

201267

公 告 本

申請日期	81. 4. 22
案 號	81103156
類 別	A61C31/00

A4
C4

(以上各欄由本局填註)

發明
新型 專利說明書

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

一、發明 創作	中文	不影響雌性靈長類月經週期的避孕
	英 文	Contraception in Female Primates Without Affecting the Menstrual Cycle
二、發明人 創作	姓 名	俄佳依巴特納加爾 Ajay Bhatnagar
	籍 貫 (國籍)	瑞 土
	住、居所	瑞士 4052 倍斯市 安德烈斯 - 休斯爾街 8 號
三、申請人	姓 名 (名稱)	汽巴 - 嘉基股份有限公司 Ciba-Geigy AG.
	籍 貫 (國籍)	瑞 土
	住、居所 (事務所)	瑞士 倍斯市 4002 克利貝克街 141 號
	代表人 姓 名	厄恩斯特亞瑟 Ernst Altherr

五、發明說明 (一)

靈長類，包括人類在內，當受精卵著床於子宮的粘膜被層時即發生懷孕。在女性週期的過程中，於垂體前葉黃爾蒙 FSH 及 LH 之控制下，發生濾泡刺激作用及排卵，此時卵子釋出至輸卵管之漏斗內。若精細胞遇到卵子，發生受精。受精卵花 3-4 天通過輸卵管進入子宮內。在此期間，藉由一系列之分化作用，發展成為一種胚胞，於受精後約 7 天植於子宮的組織中。

習用的荷爾蒙避孕 ("避孕藥丸") 依賴排卵之控制。所使用的組合物是合成的助孕素及雌激素之組合，藉負回饋機轉之方式，抑制刺激性腺荷爾蒙 LH 及 FSH 之分泌，因此抑制濾泡刺激作用及排卵。

^{孕素組} 所謂 "迷你丸" 由低劑量助成。此類避孕藥對週期不具抑制作用，而是刺激子宮頸粘液產生並改變其物理性，致使精子無法通過。此形式之避孕作用獨特地有賴於物理性改變子宮頸粘膜所產生之機械屏障，因此服用抑制排卵劑較不可靠，但另一方面危險性（副作用）較小。

非常需要能夠合併 "避孕丸" 之優點一可信賴程度高一與 "迷你丸" 之優點一對雌性週期沒影響。

現已發現其有可能，令人驚異地，藉投用芳族酶抑制劑至雌性靈長類，包括人類在內，產生可靠的避孕作用而不會同時嚴重影響雌性靈長類之月經週期。

已知抑制酵素芳族酶之物質。此外，已提出芳族酶抑制劑作為生育年齡女性的抗生育劑（見，例如，EP-A-

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝 · · · · ·
訂 · · · · ·
線 · · · · ·

五、發明說明 (2)

340 153, 第 3 頁, 第 5-6 行)。但是所有案例中, 芳族酶抑制劑欲降低雌性動物之雌激素濃度, 以此方式排卵及著床皆被抑制。自不待言, 只有如習用“避孕丸”之案例, 雌性週期大大地受影響。

相反地, 本發明有關於芳族酶抑制劑供用於生育齡雌性靈長類之避孕, 不會大大影響雌性靈長類之月經週期。芳族酶抑制劑之避孕作用是可逆的, 即為一旦停止使用, 受處理的靈長類早至下個週期即可發生懷孕。

為避孕之目的, 所投用芳族酶抑制劑之最大量為大致不影響雌性靈長類之月經週期之量。

本發明有關芳族酶抑制劑作生育年齡之雌性靈長類避孕用, 使用劑量使雌性靈長類之月經週期維持大致不受影響。

避孕作用每日所需的劑量其絕對上限依據所用芳族酶抑制劑之種類而定。在高度活性的芳族酶抑制劑之狀況, 可依據本發明使用者, 每日劑量一般自約 0.05 毫克至約 30 毫克, 依據體重約 60 公斤之個體而定, 個別劑量以自約 0.01 毫克至約 20 毫克較佳。但是活性較差的芳族酶抑制劑每日劑量可較高。

本發明亦有關於生育年齡雌性靈長類之避孕方法, 其包含投用某劑量芳族酶抑制劑至雌性靈長類, 此劑量使雌性靈長類之月經週期大體不受影響。

本發明另有關於使用芳族酶抑制劑製備藥劑組合物,

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝訂線

五、發明說明 (3)

此組合物包含某劑量之芳族酶抑制劑，阻止生育齡之雌性靈長類之受孕而不會大大影響雌性靈長類之月經週期，意為月經週期如未服用芳族酶抑制劑時大致一樣進行。未有因服用芳族酶抑制劑週期實質瓦解，或月經延遲或提前。

依據習用定義，了解“靈長類”為波西米人(*prosimians*)，類人猿，人類。雌性靈長類可由它們皆具有極相似的生殖性內分泌且與其他哺乳類如啮齒類極不相同的事實而分辨。

可以測定依據本發明芳族酶抑制劑在靈長類之避孕作用，例如利用下列實驗步驟：

處於週期之生育期中的雌性類人猿與同種，證實有生育力的雄性成員共居。排卵後用芳族酶抑制劑處理雌性動物。在相同的實驗條件下，進行未用試驗化合物處理之控制組，比較處理組及未處理的控制組之懷孕發生率。為評估週期之規則性，整個實驗期中測量適當之參數，例如基礎體溫，荷爾蒙值，如血中荷爾蒙值，尤其是血中黃體酮水平值，及／或於預期時間發生月經。此外，可使用接續週期之參數，例如，月經開始，黃體期之長度及／或滌泡功能驗證用依據本發明使用的芳族酶抑制劑處理的靈長類之月經周期維持大體未受影響。使用依據本發明之芳族酶抑制劑，處理的靈長類未發生懷孕，月經周期以基本上慣常的規則進行（即，基本上如未

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝訂線

五、發明說明 (4)

服用芳族酶抑制劑），此可由，例如，於預期時間發生月經，週期長度，黃體期長度，黃體酮廓圖及／或滌泡功能在接下來的週期維持大致未受干擾。

供依據本發明用途使用所需芳族酶抑制劑之最低有效劑量可由實驗測定，例如於類人猿，例如利用下列實驗步驟：

a) 減低投用的芳族酶抑制劑之總劑量直至未見到避孕作用止，直至有意義比例的動物懷孕為止；

及／或

b) 減少處理期間直至未見到避孕作用為止，即直至有意義比例的動物懷孕為止。

最小劑量的定義為，與未經處理的控制組比較導致懷孕發生率明顯降低的最低活性成份之劑量。

有意義的意為依據現行的統計法，例如史都坦氏t-試驗 (Student's t-test) 所得具意義的。

應選擇依據本發明使用的芳族酶投藥期間使得雌性靈長類之月經週期幾乎不受影響。例如，可於排卵後開始投藥，例如排卵後兩至三天，可持續一段時間，自約5或6天至約為週期的末了時。

"芳族酶抑制劑"，應了解為抑制酵素芳族酶（二雌激素合成酶）之物質，負責將雄激素轉化成雌激素。在本發明文中，賦予優先權選擇芳族抑制劑，即，彼等除了抑制芳族酶外，對其他的類固醇荷爾蒙（如助孕素，雄

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝訂線

五、發明說明（上）

激素及類皮質糖及礦物皮質酮）之生合成儘可能的幾乎不產生其他不合宜的抑制作用，且，例如，不會導致腎上腺肥大。

芳族酶抑制劑可具有非類固醇或類固醇化學結構。依據本發明可使用非類固醇芳族酶抑制劑及類固醇芳族酶抑制劑。

芳族酶抑制劑，必須了解，尤其於測定活體外抑制芳族酶活性的被等物質，具有 IC_{50} 值為 10^{-5} M 或更低，尤為 10^{-6} M 或更低，以 10^{-7} M 或更低較佳，以 10^{-8} M 或更低尤佳。

可驗證活體外抑制芳族酶活性之作用，例如，利用掲述於 J. Biol. Chem. 249, 5364 (1974) 或 J. Enzyme Inhib. 4, 169 (1990) 中之方法。此外，可得到芳族酶抑制作用之 IC_{50} 數值，例如，在活體外藉由與抑制人類胎盤原漿微粒中 $4-^{14}C$ -男羥二酮轉化成 $4-^{14}C$ -雌素酮作有關的直接產品分離法測得。

芳族酶抑制劑，必須了解，尤其是其活體內芳族酶抑制作用之狀況中最小有效劑量為 10 毫克／公斤或更少之物質，尤為 1 毫克／公斤或更低，以 0.1 毫克／公斤或更低較佳，尤以 0.01 毫克／公斤或更低最佳。

可測定活體外芳族酶抑制作用，例如，利用下列方法〔見，J. Enzyme Inhib. 4, 179 (1990)〕：投用男羥二酮（30 毫克／公斤，皮下），單獨或與本發明之一種

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝訂線

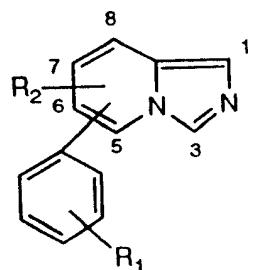
五、發明說明 (b)

化合物（口服或皮下）投用至性未成熟的雌鼠，期間4天。第4次投藥後，殺死老鼠，分離子宮並秤重。由單獨使用男羥二酮所引致子宮增厚受到同時投用依據本發明化合物之抑制或減低的程度決定芳族酶抑制作用。

列出下列化合物群作為芳族酶抑制劑之實例。各個別群形成一個芳族酶抑制劑群可成功地依據本發明使用。

(a) 式 I 及 I^{*} 化合物，如 EP-A-165904 中所定義。尤為

式 I 化合物



(I)

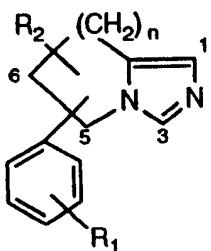
其中 R₁ 是氫，低級烷基；由逕基，低級烷基，低級烷醣基，低級烷醣基，胺基，低級烷胺基，二低級烷胺基，幽素，磷基，羧基，低級烷氧基，胺甲醣基或由氯基取代之低級烷基；硝基，幽素，逎基，低級烷氧基，低級烷醣基，苯基磷醣基，低級烷基磷醣基，硫氫基，低級烷硫基，低級烷基亞磷醣基，低級烷基磷醣基，低級烷醣基硫基，胺基，低級烷胺基，二-低級烷胺基，低級伸烷基胺基，N-嗎啉基，N-硫代嗎啉基，哌嗪基（未經取代或4-位上經低級烷基取代），三-低級烷胺基，磷基，低級烷氧磷醣基，胺磷醣基，

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝訂線

五、發明說明 (7)

低級烷基胺碘酰基，二-低級烷基胺碘酰基，甲醯基；亞胺基甲基，其未經取代或於氮原子處經烴基，低級烷氨基，低級烷酰氨基，低級烷基，苯基或胺基取代；C₂-C₇烷酰基，苯甲酰基，羧基，低級烷氨基，胺甲酰基，低級烷基胺甲酰基，二-低級烷基胺甲酰基，氨基，5-四唑基，未經取代或低級烷基取代之4，5-二氫基-2-噁唑基或羥基胺甲酰基；R₂是氫，低級烷基，苯基低烷基，羧基低烷基，低烷氨基低級烷基，幽素，羥基，低級烷氨基，低級烷酰氨基，氫硫基，低級烷基硫基，苯基-低級烷基硫基，苯基硫基，低級烷酰基硫基，羧基，低級烷氨基，或低級烷酰基；其7，8-二氫基衍生物；及式I*化合物



(I*)

其中n是0, 1, 2, 3或4；R₁及R₂如上述對式I之定義基團苯基碘酰氨基，苯基亞胺基甲基，苯基低級烷氨基，苯基低級烷硫基及苯基硫基中之苯環可能未經取代或由低級烷基，低級烷氨基，或幽素取代；有可能式I*化合物中之兩個取代物C₆H₄-R₁及R₂互相連結於飽和環之飽和碘原子，皆為相同之碘原子或不同之碘原子

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝•••訂•••線

五、發明說明 (8)

，及其藥劑可接受鹽。

特別提出之個別化合物為：

- (1) 5-（對-氯苯基）咪唑酇 [1,5-a]呪啶，
- (2) 5-（對-乙氧基巰基苯基）咪唑酇 [1,5-a]呪啶，
- (3) 5-（對-巰基苯基）咪唑酇 [1,5-a]呪啶，
- (4) 5-（對-第三-丁基胺基巰基苯基）咪唑酇 [1,5-a]呪啶，
- (5) 5-（對-乙氧基巰基苯基）-5, 6, 7, 8-四氫咪唑酇 [1,5-a]呪啶，
- (6) 5-（對-巰基苯基）-5, 6, 7, 8-四氫咪唑酇 [1,5-a]呪啶，
- (7) 5-（對-胺甲醯基苯基）-5, 6, 7, 8-四氫咪唑酇 [1,5-a]呪啶，
- (8) 5-（對-甲苯基）-5, 6, 7, 8-四氫咪唑酇 [1,5-a]呪啶，
- (9) 5-（對-羥基甲基苯基）-咪唑酇 [1,5-a]呪啶，
- (10) 5-（對-氯苯基）-7, 8-二氫咪唑酇 [1,5-a]呪啶，
- (11) 5-（對-溴苯基）-5, 6, 7, 8-四氫咪唑酇 [1,5-a]呪啶，
- (12) 5-（對-羥基甲基苯基）-5, 6, 7, 8-四氫咪唑酇 [1,5-a]呪啶，
- (13) 5-（對-甲酰基苯基）-5, 6, 7, 8-四氫咪唑酇 [1,5-a]呪啶，

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝訂線

五、發明說明 (9)

