

98年11月11日 修正
補充

申請日期	91. 4. 16
案 號	9110 2687
類 別	A61K 31/00

A4

C4

(以上各欄由本局填註)

發 明 專 利 說 明 書

一、發明 新 型 名 稱	中 文	高傳導率鈣活化之鉀離子通道開啟物之化合物及醫藥組成物
	英 文	COMPOUND AND PHARMACEUTICAL COMPOSITION FOR LARGE CONDUCTANCE CALCIUM-ACTIVATED K CHANNEL OPENER
二、發明 創 作 人	姓 名	1. 本宮光彌(本宮光弥) HONGU, MITSUYA 2. 保坂俊弘 HOSAKA, TOSHIHIRO 3. 柏木俊彦 KASHIWAGI, TOSHIHIKO 4. 河野理夏子 KONO, RIKAKO 5. 小林弘幸 KOBAYASHI, HIROYUKI
	國 籍	日本國
住、居所		1. 日本國埼玉縣上尾市大字原市 4286 番地 25 4286-25, Ohaza-haraichi, Ageo-shi, Saitama, Japan 2. 日本國東京都台東區東上野 2 丁目 2 番 7 號 2-7, Higashi-ueno 2-chome, Taitou-ku, Tokyo, Japan 3. 日本國埼玉縣戶田市川岸 2 丁目 3 番 8 號 3-8, Kawagishi 2-chome, Toda-shi, Saitama, Japan 4. 日本國埼玉縣埼玉市櫻木町 4 丁目 180 番 1 號藤和城市公寓 401 Towa City Coop 401, 180-1, Sakuragicho 4-chome, Saitama-shi, Saitama, Japan 5. 日本國埼玉縣川口市大字安行慈林 1127-1-B 1127-1-B, Ohaza-Angyo-Jirin, Kawaguchi-shi, Saitama, Japan
三、申請人	姓 名 (名稱)	田邊三菱製藥股份有限公司 MITSUBISHI TANABE PHARMA CORPORATION
	國 籍	日本國
	住、居所 (事務所)	日本國大阪府大阪市中央區道修町 3 丁目 2 番 10 號 2-10, Doshomachi 3-chome, Chuo-ku, Osaka-shi, Osaka-fu, Japan
代 表 人 姓 名	葉山夏樹 HAYAMA, NATSUKI	

(由本局填寫)

承辦人代碼：
大類：
I P C 分類：

A6
B6

本案已向：

日本 國(地區)申請專利，申請日期： 案號： ，有 無主張優先權

2001年4月16日 特願 2001-116436 (主張優先權)

2001年8月20日 特願 2001-249671 (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)

訂

線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

五、發明說明(1)

[發明範疇]

本發明係有關一種絕佳高傳導率鈣活化鉀離子通道開啟物，其含有含氮 5 員雜環化合物作為活性成分，其可用於治療頻尿、尿失禁、腦梗塞、蜘蛛膜下腔出血等病症或疾病。

[發明背景]

鉀為最豐富的胞內陽離子，對於維持生理環境恆定極為重要。鉀通道幾乎存在於所有脊椎動物之細胞，鉀經由此等通道流入細胞來維持高度極化靜止膜電位所需。

高傳導率鈣活化鉀通道(也稱做 BK 通道或 maxi-K 通道)特別表現於神經元及平滑肌細胞。由於胞內鈣通道濃度增高以及細胞膜去極化二者可活化 maxi-K 通道，故 maxi-K 通道被視為於調節電壓相依性鈣流入上扮演關鍵要角。提高胞內鈣濃度可調節多項過程，例如神經傳遞物質的釋放、平滑肌的收縮、細胞生長及死亡等。實際上 maxi-K 通道的開啟造成強力細胞膜高度極化，藉此抑制此等鈣誘發的反應。如此藉由抑制多種去極化媒介的生理反應，預期具有開啟 maxi-K 通道的物質具有腦梗塞、蜘蛛膜下腔出血、頻尿、尿失禁等疾病的治療潛力。

已有多種有關高傳導率鈣活化鉀離子通道開啟物的報告，通道開啟物例如：國際公告案 WO96/40634 揭示之吡咯衍生物，日本專利公開案第 2000-351773 號揭示之呋喃衍生物，以及國際公告案 WO98/04135 揭示之含氮 5 員衍生物，其中氮原子經苯基或苄基取代。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明(2)

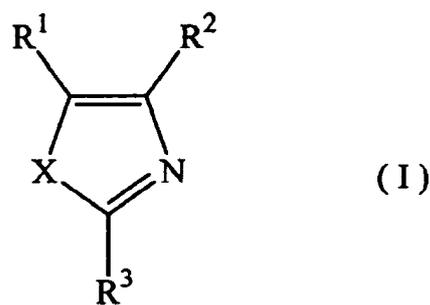
又曾經揭示具有類似本發明之活性成分之含氮 5 員雜環化合物結構之化合物。例如，日本專利公開案第 36614/1984、152382/1984 及 172488/1984 號報告噁唑衍生物，但其用途限於降血脂血症劑。又日本專利公開案第 150591/1983、34951/1985 及 54369/1988 號報告咪唑衍生物，但其用途僅限於強心劑、抗血栓劑、解熱止痛劑或抗炎劑。

[發明概要]

本發明之目的係提供一種含有含氮 5 員雜環化合物作為活性成分之絕佳高傳導率鈣活化鉀離子通道開啟物。

發明人積極從事研究意圖解決該項問題，結果發現某種含氮 5 員雜環化合物具有絕佳高傳導率鈣活化鉀離子通道開啟活性，因而完成本發明。

換言之，本發明係關於一種高傳導率鈣活化鉀離子通道開啟物其包含一種下式(I)表示之含氮 5 員雜環化合物：



其中 X 表示 N-R⁴、O 或 S，R¹ 及 R² 彼此相異，各自獨立地表示氫原子、鹵原子、羧基、經取代或未經取代之胺基、經取代或未經取代之低碳烷基、低碳烷氧羰基、經取代或未經取代之低碳烯基、環低碳烷基、經取代或未經取代之胺基甲醯基、經取代或未經取代之芳基、經取代或

(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)

未經取代之雜環基或經取代或未經取代之雜環基-經取代之羰基， R^3 表示經取代或未經取代之芳基、經取代或未經取代之雜環基或經取代或未經取代之低碳烷基，以及 R^4 表示氫原子或經取代或未經取代之低碳烷基，

或其醫藥可接受性鹽作為活性成分。

[執行本發明之最佳模式]

於本發明之活性成分含氮 5 員雜環化合物(I)中，芳基為單環、雙環或三環 6 至 14 員芳香族烴環系基，芳基之特定實例包括苯基、萘基等。其中以苯基或萘基為佳。

雜環基或雜環基-經取代之羰基之雜環基部分為含有 1 至 4 個選自氮原子、氧原子及硫原子之雜原子，可部分或全部飽和之單環、雙環或三環 6 至 14 員芳香族烴環系基。

至於單環雜環基，以含有 1 至 4 個選自氮原子、氧原子及硫原子之雜原子其可為部分或全部飽和之 5 至 7 員雜環基為佳，單環雜環基特定實例包括呋喃基、噻吩基、噻唑基、噻唑啉基、異噻唑基、吡唑啉基、吡咯啉基、吡咯基、吡啉基、吡嗪基、四唑基等。

至於雙環雜環基，以其中稠合兩個前述單環雜環基之雙環雜環基、或其中前述單環雜環基與苯環稠合之雙環雜環基為佳，而雙環雜環基特定實例包括吡啶基、喹啉基、四氫喹啉基、異喹啉基、喹啉基、苯并呋喃基、二氫苯并呋喃基、苯并噻吩基、苯并二噻吩基、三氫環戊噻吩基、苯并噻吩基、苯并噻唑基、咪唑并吡啉基、吡啶基、吡啶基、苯并二氫吡喃基、噻吩并吡啉基、呋喃并吡啉基等。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明(4)

至於三環雜環基，以其中前述單環雜環基與前述雙環雜環基稠合之三環雜環基、或其中前述單環雜環基與兩個苯環稠合之三環雜環基為佳，參環雜環基特定實例包括卡巴唑基、卡巴啉基等。

此等雜環基中更佳為呋喃基、噻吩基、噻唑基、異噁唑基、吡咯啉基、吡咯基、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、四唑基、吡啶基、喹啉基、異喹啉基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、二氫苯并呋喃基、噻吩并吡啶基及苯并二噁烷基。

至於 R^1 或 R^2 之胺基取代基，值得一提者有例如選自甲醯基、低碳烷基、低碳烷醯基、低碳烷基磺醯基及低碳烷氧羰基之基團。

至於低碳烷基取代基，值得一提者有鹵原子、羥基、氟基、羧基、胺基甲醯基、胺基、胺基磺醯基、鹵磺醯基、脒基、硫基、一-或二-低碳烷基胺基、低碳烷醯胺基、低碳烷基磺醯胺基、羥胺基、一-或二-低碳烷基胺基甲醯基、三氟甲基、低碳烷氧基、低碳烷硫基、低碳烷基亞磺醯基、低碳烷基磺醯基、低碳烷基磺醯胺基、低碳烷氧胺基甲醯基、低碳烷基磺醯基胺基甲醯基、胺基磺醯基、一-或二-低碳烷基胺基磺醯基、低碳烷氧羰基、雜環基、雜環基-經取代之胺基甲醯基、雜環基-經取代之低碳烷基胺基甲醯基、以及雜環基-經取代之磺醯基胺基甲醯基。

至於低碳烯基之取代基，值得一提者有羧基或低碳烷氧羰基。

至於胺基甲醯基取代基，值得一提者有選自低碳烷

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂
線

五、發明說明(5)

基、低碳烷氧基及低碳烷基磺醯基之基團。

至於芳基取代基，值得一提者有例如選自硝基、胺基、羥基、胺基甲醯基、氰基、羧基、三氟甲基、低碳烷氧羰基、鹵原子、低碳烷基、羥-低碳烷基、低碳烷氧基、低碳烷氧-低碳烷氧基、一-或二-低碳烷基胺基、一-或二-低碳烷醯胺基、低碳烷硫基、低碳烷基磺醯基、低碳烷基亞磺醯基、胺基磺醯基、一-或二-低碳烷基胺基磺醯基、低碳烷基磺醯胺基及苯基-低碳烷氧基之基團。

至於雜環基取代基，值得一提者有例如選自硝基、胺基、羥基、甲醯基、胺基甲醯基、氰基、羧基、低碳烷氧羰基、鹵原子、低碳烷基、羥-低碳烷基、低碳烷氧基、一-或二-低碳烷基胺基、一-或二-低碳烷醯胺基、低碳烷硫基、低碳烷基磺醯基、低碳烷基亞磺醯基、胺基磺醯基、以及一-或二-低碳烷基胺基磺醯基之基團。

至於雜環基-經取代之羰基之雜環基之取代基，值得一提者有例如選自硝基、羥基、胺基甲醯基、氰基、羧基、低碳烷氧羰基、鹵原子、低碳烷基、羥-低碳烷基、低碳烷氧基、低碳烷醯基、一-或二-低碳烷基胺基、一-或二-低碳烷醯胺基、低碳烷硫基、低碳烷基磺醯基、低碳烷基亞磺醯基、胺基磺醯基、以及一-或二-低碳烷基胺基磺醯基之基團。

前述胺基、低碳烷基、胺基甲醯基、芳基、雜環基及雜環基-經取代之羰基可經以1至3個相同或相異之前述取代基取代。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂
線

五、發明說明(6)

至於 R^3 之芳基取代基，值得一提者有例如選自氟基、硝基、胺基、鹵原子、三氟甲基、羧基、羥基、胺基甲醯基、一-或二-低碳烷基胺基、一-或二-低碳烷基胺基-低碳烷基、一-或二-低碳烷基胺基甲醯基、低碳烷基、羥-低碳烷基、低碳烷氧基、低碳烷氧羰基、低碳烷醯基、低碳烷醯氧基、低碳烷醯氧-低碳烷基、磺基、低碳烷硫基、低碳烷硫-低碳烷基、低碳烷基磺醯基、低碳烷基胺基磺醯基及低碳烷基亞磺醯基之基團。

至於雜環基之取代基值得一提者有例如選自氧基、氟基、硝基、胺基、鹵原子、羧基、羥基、甲醯基、胺基甲醯基、一-或二-低碳烷基胺基、N-低碳烷基-N-環-低碳烷基胺基、一-或二-低碳烷基胺基-低碳烷基、一-或二-低碳烷基胺基甲醯基、低碳烷基、羥-低碳烷基、低碳烷氧基、低碳烷氧-低碳烷基、低碳烷氧羰基、低碳烷醯基、磺基、低碳烷硫基、低碳烷基磺醯基、低碳烷基胺基磺醯基、低碳烷基亞磺醯基及雜環基之基團。

至於烷基取代基值得一提者有例如選自羥基、氟基、羧基、胺基甲醯基、胺基、一-或二-低碳烷基胺基、低碳烷醯胺基、低碳烷基磺醯胺基、羥胺基、一-或二-低碳烷基胺基甲醯基、三氟甲基、鹵原子、低碳烷氧基、低碳烷硫基、低碳烷基亞磺醯基、低碳烷基磺醯基、胺基磺醯基、一-或二-低碳烷基胺基磺醯基、低碳烷氧羰基及雜環基之基團。

前述芳基、雜環基及低碳烷基可經以 1 至 3 個相同或

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂
線

五、發明說明(7)

相異之前述取代基取代。

至於 R^4 之低碳烷基取代基，值得一提者有一-或二-低碳烷基胺基。低碳烷基可經以前述 1 至 2 個相同或相異之取代基取代。

屬於本發明之活性成分之化合物(I)中，較佳化合物為化合物中 X 為 N- R^4 、O 或 S； R^1 或 R^2 分別為氫原子，低碳烷基，經以雜環基取代之低碳烷基，二低碳烷基胺基，羧-低碳烷基，鹵-低碳烷基，低碳烷氧-低碳烷基，低碳烷基-亞磺醯基-低碳烷基，低碳烷基-磺醯基-低碳烷基，低碳烷硫基-低碳烷基，三氟甲基-低碳烷基，環-低碳烷基，芳基，三氟甲基芳基，氬基芳基，鹵芳基，二鹵芳基，低碳烷基芳基，低碳烷氧芳基，一-或二-低碳烷基胺基芳基，雜環基，低碳烷基-雜環基，鹵-雜環基，或經以鹵原子及低碳烷基取代之雜環基； R^3 為芳基，鹵芳基，羥芳基，氬基芳基，硝基芳基，低碳烷基芳基，低碳烷氧芳基，低碳烷硫芳基，雜環基，低碳烷氧羰基-雜環基，氬基-雜環基，鹵-雜環基，低碳烷基-雜環基，二-低碳烷基-雜環基，經以二-低碳烷基胺基取代之雜環基，經以鹵原子及低碳烷基取代之雜環基，或經以鹵原子及羥-低碳烷基取代之雜環基；以及 R^4 為氫原子者。

本發明之另一較佳具體實施例中，X 為 N- R^4 、O 或 S； R^1 或 R^2 分別為氫原子，低碳烷基，經以雜環基取代之低碳烷基，低碳烷基胺基，二低碳烷基胺基，氬-低碳烷基，羥-低碳烷基，羧-低碳烷基，鹵-低碳烷基，低碳烷氧-低碳

(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)

雜環基者。

含氮 5 員雜環化合物(I)中鑑於醫藥效果更佳化合物為化合物中 R^1 為(1)低碳烷基其可經以羧基、低碳烷氧羰基或雜環基取代，(2)芳基其可經以 1 或 2 個鹵原子取代或(3)雜環基其可經以一個鹵原子取代； R^2 為(1)低碳烷基其可經以羧基、低碳烷氧羰基或雜環基取代，(2)雜環基其可經以鹵原子取代，或(3)芳基其可經以一或二個鹵原子取代； R^3 為(1)雜環基其可經以一或二個選自胺基、鹵原子、低碳烷基、低碳烷氧基、一-或二-低碳烷基胺基及低碳烷硫基之取代基取代，或(2)芳基其可經以胺基、鹵原子、低碳烷基、低碳烷硫基、低碳烷氧基、或一-或二-低碳烷基胺基取代；以及 R^4 為氫原子或低碳烷基者。

