苯甲酸

2-(2-{4-[1-(2-甲氧乙基)-1H-吡啶-3-基]-六氫吡啶-1-基}-乙氧基)-苯甲酸

2-{2-[4-(1-烯丙基-1H-吡啶-3-基)-六氫吡啶-1-基]-乙氧基}-苯甲酸

2-(2-{4-[1-(2-乙氧乙基)-5-甲氧基-1H-吡啶-3-基]-六氫吡啶-1-基}-乙氧基)-5-甲基-苯甲酸

2-(2-{4-[7-溴-1-(2-乙氧乙基)-1H-吡啶-3-基]-六氫吡啶-1-基}-乙氧基)-5-甲基-苯甲酸

2-(2-{4-[7-溴-1-(2-乙氧乙基)-1H-吡啶-3-基]-六氫吡啶-1-基}-乙氧基)-苯甲酸

2-(2-{4-[1-(2-乙氧乙基)-5-氟-1H-吡啶-3-基]-六氫吡啶-1-基}-乙氧基)-5-甲基-苯甲酸

2-(2-{4-[1-(2-乙氧乙基)-5-氟-1H-吡啶-3-基]-六氫吡啶-1-基}-乙氧基)-4-甲氧基-苯甲酸

2-(2-{4-[1-(2-乙氧乙基)-7-甲基-1H-吡啶-3-基]-六氫吡啶-1-基}-乙氧基)-苯甲酸

2-{2-[4-(1-丁基-1H-吡啶-3-基)-六氫吡啶-1-基]-乙氧基}-苯甲酸

2-{2-[4-(1-己基-1H-吡啶-3-基)-六氫吡啶-1-基]-乙氧基}-苯甲酸

2-{2-[4-(1-環丙基甲基-6-氟-1H-吡啶-3-基)-六氫吡啶-1-基]-乙氧基}-苯甲酸

六、申請專利範圍

2-{2-[4-(1H-吡啶-3-基)-六氫吡啶-1-基]-乙氧基}-苯甲酸

3-{4-[1-(2-乙氧乙基)-1H-吡啶-3-基]-六氫吡啶-1-基}-丙酸

2-(2-{4-[1-(2-乙氧乙基)-1H-吡啶-3-基]-六氫吡啶-1-基}-乙氧基)-5-甲基-苯甲酸

2-[4-(4-{4-[1-(2-乙氧乙基)-1H-吡啶-3-基]-六氫吡啶-1-基}-丁基)-苯基]-2-甲基-丙酸

1-(2-乙氧乙基)-3-(1-{3-[4-(2H-四唑-5-基)-苯氧基]-丙基}-六氫吡啶-4-基)-1H-吡啶

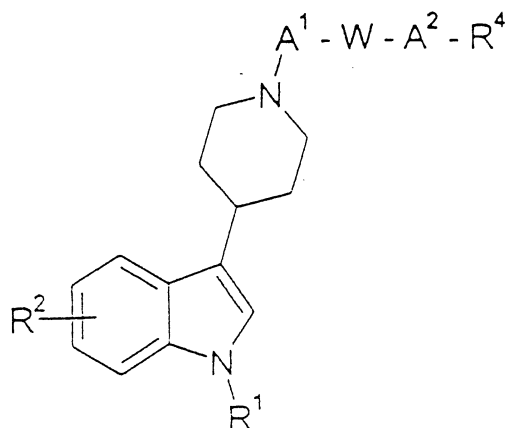
2-{2-[4-(1-環丙基甲基-1H-吡啶-3-基)-六氫吡啶-1-基]-乙氧基}-苯甲酸

3-[4-(1-環丙基甲基-1H-吡啶-3-基)-六氫吡啶-1-基-甲基]-苯甲酸

(4-{3-[4-(1-環丙基甲基-1H-吡啶-3-基)-六氫吡啶-1-基]-丙氧基}-苯基)-乙酸

12. 一種製備申請專利範圍第1項化合物之方法，其包括
- (a) 藉由鹼性氫氧化物及接著無機酸處理以水解式(VI)化合物

六、申請專利範圍



(VI)

式中 R^1 , R^2 , A^1 , A^2 及 W 如申請專利範圍第 1 項所定義及 R^4 為 $-\text{COOR}^5$ 基, 其中 R^5 為 C_{1-4} 烷基, 或

(b) 在無機溶劑中, 將式 (VI) 中 R^1 , R^2 , A^1 , A^2 及 W 如申請專利範圍第 1 項所定義及 R^4 為腈基之化合物在 60°C 至 180°C 間之溫度於無機酸存在下與疊氮化物反應 10 至 20 小時。

13. 一種選自下式之化合物, 4-(2-氯乙氧基)-苯甲酸第三丁酯, 2-(2-氯乙氧基)-苯甲酸甲酯, 及 4-[1-(2-乙氧乙基)-吡啶-3-基]-六氫吡啶。
14. 一種用於治療過敏性疾病包括支氣管氣喘、鼻炎、結膜炎、皮膚病及蕁麻疹之醫藥組合物, 其含申請專利範圍第 1 項之化合物為活性成份與醫藥上可接受之稀釋劑或載劑混合。
15. 根據申請專利範圍第 1 項之化合物, 其係用於治療過敏性疾病包括支氣管氣喘、鼻炎、結膜炎、皮膚病及蕁麻疹。

六、申請專利範圍

16. 根據申請專利範圍第1項之化合物及其醫藥上可接受之鹽，其係用於製造治療過敏性疾病包括支氣管氣喘、鼻炎、結膜炎、皮病及蕁麻疹用之藥劑。
17. 根據申請專利範圍第14項之醫藥組合物，其係用於製造治療過敏性疾病包括支氣管氣喘、鼻炎、結膜炎、皮病及蕁麻疹用之藥劑。

裝

訂

線