- (14) 5-（對-氯苯基）-5-甲基噁基-5, 6, 7, 8-四氫咪唑
噁基 [1,5-a] 噪啶，
- (15) 5-（對-氯苯基）-5-乙氧基噁基-5, 6, 7, 8-四氫咪
唑 噬 [1,5-a] 噪啶，
- (16) 5-（對-胺基苯基）-5, 6, 7, 8-四氫咪唑噁基 [1,5-a] 噪啶，
- (17) 5-（對-甲醣基苯基）咪唑噁基 [1,5-a] 噪啶，
- (18) 5-（對-胺甲醣基苯基）咪唑噁基 [1,5-a] 噪啶，
- (19) 5H-5-（4-第三-丁胺基噁基苯基）-6, 7-二氫吡咯
噁基 [1,2-c] 咪唑，
- (20) 5H-5-（4-氯苯基）-6, 7-二氫吡咯噁基 [1,2-c] 咪唑
，
- (21) 5H-5-（4-氯基噁基苯基）-6, 7, 8, 9-四氫吡咯
噁基 [1,5-c] 氯雜草，
- (22) 5-（4-氯苯基）-6-乙氧基噁基甲基-5, 6, 7, 8-四
氫咪唑噁基 [1,5-a] 噪啶，
- (23) 5-（4-氯苯基）-6-噁基甲基-5, 6, 7, 8-四氫咪
唑 噬 [1,5-a] 噪啶，
- (24) 5-苄基-5-（4-氯苯基）-5, 6, 7, 8-四氫咪唑噁基
[1,5-a] 噪啶，
- (25) 7-（對-氯苯基）-5, 6, 7, 8-四氫咪唑噁基 [1,5-a]
噪啶，
- (26) 7-（對-胺甲醣基苯基）-5, 6, 7, 8-四氫咪唑噁基 [

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝
訂
線

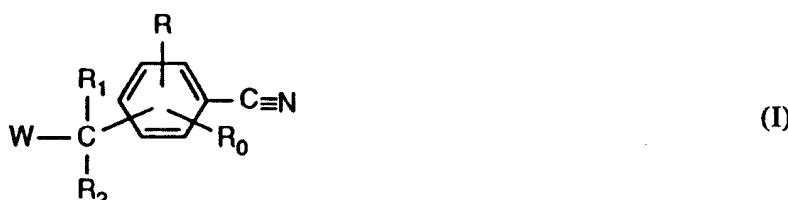
五、發明說明 (10)

1, 5-a] 吡啶，

(27) 5-(對-氯苯基)-5, 6, 7, 8-四氫咪唑酮 [1, 5-a]

吡啶 [=法卓唑 (Padrozol)]，

(b) 如 EP-A 236940 中定義之式 I 化合物，尤其式 I 化合物



(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝
訂
線

其中 R 及 R₀ 互獨立，個為氫或低級烷基，或 R 及 R₀ 位於相鄰碳原子，與其所結合之苯環形成苯或四氫苯環；其中 R₁ 是氫，低級烷基，芳基，芳基低級烷基或低級烯基；R₂ 是氫，低級烷基，芳基，芳基低級烷基，(低級烷基，芳基，芳基低級烷基)-硫基或低級烯基，或其中 R₁ 及 R₂ 一起為低級亞烷基或 C₄-C₆ 伸烷基；其中 W 式 1-咪唑基，1-(1, 2, 4 或 1, 3, 4)-三唑基，3-吡啶基或由低級烷基取代之上述雜環根團之一；上述定義文中之芳基具有下列意義：苯基，未取代或由下列基團組中之一或二個取代基取代：低級烷基，低級烷氧基，羥基，低級烷醯基氧基，硝基，胺基，齒素，三氟甲基，氯基，羧基，低級烷氧鍵基，胺甲醯基，N-低級烷基胺甲醯基，N, N-二低級烷基胺甲醯基，低級烷醯

五、發明說明 (II)

基，苯甲醯基，低級烷基磺醯基，胺磺醯基，N-低級烷基胺磺醯基，及N,N-二低級烷基胺磺醯基；亦或噁唑基，吲哚基，吡啶基或呋喃基，或由低級烷基，低級烷氧基，氯基或氫做單取代之上述四個雜環根團之一；及其藥劑可接受鹽。

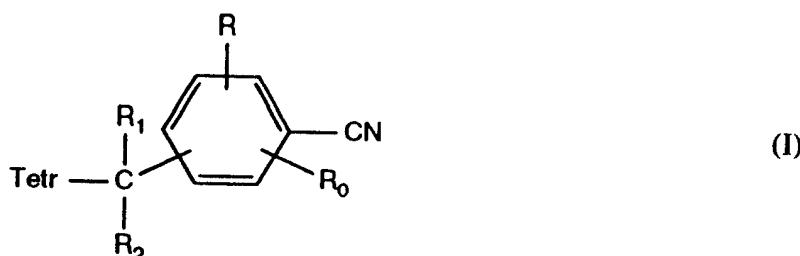
來自此組可特別提出之個別化合物為：

- (1) 4-[α -(4-氯苯基)-1-咪唑基甲基]-苯駢腈，
- (2) 4-[α -(3-吡啶基)-1-咪唑基甲基]-苯駢腈，
- (3) 4-[α -(4-氯苯基)-1-咪唑基甲基]-苯駢腈，
- (4) 1-(4-氯苯基)-1-(1-咪唑基)-乙烯，
- (5) 4-[α -(4-氯苯基)-1-(1,2,4-三唑)甲基]-苯駢腈，
- (6) 4-[α -(4-氯苯基)-3-吡啶基甲基]-苯駢腈。

(c) 如 EP-A 408509中定義之式 I 化合物。尤其式 I 化合物

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝訂線



其中 Tetr 是 1- 或 2- 四唑基，在 5- 位上未經取代或由低級烷基，苯基-低級烷基或由低級烷醯基取代；其中 R 及 R₂ 互獨立，個為氫；低級烷基，由羥基，低級烷氧基

五、發明說明 (1>)

，鹵素，羧基，低級烷氧羧基，（胺基，低級烷基胺基或二-低級烷基胺基）-羧基或由氯基取代；低級烯基，芳基，雜芳基，芳基-低級烷基，C₃-C₆環烷基，C₃-C₆環烷基-低級烷基，低級烷基硫基，芳硫基或芳基-低級烷基硫基；或R₁及R₂一起為直鏈C₄-C₆伸烷基，未經取代或經低級烷基取代，或為基團-(CH₂)_m-1，2-伸苯基-(CH₂)_n-其中m及n，互相獨立，各為1或2，1，2-伸苯基未經取代或如下述芳基之定義同法取代，或單取代或由芳基單-或二-取代之低級亞烷基；其中R及R₀互獨立，各為氫或低級烷基，或R及R₀位於苯環之相鄰碳原子一起為苯駢基團，未經取代或如下述芳基之定義同法取代；上述定義之芳基為苯基，未經取代或由一個或多個取自下列基團組中之取代基取代：低級烷基，低級烷氧基，逕基，低級烷酸氧基，硝基，胺基，鹵素，三氟甲基，羧基，低級烷氧羧基，（胺基，低級烷基胺基，或二-低級烷基胺基）-羧基，氯基，低級烷酸基，苯甲基，低級烷基磷酸基及（胺基，低級烷基胺基，或二-低級烷基胺基）-磷酸基；上述定義之雜芳基為取自下列基團組之芳香雜環根團：吡咯基，對二氮雜苯基，咪唑基，三唑基，四唑基，呋喃基，噁唑基，異噁唑基，噁唑基，氧化二唑基，異噁唑基，噁唑基，吡啶基，噁嗪基，噁啶基，鄰二氮雜苯基，三嗪基，吲哚基，異吲哚基，苯駢咪唑基，苯駢三唑基，苯駢呋喃

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝訂線

五、發明說明 (1)

基，苯骈噁唑基，苯骈噁唑基，苯骈噁唑基，苯骈氯二噁基，苯骈噁二噁基，噁啉基及異噁啉基未經取代或如上述芳基之定義同法取代；及其藥劑合格鹽。

來自此組且可特別提出之個別化合物為：

(1) 4-(2-四噁基)甲基-苯骈噁。

(2) 4-[α -(3-氯苯基)-(2-四噁基)甲基]-苯骈噁

(3) 1-氯基-4-(1-四噁基)甲基-苯。

(4) 4-[α -(4-氯苯基)-(1-四噁基)甲基]-苯骈噁

(d) 如歐洲專利申請案第91801106號中定義之式I化合物，尤其式I化合物



其中X是齒素，氨基，胺甲酰基，N-低烷基胺甲酰基，N-環烷基低烷基胺甲酰基，N,N-二-低烷基胺甲酰基，N-芳基胺甲酰基，逕基，低級烷氧基，芳基低級烷氧基或芳氨基，其中芳基是苯基或萘基，各未經取代或由低級烷基，逕基，低級烷氧基，齒素及／或由三氟基甲基取代；Y是基團-CH₂-A，其中A是咪唑基，1-(1,2,4-三噁

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝訂線

五、發明說明 (14)

基）， $1-(1, 3, 4\text{-三唑基})$ ， $1-(1, 2, 3\text{-三唑基})$ ， $1-(1, 2, 5\text{-三唑基})$ ， 1-四唑基 或 2-四唑基 或 2-四唑基 ，或Y是氫，R₁和R₂各獨立，各為氫，低級烷基或定義如Y之基團-CH₂-A，或R₁及R₂一起為-(CH₂)_n，其中N是3，4或5，前提為基團Y，R₁及R₂是基團-CH₂-A，另一前題為於基團-CH₂-A意為R₁或R₂，當X是溴，氯基或胺甲醯基時，A為除1-咪唑基外者，以及前題為Y意為基團-CH₂-A，當X是氫或低級烷基時，A為除1-咪唑基外者，R₁是氫，R₂是氫或低級烷基，及其藥劑合格鹽。

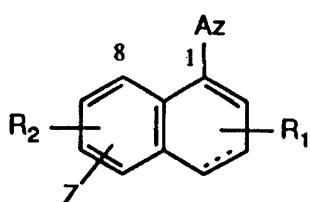
來自此組且可特別提出之個別化合物為：

- (1) 7-氯基-4-[1-(1, 2, 4-三唑基)甲基]-2, 3-二甲基苯酚呋喃，
- (2) 7-氯基-4-(1-咪唑基甲基)-2, 3-二甲基苯酚呋喃，
- (3) 7-胺甲醯基-4-(1-咪唑基甲基)-2, 3-二甲基苯酚呋喃，
- (4) 7-N-(環己基甲基)胺甲醯基-4-(1-咪唑基甲基)-2, 3-二甲基苯酚呋喃，
- (e) 如瑞士專利申請案第1339/90-7號中定義之式I化合物，尤其式I化合物

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝訂線

五、發明說明 (15)



(I)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

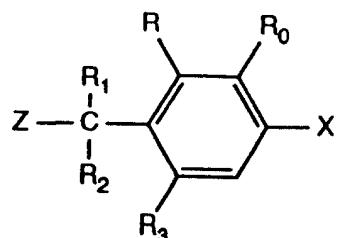
其中點線指額外之鍵或不額外鍵，Az是經由一個環氮原子鍵結之咪唑基，三唑基或四唑基，各根圖未經取代或在碳原子由低級烷基或芳基低級烷基取代，Z是羧基，低級烷基，低級烷基，胺甲酸基，N-低級烷基胺甲酸基，N，N-二-低級烷基胺甲酸基，N-芳基胺甲酸基，氨基，鹼素，鹼素，羥基，低級烷基，芳基低級烷基或芳基，三氟甲基或芳基低級烷基，R₁及R₂各自獨立，各為氫，低級烷基，低級烷基，羥基，鹼素，或三氟甲基；芳基為苯基或萘基，未經取代或由一個或兩個下列基團組之取代基取代：低級烷基，低級烷基，羥基，羥基，鹼素，及三氟甲基；先決條件為8-位置之Z及R₂皆非羥基，及其藥劑合格鹽。

來自此組且可特別提出之個別化合物為：

- (1) 6-氯基-1-(1-咪唑基)-3,4-二氫萘，
- (2) 6-氯基-1-[1-(1,2,4-三唑基)]-3,4-二氫萘
- (3) 6-氯-1-(1-咪唑基)-3,4-二氫萘
- (4) 6-溴-1-(1-咪唑基)-3,4-二氫萘
- (f) 如瑞士專利申請案第3014/90-0號中定義之式(I)化合物，尤其式(I)化合物

裝訂線

五、發明說明 (1b)



(I)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝訂線

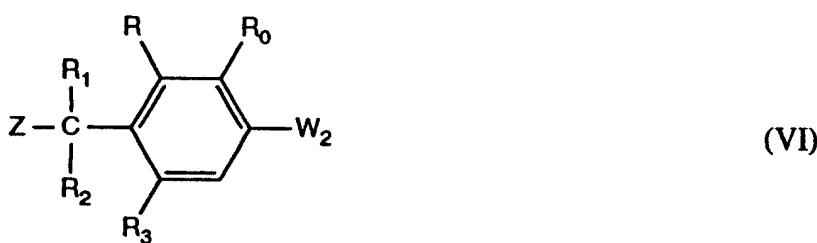
其中 Z 是 5- 圖含氮雜芳環，選自下列基團：5-異噁唑基，5-噁唑基，5-異噁唑基，5-噁唑基，5-(1, 2, 3-噁二唑基)，5-(1, 2, 3-噁二唑基)，3-(1, 2, 5-噁二唑基)，3-(1, 2, 5-噁二唑基)，4-異噁唑基，4-異噁唑基，4-(1, 2, 3-噁二唑基)，4-(1, 2, 3-噁二唑基)，2-(1, 3, 4-噁二唑基)，2-(1, 3, 4-噁二唑基)，5-(1, 2, 4-噁二唑基)，5-(1, 2, 4-噁二唑基)；R 及 R0 為氫；或 R 及 R0 一起為苯基基團，未經取代或經低級烷基，低級烷氨基，羥基，鹼素或由三氟甲基取代；R₁ 是氫，羥基，氯或氟；R₃ 是氫；R₂ 是氫低級烷基或苯基，未經取代或經低級烷基，低級烷氨基，羥基，鹼素，三氟甲基或由氯基取代；或 R₁ 及 R₂ 一起為亞甲基基團；或 R₂ 及 R₃ 一起為 -(CH₂)₃- 或 R₁ 及 R₂ 及 R₃ 一起為基團 =CH(CH₂)₂；及其藥劑合格鹽。