其中更佳化合物為化合物中 R^1 為(1)羧基-低碳烷基，(2)低碳烷氧羰基-低碳烷基，(3)經以四唑基取代之低碳烷基，(4)苯基其可經以 1 或 2 個鹵原子取代或(5)噻吩基其可經以一個鹵原子取代； R^2 為(1)羧基-低碳烷基，(2)低碳烷氧羰基-低碳烷基，(3)經以四唑基取代之低碳烷基，(4)噻吩基其可經以鹵原子取代，或(5)苯基其可經以一或二個鹵原子取代；以及 R^3 為(1)苯并噻吩基其可經以鹵原子取代，(2)苯基其可經以鹵原子、低碳烷硫基、低碳烷氧基或二-低碳烷基胺基取代，(3)吡啶基其可經以低碳烷基、低碳烷氧基、或二-低碳烷基胺基取代，(4)嘧啶基其可經以二-低碳烷基胺基或低碳烷硫基取代，(5)噻吩基其可經以一或二個低碳烷基取代，(6)噻吩并[3,2-b]吡啶基，(7)苯并呋喃基，

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂
線

五、發明說明 (11)

4-(5-氯噻吩-2-基)-2-(2-N,N-二甲基胺基吡啶-5-基)-
噻唑-5-基乙酸，

5-(4-氯苯基)-2-(4-氯苯基)噁唑-4-基乙酸，

5-(4-氯苯基)-2-(2-苯并[b]噻吩基)噁唑-4-基乙酸，

4-(5-氯噻吩-2-基)-2-(2-苯并[b]噻吩基)噁唑-5-基乙
酸，

5-(5-氯噻吩-2-基)-2-(2-N,N-二甲基胺基嘧啶-5-基)噁
唑-4-基乙酸，

4-(4-氯苯基)-2-(2-N,N-二甲基胺基嘧啶-5-基)噻唑-5-
基乙酸，

5-(5-氯噻吩-2-基)-2-(2-苯并[b]噻吩基)噁唑-4-基乙
酸，

4-(4-氯苯基)-2-(4-甲氧基)噻唑-5-基乙酸，

5-(5-氯噻吩-2-基)-2-(4-氯苯基)噁唑-4-基乙酸，

5-(5-氯噻吩-2-基)-2-(6-氯苯并[b]噻吩-2-基)噁唑-4-
基乙酸，

5-(3-噻吩基)-2-(2-苯并[b]噻吩基)噁唑-4-基乙酸，

5-(5-氯噻吩-2-基)-2-(2-噻吩并[3,2-b]吡啶基)噁唑-4-
基乙酸，

5-(3-氯-4-氯苯基)-2-(2-苯并[b]噻吩基)噁唑-4-基乙
酸，

5-(5-氯噻吩-2-基)-2-(2-苯并[b]噻吩基)噻唑-4-基乙
酸，

5-(5-氯噻吩-2-基)-2-(4-甲基噻吩基)噁唑-4-基乙酸，

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (12)

4-(5-氯噻吩-2-基)-2-(4-氟苯基)噁唑-5-基乙酸，

5-(5-氯噻吩-2-基)-2-(4-氟苯基)噁唑-4-基乙酸，

4-(3-氟-4-氯苯基)-2-(4-甲氧基苯基)噻唑-5-基乙酸，

4-(5-氯噻吩-2-基)-2-(4,5-二甲基噻吩-2-基)噻唑-5-基乙酸，

4-(3-氟-4-氯苯基)-2-(4-氟苯基)噻唑-5-基乙酸，

4-(4-氯苯基)-2-(2-N,N-二甲基胺基吡啶-5-基)噻唑-5-基乙酸，

4-(5-氯噻吩-2-基)-2-(4-N,N-二甲基胺基苯基)噻唑-5-基乙酸，

5-(5-氯噻吩-2-基)-2-(N-甲基吡啶-2-基)噁唑-4-基乙酸，

5-(5-氯噻吩-2-基)-2-(4,5-二甲基噻吩-2-基)噻唑-4-基乙酸；

此等化合物之低碳烷基酯；以及

此等化合物之醫藥可接受性鹽。

本發明之又另一較佳具體實施例中，X為O，R¹及R²之一為經氯原子取代之噻吩基，另一為羧基-低碳烷基、低碳烷氧羰基-低碳烷基、或經以四唑基取代之低碳烷基；以及R³為經取代或未經取代之芳基、或經取代或未經取代之雜環基。

其中更佳化合物為化合物中R³為(1)芳基其可經以一或二個選自鹵原子、二-低碳烷基胺基、低碳烷硫基及低碳烷氧基之取代基取代或(2)雜環基其可經以一或二個選自

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (14)

代之噻吩基，而另一為羧基-低碳烷基或低碳烷氧羰基-低碳烷基； R^3 為吡啶基其可經以二-低碳烷基胺基取代；嘧啶基其可經以一-或二-低碳烷基胺基取代；或苯并噻吩基其可經以鹵原子取代。

化合物(I)中，依據取代基種類而定，可能存在有基於非對稱碳之光學異構物。光學異構物或其混合物可用作為本發明之活性成分。

本發明之活性成分(I)可以自由態形式或醫藥可接受性鹽形式使用。化合物(I)之醫藥可接受性鹽之實例包括無機酸鹽如鹽酸鹽、硫酸鹽、磷酸鹽或氫溴酸鹽，以及有機酸鹽如乙酸鹽、反丁烯二酸鹽、草酸鹽、檸檬酸鹽、甲烷磺酸鹽、苯磺酸鹽、甲苯磺酸鹽或順丁烯二酸鹽。此外，於帶有羧基等取代基之化合物案例，值得一提者有鹼鹽(如鹼金屬鹽如鈉鹽及鉀鹽，或鹼土金屬鹽如鈣鹽)。

化合物(I)或其醫藥可接受性鹽包括其內鹽、加成產物、溶劑合物及水合物。

本發明之活性成分(I)或其醫藥可接受性鹽可經口或經腸道外投藥，呈常見醫藥製劑如錠劑、粒劑、膠囊劑、散劑、注射溶液劑及吸入劑等劑型使用。

至於經口投藥製劑之醫藥可接受性載劑，值得一提者有常用材料如黏結劑(如糖漿、阿拉伯膠、明膠、山梨糖醇、西黃蓍膠及聚乙烯基吡咯烷酮)，賦形劑(如乳糖、糖、玉米澱粉、磷酸鉀、山梨糖醇及甘胺酸)，潤滑劑(如硬脂酸鎂、滑石、聚乙二醇及二氧化矽)，崩散劑(如馬鈴薯澱粉)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (15)

及吸濕劑(如硫酸月桂酯鈉)。

另一方面，當本發明之活性成分係非經口投藥時，其可經由使用注射蒸餾水、生理鹽水、葡萄糖水溶液等調配成注射劑或輸注劑型，或栓劑。

化合物(I)或其醫藥可接受性鹽劑量可依據投藥方法、病人年齡、體重、情況或疾病種類或嚴重程度改變，通常約 0.1 至 50 毫克/千克/日，及更好約 0.3 至 30 毫克/千克/日。

式(I)化合物或其醫藥可接受性鹽具有極高傳導率鈣活化鉀離子通道開啟活性，可高度極化細胞膜電位，故可用作為下列疾病之預防、緩和及/或治療劑，例如高血壓、氣喘、早產、激躁性腸症候群、慢性心臟衰竭、心絞痛、心肌梗塞、腦梗塞、蜘蛛膜下腔出血、腦血管痙攣、腦缺氧、周邊血管病症、焦慮、雄性禿、勃起功能異常、糖尿病、糖尿病性周邊神經病變、其它糖尿病性併發症、不孕症、尿石及其伴隨的疼痛、頻尿、尿失禁、夜尿等。

本說明書中作為低碳烷基、羥低碳烷基、低碳烷氧基、低碳烷硫基、低碳烷基亞磺醯基、低碳烷氧磺醯基、低碳烷基胺基磺醯基、低碳烷基胺基甲醯基、低碳烷基胺基或低碳烷基磺醯胺基，值得一提者為含 1 至 6 個碳原子之直鏈或分支者，特別為含 1 至 4 個碳原子之直鏈或分支者。

至於低碳烯基、低碳烷醯基、低碳烷醯氧基、低碳烷醯胺基或低碳烷氧羰基，值得一提者為含 2 至 7 個碳原子之直鏈或分支者，特別含 2 至 5 個碳原子之直鏈或分支者。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂
線

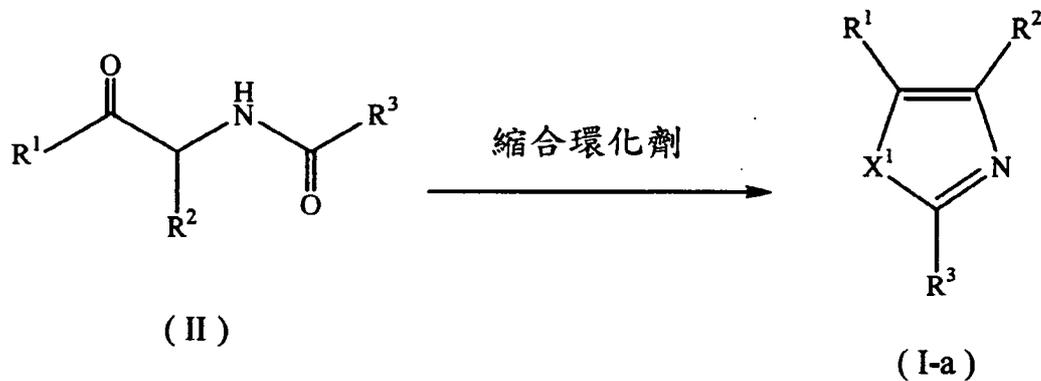
五、發明說明 (16)

至於環-低碳烷基，值得一提者為含 3 至 6 個碳原子。

至於鹵原子，值得一提者為氟原子、氯原子、溴原子或碘原子。

本發明之活性成分含氮 5 員雜環化合物(I)可藉下述方法 A、方法 B、方法 C 或方法 D 製備，但其製法非限於此等方法。

(方法 A)



其中 X¹ 表示 NH、O 或 S 以及其它符號定義如前。

含氮 5 員雜環化合物(I)中，化合物(I-a)可經由式(II)表示之化合物或其鹽與縮合劑反應製備。

至於縮合劑，當 X¹ 為 NH 時適合使用例如氨或銨鹽(如乙酸銨、甲酸銨、碳酸銨、苯甲酸銨及吡啶甲酸銨)；當 X¹ 為 O 時，適合使用例如磷醯氯、亞磺醯氯、乙醯氯、三苯基磷-碘、三苯基磷-光氣、硫酸、多磷酸、對-甲苯-磺酸等；以及當 X¹ 為 S 時適合使用例如五硫化磷、勞森氏劑(2,4-貳(4-甲氧苯基)-1,3-二噻-2,4-二磷烷-2,4-二硫化物)等。

本反應可於適當溶劑或於無溶劑存在下進行。至於溶

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

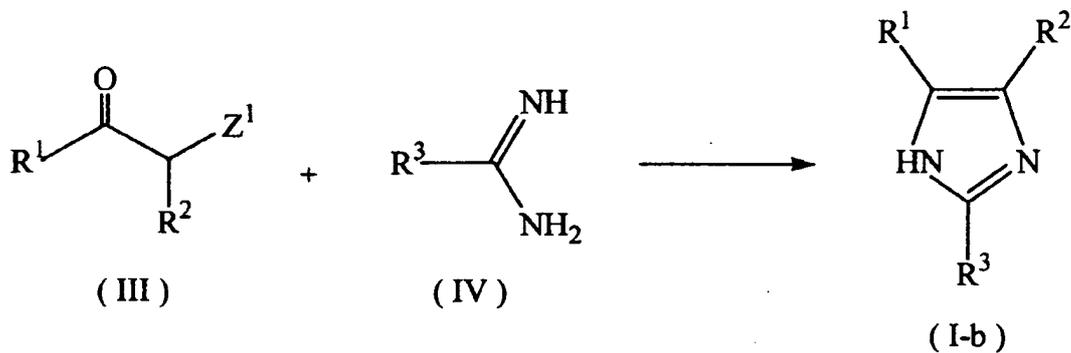
訂

線

五、發明說明 (17)

劑，只要溶劑不會干擾反應則無特殊限制，可使用例如乙酸、二甲基甲醯胺、苯、甲苯、四氫呋喃、氯仿、二氯甲烷、乙腈或前述溶劑之混合溶劑。本反應適合於 15 至 150 °C，特別是於室溫至 120 °C 下進行。

(方法 B)



其中 Z^1 表示反應性殘基，其它符號定義如前。

又化合物(I)中，化合物(I-b)可經由式(III)表示之化合物或其鹽與式(IV)表示之化合物或其鹽於鹼存在下反應製備。至於鹼，適合使用例如鹼金屬碳酸鹽、鹼金屬氫化物、鹼金屬烷氧化物、鹼金屬氫氧化物等。

本反應可於適當溶劑或於無溶劑存在下進行。至於溶劑，只要不干擾反應則無特殊限制，可使用例如乙腈、甲醇、乙醇、氯仿、二氯甲烷、二甲基甲醯胺、丙酮、四氫呋喃或前述溶劑之混合溶劑。本反應適合於 30 至 150 °C，特別是 60 至 120 °C 下進行。

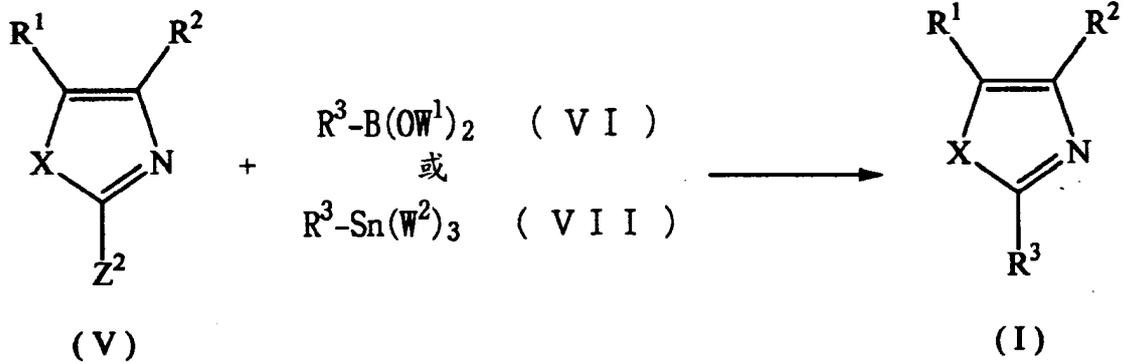
(方法 C)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (18)



其中 Z^2 表示反應性殘基， W^1 表示氫原子或低碳烷基， W^2 表示低碳烷基及其它符號定義如前。

化合物(I)也可經由式(V)表示之化合物與式(VI)表示之化合物或式(VII)表示之化合物於鈀催化劑存在下反應製備。至於鈀催化劑適合使用零價或二價鈀催化劑如肆(三苯基膦)鈀(0)、貳(三苯基膦)氯化鈀(II)、乙酸鈀(II)等。

當方法 C 係使用化合物(VI)進行時，較好於鹼存在下進行。至於鹼適合使用例如無機鹼如鹼金屬碳酸鹽、鹼金屬氫氧化物、鹼金屬磷酸鹽、鹼金屬氟化物等，或有機鹼如三乙基胺等。

本反應可於適當溶劑或於無溶劑存在下進行。至於溶劑並無特殊限制，只要不干擾反應即可，可使用例如二甲氧乙烷、四氫呋喃、二甲基甲醯胺、甲醇、乙醇、甲苯、苯、氯仿、或前述溶劑之混合溶劑。本反應適合於 60 至 150°C，特別是於 80 至 120°C 下進行。

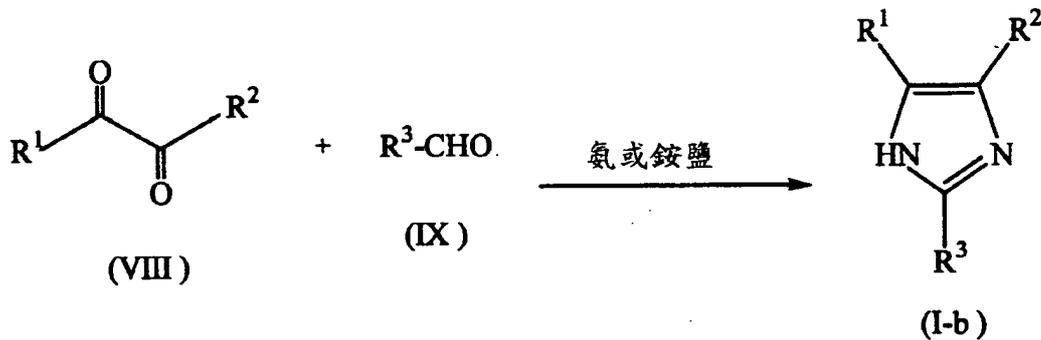
(方法 D)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (19)