來自此組且可特別提出之個別化合物為：

- (1) 4-[α-(4-氯苯基)-α-羥基-5-異噁唑基甲基]-苯酚。
- (2) 4-[α-(4-氯苯基)-5-異噁唑基甲基]-苯酚。

五、發明說明 (i)

- (3) 4- [α - (4-氯苯基) -5-噁唑基甲基] -苯骈噁，
 (4) 1- (4-氯苯基) -1- (5-噁唑基) -乙烯，
 (5) 6-氯基 -1- (5-異噁唑基) -3, 4-二氫菸，
 (6) 6-氯基 -1- (5-噁唑基) -3, 4-二氫菸，
 (g) 如瑞士專利申請案第 3014/90-0 號中定義之式(VI)化合物，尤其式(VI)化合物



其中 Z 是 5-團含氮雜芳環，選自下列基團：5-異噁唑基，5-噁唑基，5-異噁唑基，5-噁唑基，5- (1, 2, 3-噁二唑基)，5- (1, 2, 3-噁二唑基)，3- (1, 2, 5-噁二唑基)，3- (1, 2, 5-噁二唑基)，4-異噁唑基，4-異噁唑基，4- (1, 2, 3-噁二唑基)，4- (1, 2, 3-噁二唑基)，2- (1, 3, 4-噁二唑基)，2- (1, 3, 4-噁二唑基)，5- (1, 2, 4-噁二唑基)，5- (1, 2, 4-噁二唑基)；R 及 R0 各為氫；或 R 及 R0 一起為苯骈基團，未經取代或經低級烷基，低級烷氨基，羥基，鹼素或由三氟甲基取代；R1 是氫，羥基，氯或氟；R3 是氫；R2 是氫，低級烷基或苯基，未經取代或經低級烷基，低級烷氨基，羥基，鹼素，三氟甲基，芳基低級烷氨基或由芳氨基取代。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

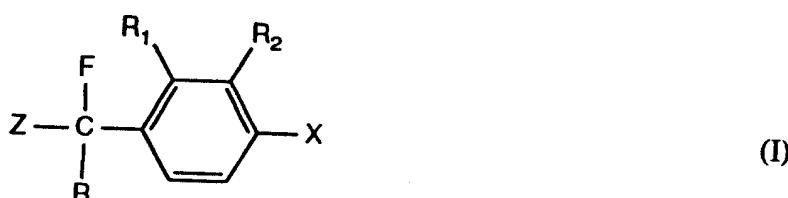
裝訂線

五、發明說明 (18)

; 或 R_1 及 R_2 一起為亞甲基團； W_2 是氫，逕基，芳基低級烷氨基或芳氨基；各例中之芳基為苯基，未經取代或經低級烷基，低級烷氨基，逕基，幽素或由三氟甲基取代；及其藥劑合格鹽。

來自此組且可特別提出之個別化合物為：

- (1) 賦 (4, 4'-溴苯基) - (5-異噁唑基) 甲醇，
 - (2) 賦 (4, 4'-溴苯基) - (5-異噁唑基) 甲烷，
 - (3) 賦 (4, 4'-溴苯基) - (5-噁唑基) 甲醇，
 - (4) 賦 (4, 4'-溴苯基) - (5-噁唑基) 甲烷，
- (h)如瑞士專利申請案第 2923/90-4 號中定義之式(I)化合物，尤其式(I)化合物



其中 Z 是咪唑基，三唑基，四唑基，吡咯基，吡唑基，吲哚基，異吲哚基，苯骈咪唑基，苯骈吡唑基，苯骈三唑基，吡啶基，嘧啶基，吡嗪基，噁唑基，三嗪基，喹啉基或異喹啉基，所有此等根團皆經由其雜環鍵結，且所有此等根團未經取代或經低級烷基，低級烷氨基，逎基，幽素或由三氟甲基取代； R_1 和 R_2 各獨立，各為氫，低級烷基或 R_1 及 R_2 一起為 C_3-C_4 烷烯基，或為苯骈基團，未經取代或如下述芳基之定義同法取代； R 是氫，低級

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝訂線

五、發明說明 (19)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝訂線

烷基，芳基或雜芳基，X是氨基，胺甲醯基，N-低級烷基胺甲醯基，N,N-二低級烷基胺甲醯基，N,N-二低級烷烯基胺甲醯基；插入-O-，-S-或-NR"-之N，N-二低級烷烯基胺甲醯基，其中R"是氫，低級烷基，或低級烷醯基；N-環烷基胺甲醯基，N-(低級烷基取代之環烷基)胺甲醯基，N-環烷基低級烷基胺甲醯基，N-(低級烷基取代之環烷基)低級烷基胺甲醯基，N-芳基低級烷基胺甲醯基，N-芳基胺甲醯基，N-羥基胺甲醯基，羥基，低級烷氧基，芳基低級烷氧基或芳氧基；且當Z是咪唑基，三唑基，四唑基，吡咯基，吡唑基，吲哚基，異吲哚基，苯骈咪唑基，苯骈吡唑基，苯骈三唑基時，X亦是氫；其中芳基是苯基或萘基，此等根團未經取代或經下列基團組之1至4團取代基取代：低級烷基，低級烷烯基，低級烷炔基，低級伸烷基（連接至兩個相鄰碳原子），C₃-C₈環烷基，苯基-低級烷基，苯基；依序由下列基團取代之低級烷基：羥基，低級烷氧基，苯基低級烷氧基，低級烷醯氧基，鹵素，胺基，低級烷胺基，二-低級烷胺基，氫硫基，低級烷硫基，低級烷基亞礦醯基，低級烷基礦醯基，羧基，低級烷氧羧基，胺甲醯基，N-低級烷基胺甲醯基，N,N-二低級烷基胺甲醯基或氯基；羥基；低級烷氧基，鹵素-低級烷氧基，苯基-低級烷氧基，苯氧基，低級烯氧基，鹵素低級烯氧基，低級炔氧基，低級伸烷基二氧基（連接至兩個相鄰碳原子），低級烷醯氧基，苯基低級烷醯氧基，苯基羧氧基，氫硫

五、發明說明 (20)

基，苯基-低級烷硫基，苯基硫基，低級烷基亞礦醯基，苯基-低級烷基亞礦醯基，苯基亞礦醯基，低級烷基礦醯基，苯基-低級烷基礦醯基，苯基礦醯基，鹵素，硝基胺基，低級烷胺基，C₃-C₈環烷胺基，二-低級烷胺基，N-低級烷基-N-苯基胺基，N-低級烷-N-苯基低級烷基胺基；低級伸烷基胺基或插入-O-，-S-或-NR"-之低級伸烷基胺基（其中R"是氫，低級烷基，或低級烷醯基）；低級烷醯胺基，苯基-低級烷醯胺基，苯基-羧醯胺基，低級烷醯基，苯基-低級烷醯基，苯基羧基，羧基，低級烷氧羧基，胺甲醯基，N-低級烷基胺甲醯基，N，N-二低級烷基胺甲醯基，N，N-低級烷烯基胺甲醯基；插入-O-，-S-或-NR"-之N，N-低級烷烯基胺甲醯基，其中R"是氫，低級烷基，或低級烷醯基；N-環烷基胺甲醯基，N-（低級烷基取代之環烷基）胺甲醯基，N-環烷基低級烷基胺甲醯基，N-（低級烷基取代之環烷基）低級烷基胺甲醯基，N-羥基低級烷基胺甲醯基，N-苯基低級烷基胺甲醯基，N-苯基胺甲醯基，氯基，礦基，低級烷氧基礦醯基，胺礦醯基，N-低級烷基胺礦醯基，N，N-二低級烷基胺礦醯基，N-苯基胺礦基，苯基基團出現在苯基之取代基，苯基未經取代或依序由低烷基，低級烷氧基，羥基，鹵素及或由三氟甲基取代；

其中雜芳基是呡哚基，異呡哚基，苯骈咪唑基，苯骈毗唑基，苯骈三唑基，苯骈[b]呋喃基，苯骈[b]噁噁基，苯骈噁唑基或苯骈噻唑基，此等根團未經取代或經下

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝訂線

五、發明說明 (2)

列基團組之 1 至 3 個相同或不同之取代基取代：低級烷基，羥基，低級烷氧基，鹵素及三氟甲基；及其藥劑合格鹽。

此等化合物尤為式(I)化合物其中 Z 為 1-咪唑，1-(1, 2, 4-三唑基)，1-(1, 3, 4-三唑基)，1-(1, 2, 3-三唑基)，1-四唑基，2-四唑基，3-吡啶基，4-吡啶基，4-嘧啶基，5-嘧啶基，或 2-吡嗪基；R₁ 和 R₂ 各獨立，各為氫，低級烷基；或 R₁ 及 R₂ 一起為 1, 4-丁烯基或苯駢基團；R 是低級烷基；苯基，未經取代或經氯基，胺甲醯基，鹵素，低級烷基及三氟甲基，羥基，烷氧基或由苯基取代；苯駢三唑基，苯駢[b]呋喃基，後兩個基團未經取代或經下列基團組之 1 至 3 個相同或不同之取代基取代：低級烷基，鹵素及氯基；X 是氯基或胺甲醯基；且其中當 Z 為 1-咪唑，1-(1, 2, 4-三唑基)，1-(1, 3, 4-三唑基)，1-(1, 2, 3-三唑基)，1-四唑基，2-四唑基時 X 亦是鹵素；及其藥劑合格鹽。

來自此組且可特別提出之個別化合物為：

- (1) 4-[α-(4-氯苯基)-α-氯-1-(1, 2, 4-三唑基)甲基]-苯駢腈，
- (2) 4-[α-(4-氯苯基)-α-氯-(2-四唑基)甲基]-苯駢腈，
- (3) 4-[α-(4-氯苯基)-α-氯-(1-四唑基)甲基]-苯駢腈，

五、發明說明 (二)

- (4) 4-[α -(4-氯苯基)- α -氟-1-咪唑基]甲基]-苯骈腈，
- (5) 1-甲基-6-[α -(4-氯苯基)- α -氟-1-(1, 2, 4-三唑基)甲基]苯骈腈，
- (6) 4-[α -(4-氯苯基)- α -氟-1-(1, 2, 3-三唑基)甲基]-苯骈腈，
- (7) 7-氯基-4-[α -(4-氯苯基)- α -氟-1-(1, 2, 4-三唑基)甲基]-2, 3-二甲基苯骈[b]呋喃，
- (8) 4-[α -(4-溴苯基)- α -氟-1-(1, 2, 4-三唑基)甲基]-苯骈腈，
- (9) 4-[α -(4-氯苯基)- α -氟-(5-嘧啶基)甲基]-苯骈腈，
- (10) 4-[α -(4-溴苯基)- α -氟-(5-嘧啶基)甲基]-苯骈腈，
- (11) 4-[α -(4-氯苯基)- α -氟-1-(3-吡啶基)甲基]-苯骈腈，
- (12) 7-溴-4-[α -(4-氯苯基)- α -氟-1-(1-咪唑基)甲基]-2, 3-二甲基苯骈[b]呋喃，
- (13) 7-溴-4-[α -(4-氯苯基)- α -氟-1-(1, 2, 4-三唑基)甲基]-2, 3-二甲基苯骈[b]呋喃，
- (14) 4-[α -(4-氯苯基)- α -氟-(5-嘧啶基)甲基]-苯骈腈，
- (15) 4-[α -(4-溴苯基)- α -氟-(5-嘧啶基)甲基]-苯骈腈。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝訂線

五、發明說明 (二)

-苯 駢 脂，

(16) 4- [α - (4-氯苯基) -1- (1, 2, 3-三唑基) 甲基] -苯 駢 脂，

(17) 2, 3-二甲基-4- [α - (4-氯苯基) - α -氟-1- (1, 2, 4-三唑基) 甲基] -7-氯基苯駢 [b] 呋喃，

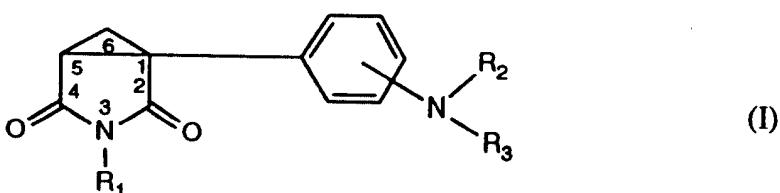
(18) 4- [α - (4-氯苯基) - (5-嘧啶基) 甲基] -苯 駢 脂，

(19) 4- [α - (4-溴苯基) - (5-嘧啶基) 甲基] -苯 駢 脂，

(20) 2, 3-二甲基-4- [α - (4-氯苯基) - (1-咪唑基) 甲基] -7-溴苯駢 [b] 呋喃，

(21) 2, 3-二甲基-4- [α - (4-氯苯基) -1- (1, 2, 4-三唑基) 甲基] -7-溴苯駢 [b] 呋喃，

(i) 如 EP-A-114033號中定義之式(I)化合物，尤其式(I)化 合物



其中 R₁ 是氫，R₂ 是氫，碘基，C₁ - C₇ 烷醯基或 C₁ - C₇ 烷碘醯基，R₃ 是氫，或其中 R₁ 是 C₁ - C₁₂ 烷基，C₂ - C₁₂ 烷烯基，C₂ - C₇ 烷炔基，C₃ - C₁₀ 環烷基，C₃ - C₁₀ 環烷烯基，C₃ - C₆ 環烷基-C₁ - C₄ 烷基，C₃ - C₆

五、發明說明 (24)

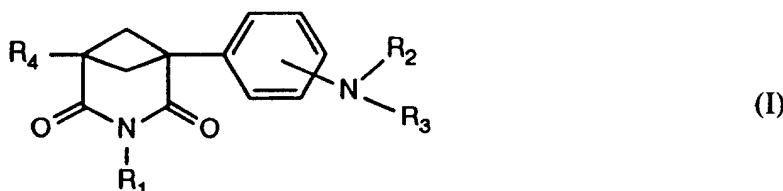
環烷基-C₂-C₄ 烷烯基或 C₃-C₆ 環烷烯基-C₁-C₄ 烷基，R₂ 是氫，C₁-C₇ 烷基，碘基，C₁-C₇ 烷醯基或 C₁-C₇ 烷碘醯基，R₃ 是氫，或 C₁-C₇ 烷基，及此等化合物物之鹽。

來自此組且可特別提出之個別化合物為：

- (1) 1-(4-胺基苯基)-3-甲基-3-氮雜貳環 [3.1.3] 己烷-2, 4-二酮，
- (2) 1-(4-胺基苯基)-3-正-丙基-3-氮雜貳環 [3.1.3] 己烷-2, 4-二酮，
- (3) 1-(4-胺基苯基)-3-異丁基-3-氮雜貳環 [3.1.3] 己烷-2, 4-二酮，
- (4) 1-(4-胺基苯基)-3-正-庚基-3-氮雜貳環 [3.1.3] 己烷-2, 4-二酮，
- (5) 1-(4-胺基苯基)-3-環己基甲基-3-氮雜貳環 [3.1.3] 己烷-2, 4-二酮，
- (j) 如 EP-A-166692 號中定義之式(I)化合物，尤其式(I)化合物

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝訂線



其中 R₁ 是氫，具 1 至 12 個碳原子之烷基，具 2 至 12 個碳原子之烷烯基，烷炔基或環烷基或環烷烯基，各具 3 至 10

五、發明說明 (25)

個碳原子，具4至10個碳原子之環烷基-低級烷基，具5至10個碳原子之環烷基-低級烷烯基，具4至10個碳原子之環烷烯基-低級烷基，具6至120個碳原子之芳基，具7至15個碳原子之芳基-低級烷基，各未經取代或經低級烷基，羥基，低級烷氧基，醯基，胺基，低級烷胺基，二-低級烷胺基，醯基胺基或由鹵素取代，R₂是氫，低級烷基，礦基，低級烷醯基或低級烷礦醯基，R₃是氫，或低級烷基，R₄是低級烷基，苯基，或營-N(R₂)(R₃)取代之苯基，及其鹽，所述“低級”之根團含高至7(包括7在內)個碳原子。

來自此組且可特別提出之個別化合物為：

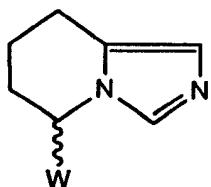
- (1) 1-(4-胺基苯基)-3-正-丙基-3-氮雜貳環 [3.1.1]
己烷-2，4-二酮，
- (2) 1-(4-胺基苯基)-3-甲基-3-氮雜貳環 [3.1.1] 己烷-2，4-二酮，
- (3) 1-(4-胺基苯基)-3-正-癸基-3-氮雜貳環 [3.1.1]
己烷-2，4-二酮，
- (4) 1-(4-胺基苯基)-3-環己基-3-氮雜貳環 [3.1.1]
己烷-2，4-二酮，
- (5) 1-(4-胺基苯基)-3-環己基甲基-3-氮雜貳環 [3.1.1]
己烷-2，4-二酮，
- (k) 如 EP-A-356673號中定義之式I化合物，尤其式I化

合物

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝訂線

五、發明說明 (>b)



(I)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

其中 W

(α) 是 2-苯基或 1-葱基根團，其中各苯環未經取代或由選自鹵素，羥基，羧基，氯基及硝基之基團取代；或

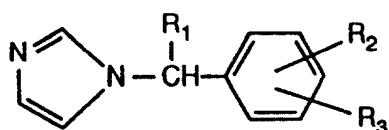
(β) 是 4-吡啶基，2-噁啶基或 2-吡嗪基，各此等基團未經取代或由選自鹵素，氯基及硝基，C₁-C₄ 烷氧基及C₂-C₅ 烷氨基之基團取代；及其藥劑合格鹽。

來自此組且可特別提出之個別化合物為：

(1) 5-(2'-苯基)-5, 6, 7, 8-四氫咪唑 [1, 5-a] 吡啶，

(2) 5-(4'-吡啶基)-5, 6, 7, 8-四氫咪唑 [1, 5-a] 吡啶，

(1) 如 EP-A-337929 號中定義之式(I)及(Ia)化合物，尤其式(I/Ia)化合物



(Ia)

其中 R₁ 是 氢，甲基，乙基，丙基，丙烯基，異丙基，丁基，己基，辛基，癸基，環戊基，環己基，環戊基甲

五、發明說明 (>>)

基，環己基甲基或苯基，R₂是苯氨基，3-溴，4-溴，4-氯，2，3-，2，4-，4，5-或4，6-二氯苯氨基，R₃是氯基；C₂-C₁₀烷醣基，未經取代或經鹵素，甲氨基，胺基，羥基及／或由氯基做單-或多-取代；苯甲醣基，未經取代或經鹵素，C₁-C₄甲氨基，胺基，羥基及氯基做單或多取代；羧基，（甲氨基，乙氨基或丁氨基）-羥基，胺甲醣基，N-異丙基胺甲醣基，N-苯基胺甲醣基，N-吡咯啶基羧基，硝基或胺基；及基鹽。

來自此組且可特別提出之個別化合物為：

- (1) 4-（2，4-二氯苯氨基）-3-[1-（1-咪唑基）-丁基]-苯駢腈，
- (2) 4-（4-溴苯氨基）-3-[1-（1-咪唑基）-丁基]-苯基戊基酮，
- (3) 4-（4-溴苯氨基）-3-[1-（1-咪唑基）-丁基]-苯醣替苯胺，
- (4) 4-（4-溴苯氨基）-3-[1-（1-咪唑基）-丁基]-苯甲酸，
- (5) 3-（2，4-二氯苯氨基）-4-[1-（1-咪唑基）-丁基]-苯駢腈，
- (6) 3-（2，4-二氯苯氨基）-4-[1-（1-咪唑基）-丁基]-苯甲酸甲基酯，
- (7) 3-（2，4-二氯苯氨基）-4-[1-（1-咪唑基）-丁基]-苯甲酸，

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝訂線

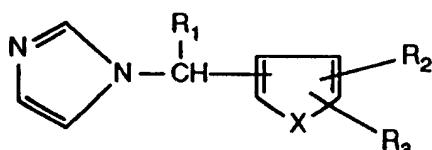
五、發明說明 (28)

- (8) 3- (3-溴苯基) -4- [1- (1-咪唑基) -丁基] -苯
苯 脂，
- (9) 4- (3-溴苯基) -3- [1- (1-咪唑基) -丁基] -苯
苯 脂，
- (10) 3- (4-溴苯基) -4- [1- (1-咪唑基) -丁基] -
苯 甲 酸，
- (11) 3- (4-溴苯基) -4- [1- (1-咪唑基) -丁基] -
苯 苯 脂，
- (12) 3- (4-溴苯基) -4- [1- (1-咪唑基) -丁基] -
苯 基 戊 基 酮，
- (13) 4- (4-溴苯基) -3- [1- (1-咪唑基) -丁基] -
苯 苯 脂，
- (14) 3- (4-溴苯基) -4- [1- (1-咪唑基) -丁基] -
苯 苯 脂，
- (15) 4-硝基 -2- [1- (1-咪唑基) 丁基] -苯 基 - (2, 4-
二 氯 苯 基) 醚，
- (16) 4-胺 基 -2- [1- (1-咪唑基) 丁基] -苯 基 - (2, 4-
二 氯 苯 基) 醚，
- (17) (2, 4-二 氯 苯 基) - [2- (1-咪唑基) -甲 基] -4-
硝 基 苯 基] 醚，
- (■) 如 EP-A-337928號 中 定 義 之 式(I)化 合 物， 尤 其 式(I)化
合 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 (29)



(I)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝訂線

其中 R_1 是氫，甲基，乙基，丙基，丙烯基，異丙基，丁基，己基，辛基，癸基，環戊基，環己基，環戊基甲基，環己基甲基或苄基， R_2 是氫，鹵素，氨基，甲基，羥基甲基，氯基甲基，甲氨基甲基，吡咯啶基甲基，羧基，(甲氨基，乙氨基或丁氨基)-羧基，胺甲醯基，N-異丙基胺甲醯基，N-苯基胺甲醯基，N-吡咯啶基羧基； C_2-C_{10} 烷醯基，未經取代或經鹵素，甲氨基，乙氨基，胺基，羥基及／或由氨基做單-或多-取代；或苯甲醯基，未經取代或經鹵素， C_1-C_4 甲氨基，乙氨基，胺基，羥基及氯基做單或多取代； R_3 是氫，苄氨基，3-溴，4-溴，4-氯，2，3-2，4-，4，5-或4，6-二氯苄氨基，X是 $-CH=N-$ ； $-CH=N(-O)-$ 或 $-S-$ ；及其鹽。

來自此組且可特別提出之個別化合物為：

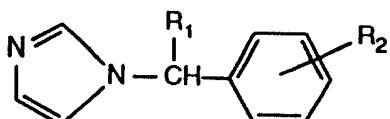
- (1) 5-[1-(1-咪唑基)-丁基]-噁吩-2-碳腈，
- (2) 2-[1-(1-咪唑基)-丁基]-噁吩-4-碳腈，
- (3) 2-[1-(1-咪唑基)-丁基]-4-溴-噁吩，
- (4) 2-[1-(1-咪唑基)-丁基]-5-溴-噁吩，
- (5) 5-[1-(1-咪唑基)-丁基]-2-噁基戊基酮，
- (6) 5-[1-(1-咪唑基)-丁基]-2-噁基乙基酮，

五、發明說明 (3)

- (7) 5- (4-氯苯基) -4- [1- (1-咪唑基) -戊基] -吡啶-2-碳腈，
 (8) 3- (4-氯苯基) -4- [1- (1-咪唑基) -戊基] -吡啶-2-碳腈，
 (9) N-氧化3- (4-氯苯基) -4- [1- (1-咪唑基) -戊基] -吡啶，
 (10) 5- (4-氯苯基) -4- [1- (1-咪唑基) -戊基] -吡啶，
 (n) 如 EP-A-340153號中定義之式(I)化合物，尤其式(I)化合物

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝訂線



(I)

其中R₁是氫，甲基，乙基，丙基，丙烯基，異丙基，丁基，己基，辛基，癸基，環戊基，環己基，環戊基甲基，環己基甲基或苄基，R₂是選自下列基團組之根團：甲基，乙基，丙基，苄基，苯基，乙烯基，經由羥基，氨基，甲氨基，丁氨基，胺基，吡咯啶基，羧基，低級烷氨基或由胺甲醯基取代；或R₂是甲醯基或衍生甲醯基，可得自甲醯基與胺或來自羥基胺，0-甲基羥基胺，0-乙基羥基胺，0-烯丙基羥基胺，0-苄基羥基胺，0-4-硝基苄基羥基胺，0-2, 3, 4, 5, 6-五氟苄基羥基胺，胺基脲，硫代胺基脲，乙基胺及苯胺之胺衍

五、發明說明 (3)

生物之反應；乙醯基，丙醯基，丁醯基，戊醯基，己醯基；苯甲醯基，未經取代或經鹼素，C₁~C₄甲氧基，胺基，羥基及氯基做單或多取代；羧基，（甲氧基，乙氧基或丁氧基）-羧基，胺甲醯基，N-異丙基胺甲醯基，N-苯基胺甲醯基，或N-吡咯啶基羧基；及其鹽。

來自此組且可特別提出之化合物為：

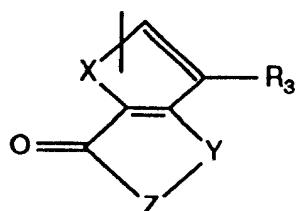
- (1) 4-[1-(1-咪唑基)-丁基]-苯甲酸甲基酯，
- (2) 4-[1-(1-咪唑基)-丁基]-苯甲酸丁基酯，
- (3) 4-[1-(1-咪唑基)-丁基]-苯基乙醯腈，
- (4) 4-[1-(1-咪唑基)-丁基]-苯甲醛，
- (5) 4-[1-(1-咪唑基)-丁基]-苯甲醇，
- (6) {4-[1-(1-咪唑基)-丁基]-苯基}-2-丙基酮，
- (7) 4-[1-(1-咪唑基)-丁基]-苯基丙基酮，
- (8) 4-[1-(1-咪唑基)-丁基]-苯基丁基酮，
- (9) 4-[1-(1-咪唑基)-丁基]-苯基戊基酮，
- (10) 4-[1-(1-咪唑基)-丁基]-苯基己基酮，
- (o) 如 DE-A-4014006 號中定義之式(I)化合物，尤其式(I)

化合物



五、發明說明 (3)

其中 A 是 N- 原子或 CH 根團且 W 是下式之根團



其中 X 是 氧 或 硫 原 子 或 $-CH=CH-$ 基 團 , Y 是 亞 甲 基 基 團 , 或 氧 或 硫 原 子 , Z 是 $-(CH_2)_n-$ 基 團 , 其 中 $n=1, 2$ 或 3 且 a) W 中 之 R_3 是 氢 原 子 , R_1 及 R_2 互 獨 立 , 各 為 氢 原 子 , C_1-C_{10} 烷 基 基 團 或 C_3 至 C_7 環 烷 基 基 團 , 或 b) R_2 為 a) 之 定 義 , R_1 與 R_3 一 起 形 成 $-(CH_2)_m-$ 基 團 , 其 中 $m=2, 3, 4$,