其中各符號定義如前。

又化合物(I)中，化合物(I-b)可經由式(VIII)表示之化合物或其鹽與式(IX)表示之化合物或其鹽於氨或銨鹽存在下反應製備。

至於銨鹽適合使用例如乙酸銨、甲酸銨、碳酸銨、苯甲酸銨、吡啶甲酸銨等。

本反應可於適當溶劑或於無溶劑存在下進行。至於溶劑並無特殊限制，只要不干擾反應即可。可使用例如乙酸、甲醇、乙醇、二甲氧乙烷、四氫呋喃、二甲基甲醯胺、或前述溶劑之混合溶劑。本反應適合於 0 至 150°C，特別是於 30 至 120°C 之溫度下進行。

前述方法 A 至 D 中，化合物(II)、(III)、(IV)、(V)、(VIII)或(IX)可呈無機酸之鹽如鹽酸鹽、硫酸鹽等，或呈無機鹼之鹽如鹼金屬鹽、鹼土金屬鹽等使用。

至於 Z¹ 及 Z² 之反應性殘基，適合使用鹵原子。

含氮 5 員雜環化合物(I)可經由將前述方法之一所得目標化合物轉成其它目標化合物製備。此種轉化反應可依據化合物之取代基適當使用，例如經由下述方法(a)至(v)所述習知方法進行。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂線

五、發明說明 (20)

方法(a)：

化合物(I)(其中 R^1 或 R^2 為鹵原子)可經由化合物(I)(此處對應 R^1 或 R^2 為氫原子)與鹵化劑反應製備。至於鹵化劑適合使用溴、氯、碘、[貳(三氟乙醯氧)碘]苯、N-溴丁二醯亞胺等。反應適合於 0°C 至 30°C 下進行。

方法(b)：

化合物(I)(其中 R^1 或 R^2 為經取代或未經取代之芳基、或經取代或未經取代之雜環基)可經由化合物(I)(此處對應 R^1 或 R^2 為鹵原子)與(三-低碳烷基)(經取代或未經取代之芳基)錫化合物、或(三-低碳烷基)(經取代或未經取代之雜環族)錫化合物於催化劑存在下反應製備。至於催化劑適合使用零價或二價鈹催化劑如[貳(三苯基膦)氯化鈹(II)、乙酸鈹(II)、肆(三苯基膦)鈹(0)等。又此種反應更適合於鋅鹽如氯化鋅、溴化鋅、碘化鋅等存在下進行。反應適合於 50°C 至 120°C 下進行。

又此種反應可經由使用對應硼酸或其酯替代錫化合物於鹼存在下進行。至於鈹催化劑及鹼，適合使用前文方法C已述者。反應適合於 60°C 至 120°C 下進行。

方法(c)：

化合物(I)(其中 R^1 或 R^2 為經取代或未經取代雜環基-經取代羰基)可經由化合物(I)(此處對應 R^1 或 R^2 為經取代胺基甲醯基)與經取代或未經取代雜環基鋰反應製備。反應適合於 -78°C 至 30°C 下進行。經取代或未經取代雜環基鋰可藉使用正丁基鋰等鋰化對應鹵-雜環化合物製備。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂 線

五、發明說明 (21)

方法(d)：

化合物(I)(此處 X 為 N-R⁴ 以及 R⁴ 為經取代或未經取代烷基)可經由化合物(I)此處對應 X 為 N-R⁴ 以及 R⁴ 為氫原子與經取代或未經取代低碳烷基鹵(如低碳烷基碘、低碳烷基氯及低碳烷基溴)或低碳烷基磺酸酯(如低碳烷基三氟甲烷磺酸酯及低碳烷基甲烷磺酸酯)於鹼存在下反應製備。至於鹼適合使用鹼金屬氫化物、鹼金屬碳酸鹽、鹼金屬烷氧化物、鹼金屬氫氧化物等。反應適合於 30°C 至 80°C 下進行。

方法(e)：

化合物(I)(此處 R¹ 或 R² 為甲醯胺基或 N-低碳烷基-N-甲醯胺基)可經由化合物(I)(此處對應 R¹ 或 R² 為胺基或 N-低碳烷基胺基)與甲酸低碳烷基酯(如甲酯及乙酯)反應製備。此種反應適合於 60°C 至 100°C 下進行。

方法(f)：

化合物(I)(此處 R¹ 或 R² 為 N-甲基胺基、N-低碳烷基-N-甲基胺基或 N-乙基胺基)可經由化合物(I)(此處對應 R¹ 或 R² 為甲醯胺基、N-低碳烷基-N-甲醯胺基或 N-乙醯胺基)與還原劑反應製備。至於還原劑適合使用硼烷錯合物(如硼烷·二甲基硫化物錯合物)、鋁氫化鋰等。此種反應適合於 0°C 至 60°C 下進行。

方法(g)：

化合物(I)(此處 R¹ 或 R² 為低碳烷氧羰基胺基)可經由化合物(I)(此處對應 R¹ 或 R² 為胺基)與低碳烷氧羰基鹵於

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂
線

五、發明說明 (22)

鹼存在下反應製備。至於鹼適合使用吡啶、三乙基胺、鹼金屬碳酸鹽、鹼金屬低碳烷氧化物、鹼金屬氫化物等。反應適合於 0°C 至 30°C 下進行。

方法(h)：

化合物(I)(此處 R^1 或 R^2 為羥-低碳烷基)可經由化合物(I)(此處對應 R^1 或 R^2 為氫原子)與甲醛或低碳烷基醛於鹼存在下反應製備。至於鹼適合使用鹼金屬碳酸鹽、鹼金屬低碳烷氧化物、三乙基胺等。反應適合於 60°C 至 120°C 下進行。

方法(i)：

化合物(I)(此處 R^1 或 R^2 為鹵-低碳烷基)可經由化合物(I)(此處對應 R^1 或 R^2 為羥-低碳烷基)與鹵化劑反應製備。至於鹵化劑適合使用亞硫酸氯、亞硫酸溴等。反應適合於 0°C 至 50°C 下進行。

方法(j)：

化合物(I)(此處 R^1 或 R^2 為低碳烷氧-低碳烷基)可經由化合物(I)(此處對應 R^1 或 R^2 為鹵-低碳烷基)與低碳烷醇反應製備。至於低碳烷醇，適合使用甲醇、乙醇等。反應適合於 30°C 至 80°C 下進行。

方法(k)：

化合物(I)(此處 R^1 或 R^2 為低碳烷硫基-低碳烷基)可經由化合物(I)(此處對應 R^1 或 R^2 為鹵-低碳烷基)與低碳烷基硫化物鹽反應製備。至於低碳烷基硫化物鹽，適合使用鹼金屬低碳烷基硫化物(如甲基硫化鈉等)。本反應適合於

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂
線

五、發明說明 (23)

鹼存在下進行。至於鹼，適合使用三乙基胺、吡啶、鹼金屬碳酸鹽、鹼金屬烷氧化物等。反應適合於 0°C 至 60°C 下進行。

方法 (l) :

化合物 (I) (此處 R^1 或 R^2 為低碳烷基亞磺醯基-低碳烷基或低碳烷基磺醯基-低碳烷基) 可經由化合物 (I) (此處對應 R^1 或 R^2 為低碳烷硫-低碳烷基) 與氧化劑反應製備。至於氧化劑適合使用偏氯過苯甲酸、水性過氧化氫溶液等。此種反應適合於 -20°C 至 30°C 下進行。

方法 (m) :

化合物 (I) (此處 R^1 或 R^2 為羧-低碳烷基或羧-低碳烯基) 可經由使用鹼或酸水解化合物 (I) 製備，化合物 (I) 中對應 R^1 或 R^2 為低碳烷氧羰基-低碳烷基或羧基-低碳烷基或低碳烷氧羰基-低碳烯基或羧基-低碳烯基。至於鹼適合使用鹼金屬氫氧化物等。至於酸，適合使用鹽酸或三溴化硼等。反應適合於 0°C 至 80°C 下進行。

方法 (n) :

化合物 (I) (此處 R^3 為經以磺基取代之雜環基) 可經由化合物 (I) (此處對應 R^3 為雜環基 (其可於雜環系環之磺基鍵結位置不同位置經取代)) 與鹵磺酸 (如氯磺酸) 反應，以及然後使用鹼性水溶液 (如氨水溶液) 處理製備。本反應適合於 0°C 至 50°C 下進行。

方法 (o) :

化合物 (I) (此處 R^3 為經以胺基磺醯基取代之雜環基)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂
線

五、發明說明 (26)

為例如二氯甲烷、氯仿、四氫呋喃、甲醇、乙醇、異丙醇、二甲基甲醯胺、二甲亞砷、水、乙酸乙酯、二甲氧乙烷、甲苯、苯等或前述溶劑之混合溶劑。

又化合物(I)中，涵括已知化合物，此等已知化合物例如報告於日本專利公開案第 5832/1972、29771/1973、172488/1984、34951/1985、188371/1985 及 167676/1986 號，美國專利第 3,470,195、3,476,766、3,546,342、3,574,228 及 3,905,961 號，國際公告案第 WO95/04724 及 WO99/01128 號，化學製藥公報，34(8)，3111-3120(1986)，化學製藥公報，36(11)，4435-4440(1988)，化學製藥公報，40(12)，3206-3213(1992)，Angew. Chem.，85(13)，584-585(1973)，雜環化學期刊，22(2)，569-574(1985)，醫藥化學期刊，29(3)，333-341(1986)，醫藥化學期刊，31(6)，1197-1204(1988)等。但此等參考文獻皆未曾說明該等化合物具有高傳導率鈣活化鉀離子通道開啟活性。

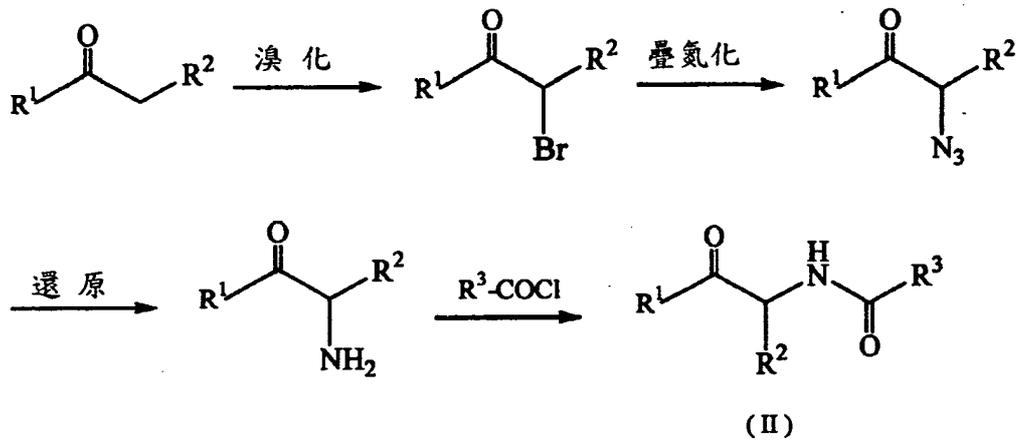
本發明起始化合物(II)或(III)例如可根據醫藥化學期刊，29，333-341(1986)，製藥化學公報，34(8)，3111-3120(1986)或日本專利公開案第 167676/1986 號所述方法製備。

化合物(II)特別可藉習知方法製備，說明如後。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

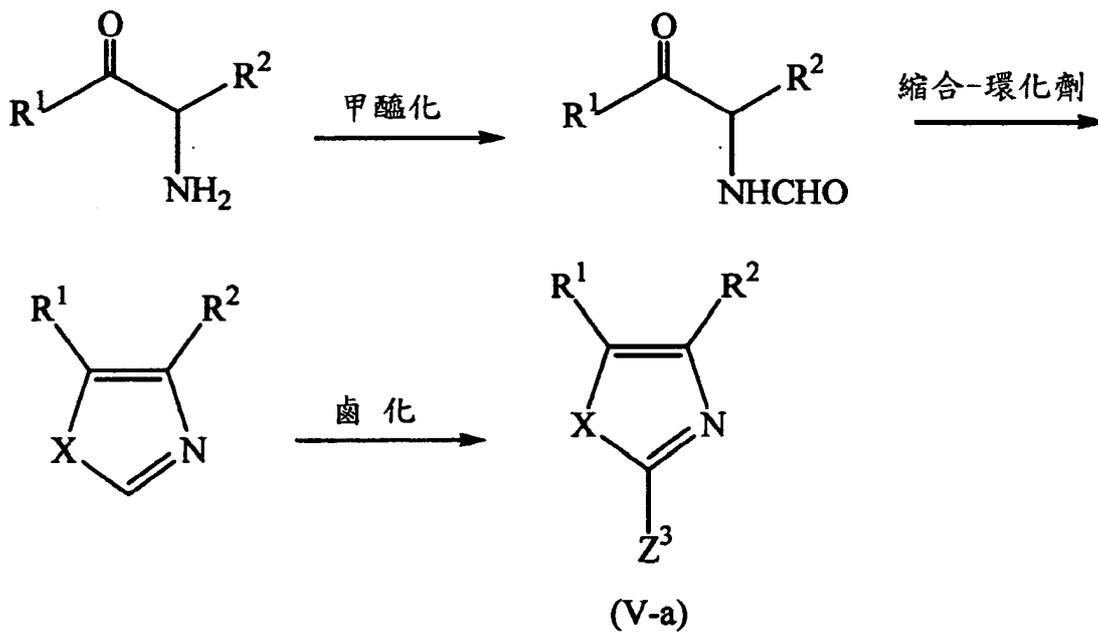
訂
線

五、發明說明 (27)



其中各符號定義如前。

又化合物(V)中，其中 R² 為鹵原子之化合物(V-a)特別可經由後述習知方法製備。



其中 Z³ 表示鹵原子，其它符號定義如前。

本發明活性成分可以下列製備例舉例說明但非限制性。

[製備例]

製備例 1

2-(6-甲基菸鹼醯胺基)-1-(3-吡啶基)-1-丁酮粗產物

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂 線

五、發明說明 (28)

(425 毫克)溶解於乙酸(5 毫升)，乙酸銨(2.30 克)添加至溶液。所得混合物回流攪拌 1 小時。冷卻後，將 28% 氨水溶液添加至反應混合物，混合物以乙酸乙酯萃取。有機層以鹽水洗滌，以無水硫酸鈉脫水，於減壓下去除溶劑。殘餘物內加入氯化氫-甲醇溶液，再度於減壓下去除溶劑。所得產物使用丙酮濕磨獲得 5-乙基-2-(2-甲基-吡啶-5-基)-4-(3-吡啶基)咪唑三鹽酸鹽(369 毫克)呈灰黃色結晶粉末。

熔點：270 至 273°C (分解)

MS · APCI(m/z)：265(MH⁺)

製備例 2 至 42

表 1 所示化合物係以類似製備例 1 之方式經由使用對應起始物料製備。

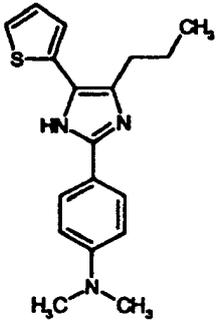
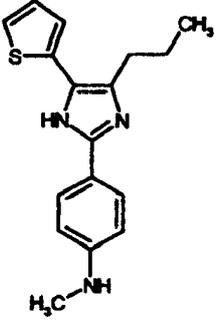
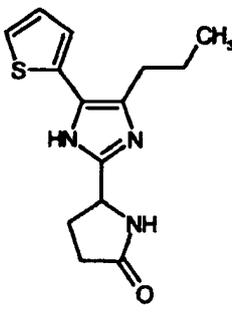
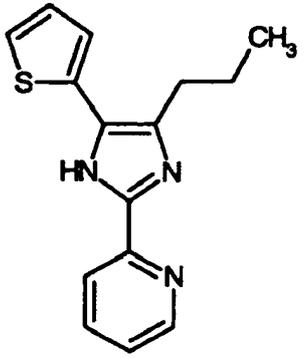
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (29)

表 1

製備例	化學結構式	鹽	物理常數等
2		2HCl	晶體 熔點： 170至172°C MS·APCI (m/z)： 312 (M+H) ⁺
3		2HCl	晶體 熔點： 175至180°C MS·APCI (m/z)： 298 (M+H) ⁺
4		1HCl	晶體 熔點： 234至237°C MS·APCI (m/z)： 276 (M+H) ⁺
5		1HCl	粉末 MS·APCI (m/z)： 270 (M+H) ⁺

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (30)

表 1(續)