及 其 藥 劑 合 格 之 酸 加 成 鹽 。

來 自 此 組 且 可 特 別 提 出 之 個 別 化 合 物 為 :

- (1) 5 - [1 - (1 - 咪 啉 基) - 丁 基] - 1 - 苛 滿 酮 ,
- (2) 7 - [1 - (1 - 咪 啉 基) - 丁 基] - 1 - 苛 滿 酮 ,
- (3) 6 - [1 - (1 - 咪 啉 基) - 丁 基] - 1 - 苛 滿 酮 ,
- (4) 6 - (1 - 咪 啉 基) - 6, 7, 8, 9 - 四 氢 - 1H - 苯 駢 [e] 苛 滿 - 3 (2H) - 酮 ,
- (5) 2 - [1 - (1 - 咪 啉 基) - 丁 基] - 4, 5 - 二 氢 - 6 - 氧 基 - 環 戊 [b] 噻 吩 ,
- (6) 2 - [1 - (1 - 咪 啉 基) - 丁 基] - 3, 4 - 二 氢 - 2H - 苯 - 1 - 酮 ,
- (7) 2 - [1 - (1 - 咪 啉 基) - 丁 基] - 6, 7 - 二 氢 - 5H - 苟 駢 [b]

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝 · · · · · 訂 · · · · · 線

五、發明說明 (3)

噁吩-4-酮

(8) 6-[1-(1-咪唑基)-丁基]-2H-苯骈[b]呋喃-3-酮

(9) 5-[環己基-(1-咪唑基)-甲基]-1-茚滿酮，

(10) 2-[1-(1-咪唑基)-丁基]-4, 5-二氫-6H-苯骈

[b]噁吩-7-酮

(11) 5-[1-(1-咪唑基)-1-丙基-丁基]-1-茚滿酮，

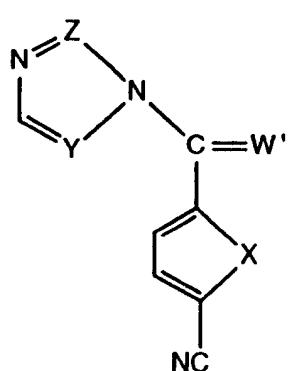
(12) 2-[1-(1-咪唑基)-丁基]-4, 5-二氫-6H-苯骈

[b]噁吩-7-酮

(13) 2-[1-(1-咪唑基)-丁基]-4, 5-二氫-6-氨基-
環戊[b]噁吩，

(14) 5-(1-咪唑基甲基)-1-茚滿酮，

(15) 5-(1, 2, 4-三唑基甲基)-1-茚滿酮，

(p) 如 DE-A-3926365 號中定義之式(I)化合物，尤其式(I)
化 合 物

其中 W" 是 環亞戊基， 環亞己基， 環亞庚基或 2-亞金剛基
根團， X 是 -CH=CH- 基團， 氧或硫原子， Y 及 Z 各互獨立

五、發明說明 (34)

，各為甲次基團 (CH_2) 或氯原子，及其藥劑合格之酸加成鹽。

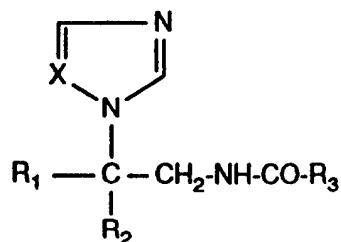
來自此組，且可特別提出之個別化合物為：

- (1) 4-[1-環亞己基-1-(咪唑基)-甲基]-苯骈腈，
(2) 4-[1-環亞戊基-1-(咪唑基)-甲基]-苯骈腈，
(3) 4-[1-環亞庚基-1-(咪唑基)-甲基]-苯骈腈，
(4) 4-[2-環亞金剛基-1-(咪唑基)-甲基]-苯骈腈，
(5) 4-[1-環亞己基-1-(1, 2, 4-三唑基)-甲基]-苯
骈腈，
(6) 4-[1-環亞戊基-1-(1, 2, 4-三唑基)-甲基]-苯
骈腈，
(7) 4-[1-環亞戊基-1-(1, 2, 4-三唑基)-甲基]-苯
骈腈，
(8) 4-[2-環亞金剛基-1-(1, 2, 4-三唑基)-甲基]-苯
骈腈，
(9) 4-[1-環亞己基-1-(1, 2, 3-三唑基)-甲基]-苯
骈腈，
(10) 4-[1-環亞戊基-1-(1, 2, 3-三唑基)-甲基]-苯
骈腈，
(11) 5-[環亞己基-1-咪唑基甲基-噁吩-2-苯骈腈，
(q) 如 DE-A-3740125 號中定義之式(I)化合物，尤其式(I)

(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)

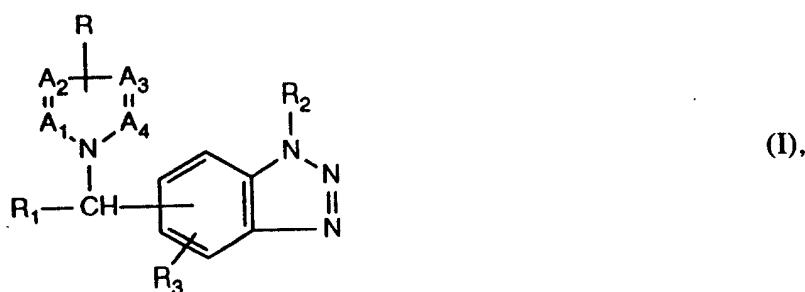


(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

其中 X 是 CH 或 N，R₁ 及 R₂ 相同或不同，各為苯基或齒苯基，R₃ 是 C₁ - C₄ 烷基；由 CN，C₁ - C₄ 烷氨基，苄氨基或由 C₁ - C₄ 烷氨基 - (單 -，二 - 或三) - 乙烯氨基取代之 C₁ - C₄ 烷基；C₁ - C₄ 烷氨基；苯基；經齒素或氯基取代之苯基；C₅ - C₇ 環烷基，視需要由苯縮聚，或噁噁基，吡啶基或 2- 或 3- 吡咯基；及其酸加成鹽來自此組且可特別提出之個別化合物為：

(1) 2, 2- 貳 (4- 氯苯基) - 2 - (1H-咪唑 - 1- 基) - 1 - (4- 氯苯甲醯基 - 肽基) 乙烷。

(r) 如 EP-A-293978 號中定義之式(I)化合物，尤其式(I)化合物



其藥劑合格鹽及立體化學異構形，其中 - A₁ = A₂ - A₃ =

五、發明說明 (36)

A_4 - 是選自 $-CH=N-CH-$, $-CH=N-CH=N-$ 及 $-CH=N-N=CH-$ 之兩價根團, R 是氫或 C_1-C_6 烷基; R_1 是氫, C_1-C_{10} 烷基, C_3-C_7 烷基, Ar_1 , $Ar_2-C_1-C_6$ 烷基, C_2-C_6 烷烯基或 C_2-C_6 烷炔基; R_2 是氫; 未經取代或由 Ar_1 取代之 C_1-C_{10} 烷基; C_3-C_7 環烷基, 羅基, C_1-C_6 烷氨基, Ar_1 , C_2-C_6 烷烯基或 C_2-C_6 烷炔基; C_3-C_7 環烷基, 貳環 [2, 2, 1] 庚-2-基, 2, 3-二氫-1H-茚基, 1, 2, 3, 4-四氫萘, 羅基; 未經取代或由 Ar_2 取代之 C_2-C_6 烷烯基, C_2-C_6 烷炔基; 噻啶氨基; 二(Ar_2)-甲氨基, ($1-C_1-C_4$ 烷基-4-哌啶基) 氨基, C_1-C_{10} 烷氨基或 C_1-C_{10} 烷氨基未經取代或經鹵素, 羅基, C_1-C_6 烷氨基, 肽基, 單-或二-(C_1-C_6 烷基) 肽基, 三氟甲基, 羥基, C_1-C_6 烷氨基, Ar_1 , Ar_2-O- , Ar_2-S- , C_3-C_7 環烷基, 2, 3-二氫-1, 4-苯骈二代噁辛基, 1H-苯咪唑基, C_1-C_4 烷基取代之1H-苯咪唑基, (1, 1'-二苯基)-4-基或由2, 3-二氫-2-氨-1H-苯咪唑基; R_3 是氫, 硝基, 肽基, 單-或二-(C_1-C_6 烷基) 肽基, 鹼素, C_1-C_6 烷基, 羅基或 C_1-C_6 烷氨基; 其中 Ar_1 是苯基, 取代苯基, 萘基, 吡啶基, 肽基吡啶基, 咪唑基, 三唑基, 噻噁基, 鹼噁基, 吡喃基, C_1-C_6 烷基吡喃基, 鹼吡喃基或噁噁基; 其中 Ar_2 是苯基, 取代苯基, 吡啶基; 且其中取代苯基是經高至3個取代基取代之苯基, 各例互獨立選自

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝訂線

201267

A 6
B 6

五、發明說明 (3)

含鹼素，羥基，羥甲基，三氟甲基，C₁-C₆烷基，C₁-C₆烷氨基，C₁-C₆烷氨基基，羧基，甲醣基，羥基亞胺乙基，氨基，胺基，單-及二-(C₁-C₆烷基)胺基及硝基。

來自此組且可特別提出之個別化合物為：

- (1) 6-[(1H-咪唑-1-基)-苯基甲基]-1-甲基-1H-苯骈三唑，
- (2) 6-[(4-氯苯基)-(1H-1, 2, 4-三唑-1-基)-甲基]-1-甲基-1H-苯骈三唑。
- (s) 如 EP-A-250198號中定義之式(II)化合物，尤其
 - (1) 2-(4-氯苯基)-1, 1-二(1, 2, 4-三唑-1-基甲基)乙醇，
 - (2) 2-(4-氯苯基)-1, 1-二(1, 2, 4-三唑-1-基甲基)乙醇，
 - (3) 2-(2-氯-4-三氟甲基苯基)-1, 1-二(1, 2, 4-三唑-1-基甲基)乙醇，
 - (4) 2-(2, 4-二氯苯基)-1, 1-二(1, 2, 4-三唑-1-基甲基)乙醇，
 - (5) 2-(4-氯苯基)-1, 1-二(1, 2, 4-三唑-1-基甲基)乙醇，
 - (6) 2-(4-氯苯基)-1, 1-二(1, 2, 4-三唑-1-基甲基)乙醇，
- (t) 如 EP-A-281283號中定義之式(I)化合物，尤其

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝訂線

五、發明說明 (38)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝訂線

- (1) ($1R^*$, $2R^*$) - 6-氯 - 2 - (4-氯苯基) - 1, 2, 3, 4-四氫 - 1 - (1H-1, 2, 4-三唑 - 1-基甲基) 莨,
- (2) ($1R^*$, $2R^*$) - 6-氯 - 2 - (4-氯苯基) - 1, 2, 3, 4-四氫 - 1 - (1H-咪唑基甲基) 莨,
- (3) ($1R^*$, $2R^*$) 及 ($1R^*$, $2S^*$) - 2 - (4-氯苯基) - 1, 2, 3, 4-四氫 - 1 - (1H-1, 2, 4-三唑 - 1-基甲基) 莨 - 6-碳腈,
- (4) ($1R^*$, $2R^*$) 及 ($1R^*$, $2S^*$) - 2 - (4-氯苯基) - 1, 2, 3, 4-四氫 - 1 - (1H-咪唑基甲基) 莨 - 6-碳腈,
- (5) ($1R^*$, $2R^*$) 及 ($1R^*$, $2S^*$) - 1, 2, 3, 4-四氫 - 1 - (1H-1, 2, 4-三唑 - 1-基甲基) 莨 - 2, 6-碳腈,
- (6) ($1R^*$, $2R^*$) 及 ($1R^*$, $2S^*$) - 1, 2, 3, 4-四氫 - 1 - (1H-咪唑基甲基) 莨 - 2, 6-碳腈,
- (7) ($1R^*$, $2R^*$) 及 ($1R^*$, $2S^*$) - 2 - (4-氯苯基) - 1, 2, 3, 4-四氫 - 1 - (5-甲基 - 1H-咪唑基甲基) 莨 - 6-碳腈,
- (u) 如 EP-A-296749 號中定義之式(I)化合物，尤其
 - (1) 2, 2' - [5 - (1H-1, 2, 4-三唑 - 1-基甲基) - 1, 3-亞苯基] 二 (2-甲基丙酸腈),
 - (2) 2, 2' - [5-咪唑 - 1-基甲基) - 1, 3-亞苯基] 二 (2-甲基丙酸腈),
 - (3) 2 - [3 - (1-羥基 - 甲基乙基) - 5 - (5H-1, 2, 4-三唑 - 1-基甲基) 苯基] - 2-甲基丙酸腈,

五、發明說明 (39)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

- (4) 2, 2' - [5-二 氯 (1H-1, 2, 4-三 喹-1-基) 甲 基 -1, 3-亞 芳 基] 二 (2-二 氯 甲 基 -3, 3, 3-三 氯 丙 酰 脲) ,
- ,
- (5) 2, 2' - [5-二 氯 (1H-1, 2, 4-三 喹-1-基) 甲 基 -1, 3-亞 芳 基] 二 (2-甲 基 丙 酰 脲) ,
- (v) 如 EP-A-299683號 中 定 義 之 式(I)化 合 物 , 尤 其
- (1) (Z)- α - (1, 2, 4-三 喹-1-基 甲 基) 二 苯 乙 烯 -4, 4'-二 碳 脲 ,
 - (2) (Z)-4'-氯 - α - (1, 2, 4-三 喹-1-基 甲 基) 二 苯 乙 烯 -4- 碳 脲 ,
 - (3) (Z)- α - (1, 2, 4-三 喹-1-基 甲 基) -4'- (三 氯 甲 基) 二 苯 乙 烯 -4- 碳 脲 ,
 - (4) (E)- β -氯 - α - (1, 2, 4-三 喹-1-基 甲 基) 二 苯 乙 烯 -4, 4'-二 碳 脲 ,
 - (5) (Z)-4'-氯 - α - (咪 啉-1-基 甲 基) 二 苯 乙 烯 -4- 碳 脲 ,