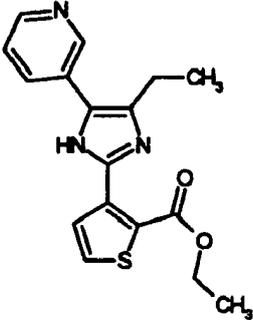
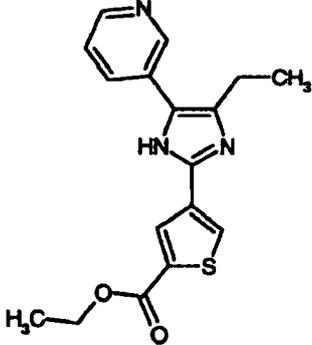
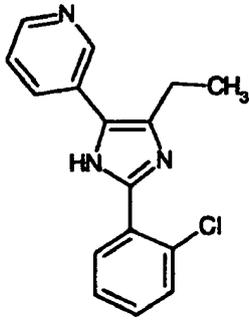
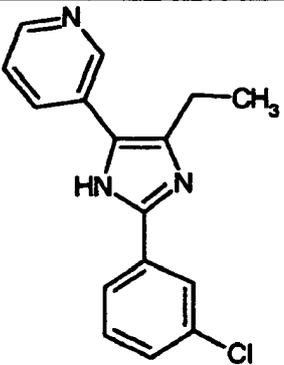
製備例	化學結構式	鹽	物理常數等
6		2HCl	晶體 熔點： 275至280°C MS APCI (m/z)： 270 (M+H) +
7		2HCl	晶體 熔點： 183至185°C MS·APCI (m/z)： 284 (M+H) +
8		1HCl	晶體 熔點： 251至254°C MS·APCI (m/z)： 294 (M+H) +
9		1HCl	晶體 熔點： 278至281°C MS·APCI (m/z)： 314 (M+H) +

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂
線

五、發明說明 (31)

表 1(續)

製備例	化學結構式	鹽	物理常數等
10		自由態 材料	晶體 熔點： 127至129°C MS·APCI (m/z)： 328 (M+H) +
11		自由態 材料	晶體 熔點： 187至189°C MS·APCI (m/z)： 328 (M+H) +
12		2HCl	晶體 熔點： 221至223°C MS·APCI (m/z)： 284/286 (M+H) +
13		2HCl	晶體 熔點： 223至224°C MS·APCI (m/z)： 284/286 (M+H) +

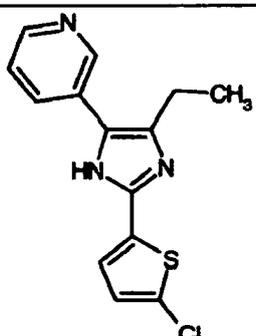
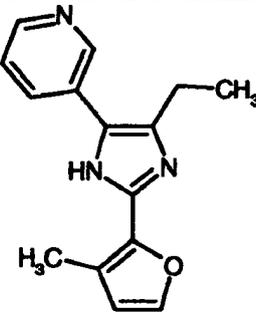
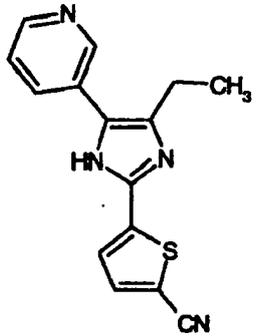
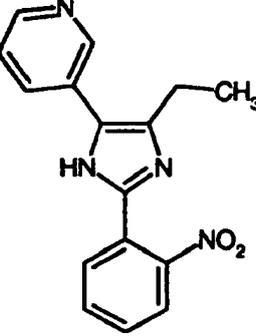
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (32)

表 1(續)

製備例	化學結構式	鹽	物理常數等
14		2HCl	粉末 MS·APCI (m/z) : 290 (M+H) +
15		2HCl	粉末 MS·APCI (m/z) : 254 (M+H) +
16		2HCl	粉末 MS·APCI (m/z) : 281 (M+H) +
17		2HCl	固體 MS·APCI (m/z) : 295 (M+H) +

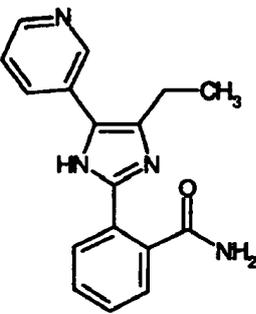
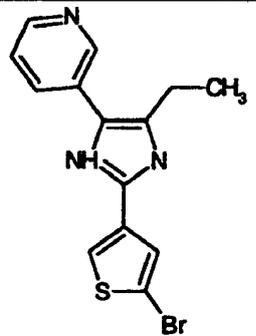
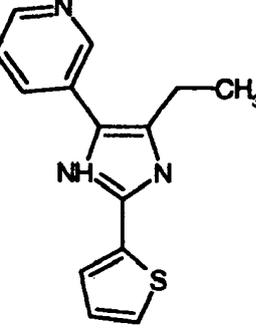
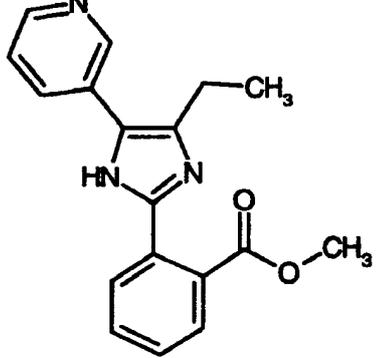
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (33)

表 1(續)

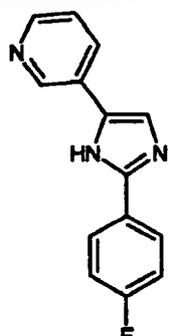
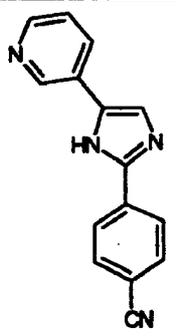
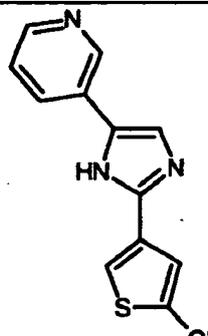
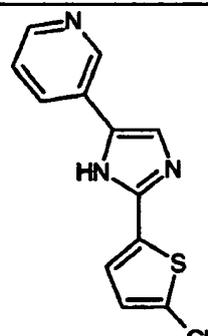
製備例	化學結構式	鹽	物理常數等
18		2HCl	晶體 熔點： 250至253°C MS·APCI (m/z)： 293 (M+H) ⁺
19		2HCl	晶體 熔點： 214至216°C MS·APCI (m/z)： 334/336 (M+H) ⁺
20		2HCl	晶體 熔點： 215至217°C MS·APCI (m/z)： 256 (M+H) ⁺
21		自由態 材料	粉末 MS·APCI (m/z)： 308 (M+H) ⁺

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂 線

五、發明說明 (34)

表 1(續)

製備例	化學結構式	鹽	物理常數等
22		2HCl	晶體 熔點： 192至195°C EI·MS (m/z) : 239 (M+)
23		2HCl	晶體 熔點： 325至328°C MS·APCI (m/z) : 247 (M+H) +
24		2HCl	粉末 MS·APCI (m/z) : 262 (M+H) +
25		2HCl	粉末 MS·APCI (m/z) : 262/264 (M+H) +

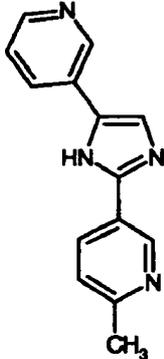
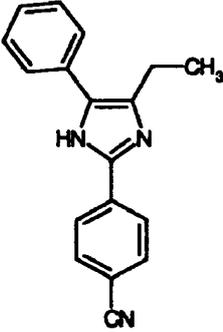
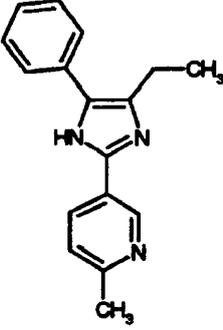
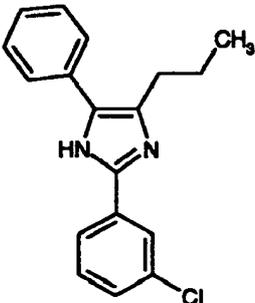
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (35)

表 1(續)

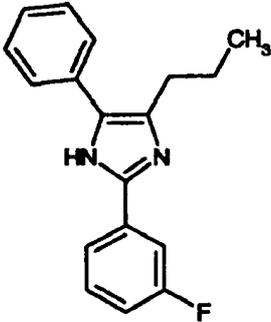
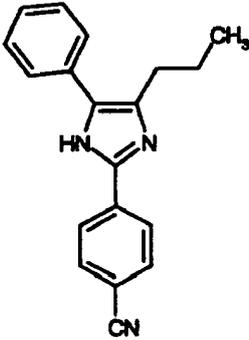
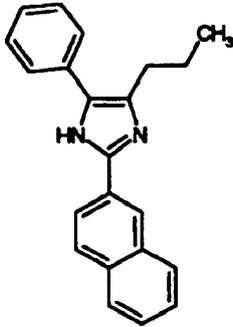
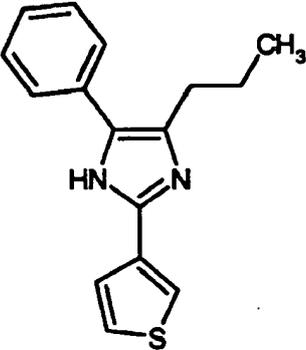
製備例	化學結構式	鹽	物理常數等
26		3HCl	晶體 熔點： 269至273°C MS·APCI (m/z)： 237 (M+H) +
27		1HCl	晶體 熔點： 285至288°C MS·APCI (m/z)： 274 (M+H) +
28		2HCl	晶體 熔點： 248至251°C MS·APCI (m/z)： 264 (M+H) +
29		1HCl	晶體 熔點： 202至204°C MS·APCI (m/z)： 297 (M+H) +

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂 · 線

五、發明說明 (36)

表 1(續)

製備例	化學結構式	鹽	物理常數等
30		1HCl	晶體 熔點： 192至193°C MS·APCI (m/z)： 281 (M+H) ⁺
31		1HCl	晶體 熔點： 258至260°C MS·APCI (m/z)： 288 (M+H) ⁺
32		1HCl	晶體 熔點： 189至190°C MS·APCI (m/z)： 313 (M+H) ⁺
33		1HCl	晶體 熔點： 215至217°C MS·APCI (m/z)： 269 (M+H) ⁺

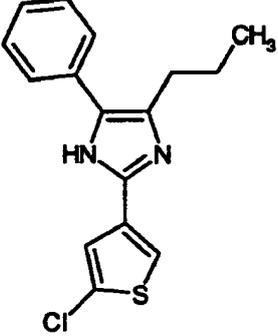
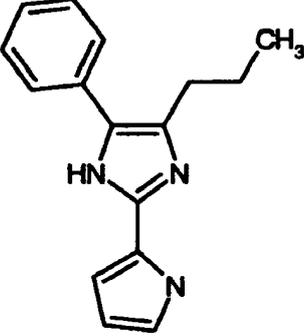
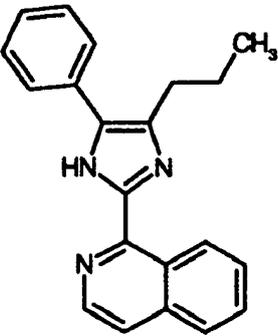
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (37)

表 1(續)

製備例	化學結構式	鹽	物理常數等
34		1HCl	晶體 熔點： 194至196°C MS·APCI (m/z)： 303/305 (M+H) +
35		1HCl	晶體 熔點： 220至222°C MS·APCI (m/z)： 252 (M+H) +
36		1HCl	發泡體 MS·APCI (m/z)： 313 (M+H) +
37		1HCl	粉末 MS·APCI (m/z)： 314 (M+H) +

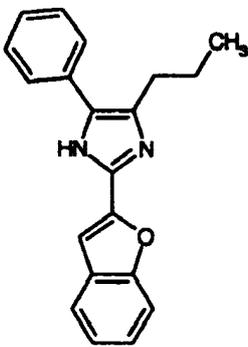
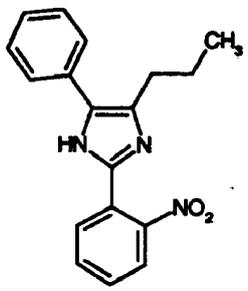
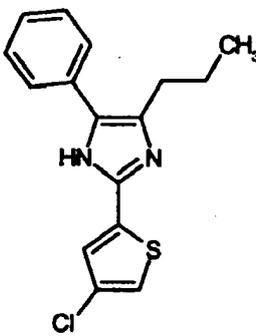
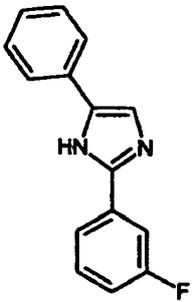
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (38)

表 1(續)

製備例	化學結構式	鹽	物理常數等
38		1HCl	晶體 熔點： 185至188°C MS·APCI (m/z)： 303 (M+H) ⁺
39		1HCl	晶體 熔點： 233至236°C MS·APCI (m/z)： 308 (M+H) ⁺
40		1HCl	晶體 熔點： 188至190°C MS·APCI (m/z)： 303 (M+H) ⁺
41		1HCl	晶體 熔點： 250至255°C MS·APCI (m/z)： 239 (M+H) ⁺

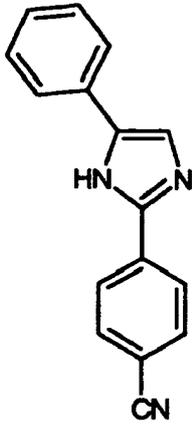
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (39)

表 1(續)

製備例	化學結構式	鹽	物理常數等
42		1HCl	晶體 熔點： $>300^{\circ}\text{C}$ MS·APCI (m/z) : 246 (M+H) ⁺

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂線

製備例 43

4-氰基-2-(4-氟苯甲醯胺基)-1-(3-吡啶基)-1-丁酮(500毫克)溶解於乙酸(3毫升)，添加乙酸銨(2.99克)至溶液，所得混合物回流隔夜。冷卻後添加28%氨水溶液至反應混合物，混合物以乙酸乙酯萃取。有機層以鹽水洗滌，以無水硫酸鈉脫水，於減壓下去除溶劑。所得殘餘物藉矽膠急速管柱層析術(溶劑=己烷：乙酸乙酯=1：2)純化及以鹽酸-乙醇處理獲得5-(2-氰基乙基)-2-(4-氟苯基)-4-(3-吡啶基)-咪唑二鹽酸鹽(172毫克)呈無色粉末。

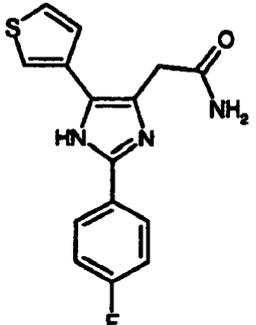
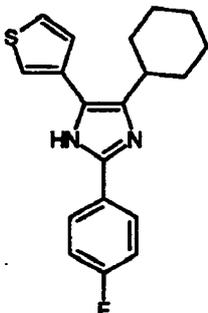
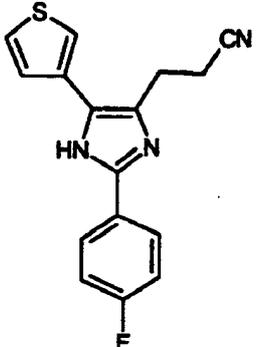
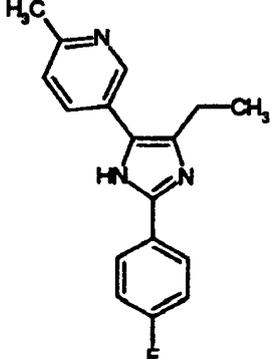
MS·APCI(m/z)：293(MH⁺)

製備例 44 至 62

表 2 所示化合物係以類似製備例 43 之方式經由使用對應起始物料製備。

五、發明說明 (40)

表 2

製備例	化學結構式	鹽	物理常數等
44		自由態 材料	晶體 熔點： 200至202°C (分解) EI·MS (m/z)： 301 (M+)
45		自由態 材料	晶體 熔點： 171至173°C EI·MS (m/z)： 326 (M+)
46		1HCl	粉末 MS·APCI (m/z)： 298 (M+H) +
47		2HCl	晶體 熔點： 260至262°C MS·APCI (m/z)： 282 (M+H) +

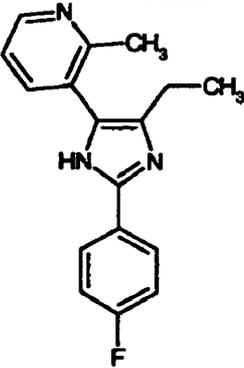
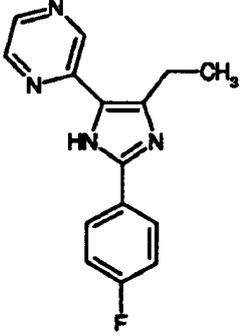
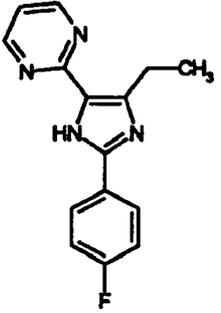
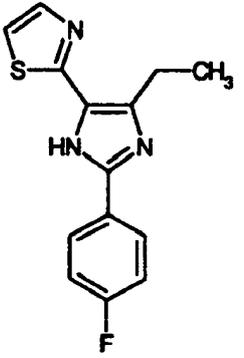
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (41)