,

 - (6) (Z)-2, 4'-二 氯 - α - (咪 啉-1-基 甲 基) 二 苯 乙 烯 -4- 碳 脲 ,
 - (7) (Z)-4'-氯 - α - (咪 啉-1-基 甲 基) 二 苯 乙 烯 -4- 碳 脲 ,

,

 - (8) (Z)- α - (咪 啉-1-基 甲 基) 二 苯 乙 烯 -4, 4'-二 碳 脲 ,

,

 - (9) (Z)- α - (5-甲 基 咪 啉-1-基 甲 基) 二 苯 乙 烯 -4, 4'-

五、發明說明 (4)

二 碳 脂，

- (a) (Z)-2-[2-(4-氯苯基)-3-(1,2,4-三唑-1-基甲基)二苯乙烯-4,4'-二碳脂，
- (w) 如 EP-A-299684號中定義之式(I)化合物，尤其
- (1) 2-(4-氯苄基)-2-氯-1,3-二(1,2,4-三唑-1-基)丙烷，
 - (2) 2-氯-2-(2-氯-4-氯苄基)-1,3-二(1,2,4-三唑-1-基)丙烷，
 - (3) 2-氯-2-(2-氯-4-氯甲基苄基)-1,3-二(1,2,4-三唑-1-基)丙烷，
 - (4) 3-(4-氯苄基)-1-(1,2,4-三唑-1-基甲基)丁-2-醇，
 - (5) 2-(4-氯- α -氯苄基)-1,3-二(1,2,4-三唑-1-基)丙-2-醇，
 - (6) 2-(4-氯苄基)-1,3-二(1,2,4-三唑-1-基)丙烷，
 - (7) 4-[2-(4-氯苯基)-1,3-二(1,2,4-三唑-1-基甲基)乙氨基甲基]-苯腈，
 - (8) 1-(4-氯苄基)-2-(2-氯-4-三氯甲基苯基)-1,3-二(1,2,4-三唑-1-基)丙-2-醇，
 - (9) 2-(4-氯苯基)-1-(4-氯苯氨基)-1,3-二(1,2,4-三唑-1-基)丙-2-醇，
 - (10) 1-(4-氯苯基)-2-(2,4-二氯苯基)-1,3-二(

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝訂線

五、發明說明 (4)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝訂線

1, 2, 4-三唑-1-基)丙-2-醇,

(11) 2-(4-氯苯基)-1-苯基-1, 3-二(1, 2, 4-三唑-1-基)丙-2-醇,

(x) 如 EP-A-316097 號中定義之式(I)化合物, 尤其

(1) 1, 1-二甲基-8-(1H-1, 2, 4-三唑-1-基甲基)-2

(1H)-苯骈[2, 1-b]呋喃酮,

(2) 1, 2-二氯-1, 1-二甲基-2-氯-8-(1H-1, 2, 4-三唑-1-基甲基)-苯骈[2, 1-b]呋喃-7-碳腈,

(3) 1, 2-二氯-1, 1-二甲基-2-氯-8-(1H-1, 2, 4-三唑-1-基甲基)-苯骈[2, 1-b]呋喃-7-羧酸胺,

(4) 1, 2-二氯-1, 1-二甲基-2-氯-8-[二(1H-1, 2, 4-三唑-1-基)甲基]苯骈[2, 1-b]呋喃-7-碳腈,

(y) 如 EP-A-354689 號中定義之式(I)化合物, 尤其

(1) 4-[2-(4-氯苯基)-3-(1, 2, 4-三唑-1-基)丙基]苯骈腈,

(2) 4-[1-(4-氯苯基)-2-(1, 2, 4-三唑-1-基)乙基]苯骈腈,

(3) 4-[2-(1, 2, 4-三唑-1-基)-1-(4-[三氟甲基]苄基)乙基]苯骈腈,

(4) 4-[2-(1, 2, 4-三唑-1-基)-1-(4-[三氟甲氨基]苄基)乙基]苯骈腈,

(z) 如 EP-A-354683 號中定義之式(I)化合物, 尤其

(1) 6-[2-(4-氯苯基)-3-(1, 2, 4-三唑-1-基)丙基]

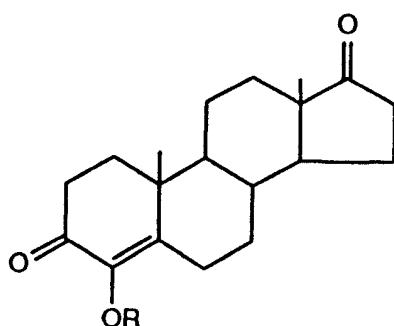
五、發明說明 (42)

] 苏 蘭 駢 晴，

(2) 4-[1-(1, 2, 4-三唑-1-基)-2-(5-[三氟甲氧基]吡啶-2-基)乙基]苯駢晴，

可提及之類固醇芳香酶抑制劑之實例如下：

(aa) 如 EP-A-181287號中定義之式(I)化合物，尤其是式I化合物



(I)

其中 R 是氫，乙醯基，庚醯基或苯甲醯基。

來自此組且可特別提出之個別化合物為：

(1) 4-羥基-4-雄烯-3, 17-二酮，

(ab) 如 US專利案 4322416號中定義之化合物，尤其是 10-(2-丙炔基)-雌-4-烯-3, 17-二酮，

(ac) 如 DE-A-3622841號中定義之化合物，尤其是 6-甲烯雄-1, 4-二烯-3, 17-二酮，

(ad) 如 GB-A-2171100號中定義之化合物，尤其是 4-胺基雄-1, 4, 6-三烯-3, 17-二酮。

亦或：(ae) 雄-1, 4, 6-三烯-3, 17-二酮。

(a)至(z)及(aa)(ad)至下所提及之專利申請案之內容

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝訂線

五、發明說明 (43)

，尤其是其內所述化合物之次組及其內揭露作為實例之個別化合物，已併入本專利揭露文之參考中。

前文及下文所用定義化合物之一般名詞具下列意義：
由名詞"低級烷基"定義之有基根團含有高至包括 7 個在內（以高至包括 4 個在內較佳）之碳原子。

醯基尤其是低烷醯基。

芳基，例如苯基或 1- 或 2- 莖基，其中各個未經取代或由低級烷基，羥基，低級烷氧基，低級烷醯氧基，胺基，低級烷胺基，二低級烷胺基，低級烷醯胺基或由鹼素取代。

上述化合物藥劑之藥劑可接受鹽，例如，藥劑可接受的酸加成鹽或藥劑可接受金屬或酸鹽。

藥劑合格的酸加成鹽尤為彼等具有適當無機或有機酸者，例如強碳酸，如氫氯酸，硫酸或磷酸，或有機酸，尤為芳族羧酸或磺酸，例如甲酸，乙酸，丙酸，琥珀酸，羥基醋酸，乳酸，羥基琥珀酸，酒石酸，檸檬酸，順丁烯二酸，反丁烯二酸，羥基順丁烯二酸，丙酮酸，苯基醋酸，苯甲酸，4-胺基苯酸，胺茴酸，4-羥基苯甲酸，水楊酸，4-水楊酸，棕櫚酸，葡萄糖酸，林酸，甲烷磺酸，乙烷磺酸，幽苯磺酸，對-甲苯磺酸，荼磺酸，硫胺酸或環己基胺基磺酸；或具有其它酸性有基物質，例如抗壞血酸。亦可與胺基酸如精胺酸或溶胺酸形成藥劑合格鹽。

含有酸基團，例如游離羧基或磺基基團，之化合物亦

(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)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝訂線

可形成藥劑合格外金屬或鍍鹽，如鹼金屬或鹼土金屬鹽，例如鈉，鉀，鎂或鈣鹽，亦或得自氯或適當有機胺之鍍鹽。尤其脂族，環脂族，環脂族-脂族或芳脂族性一級，二級，或三級單-，二-或多胺列入考慮，如低級烷胺，例如二-或三-乙胺，羥基低級烷胺，例如2-羥基乙胺，貳(2-羥基乙基)胺，或參(2-羥基乙基)胺，鹼性脂族酯或羧酸，例如4-胺基苯甲酸2-乙胺基乙基酯，低級仲烷基胺，例如1-乙基哌啶，環烷基胺，例如二環己基胺，苄胺，例如N,N'-二苄基仲乙基二胺；亦或雜環鹼，例如屬吡啶類，例如吡啶，可力丁(Collidine)或喹啉。

若存在數個酸性或鹼性基團，可形成單-或多-鹽。依據本發明具有酸性及鹼性基團之化合物亦可呈內鹽之形式，及呈兩性游子之型式，分子之另一部份呈正常鹽之形式。

在上述個別化合物之狀況中，只要個別化合物能形成鹽，各例中包括藥劑合格外鹽。

所列化合物，包括提及之個別化合物，皆呈游離形式或鹽形式，亦可呈水合物形式，或包括其晶體，例如，結晶用之溶劑，本發明亦有關所有彼等形式。

許多上述化合物，包括提及之個別化合物，含至少一個不對稱碳原子。因此其可發生R-或S-對映異構物形式及其對映異構物混合物，例如消旋物。本發明有關使用所有彼等形式及使用所有進一步之異構物及至少2種異

五、發明說明 (45)

構物之混合物，例如，非對映異構物或對映異構物之混合物，其可能發生於當分子中有另一個或多個不對稱中心時，亦包括幾何異構物，例如順式-及反式-異構物，發明於當分子中有一個或多個雙鍵時。

本發明最特別有關使用 5-(對-氯苯基)-5, 6, 7, 8-四氫咪唑基 [1, 5-a] 吡啶 [=法卓唑 (Padrozol)]，或其藥劑合格之酸加成鹽，供生育年齡之雌性靈長類避孕使用，而不大大影響雌性靈長類之月經週期，以及關於使用此種化合物在雌性靈長類作此種避孕之方法，以及有關使用此種化合物製備供雌性靈長類作此種避孕之組合物。

本發明另有關使用上述化合物之旋光對映體，(a)-5-(對-氯苯基)-5, 6, 7, 8-四氫咪唑基 [1, 5-a] 吡啶及(b)+5-(對-氯苯基)-5, 6, 7, 8-四氫咪唑基 [1, 5-a] 吡啶，尤為(-)對映體(a)或其藥劑可接受之酸加成鹽，供生育年齡之雌性靈長類避孕使用，而不大大影響雌性靈長類之月經週期，以及關於使用此種化合物在雌性靈長類作此種避孕之方法，以及有關使用此種化合物製備供雌性靈長類作此種避孕之組合物。

本發明另有關使用下列化合物

- 4-[α -(4-氯苯基)-5-異噁唑基甲基]-苯氯，
- 4-[α -(4-氯苯基)- α -氟-1-(1, 2, 4-三噁基)甲基]-苯氯，

五、發明說明 (4b)

-4-[α -(4-氯苯基)-1-(1,2,4-三唑基)甲基]-苯氯，

-4-[α -(4-氯苯基)-(2-四唑基)甲基]-苯氯，

-4-[α -(4-氯苯基)-1-(1,2,3-三唑基)甲基]-苯氯，

-4-[α -(4-氯苯基)-1-咪唑基甲基]-苯氯，

或其藥劑可接受鹽供生育年齡之雌性靈長類避孕使用，以一種劑量此劑量不大大影響雌性靈長類之月經週期，以及關於使用此種化合物在雌性靈長類作此種避孕之方法，以及有關使用此種化合物製備供雌性靈長類作此種避孕之組合物。

如上述解釋，可用芳族酶抑制劑製備供抑制雌性靈長類受孕或著床而不因此大大影響雌性靈長類之月經週期之藥劑組合物。

可依據本發明製備之藥劑組合物為供經腸道使用，如口服或直腸投藥，或供穿皮或舌下投藥，及供經腸道外使用，例如靜脈，皮下及肌肉內投藥。適當之單一劑型，尤為經口或舌下投藥，例如糖衣丸，錠劑或膠囊，以包含約0.01毫克至約20毫克較佳（尤以約0.1毫克至約10毫克），上述化合物或其藥劑合格鹽之一，加上藥劑合格載劑，此種藥劑組合物中之活性成份部份自約0.001%至約60%，自約0.1%至約20%較佳。

供口服投藥之藥劑組合物之適當賦形劑洋為填充劑，

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝訂線

五、發明說明 (4)

如糖，例如乳糖，蔗糖，甘露糖醇或山梨糖醇，纖維素製劑及／或磷酸鈣，例如磷酸三鈣或磷酸氫鈣，及黏合劑，如澱粉，例如玉米，小麥，或稻米或馬鈴薯澱粉，明膠，黃耆膠，甲基纖維素及／或瓊基丙基纖維素，崩散劑，如上述提及之澱粉，益或瓊基甲基澱粉，交連聚乙稀吡咯烷酮，瓊脂，海草酸或其鹽，如海草酸鈉，及／或纖維素，例如呈晶體形式，尤其呈微晶體形式，及／或流動調節劑或潤滑劑，例如矽酸，滑石，硬脂酸或其鹽，如硬脂酸鎂或鈣，纖維素及／或聚乙二醇。

糖衣丸可附有適當的，視需要選擇的腸衣塗衣，其中使用的濃縮糖溶液可包含阿拉伯膠，滑石，聚乙稀吡咯烷酮，聚乙二醇及／或二氧化鈦，或於適當溶劑中或溶劑混合物中之塗衣溶液，或為了製備腸溶塗衣，適當之纖維素製劑溶液，如酞酸乙醯基纖維素，或酞酸瓊基丙基甲基纖維素。

其他可口服投藥的藥劑組合物為由明膠組成的乾填充膠囊，亦或由明膠及一種增塑劑，如甘油或山梨糖醇組成之軟密封膠囊。乾填充膠囊可含呈顆粒狀之活性成份，例如呈與填充劑，如乳糖，粘合劑，如澱粉及／或滑動劑如滑石或硬脂酸鎂混合，若需要，與安定劑混合。軟膠囊中，活性成份以溶於或懸浮於適當油性賦形劑，如脂肪油，石蠟油或液體聚乙二醇中較佳，亦可加安定劑及／或抗菌劑。亦可使用易咬碎的膠囊，以達到藉由

(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)

舌下消化活性成份，儘快作用。

適當直腸投藥之藥劑組合物，例如，由活性成份與栓劑基合併組成之栓劑。適當之栓劑基為例如，天然或合成的三酸甘油脂，鏈烷烴，聚乙二醇或高級烷醇。亦可使用明膠直腸膠囊，含活性成份與一種基質。適當之基質為，例如，液體三酸甘油脂，聚乙二醇或鏈烷烴。

供穿皮投用的適當調配物包含活性成份與載劑。有利的載劑包括可吸收的藥理合格溶劑，作為促進通過宿主皮膚。穿皮系統一般呈貼布形式，其包含一個支座，一種含活性成份之輸送容器，若需要加上載劑，視需要選擇的一種分離裝置，其以一種經控且持續一段長時間的確立速度釋出活性成份至皮膚，以及使系統固牢於皮膚之裝置。

染料或色素可加至藥劑組合物，尤其是錠劑或糖衣錠，例如，供證明目的或顯示不同劑量之活性成份。

本發明之藥劑組合物可以其本身之方式製備，例如，利用習用的混合，製粒，調製，溶解或親油過程之方式。例如，供口服的藥劑組合物可由合併活性成份與固體載劑，視需要選擇將所得混合物製粒，若需要，添加適當的賦形劑後處理混合物或顆粒，形成錠劑或糖衣錠核心。

下列實例詳細 揭述所申請的本發明，其僅供舉例說明本發明，不代表其限制。

(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)

溫度以攝氏計。使用下列縮寫乙醚 = 二乙醚；醋酸乙酯 = 乙酸乙基酯；THF = 四氫呋喃；己烷 = 正-己烷；DMSO = 二甲基亞砜；DMF = 二甲基甲酰胺；N-氯二甲基糖精苯並碩內醯胺 = N-氯-3, 3-二甲基-2, 3-二氯-1, 2-苯并噁唑-1, 1-二氧化物；TLC = 薄層層析法；RT = 室溫；MS(FAB) = 質譜 ("快速原子撞擊")。

實例 1 : 4-[α -(4-氯苯基)- α -氯-1-(1, 2, 4-三唑基)甲基]-苯氮

0.8莫爾六甲基矽氮烷鉀於1.6毫升甲苯中之溶液經5毫升THF稀釋，冷卻至-78°C，加190毫克4-[α -(4-氯苯基)-1-(1, 2, 4-三唑基)甲基]-苯并噁腈（見EP-A-236940, Ex. 20a）於3毫升THF之溶液。相同溫度攪拌1小時後，將此一滴滴加至301毫克N-氯-二甲基糖精苯並碩內醯胺於3毫升THF之紅黑色溶液內。於-78°C再1.5小時後，以1小時將反應混合物加熱至RT，倒至氯化銨飽和水溶液中，然後用二氯甲烷萃取。在氯化鎂上乾燥，蒸發濃縮溶液得粗產物，由閃光色層分析法純化（SiO₂，醋酸甲／乙酯9:1, 4:1至1:1）。TLC（SiO₂, CHCl₃／甲醇9:1, R_f=0.85）；IR (KBr)：2220 cm⁻¹; 1H-NMR (CDCl₃)：δ (ppm)=7.46及7.76 (8H, m), 8.07 (1H, s), 8.16 (1H, s)。

實例 2 : 4-[α -(4-氯苯基)- α -氯-(2-四唑基)甲基]-苯氮

(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)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

類似實例 1， $4 - [\alpha - (4\text{-氯苯基}) - (2\text{-四唑基}) \text{甲基}] - \text{苯氯}$ （見 EP-A-408509 Ex. 7 及 2）利用 N-氟-二甲基糖精萊迫礦內醯胺轉化成標題化合物；mp. 145-146°C。

實例 3：4 - [α - (4-氯苯基) - α - 氯 - (1-四唑基) 甲基] - 苯氯

類似實例 1， $4 - [\alpha - (4\text{-氯苯基}) - (1\text{-四唑基}) \text{甲基}] - \text{苯氯}$ （見 EP-A-408509 Ex. 7）利用 N-氟-二甲基糖精萊迫礦內醯胺轉化成標題化合物。

實例 4：4 - [α - (4-氯苯基) - α - 氯 - (1-咪唑基) 甲基] - 苯氯

類似實例 1，1.075公克之 $4 - [\alpha - (4\text{-氯苯基}) - (1\text{-咪唑基}) \text{甲基}] - \text{苯氯}$ （見 EP-A-236940 Ex. 2a, 3, 4 及 23），利用 930毫克六甲基矽氮烷鉀及 1.7公克 N-氟-二甲基糖精萊迫礦內醯胺轉化成標題化合物；mp. 133°C，MS(FAB)： $(M+H)^+ = 303$ ，TLC（二氯甲烷／甲醇 9 : 1）： $R_f = 0.7$

實例 5：1-甲基-6 - [α - (4-氯苯基) - α - 氯 - 1 - (1, 2, 4-三唑基) 甲基] - 苯氯

類似實例 1，1-甲基-6 - [α - (4-氯苯基) - 1 - (1, 2, 4-三唑基) 甲基] - 苯氯（見 EP-A-293987 例如 Ex. 20），利用 N-氟-二甲基糖精萊迫礦內醯胺轉化成標題化合物。

五、發明說明 (51)

實例 6 : 4-[α -(4-氯苯基)- α -氯-1-(1, 2, 3-三
三唑基)甲基]-苯氯

類似實例 1, 4-[α -(4-氯苯基)- α -氯-1-(1, 2, 3-三唑基)甲基]-苯氯, 利用 N-氯-二甲基糖精苯迫
碘內醯胺轉化成標題化合物; m.p. 138-140°C。

起始物質如下製備:

(a) 4-[α -(4-氯苯基)-1-(1, 2, 3-三唑基)甲基
]-苯氯

在常溫(25-26.5°C), 640毫克4-[1-(1, 2, 3-三唑基)甲基]-苯氯於5毫升DMF中之溶液以30分鐘一滴滴加至1.07公克第三丁氮鉀於5毫升DMF之溶液中之混合物內。於20°C再30分鐘, 525毫克4-氯苯脲腈於5毫升DMF之溶液加至反應混合物中, 然後於室溫攪拌1.5小時。反應混合物冷卻至0°C, 用CH₂Cl₂稀釋, 用6NHCl中和。反應混合物經濃縮並萃取於水/CH₂Cl₂中, 分離水相。用食鹽水清洗有機相, 於硫酸鈉上乾燥, 濃縮, 粗產物由柱層析法純化(SiO₂, 甲苯至甲苯/醋酸乙酯3:1), 並自CH₂Cl₂/乙醇/己烷結晶, 得到起始物質(a), m.p. 230°C, IR(CH₂Cl₂): 2230, 1605, 1500, 1160 cm⁻¹。

製備起始物質之先實如下製備:

(1) 4-[1-(1, 2, 3-三唑基)甲基]-苯氯

8公克1, 2, 3-三唑, 10.67公克碳酸鉀及750毫克碘

(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)

化鉀連續加至 15.13 公克 4-溴甲基苯駢睛於 375 毫升丙酮之溶液內。反應混合物然後在 55°C 搅拌 7.5 小時，然冷卻，濃縮。殘餘物溶於 CH₂Cl₂ 中，連續用水及食鹽水清洗。於硫酸鈉上乾燥，濃縮。粗產物由柱層析法純化 (SiO₂，甲苯／醋酸乙酯 3:19)，得到先質(1)，IR (CH₂Cl₂)：2230, 1615, 1075 cm⁻¹。

實例 7：7-氯基-4-[α-(4-氯苯基)-α-氫-1-(1,2,4-三唑基)甲基]-2,3-二甲基苯駢[b]呋喃

類似實例 1，7-氯基-4-[α-(4-氯苯基)-1-(1,2,4-三唑基)甲基]-2,3-二甲基苯駢[b]呋喃，利用 N-氯-二甲基糖精茶迫礦內醯胺轉化成標題化合物。

起始物質如下製備：

(a) 7-氯基-4-[α-(4-氯苯基)-1-(1,2,4-三唑基)甲基]-2,3-二甲基苯駢[b]呋喃

類似實例 6 (a)，252 毫克 7-氯基-4-[1-(1,2,4-三唑基)甲基]-2,3-二甲基苯駢[b]呋喃（見 EP-A-445073, Ex. 2 及 1）用 308 毫克第三丁氯鉀及 152 毫克 4-氯苯駢睛之 DMF 溶液轉化成起始物質 (a)，mp. (乙醚／己烷)：200-202°C，IR (CH₂Cl₂)：3051, 1613, 1499, 1351, 1104 cm⁻¹。

實例 8：4-[α-(4-溴苯基)-α-氫-1-(1,2,4-三唑基)甲基]-苯駢睛

類似實例 1，4-[α-(4-氯苯基)-1-(1,2,4-三

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝
訂
線

五、發明說明 (5)

唑基) 甲基] - 苯 駢 晴， 利用 N-氟 - 二 甲 基 糖 精 菓 迫 磷 內
醯 肪 轉 化 成 標 題 化 合 物。

起 始 物 質 如 下 製 備：

(a) 4-[α -(4-溴苯基)-1-(1, 2, 4-三唑基)甲基]-2, 3-二甲基苯骈[b]呋喃

類似實例 6 (a)，190毫克 1-(4-溴苯基)-1, 2, 4-三唑用188毫克第三丁氧鉀及106毫克4-氟苯骈晴之DMF溶液轉化成起始物質(a)，¹H-NMR (CDCl₃)：δ = 6.73 (1H, s), 7.05及7.55 (4H, m), 7.2及7.68 (4H, m), 8.02 (1H, s), 8.05 (1H, s)。

製備起始物質(a)之先質如下製備：

(i) 1-(4-溴苯基)-1, 2, 4-三唑

1克4-溴駢基溴，0.41公克1, 2, 4-三唑，0.55公克碳酸鉀及33公克碘化鉀於30毫升丙酮中之混合物。在50°C攪拌20小時。過濾去除固體物質，由蒸發濃縮溶液。所得之粗先質由柱層析法純化(Si₂O，己烷／醋酸乙酯1:1)，自乙醚中結晶；

實例 9：4-[α -(4-氟苯基)- α -氟-(5-噁唑基)甲基]-苯氟

類似實例 1，4-[α -(4-氟苯基)- α -氟-(5-噁唑基)甲基]-苯氟，利用N-氟 - 二 甲 基 糖 精 菓 迫 磷 內 酸 肪 轉 化 成 標 題 化 合 物。

起 始 物 賴 如 下 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 (54)

(a) 4-[α -(4-氯苯基)-(α -氨基)-甲基]-苯氯

1.25公克(5.53毫莫爾)氯化錫(II)二水合物及3.2毫升濃HCl加至836毫克(2.76毫莫爾)4-[α -(4-氯苯基)- α -羥基-(α -噁啶基)-甲基]-苯駢腈[實例15(b2)]於10毫升冰醋酸之溶液，反應混合物煮沸回流2小時。冷卻後，反應混合物倒入大量水內，乾燥，溶於4毫升THF中。加0.23毫升吡啶至此溶液中，在室溫攪拌3小時，過濾，濾液經蒸發濃縮。所得之油狀殘於物由柱層析法純化(100公克矽膠／醋酸乙基酯)，相當於標題化合物，mp.140-141°C(乙醚／石油醚)；Rf值：0.25(矽膠／醋酸乙基酯)；IR(CH₂Cl₂)：2223 cm⁻¹，¹H-NMR(CDCl₃)：δ=5.63(s, 1H)；7.24(d, 4H)；7.68(d, 4H)；8.48(s, 2H)；9.18(s, 1H)。

實例10：4-[α -(4-溴苯基)- α -氯-(α -噁啶基)-甲基]-苯氯

類似實例1，4-[α -(4-溴苯基)-(α -噁啶基)-甲基]-苯氯，利用N-氯-二甲基糖精萘亞磺酸轉化成標題化合物。

起始物質如下製備：

(a) 4-[α -(4-溴苯基)-(α -噁啶基)-甲基]-苯氯

類似實例9，4-[α -(4-氯苯基)- α -羥基-(α -噁啶基)-甲基]-苯氯[實例15(b1)]於10毫升冰醋酸用

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝
訂
線

五、發明說明 (55)

氯化錫(II)二水合物及濃HCl還原。

實例11：4-[α -(4-氯苯基)- α -氫-(3-吡啶基)甲基]-苯氯

類似實例1，4-[α -(4-氯苯基)-(3 -吡啶基)甲基]-苯氯[見EP-A-236940, Ex.21]，利用N-氟-二甲基糖精萘過碘內醯胺轉化成標題化合物。

實例12：4-[α -(4-氯苯基)- α -氫-(1, 2, 4-三唑基)甲基]-苯氯

10毫升THF冷卻至-30°C。首先加0.17毫升(1.2毫莫爾)二異丙基胺然後加0.75毫升(1.2毫莫爾)1.6M正-丁基鋰己烷溶液，反應混合物冷卻至-70°C。2.85毫克(1毫莫爾)之4-[α -(4-氯苯基)-1-(1, 2, 4-三唑基)甲基]-苯氯[見EP-A-236940, 20a]，溶於4毫升THF中，慢慢一滴滴加入，混合物在-70°C攪拌3小時。然後加346.8毫克(1.2毫莫爾)N-氟-2, 4, 6-三甲基吡啶三氟甲基磺酸酯，此時，先前之暗紅色溶液慢慢喪失其顏色。反應混合物加溫至RT，倒至氯化銨飽和水溶液中，然後用二氯甲烷萃取。有機萃出物在氯化鎂上乾燥，蒸發濃縮溶液得粗產物，由閃光色層分析法純化(SiO₂, 酢酸甲基/乙基酯9:1, 4:1至1:1)。TLC(SiO₂, CHCl₃/甲醇9:1), R_f=0.85; IR(KBr): 2220 cm⁻¹; ¹H-NMR(9CDCl₃): δ(ppm)=7.46及7.76(8H, m), 8.07(1H, s), 8.16(1H, 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 (5b)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝訂線