表 2(續)

製備例	化學結構式	鹽	物理常數等
48		2HCl	粉末 MS·APCI (m/z) : 282 (M+H) +
49		1HCl	晶體 熔點 : 241 至 243 °C MS·APCI (m/z) : 269 (M+H) +
50		1HCl	晶體 熔點 : 190 至 192 °C MS·APCI (m/z) : 269 (M+H) +
51		1HCl	晶體 熔點 : 215 至 218 °C MS·APCI (m/z) : 274 (M+H) +

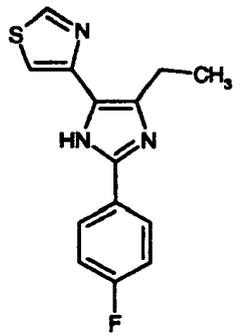
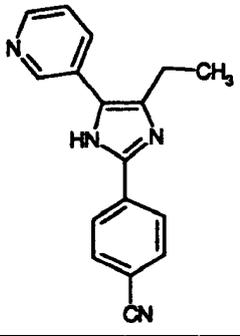
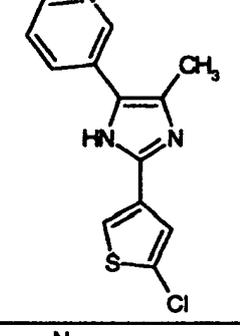
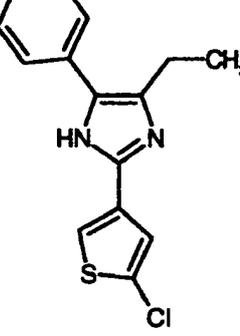
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (42)

表 2(續)

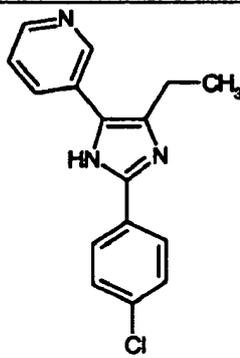
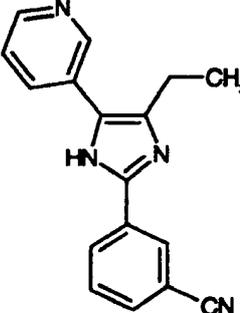
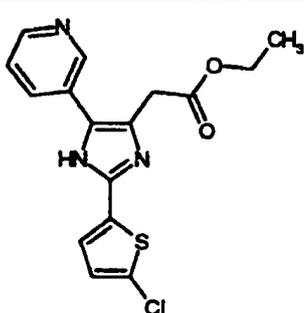
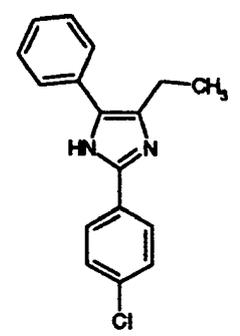
製備例	化學結構式	鹽	物理常數等
52		1HCl	晶體 熔點： 267至269°C MS·APCI (m/z)： 274 (M+H)+
53		2HCl	粉末 MS·APCI (m/z)： 275 (M+H)+
54		2HCl	晶體 熔點： 198至201°C
55		2HCl	晶體 熔點： 205至207°C MS·APCI (m/z)： 290 (M+H)+

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂
線

五、發明說明 (43)

表 2(續)

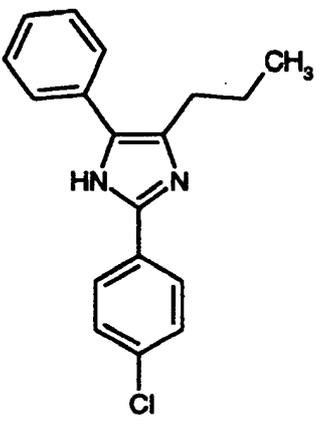
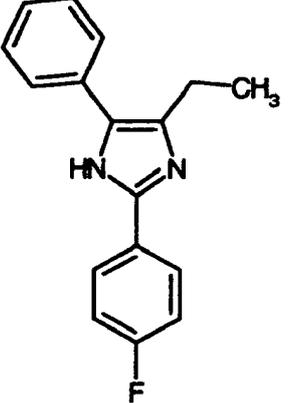
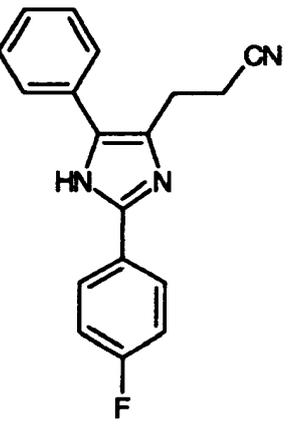
製備例	化學結構式	鹽	物理常數等
56		2HCl	粉末 MS·APCI (m/z) : 284 (M+H) +
57		2HCl	粉末 MS·APCI (m/z) : 275 (M+H) +
58		2HCl	粉末 MS·APCI (m/z) : 348 (M+H) +
59		自由態 材料	晶體 熔點： 174 至 176°C EI·MS (m/z) : 282/284 (M+)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂 · 線

五、發明說明 (44)

表 2(續)

製備例	化學結構式	鹽	物理常數等
60		自由態 材料	晶體 熔點： 147至149°C EI·MS (m/z)： 297/299 (M+)
61		自由態 材料	晶體 熔點： 169至170°C EI·MS (m/z)： 266 (M+)
62		自由態 材料	晶體 熔點： 176至178°C EI·MS (m/z)： 291 (M+)

製備例 63

以冰冷卻下，磷醯氯(0.24 毫升)逐滴添加至 2-(5-氯噻吩-2-基)胺基-1-(3-吡啶基)-1-丁酮(610 毫克)於 N,N-二甲基甲醯胺(7 毫升)之溶液，所得混合物於室溫攪拌隔夜及又

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (45)

於 60°C 攪拌隔夜。冷卻後反應混合物倒入冰水中，藉飽和碳酸氫鈉水溶液中中和及以乙酸乙酯萃取。有機層以水及鹽水洗滌，以無水硫酸鈉脫水，於減壓下去除溶劑。所得殘餘物藉矽膠管柱層析術(溶劑 = 氯仿 : 乙酸乙酯 = 2 : 1)純化及以鹽酸-乙醇溶液處理獲得 2-(5-氯噻吩-2-基)-4-乙基-5-(3-吡啶基)嘔唑鹽酸鹽(466 毫克)呈灰黃色粉末。

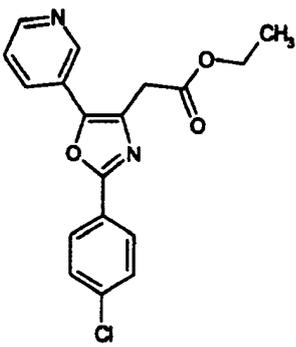
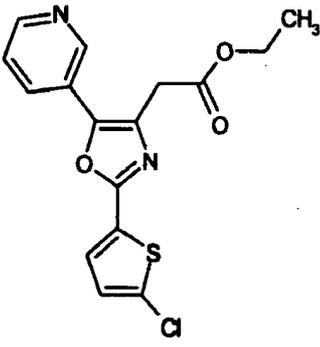
熔點：201 至 204°C。

MS · APCI(m/z) : 291/293(MH⁺)

製備例 64 及 65

下表 3 所示化合物係以類似製備例 63 之方式使用對應起始物料製備。

表 3

製備例	化學結構式	鹽	物理常數等
64		1HCl	粉末 MS · APCI (m/z) : 343 (M+H) +
65		自由態材料	粉末 MS · APCI (m/z) : 349 (M+H) +

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (46)

製備例 66

2-溴-2'-甲氧-苯乙酮(514 毫克), 4-氟苯甲脒鹽酸鹽(392 毫克)及碳酸鉀(930 毫克)於乙腈(5 毫升)之混合物回流 2 小時。冷卻後, 反應混合物內加入氯仿及水, 有機層經收集及以無水硫酸鈉脫水, 於減壓下去除溶劑。所得殘餘物由甲醇再結晶獲得 2-(4-氟苯基)-4-(2-甲氧苯基)咪唑(1.54 克)呈灰黃色晶體。本化合物使用鹽酸-乙醇溶液處理而轉成鹽酸鹽形式。

熔點: 165 至 167°C (自由態材料)

熔點: 245 至 248°C (鹽酸鹽)

MS · APCI(m/z): 269(MH⁺)(鹽酸鹽)

製備例 67

5-乙基-2-碘-4-(3-吡啶基)-咪唑(150 毫克), 3-羥甲基噻吩-2-硼酸(105 毫克)及肆(三苯基膦)鉀(0)(58 毫克)於 2 M 碳酸鈉水溶液(1 毫升)及二甲氧乙烷(3 毫升)之混合物於氬氣氛下於 100°C 攪拌 2.5 小時。冷卻後, 反應混合物內加水及乙酸乙酯。有機層經收集, 以鹽水洗滌後, 以無水硫酸鈉脫水, 於減壓下去除溶劑。所得殘餘物藉 NH 矽膠急速管柱層析術(溶劑 = 乙酸乙酯)純化, 及以鹽酸-二噶烷溶液處理獲得 5-乙基-2-(3-羥甲基噻吩-2-基)-4-(3-吡啶基)咪唑二鹽酸鹽(110 毫克)呈無色粉末。

MS · APCI(m/z): 286(MH⁺)

製備例 68

下表 4 所示化合物係經由使用對應起始物料以類似製

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

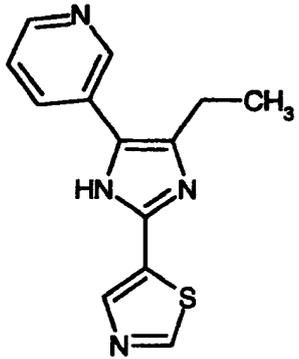
訂

線

五、發明說明 (47)

備例 67 之方式製備。

表 4

製備例	化學結構式	鹽	物理常數等
68		2HCl	粉末 MS·APCI (m/z): 257 (M+H)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂
線

製備例 69

2,3-二酮基戊酸乙酯(8.00 克), 4-氟-苯甲醛(11.30 克)及乙酸銨(35.00 克)於乙酸(120 毫升)之混合物於氫氣氣氛下於 70 至 80°C 攪拌 40 分鐘。冷卻後, 加水至反應混合物, 反應混合物以乙酸乙酯-乙醚混合溶液萃取。有機層依次以飽和碳酸氫鈉水溶液及鹽水洗滌, 以無水硫酸鈉脫水及於減壓下去除溶劑。所得殘餘物藉矽膠急速管柱層析術(溶劑 = 己烷: 乙酸乙酯 = 3:1)純化, 由乙酸乙酯-乙醚再結晶獲得 5-乙基-2-(4-氟苯基)咪唑-4-羧酸乙酯(5.16 克)呈無色晶體。

熔點: 197 至 198°C

MS·APCI(m/z): 263(MH+)

製備例 70

5-乙基-2-(4-氟苯基)咪唑-4-羧酸乙酯(2.81 克), 4 N 氫氧化鈉水溶液(14 毫升), 乙醇(35 毫升)及四氫呋喃(15

五、發明說明 (48)

毫升)之混合物於室溫攪拌隔夜接著回流 3 小時。添加 4 N 氫氧化鈉水溶液(28 毫升)至混合物，混合物回流隔夜。冷卻後，反應混合物於減壓下濃縮及藉 10% 鹽酸中和，沈澱固體藉過濾收集。固體溶解於四氫呋喃，以無水硫酸鈉脫水，於減壓下去除溶劑。所得殘餘物以乙醚濕磨獲得 5-乙基-2-(4-氟苯基)咪唑-4-羧酸第一收穫物(1.06 克)呈無色粉末。此外，濾液藉 HP-20 樹脂(商品名得自日本練水公司)(溶劑 = 水 → 甲醇)純化獲得 5-乙基-2-(4-氟苯基)咪唑-4-羧酸第二收穫物(1.60 克)。

ESI · MS(m/z) : 233(M-H)

製備例 71

5-乙基-2-(4-氟苯基)咪唑-4-羧酸(600 毫克), N,O-二甲基羥胺鹽酸鹽(325 毫克), 3-乙基-1-(3-二甲基胺基丙基)甲二醯亞胺鹽酸鹽(540 毫克), 1-羥苯并三唑(381 毫克)及三乙基胺(0.54 毫升)於 N,N-二甲基甲醯胺(9 毫升)之混合物於室溫攪拌隔夜。加水至反應混合物，反應混合物以乙酸乙酯萃取。有機層以水及鹽水洗滌，以無水硫酸鈉脫水，於減壓下去除溶劑。所得殘餘物藉矽膠急速管柱層析術(溶劑 = 己烷 : 乙酸乙酯 = 2 : 1)純化獲得 5-乙基-2-(4-氟苯基)-4-(N-甲氧-N-甲基胺基甲醯基)咪唑(656 毫克)呈無色粉末。

MS · APCI(m/z) : 278(MH+)

製備例 72

於 2-溴吡啶(855 毫克)於四氫呋喃(16 毫升)之溶液於

(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)

氫氣氣氛下於 -78°C 逐滴加入 1.6 M 正-丁基鋰(3.38 毫升，己烷溶液)，混合物於同溫攪拌 30 分鐘後，5-乙基-2-(4-氟苯基)-4-(N-甲氧-N-甲基胺基甲醯基)咪唑(300 毫克)於四氫呋喃(4 毫升)之溶液逐滴添加至混合物。反應混合物於冰-丙酮冷卻下攪拌 30 分鐘後，飽和氯化銨水溶液添加至混合物，混合物以乙酸乙酯萃取。有機層以水及鹽水洗滌，於無水硫酸鈉脫水，於減壓下去除溶劑。所得殘餘物以乙醚-己烷濕磨獲得 5-乙基-2-(4-氟苯基)-咪唑-4-基-(2-吡啶基)酮(324 毫克)。132 毫克產物以鹽酸-二噶烷溶液處理獲得二鹽酸鹽(73 毫克)呈無色固體。

MS · APCI(m/z) : 296(MH⁺)

製備例 73

如下表 5 所示化合物係以類似製備例 72 之方式經由使用對應起始物料製備。

表 5

製備例	化學結構式	鹽	物理常數等
73		2HCl	固體 MS · APCI (m/z) : 296 (M+H) +

製備例 74

於乙腈(80 毫升)溶解 2,2-二氯丁醛(16.2 克)及 4-氟苯

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂
線

五、發明說明 (50)

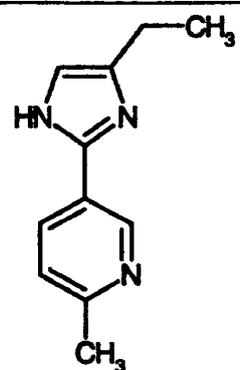
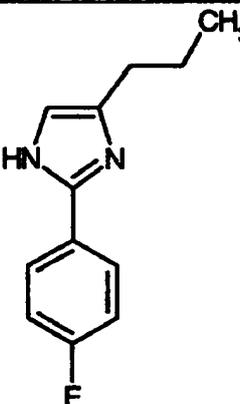
甲醛(14.9克)。溶液內於冰冷卻下逐滴加入 28% 氨水溶液 (135 毫升)，所得混合物於室溫攪拌 4 日。加水至反應混合物，混合物以氯仿萃取。有機層以鹽水洗滌，以無水硫酸鈉脫水，及於減壓下去除溶劑。所得殘餘物由甲醇-乙醚結晶獲得 4-乙基-2-(4-氟苯基)咪唑(9.36 克)。

MS · APCI(m/z) : 191(MH⁺)

製備例 75 及 76

下表 6 所示化合物係以類似製備例 74 之方式經由使用對應起始物料製備。

表 6

製備例	化學結構式	鹽	物理常數等
75		2HCl	固體 MS · APCI (m/z) : 188 (M+H) +
76		自由態 材料	晶體 熔點： 168至170°C MS · APCI (m/z) : 205 (M+H) +

五、發明說明 (51)

製備例 77

於 4-乙基-2-(4-氟苯基)咪唑(4.90 克)於氯仿(100 毫升)之懸浮液內加入溴(4.53 克)，混合物於室溫攪拌 3 小時。反應混合物內加入飽和碳酸氫鈉水溶液，有機層經收集。有機層以水及鹽水洗滌，以無水硫酸鈉脫水，於減壓下去除溶劑。所得殘餘物由氯仿結晶獲得 5-溴-4-乙基-2-(4-氟苯基)-咪唑(5.16 克)呈無色晶體。53 毫克產物以 4 N 鹽酸-二噁烷溶液處理獲得 5-溴-4-乙基-2-(4-氟苯基)咪唑(60 毫克)呈無色晶體。

熔點：192 至 193°C (自由態材料)

MS · APCI(m/z)：269/271(MH⁺)(自由態材料)

熔點：219 至 221°C (分解)(鹽酸鹽)

MS · APCI(m/z)：269/271(MH⁺)(鹽酸鹽)

製備例 78 及 79

下表 7 所示化合物係以類似製備例 77 之方式經由使用對應起始物料製備。

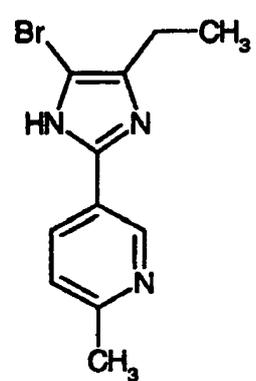
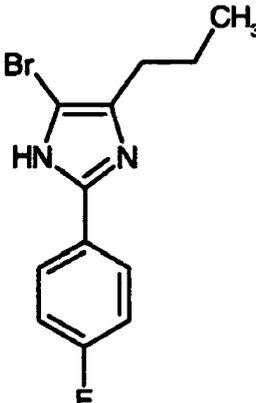
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (52)

表 7

製備例	化學結構式	鹽	物理常數等
78		2HCl	固體 MS·APCI (m/z) : 264/266 (M+H) ⁺
79		1HCl	晶體 熔點： 178至180°C MS·APCI (m/z) : 283/285 (M+H) ⁺

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

製備例 80

5-溴-4-乙基-2-(4-氟苯基)咪唑(100毫克)，三丁基(3-吡啶基)錫(206毫克)，氯化鋅(53毫克)及貳(三苯基膦)二氯化鈹(II)(26毫克)於N,N-二甲基甲醯胺(3毫升)之混合物於氫氣氣氛下回流5小時。冷卻後添加10%氯化鉀水溶液至反應混合物，混合物以乙酸乙酯萃取。有機層以鹽水洗滌，以無水硫酸鈉脫水，於減壓下去除溶劑。所得殘餘物藉矽膠急速管柱層析術(溶劑=己烷：乙酸乙酯=1：4)純化，由乙酸乙酯-己烷再結晶及以鹽酸-甲醇溶液處理獲得

五、發明說明 (53)

5-乙基-2-(4-氟苯基)-4-(3-吡啶)咪唑二鹽酸鹽(48毫克)呈無色粉末。

MS · APCI(m/z) : 268(MH⁺)

製備例 81 至 101

下表 8 所示化合物係以類似製備例 80 之方式經由使用對應起始物料製備。

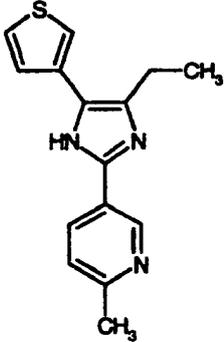
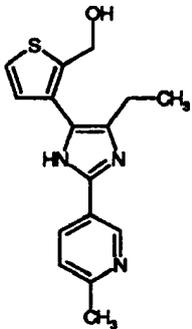
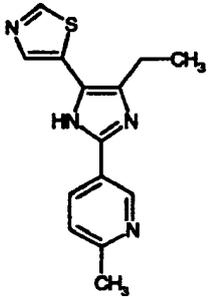
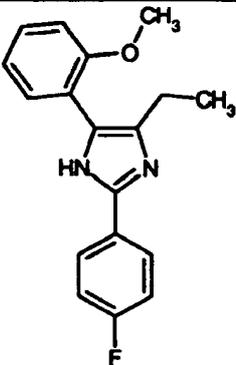
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (54)

表 8

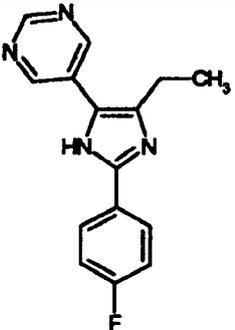
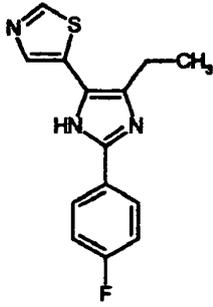
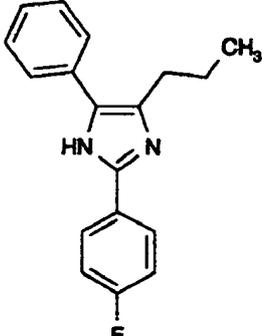
製備例	化學結構式	鹽	物理常數等
81		2HCl	固體 MS·APCI (m/z) : 270 (M+H) +
82		2HCl	固體 MS·APCI (m/z) : 300 (M+H) +
83		2HCl	晶體 熔點 : 247 至 251°C MS·APCI (m/z) : 271 (M+H) +
84		1HCl	晶體 熔點 : 200 至 203°C (分解) MS·APCI (m/z) : 297 (M+H) +

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂
線

五、發明說明 (55)

表 8(續)

製備例	化學結構式	鹽	物理常數等
85		1HCl	晶體 熔點： 287至289°C MS·APCI (m/z)： 269 (M+H) ⁺
86		1HCl	晶體 熔點： 254至256°C MS·APCI (m/z)： 274 (M+H) ⁺
87		1HCl	晶體 熔點： 233至235°C MS·APCI (m/z)： 299 (M+H) ⁺
88		1HCl	晶體 熔點： 224至226°C MS·APCI (m/z)： 281 (M+H) ⁺

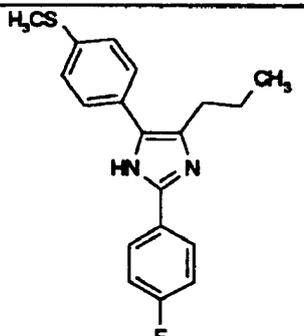
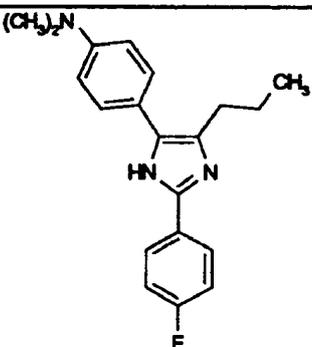
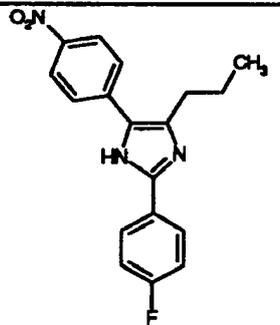
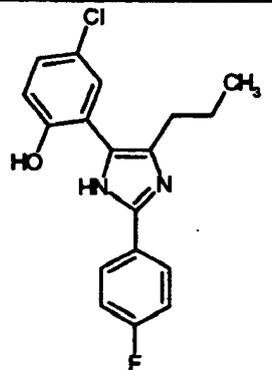
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (56)

表 8(續)

製備例	化學結構式	鹽	物理常數等
89		1HCl	晶體 熔點： 174 至 176°C MS·APCI (m/z)： 327 (M+H) +
90		2HCl	粉末 MS·APCI (m/z)： 324 (M+H) +
91		1HCl	晶體 熔點： 220 至 222°C MS·APCI (m/z)： 326 (M+H) +
92		1HCl	晶體 熔點： 262 至 264°C MS·APCI (m/z)： 331 (M+H) +

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (57)

表 8(續)

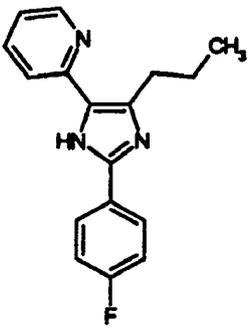
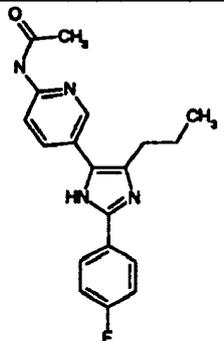
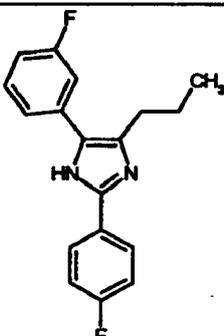
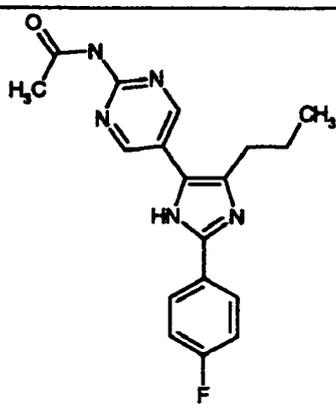
製備例	化學結構式	鹽	物理常數等
93		2HCl	粉末 MS·APCI (m/z) : 282 (M+H) +
94		2HCl	粉末 MS·APCI (m/z) : 282 (M+H) +
95		自由態 材料	晶體 熔點： 240至242°C MS·APCI (m/z) : 306 (M+H) +
96		1HCl	晶體 熔點： 120至122°C MS·APCI (m/z) : 311 (M+H) +

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂
線

五、發明說明 (58)

表 8(續)

製備例	化學結構式	鹽	物理常數等
97		2HCl	粉末 MS·APCI (m/z) : 282 (M+H) +
98		2HCl	粉末 MS·APCI (m/z) : 339 (M+H) +
99		1HCl	晶體 熔點： 228至230°C MS·APCI (m/z) : 299 (M+H) +
100		2HCl	粉末 MS·APCI (m/z) : 340 (M+H) +

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂
線

五、發明說明 (59)

表 8(續)

製備例	化學結構式	鹽	物理常數等
101		1HCl	晶體 熔點： 186至189°C MS·APCI (m/z)： 324 (M+H) ⁺

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂 線

製備例 102

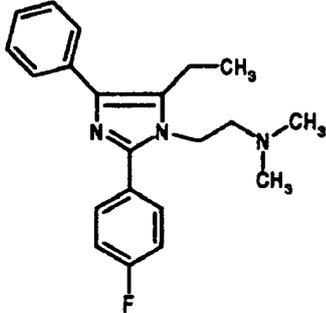
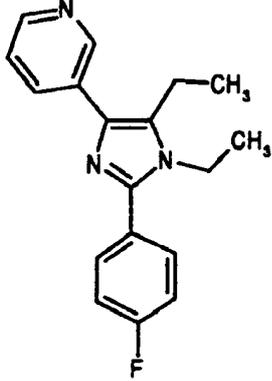
於 5-乙基-2-(4-氟苯基)-4-(3-吡啶基)-咪唑(481 毫克)於 N,N-二甲基甲醯胺(7 毫升)之溶液內於冰-丙酮冷卻下加入氫化鈉(79 毫克, 60%礦油), 混合物攪拌 15 分鐘。於混合物內加入甲基碘(307 毫克), 混合物於室溫攪拌 1 小時。反應混合物內加入飽和氯化銨水溶液, 混合物以乙酸乙酯萃取。有機層以鹽水洗滌, 以無水硫酸鈉脫水, 於減壓下去除溶劑。所得殘餘物藉矽膠急速管柱層析術純化(溶劑=氯仿: 甲醇=95: 5), 以鹽酸-甲醇溶液處理獲得 5-乙基-2-(4-氟-苯基)-1-甲基-4-(3-吡啶基)咪唑二鹽酸鹽(285 毫克)。

MS·APCI(m/z): 282(MH⁺)製備例 103 及 104

下表 9 所示化合物係以類似製備例 102 之方式經由使用對應起始物料製備。

五、發明說明 (60)

表 9

製備例	化學結構式	鹽	物理常數等
103		2HCl	粉末 MS·APCI (m/z) : 338 (M+H) +
104		2HCl	粉末 MS·APCI (m/z) : 296 (M+H) +

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

製備例 105

5-胺基-2-(4-氟苯基)-4-苯基咪唑(1.00克)及甲酸乙酯(10毫升)之混合物回流15小時。冷卻後反應混合物於減壓下濃縮，由乙醚結晶獲得5-甲醯胺基-2-(4-氟苯基)-4-苯基咪唑(1.17克)呈無色晶體。

熔點：245至247°C

MS·APCI(m/z)：282(MH+)

製備例 106

5-甲基胺基-2-(4-氟苯基)-4-苯基-咪唑(560毫克)於甲酸乙酯(20毫升)之混合物回流隔夜。冷卻後反應混合物於

五、發明說明 (61)

減壓下濃縮及由乙醚-己烷結晶獲得 5-甲醯基甲胺基-2-(4-氟苯基)-4-苯基-咪唑(480 毫克)呈無色晶體。

熔點：256 至 258°C

MS · APCI(m/z)：296(MH+)

製備例 107

於 5-甲醯胺基-2-(4-氟苯基)-4-苯基咪唑(1.06 克)於四氫呋喃(15 毫升)之溶液逐滴加入 10M 硼烷·二甲基硫化物錯合物(1.90 毫升)，混合物於氫氣氣氛下於室溫攪拌 2.5 小時。反應混合物內緩慢加入 10%鹽酸，混合物回流 1 小時。冷卻後，混合物藉加入飽和碳酸氫鈉水溶液中中和及以乙酸乙酯萃取。有機層以水及鹽水洗滌，以無水硫酸鈉脫水，及於減壓下去除溶劑。所得殘餘物藉矽膠急速管柱層析術(溶劑 = 己烷：乙酸乙酯 = 5：1)純化獲得 5-甲基胺基-2-(4-氟苯基)-4-苯基咪唑(702 毫克)呈無色粉末。88 毫克產物以鹽酸-甲醇溶液處理獲得鹽酸鹽(84 毫克)呈無色粉末。

熔點：253 至 255°C

MS · APCI(m/z)：268(MH+)

製備例 108

於 5-甲醯基甲胺基-2-(4-氟苯基)-4-苯基-咪唑(200 毫克)於四氫呋喃(5 毫升)之溶液內逐滴加入 10M 硼烷·二甲基硫化物錯合物(0.34 毫升)，混合物於氫氣氣氛下於室溫攪拌隔夜。反應混合物緩慢加入 10%鹽酸，混合物回流 1 小時。冷卻後，混合物藉加入飽和碳酸氫鈉水溶液中中和，

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂 線

五、發明說明 (62)

及以乙酸乙酯萃取。有機層以水及鹽水洗滌，以無水硫酸鈉脫水及於減壓下去除溶劑。所得殘餘物藉矽膠急速管柱層析術(溶劑 = 己烷 : 乙酸乙酯 = 5 : 1)純化，然後以鹽酸-甲醇溶液處理獲得 5-二甲基胺基-2-(4-氟苯基)-4-苯基咪唑鹽酸鹽(174 毫克)呈無色粉末。

MS · APCI(m/z) : 282(MH⁺)

製備例 109

於 5-甲基胺基-2-(4-氟苯基)-4-苯基咪唑(63 毫克)及吡啶(40 毫克)於二氯甲烷(5 毫升)之溶液內於冰冷卻下加入氯碳酸甲酯(28 毫克)，混合物於室溫攪拌隔夜。反應混合物內加入乙醚，於減壓下去除溶劑。所得殘餘物以乙醚濕磨，藉過濾收集粉末。粉末以鹽酸-甲醇溶液處理獲得 5-甲氧羰基胺基-2-(4-氟苯基)-4-苯基咪唑鹽酸鹽(67 毫克)呈無色粉末。

MS · APCI(m/z) : 312(MH⁺)

製備例 110

於 5-乙醯胺基-2-(4-氟苯基)-4-苯基-咪唑(142 毫克)於四氫呋喃(7 毫升)之溶液內加入 10 M 硼烷 · 四氫呋喃錯合物(12 毫升，四氫呋喃溶液)，混合物於氫氣氣氛下於室溫攪拌 2 日。反應混合物內緩慢加入 10% 鹽酸，混合物於 60 °C 攪拌 10 分鐘。冷卻後反應混合物藉加入飽和碳酸氫鈉水溶液中和，以乙酸乙酯萃取。有機層以水及鹽水洗滌，以無水硫酸鈉脫水，於減壓下去除溶劑。所得殘餘物藉矽膠急速管柱層析術(溶劑 = 己烷 : 乙酸乙酯 = 1 : 2)純化，然

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (63)

後以鹽酸-甲醇溶液處理獲得 5-乙基胺基-2-(4-氟苯基)-4-苯基-咪唑鹽酸鹽(89 毫克)呈無色粉末。

MS · APCI(m/z) : 282(MH⁺)

製備例 111

5-乙基胺基-2-(4-氟苯基)-4-苯基-咪唑(145 毫克)於甲酸乙酯(8 毫升)之混合物回流 8 小時。冷卻後混合物於減壓下濃縮，由乙醚結晶獲得 5-甲醯基乙基胺基-2-(4-氟苯基)-4-苯基咪唑(136 毫克)呈無色晶體。