實例 13：7-溴-4-[α-(4-氯苯基)-α-氫-(1-咪唑基)甲基]-2,3-二甲基苯骈[b]呋喃

類似實例 1，7-溴-4-[α-(4-氯苯基)-(1-咪唑基)甲基]-2,3-二甲基苯骈[b]呋喃，利用N-氟-二甲基糖精苯迫礦內醯胺轉化成標題化合物。

起始物質如下製備：

(a) 7-溴-4-[α-(4-氯苯基)-(1-咪唑基)甲基]-2,3-二甲基苯骈[b]呋喃

類似實例 6 (a)，610毫克7-溴-4-[1-(1-咪唑基)甲基]-2,3-二甲基苯骈[b]呋喃（見EP-A-445073, Ex. 3），用617毫克第三丁氧鉀及303毫克4-氯苯氯之DMF溶液轉化成起始物質(a)，並自乙醚中結晶，mp: 220-223°C，IR (CH₂Cl₂)：2231, 1674, 1629, 1490, 1199, 1109 cm⁻¹。

實例 14：7-溴-4-[α-(4-氯苯基)-α-氫-1-(1,2,4-三唑基)甲基]-2,3-二甲基苯骈[b]呋喃

類似實例 1，7-溴-4-[α-(4-氯苯基)-1-(1,2,4-三唑基)甲基]-2,3-二甲基苯骈[b]呋喃，利用N-氟-二甲基糖精苯迫礦內醯胺轉化成標題化合物。

起始物質如下製備：

(a) 7-溴-4-[α-(4-溴苯基)-1-(1,2,4-三唑基)甲基]-2,3-二甲基苯骈[b]呋喃

類似實例 6 (a)，612毫克7-溴-4-[1-(1,2,4-三

五、發明說明 (5)

唑) 甲基] -2, 3-二甲基苯骈[b]呋喃 (見 EP-A-445073, Ex.1), 用 617 毫克第三丁氧鉀及 303 毫克 4-氯苯骈腈之 DMF 溶液轉化成起始物質(a), 並自乙醚 / 己烷中結晶, mp : 298-200°C, IR (CH_2Cl_2): 2231, 1674, 1629, 1498, 1347, 1254, 1200, 1015 cm^{-1} 。

實例 15: 4-[α -(4-氯苯基)- α -氯-(5-噁啶基)甲基]-苯氯

將 0.35 公克 (2.0 毫莫爾) 三氟呱啶基-硫加至 0.62 公克 (2.0 毫莫爾) 4-[α -(4-氯苯基)- α -羥基-(5-噁啶基)甲基]-苯骈腈於 10 毫升 1, 2-二氯乙烷之溶液, 反應混合物在 50°C 攪拌 48 小時, 然後用水, 用飽和碳酸氫鈉清洗, 再用水清洗, 在硫酸鎂上乾燥, 蒸發濃縮。油狀殘餘物由柱層析法純化 (100 公克矽膠 / 酢酸乙酯), 相當於標題化合物, IR (CH_2Cl_2): 2220 cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 7.20$ (d, 4H), 7.66 (d, 4H), 8.43 (s, 2H), 9.15 (s, 1H)。

起始物質如下製備:

(a) α , α -氯(4-溴苯基)-5-噁啶甲醇

攪拌並排除濕氣, 以 30 分鐘一滴滴加 20 毫升 (1.2 毫莫爾) 1.6M 正-丁基鋰己烷溶液, 冷卻至 -40°C, 至 5.2 毫克 (33 毫莫爾) 之 5-溴噁啶及 10.7 公克 (31.2 毫莫爾) 4, 4'-二溴-苯酮於 130 毫升 THF 之溶液。反應混合物再於 -75°C 攪拌 0.5 小時, 然後在室溫 16 小時; 然後, 用

(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)

冰塊冷卻時，添加 20 毫升水水解。分離出有機相，用醋酸乙酯稀釋。溶液用 2N HCl 及半-飽和氯化鈉溶液清洗，於硫酸鈉上乾燥，過濾，蒸發濃縮。殘餘物由柱層析法純化（400 公克砂膠，二氯甲烷／醋酸乙酯 85：15）並自醋酸乙酯中再結晶， $m.p.$ 80–90°C， R_f 值 = 0.11 砂膠，二氯甲烷／醋酸乙酯 85：15)。

(b1) 4-[α -(4-溴苯基) - α -羥基 - (5-嘧啶基) 甲基] 芳氯及

4-[α -(4-氯苯基) - α -羥基 - (5-嘧啶基) 甲基] - 芳氯

3.7 公克（8.8 毫莫爾）之 α , α -二（4-溴苯基）-5-嘧啶甲醇及 2.4 公克（26.4 毫莫爾）氯化銅（I）於 8 毫升 DMF 中之溶液在氮下，160°C攪拌 4 小時。反應混合物於卻至 70°C，一滴滴加 6.4 公克（39.6 毫莫爾）之氯化鐵（III）20 毫升 2N HCl 溶液，反應混合物在此溫度徹底攪拌 20 分鐘。反應混合物用乙酸乙酯萃取。有機相用半-飽和氯化鈉溶液清洗，於硫酸鈉上乾燥，過濾，蒸發濃縮。殘餘物由柱層析法純化（200 公克砂膠，己烷／醋酸乙酯 1：2）並分離成化合物 (b1) 及 (b2)，產生 4-[α -(4-氯苯基) - α -羥基 - (5-嘧啶基) 甲基] - 芳氯呈淡黃色非晶形產物，IR (CH_2Cl_2)：2190, 3530 cm^{-1} ， R_f 值 = 0.27 (砂膠，己烷／醋酸乙酯)，以及 4-[α -(4-氯苯基) - α -羥基 - (5-嘧啶基) 甲基] - 芳氯

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝
訂
線

五、發明說明 (59)

m.p. 228-230°C (自醋酸乙酯)，IR (Nujol)：2225, 3150 (寬) cm^{-1} , R_f值：0.14; ¹H-NMR (DMSO-d₆)：
 δ = 7.42 (s, 1H); 7.55 (d, 4H); 7.86 (d, 4H);
8.67 (s, 2H); 9.16 (s, 1H)。

實例 16：4-[α -(4-溴苯基)- α -氫-(5-噁啶基)甲基]-苯氯

類似實例 15，4-[α -(4-溴苯基)- α -氫基-(5-噁啶基)甲基]-苯氯 [實例 15(b1)於 1, 2-二氯甲烷中之與三氟化呡啶-硫反應]。

實例 17：4-[α -(4-氯苯基)- α -氫-(2-四唑基)甲基]-苯氯

於 -5°C, 399 毫克六甲基矽氮烷鉀溶於 4 毫升絕對甲苯中，用 12 毫升絕對 THF 稀釋。溶液冷卻至 -75°C，以 10 分鐘一滴滴添加 475 毫克 4-[α -(4-氯苯基)--(2-四唑基)甲基]-苯氯 (見 EP-A-408590, Ex. 7 及 2) 於 7.5 毫升 THF 之溶液。此暗紅反應混合物在此溫度攪拌 1 小時後，以 15 分鐘添加 0.75 公克 N-氯-二甲基糖精精製迫矽內醯胺於 7.5 毫升絕對 THF 溶液；繼續攪拌 1.5 小時，然後反應混合物以 1 小時加溫至室溫。倒至氯化鈉飽和水溶液中，然後用二氯甲烷萃取。有機相用食鹽水清洗，乾燥後，在硫酸鈉上濃縮。所得粗產物用乙醚攪拌 3 次，由柱層析法純化 (矽膠，醋酸乙基酯/己烷 1:1) 並自己烷結晶；m.p. 145-146°C, MS (FAB)：(M+H)⁺ =

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝訂線

五、發明說明 (b.)

305, TLC (醋酸乙基酯／己烷 1: 1) : $R_f = 0.5$

實例 18: 4-[α -(4-氯苯基)- α -氯-1-(1, 2, 3,-三唑基)甲基]-苯氯

於卻至 -5°C, 798毫克六甲基矽氮烷鉀溶於 8毫升絕對甲苯中之溶液用 25毫升絕對 THF 稀釋。冷卻至 -75°C, 以 15分鐘加 950毫克 4-[α -(4-氯苯基)-1-(1, 2, 3-三唑基)甲基]-苯氯 (見 Ex. 6a) 於 15毫升 THF 之溶液, 並加絕對 1 毫升 DMF。於 -75°C攪拌 1 小時後, 1.5 公克 N-氯-二甲基糖精萘基內酰胺於 15毫升絕對 THF 溶液。再攪拌 1.5 小時, 去除冷卻浴。然後反應混合物以 1 小時加溫至室溫。倒至氯化鈸飽和水溶液中, 然後用二氯甲烷萃取。有機相用食鹽水清洗, 乾燥後, 在硫酸鈉上濃縮。所得粗產物用乙醚攪拌 2 次, 由柱層析法純化 (矽膠, 醋酸乙基酯／己烷 1: 1); m.p. 138-140°C, MS (FAB): ($M+H$)⁺ = 304, TLC (醋酸乙基酯／己烷 1: 1) $R_f = 0.41$ 。

實例 19: 法卓唑 (Fadrozol) 氯化氫對月經周期不影響的避孕作用

一組 5 隻雌性魔奈猴 (M. Radiata), 週期的生育期 (第 9-13 天; 排卵前及排卵期) 與同種證明能生育的雄猴同居。4 天後 (週期的第 13 天), 取走雄猴。第 13 天晚上, 雌性動物裝上迷你型阿芮特 (Alzet) 助浦, 其每天持續釋出 500 微克法卓唑氯化氫 (5-(對-氯苯基)-5,

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝
訂
線

五、發明說明 (b)

6, 7, 8-四氫咪唑 [1, 5-a] 吡啶氯化氫）。週期的末期（第26天），取走阿芮特幫浦。在下三個週期重複此步驟。在相同的實驗條件下，進行控制組，同樣具5隻魔奈猴，未經法卓唑氯化氫處理。為評估週期之規則性，整個實驗中測量血中雌脂二醇及黃體酮水平值。此外監測月經於預期時間開始。

在此種條件下，80% 未經處理之控制組動物受孕，而在用法卓唑氯化氫處理之動物，3週處理期未發生一件。所有經法卓唑處理之動物皆具有正常之週期；可利用血中荷爾蒙值及於預定時間發生月經監測。用法卓唑處理對週期及黃體期長度下個週期之黃體酮概況及瀘泡功能無影響。法卓唑之避孕作用可逆，因為僅短時的共居後，原本受處里的動物懷孕。

實例 20： 製備 10000 100毫克錠，各含 0.2毫克

活性成份：

組合物

5-(對-氯苯基)-5, 6, 7, 8-四氫咪唑鹽

[1, 5-a] 吡啶氯化氫	2.00 公克
----------------	---------

二氧化矽，膠態	2.00 公克
---------	---------

纖維素，維晶	100.00 公克
--------	-----------

乳糖，噴霧乾燥	836.00 公克
---------	-----------

硬脂酸鎂	10.00 公克
------	----------

羧酸甲基纖維素鈉	50.00 公克
----------	----------

1000.00 公克

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝訂線

五、發明說明 (b)

錠劑核心之所有組份混合。只要一得到均質混合物，即壓製成錠劑核心。

實例 21：製備 10000 100 毫克錠，各含 1 毫克活性成份：

組合物

(-) - 5 - (對 - 氯苯基) - 5, 6, 7, 8 - 四氯

咪唑阱 [1, 5-a] 吡啶氯化氫	10.00 公克
乳糖，晶體	740.00 公克
纖維素，維晶	230.00 公克
二氧化矽，膠態	10.00 公克
硬脂酸鎂	10.00 公克

1000.00 公克

錠劑核心之所有組份混合。只要一得到均質混合物，即壓製成錠劑核心。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝訂線

201267

A5

B5

四、中文發明摘要(發明之名稱：不影響雌性靈長類月經週期的避孕)

本發明有關芳族酶抑制劑作雌性靈長類避孕用，及有關於利用此種物質在雌性靈長類避孕之方法，以及有關於此等物質供製備雌性靈長類避孕用藥學組合物之方法。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

英文發明摘要(發明之名稱：Contraception in Female Primates Without Affecting the Menstrual Cycle)

The invention relates to the use of aromatase inhibitors for contraception in female primates and to a method for contraception in female primates using such substances and to the use of those substances for the preparation of pharmaceutical compositions for contraception in female primates.

附註：本案已向 國(地區)申請專利，申請日期： 索號：

瑞士

1991年4月24日案號：1227/91-3

201267

81.11.19

公 告 本

A7

B7

C7

D7

六、申請專利範圍

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝訂

第 81103156 號「不影響靈長類月經週期的避孕」專利案

(81年11月修正)

1. 一種供生育年齡雌性靈長類避孕之方法，包括將 5 - (對苯基) - 5 , 6 , 7 , 8 - 四氫咪唑 [1, 5-a] 吡啶或其藥學上可接受之酸加成鹽給藥予雌性靈長類，劑量為不影響雌性靈長類之月經週期。
2. 如申請專利範圍第 1 項之方法，其中靈長類是人類。
3. 如申請專利範圍第 1 項之方法，其中用 (-)-5 - (對氯苯基) - 5 , 6 , 7 , 8 - 四氫咪唑 [1, 5-a] 吡啶或其藥學上可接受之酸加成鹽。