熔點：201 至 202°C

MS · APCI(m/z) : 310(MH⁺)

製備例 112

2-(5-氯噻吩-2-基)-4-(3-吡啶基)咪唑(1.07 克)，35%福馬林水溶液(35 毫升)，碳酸鉀(1.70 克)，異丙醇(30 毫升)及 N,N-二甲基甲醯胺(10 毫升)之混合物於 90°C 攪拌 2 小時。冷卻後加水至混合物及沈澱固體藉過濾收集。固體溶解於甲醇，過濾去除不溶物後，於減壓下去除溶劑。所得殘餘物以乙酸乙酯濕磨獲得 2-(5-氯噻吩-2-基)-5-羥甲基-4-(3-吡啶基)咪唑(519 毫克)呈無色粉末。

MS · APCI(m/z) : 292/294(MH⁺)

製備例 113 及 118

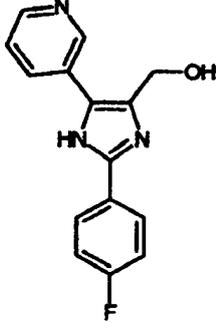
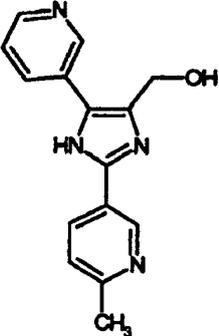
下表 10 所示化合物係以類似製備例 112 之方式經由使用對應起始物料製備。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂
線

五、發明說明 (64)

表 10

製備例	化學結構式	鹽	物理常數等
113		自由態 材料	晶體 熔點： 225至228°C MS·APCI (m/z)： 270 (M+H) ⁺
114		3HCl	晶體 熔點： 266至269°C MS·APCI (m/z)： 267 (M+H) ⁺

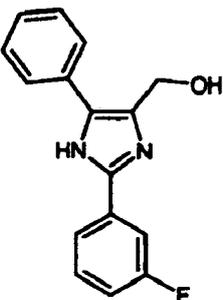
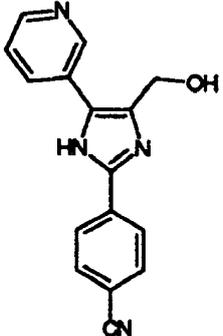
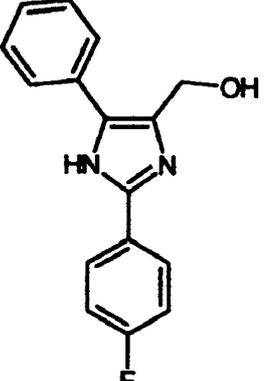
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (65)

表 10(續)

製備例	化學結構式	鹽	物理常數等
115		自由態 材料	晶體 熔點： 232至234°C MS·APCI (m/z)： 269 (M+H) ⁺
116		自由態 材料	粉末 MS·APCI (m/z)： 277 (M+H) ⁺
117		自由態 材料	晶體 熔點： 240至243°C MS·APCI (m/z)： 269 (M+H) ⁺

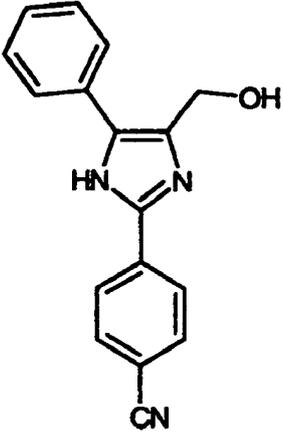
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (66)

表 10(續)

製備例	化學結構式	鹽	物理常數等
118		自由態 材料	粉末 MS·APCI (m/z): 276 (M+H) ⁺

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

製備例 119

於 2-(5-氯噻吩-2-基)-5-羥甲基-4-(3-吡啶基)咪唑(200 毫克)於二氯甲烷(5 毫升)之溶液內加入亞硫醯氯(5 毫升), 混合物回流 1 小時。冷卻後反應混合物於減壓下濃縮, 獲得 2-(5-氯噻吩-2-基)-5-氯甲基-4-(3-吡啶基)-咪唑二鹽酸鹽粗產物(260 毫克)呈黃色粉末。

製備例 120

於甲醇(10 毫升)溶解 2-(5-氯噻吩-2-基)-5-氯甲基-4-(3-吡啶基)-咪唑二鹽酸鹽粗產物(260 毫克)及混合物回流 2 小時。冷卻後, 添加飽和碳酸氫鈉水溶液至反應混合物, 混合物以乙酸乙酯-四氫呋喃混合溶液萃取。有機層以鹽水洗滌, 以無水硫酸鎂脫水及於減壓下去除溶劑。所得殘餘物藉矽膠急速管柱層析術(溶劑=氯仿: 甲醇=40: 1)純化, 然後以鹽酸-二噶烷溶液處理獲得 2-(5-氯噻吩-2-基)-5-甲氧甲基-4-(3-吡啶基)咪唑二鹽酸鹽(63 毫克)呈灰黃色

五、發明說明 (67)

粉末。

熔點：245 至 248°C (分解)

MS · APCI(m/z)：306/308(MH⁺)

製備例 121 至 128

下表 11 所示化合物係以類似製備例 112 或 120 之方式經由使用對應起始物料製備。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (68)

表 11

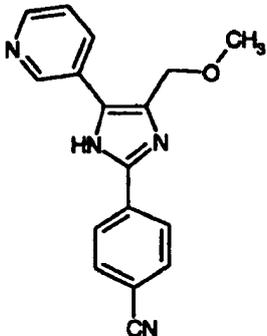
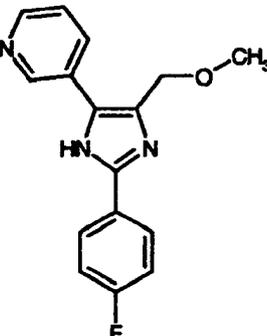
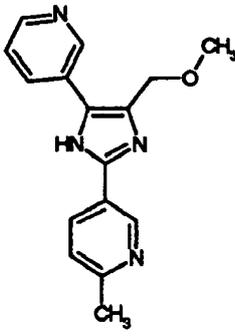
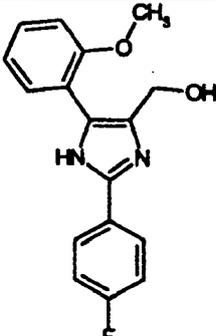
製備例	化學結構式	鹽	物理特性等
121		1HCl	晶體 熔點： 204至207°C MS APCI (m/z)： 283 (M+H) ⁺
122		1HCl	粉末 MS·APCI (m/z)： 289 (M+H) ⁺
123		1HCl	晶體 熔點： 185至188°C MS·APCI (m/z)： 283 (M+H) ⁺
124		1HCl	粉末 MS·APCI (m/z)： 290 (M+H) ⁺

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂
線

五、發明說明 (69)

表 11(續)

製備例	化學結構式	鹽	物理常數等
125		2HCl	粉末 MS·APCI (m/z) : 291 (M+H) +
126		2HCl	粉末 MS·APCI (m/z) : 284 (M+H) +
127		3HCl	晶體 熔點： 251至255°C MS·APCI (m/z) : 281 (M+H) +
128		1HCl	粉末 MS·APCI (m/z) : 299 (M+H) +

製備例 129

於 2-(3-氟苯基)-5-羥甲基-4-(3-吡啶基)咪唑 (389 毫克)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (70)

於二氯甲烷(10 毫升)之溶液內加入亞硫醯氯(10 毫升)，混合物回流 1 小時。冷卻後，反應混合物於減壓下濃縮獲得 2-(3-氟苯基)-5-氟甲基-4-(3-吡啶基)咪唑二鹽酸鹽粗產物(508 毫克)呈無色粉末。

製備例 130

於 2-(3-氟苯基)-5-氟甲基-4-(3-吡啶基)咪唑二鹽酸鹽粗產物(268 毫克)於四氫呋喃(10 毫升)之懸浮液內加入 15% 甲基硫化鈉水溶液(0.95 毫升)及三乙基胺(206 毫克)，混合物於室溫攪拌 1.5 小時。加水至反應混合物，反應混合物以乙酸乙酯萃取。有機層以鹽水洗滌及以無水硫酸鈉脫水，於減壓下去除溶劑。所得殘餘物藉矽膠管柱層析術(溶劑 = 氯仿：甲醇 = 19：1)純化獲得 2-(3-氟苯基)-5-甲硫基甲基-4-(3-吡啶基)咪唑(198 毫克)呈無色粉末。

MS · APCI(m/z)：300(MH⁺)

製備例 131 至 134

下表 12 所示化合物係以類似製備例 130 之方式經由使用對應起始物料製備。

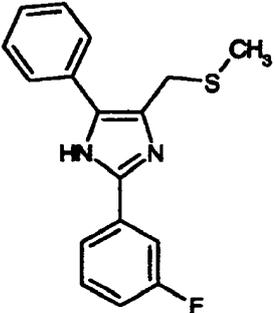
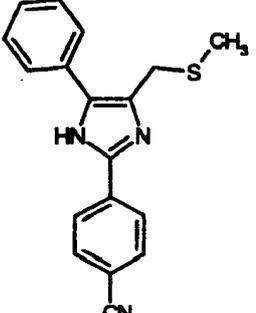
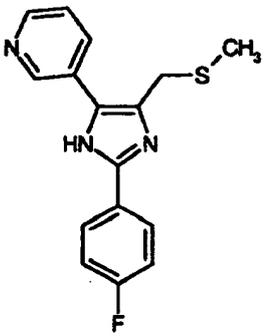
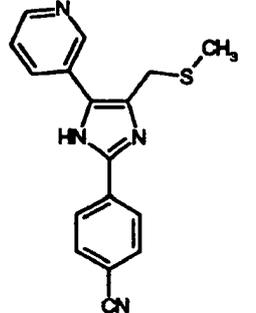
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (71)

表 12

製備例	化學結構式	鹽	物理特性等
131		1HCl	晶體 熔點： 218至220°C MS·APCI (m/z)： 299 (M+H) ⁺
132		1HCl	晶體 熔點： 256至259°C MS·APCI (m/z)： 306 (M+H) ⁺
133		自由態 材料	晶體 熔點： 172至174°C MS·APCI (m/z)： 300 (M+H) ⁺
134		自由態 材料	晶體 熔點： 209至211°C MS·APCI (m/z)： 307 (M+H) ⁺

製備例 135

於 2-(3-氟苯基)-5-甲硫基甲基-4-(3-吡啶基)咪唑(152

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂
線

五、發明說明 (73)

表 13

製備例	化學結構式	鹽	物理常數等
136		1HCl	晶體 熔點： 198至200°C MS·APCI (m/z)： 315 (M+H) ⁺
137		1HCl	粉末 MS·APCI (m/z)： 322 (M+H) ⁺
138		2HCl	粉末 MS·APCI (m/z)： 316 (M+H) ⁺
139		2HCl	粉末 MS·APCI (m/z)： 323 (M+H) ⁺

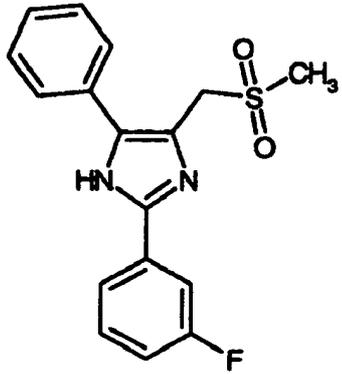
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (74)

表 13(續)

製備例	化學結構式	鹽	物理常數等
140		1HCl	晶體 熔點： 278至280°C MS·APCI(m/z): 351(M+H) ⁺

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

表

訂

線

製備例 141

2-(5-氯噻吩-2-基)-5-(3-吡啶基)-咪唑-4-基乙酸乙酯 (68 毫克), 氫氧化鋰 (9 毫克), 乙醇 (4 毫升) 及水 (4 毫升) 之混合物於室溫攪拌 2.5 小時。反應混合物於減壓下濃縮, 以 10% 鹽酸酸化至 pH 4, 沈澱固體藉過濾收集。固體以鹽酸-二噶烷溶液處理獲得 2-(5-氯噻吩-2-基)-5-(3-吡啶基)-咪唑-4-基乙酸鹽酸鹽 (50 毫克) 呈淡黃色粉末。

熔點: 234 至 238°C (分解)

MS·APCI(m/z): 321/323(MH⁺)

製備例 142

下表 14 所示化合物係以類似製備例 141 之方式經由使用對應起始物料製備。

五、發明說明 (75)

表 14

製備例	化學結構式	鹽	物理常數等
142		1HCl	粉末 MS·APCI (m/z): 313 (M-H)

製備例 143 及 144

2-(5-氯噻吩-3-基)-5-乙基-4-(3-吡啶基)-咪唑(2.00克)於氯磺酸(15毫升)之混合物於室溫攪拌一週。混合物緩慢逐滴添加至28%氨水溶液(500毫升)，所得混合物攪拌30分鐘，然後於減壓下濃縮。所得殘餘物溶解於甲醇-四氫呋喃(5:1)，以無水硫酸鈉脫水及於減壓下去除溶劑。殘餘物藉矽膠急速管柱層析術純化(溶劑=氯仿:甲醇=10:1→2.5:1)，然後藉NH矽膠急速管柱層析術(溶劑=氯仿:甲醇=10:1→4:1)純化獲得2-(5-氯-2-磺基噻吩-3-基)-5-乙基-4-(3-吡啶基)咪唑及2-(5-氯-2-胺基磺醯基噻吩-3-基)-5-乙基-4-(3-吡啶基)咪唑。各產物以鹽酸-二噶烷溶液處理獲得2-(5-氯-2-磺基噻吩-3-基)-5-乙基-4-(3-吡啶基)咪唑二鹽酸鹽(741毫克)及2-(5-氯-2-胺基磺醯基噻吩-3-基)-5-乙基-4-(3-吡啶基)咪唑二鹽酸鹽(105毫克)個別呈無色粉末。

2-(5-氯-2-磺基噻吩-3-基)-5-乙基-4-(3-吡啶基)咪唑

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂
線

五、發明說明 (76)

二鹽酸鹽(製備例 143)

ESI · MS(m/z) : 368(M-H)

2-(5-氯-2-胺基噻吩-3-基)-5-乙基-4-(3-吡啶基)

咪唑二鹽酸鹽(製備例 144)

MS · APCI(m/z) : 369(MH+)

製備例 145

於 2-(2-乙氧羰基噻吩-3-基)-5-乙基-4-(3-吡啶基)咪唑 (879 毫克) 於四氫呋喃 (20 毫升) 之溶液內於以冰冷卻下加入鋁氫化鋰 (204 毫克)，混合物於氫氣氣氛下於同溫攪拌 1.5 小時。以冰冷卻後，添加鈉酒石酸鉀水溶液及乙酸乙酯至混合物，有機層經收集。有機層以水及鹽水洗滌，以無水硫酸鎂脫水，於減壓下去除溶劑。所得殘餘物藉矽膠管柱層析術(溶劑 = 氯仿 : 甲醇 = 19 : 1) 純化，然後以鹽酸-乙醇溶液處理獲得 2-(2-羥甲基噻吩-3-基)-5-乙基-4-(3-吡啶基)咪唑二鹽酸鹽 (788 毫克) 呈無色粉末。

MS · APCI(m/z) : 286(MH+)

製備例 146

於 2-(5-氯噻吩-2-基)-4-(3-吡啶基)咪唑-5-基乙酸乙酯 (122 毫克) 於四氫呋喃 (3.5 毫升) 之溶液內於冰冷卻下加入鋁氫化鋰 (15 毫克)，混合物於冰冷卻下攪拌 2.5 小時。於冰冷卻下添加氫氧化鈉水溶液及乙酸乙酯之混合物，有機層經收集。有機層以水及鹽水洗滌，以無水硫酸鈉脫水，於減壓下去除溶劑。所得殘餘物藉製備性薄層層析術(TLC) (矽膠 ; 溶劑 = 氯仿 : 甲醇 = 20 : 1) 純化獲得 2-(5-氯噻吩-

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂 線

五、發明說明 (77)

2-基)-5-羥乙基-4-(3-吡啶基)咪唑(109毫克)呈無色結晶粉末。27毫克產物以鹽酸-二噶烷溶液處理獲得二鹽酸鹽(26毫克)呈無色粉末。

熔點：179至180°C(自由態材料)

MS·APCI(m/z)：306(MH⁺)(鹽酸鹽)

製備例 147

4-(4-氟苯甲醯基胺基)-4-(2-噻吩基)-3-酮基丁酸乙酯(349毫克)及磷醯氯(0.12毫升)於N,N-二甲基甲醯胺(5毫升)之混合物於室溫攪拌2.5小時。反應混合物倒入水中，以飽和碳酸氫鈉水溶液中中和，以乙酸乙酯萃取。有機層以水及鹽水洗滌，以無水硫酸鈉脫水及於減壓下去除溶劑。所得殘餘物藉矽膠急速管柱層析術(溶劑=己烷：乙酸乙酯=20：1)純化獲得2-(4-氟苯基)-4-(2-噻吩基)噶唑-5-基乙酸乙酯(95毫克)呈灰黃色粉末。

MS·APCI(m/z)：332(MH⁺)

製備例 148

於2-(4-氟苯基)-4-(2-噻吩基)噶唑-5-基乙酸乙酯(94毫克)於四氫呋喃(3毫升)及乙醇(3毫升)之溶液內加入1N氫氧化鈉水溶液(1毫升)，混合物於室溫攪拌1小時。反應混合物內加入10%鹽酸，混合物以乙酸乙酯萃取。有機層以鹽水洗滌，以無水硫酸鈉脫水及於減壓下去除溶劑。所得殘餘物溶解於甲醇(5毫升)，添加0.5M甲氧化鈉(556微升，甲醇溶液)至溶液，於減壓下去除溶劑獲得2-(4-氟苯基)-4-(2-噻吩基)噶唑-5-基乙酸鈉(90毫克)呈灰褐色粉

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (78)

末。

ESI · MS(m/z) : 302(M-H)

製備例 149

於 2-(4-氟苯基)噁唑-4-基乙酸乙酯(11.10 毫克)於氯仿(110 毫升)之溶液內於室溫加溴(2.47 毫升)，混合物於室溫攪拌 1 小時。反應混合物內加入飽和碳酸氫鈉水溶液及飽和硫代硫酸鈉水溶液，有機層經收集。有機層以鹽水洗滌，以無水硫酸鈉脫水，於減壓下去除溶劑。所得殘餘物由己烷-乙醚結晶獲得 5-溴-2-(4-氟苯基)噁唑-4-基乙酸乙酯(7.47 克)呈無色晶體。又濾液藉矽膠急速管柱層析術(溶劑 = 正己烷 : 乙酸乙酯 = 10 : 1)純化獲得 5-溴-2-(4-氟苯基)噁唑-4-基乙酸乙酯(3.57 克)呈灰黃色晶體。

熔點 : 84 至 85°C

MS · APCI(m/z) : 323/330(MH⁺)

製備例 150

2-(4-氟苯基)噁唑-4-基乙酸乙酯(249 毫克)，碘(127 毫克)及[貳(三氟乙醯氧)]碘]苯(244 毫克)於氯仿(3 毫升)之混合物於室溫攪拌 4 小時。反應混合物內加入飽和碳酸氫鈉水溶液及飽和硫代硫酸鈉水溶液，有機層經收集。有機層以鹽水洗滌及以無水硫酸鈉脫水，於減壓下去除溶劑。所得殘餘物藉矽膠急速管柱層析術(溶劑 = 正己烷 : 乙酸乙酯 = 8 : 1)純化獲得 2-(4-氟苯基)-5-碘噁唑-4-基乙酸乙酯(300 毫克)呈無色晶體。

熔點 : 120 至 122°C

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂
線

五、發明說明 (79)

MS · APCI(m/z) : 376(MH+)

製備例 151

5-溴-2-(4-氟苯基)噁唑-4-基乙酸乙酯(328毫克), 5-氯噻吩-2-硼酸(244毫克), 貳(三苯基膦)二氯化鈣(II)(35毫克)於 2 M 碳酸鈉水溶液(1.5毫升)及二甲氧乙烷(5毫升)之混合物回流 1 小時。冷卻後, 反應混合物內加水及乙酸乙酯, 有機層經收集, 以無水硫酸鈉脫水, 於減壓下去除溶劑。結果所得殘餘物藉矽膠急速管柱層析術(溶劑 = 正己烷 : 乙酸乙酯 = 6 : 1)純化獲得 5-(5-氯噻吩-2-基)-2-(4-氟苯基)噁唑-4-基乙酸乙酯(181毫克)呈灰黃色晶體。

熔點 : 129 至 130°C

MS · APCI(m/z) : 366/368(MH+)

製備例 152

於 5-(5-氯噻吩-2-基)-2-(4-氟苯基)噁唑-4-基乙酸乙酯(115毫克)於甲醇(5毫升)之溶液內加入 4 N 氫氧化鈉水溶液(1毫升), 混合物回流 30 分鐘。冷卻後, 添加乙酸乙酯及 10% 鹽酸至反應混合物, 有機層經收集。有機層以鹽水洗滌, 以無水硫酸鈉脫水, 於減壓下去除溶劑。所得殘餘物溶解於甲醇(5毫升), 添加 0.5 M 甲氧化鈉(605 微升, 甲醇溶液)至溶液, 於減壓下去除溶劑。所得殘餘物以丙酮濕磨獲得 5-(5-氯噻吩-2-基)-2-(4-氟苯基)噁唑-4-基乙酸鈉鹽(100毫克)呈灰黃色粉末。

ESI · MS(m/z) : 336(M-H)

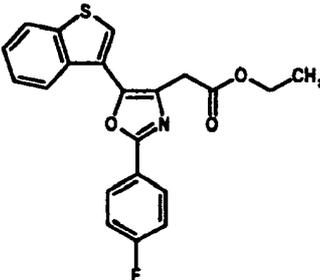
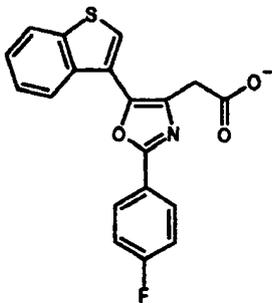
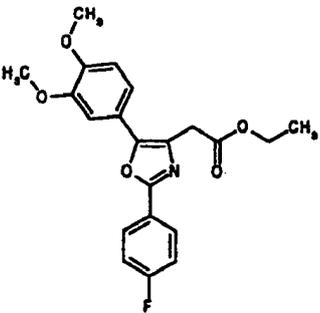
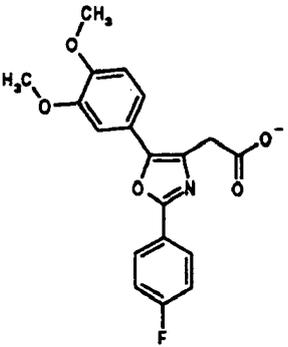
製備例 153 至 166

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂 · 線

五、發明說明 (81)

表 15(續)

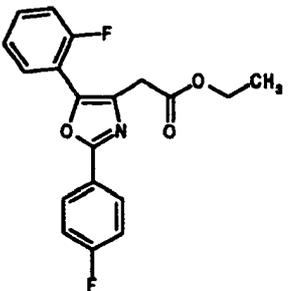
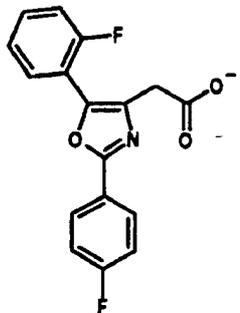
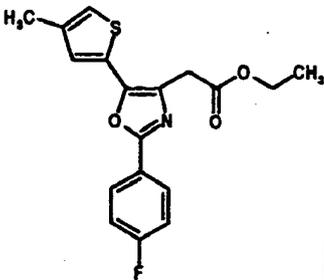
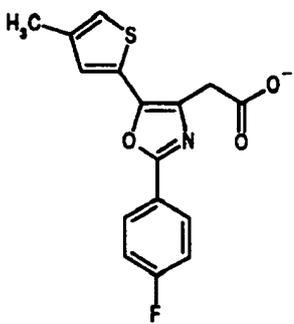
製備例	化學結構式	鹽	物理特性等
157		自由態 材料	粉末 MS·APCI (m/z) : 382 (M+H) +
158		Na	粉末 MS·APCI (m/z) : 352 (M-Na)
159		自由態 材料	粉末 MS·APCI (m/z) : 386 (M+H) +
160		Na	粉末 MS·APCI (m/z) : 356 (M-Na)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂 線

五、發明說明 (82)

表 15(續)

製備例	化學結構式	鹽	物理特性等
161		自由態 材料	晶體 熔點： 88至89°C MS·APCI (m/z)： 344 (M+H) ⁺
162		Na	粉末 MS·APCI (m/z)： 314 (M-Na)
163		自由態 材料	晶體 熔點： 138至139°C MS·APCI (m/z)： 346 (M+H) ⁺
164		Na	粉末 MS·APCI (m/z)： 316 (M-Na)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (83)

表 15(續)

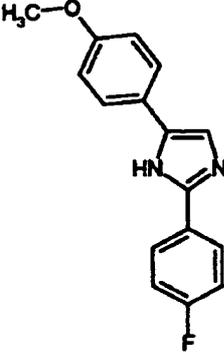
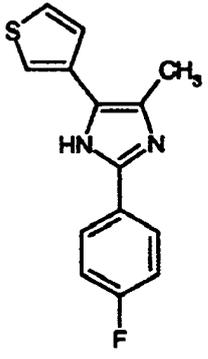
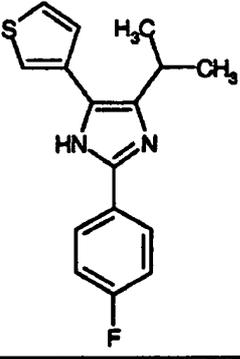
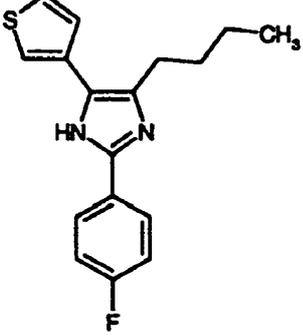
製備例	化學結構式	鹽	物理特性等
165		自由態 材料	粉末 MS·APCI (m/z) : 362 (M+H) ⁺
166		Na	粉末 MS·APCI (m/z) : 332 (M-Na)

製備例 167 至 202

下表 16 所示化合物係以類似前述製備例之方式或習知製備方法如日本專利公開案第 5832/1972、29771/1973 號等所述方法製備。

五、發明說明 (84)

表 16

製備例	化學結構式	鹽	物理特性等
167		自由態材料	MS·EI (m/z) : 268 (M+)
168		自由態材料	MS·EI (m/z) : 258 (M+)
169		自由態材料	MS·EI (m/z) : 286 (M+)
170		自由態材料	

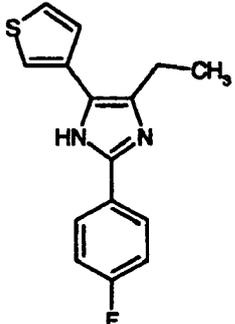
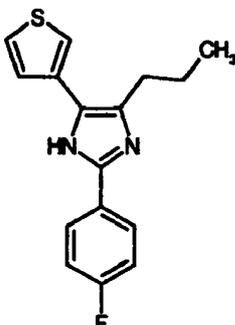
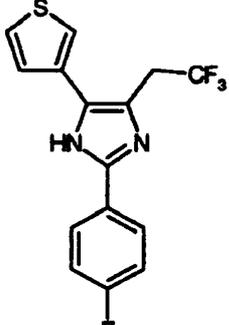
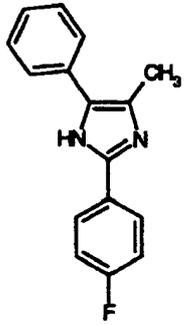
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (85)

表 16(續)

製備例	化學結構式	鹽	物理特性等
171		自由態 材料	MS·EI (m/z) : 272 (M+)
172		自由態 材料	MS·EI (m/z) : 286 (M+)
173		自由態 材料	MS·EI (m/z) : 326 (M+)
174		自由態 材料	MS·EI (m/z) : 252 (M+)

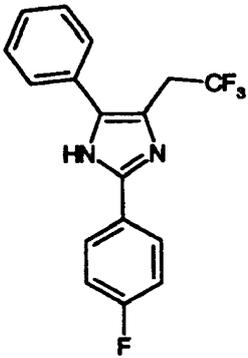
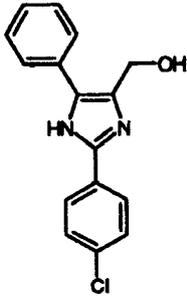
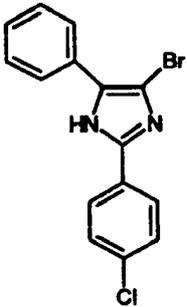
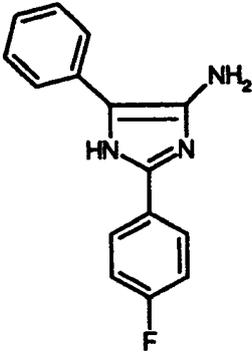
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (86)

表 16(續)

製備例	化學結構式	鹽	物理特性等
175		自由態 材料	MS·EI (m/z) : 320 (M+)
176		自由態 材料	
177		自由態 材料	MS·EI (m/z) : 332/334/336 (M+)
178		2HCl	粉末 MS APCI (m/z) : 254 (M+H) +

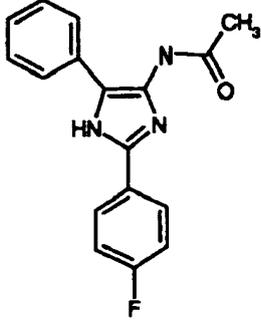
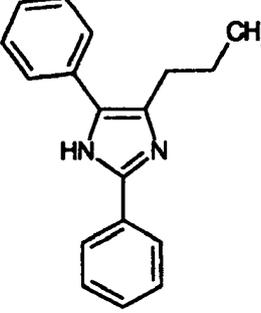
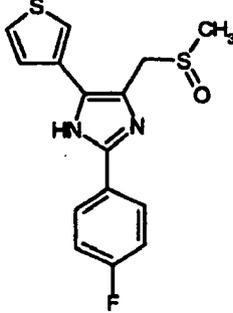
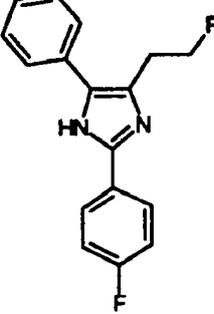
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (87)

表 16(續)

製備例	化學結構式	鹽	物理特性等
179		1HCl	粉末 MS APCI (m/z) : 296 (M+H) +
180		1HCl	粉末 MS APCI (m/z) : 263 (M+H) +
181		1HCl	粉末 MS APCI (m/z) : 321 (M+H) +
182		1HCl	粉末 MS APCI (m/z) : 285 (M+H) +

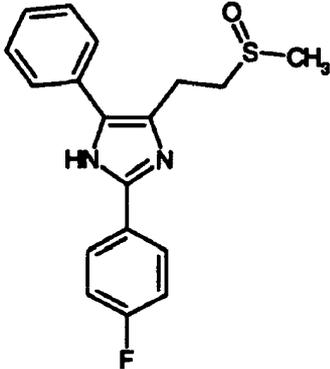
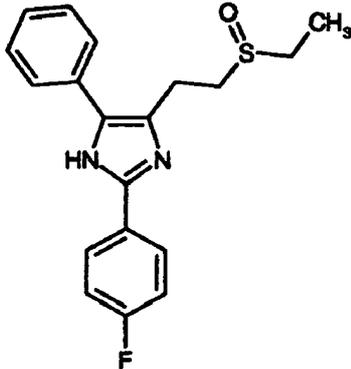
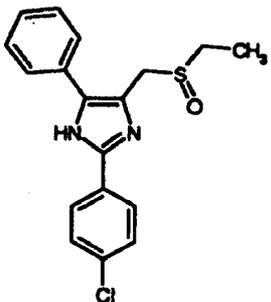
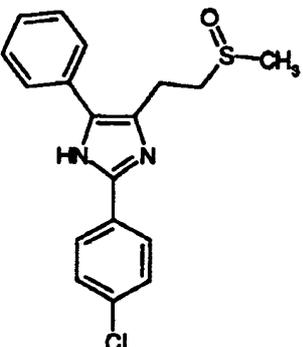
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (88)

表 16(續)

製備例	化學結構式	鹽	物理特性等
183		1HCl	粉末 MS APCI (m/z) : 329 (M+H) +
184		1HCl	粉末 MS APCI (m/z) : 343 (M+H) +
185		1HCl	粉末 MS APCI (m/z) : 345 (M+H) +
186		1HCl	粉末 MS APCI (m/z) : 345 (M+H) +

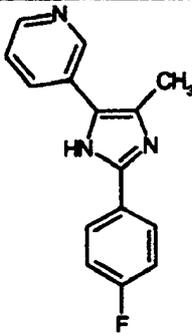
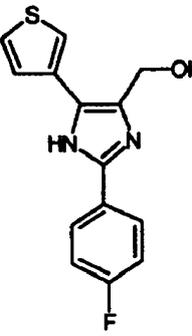
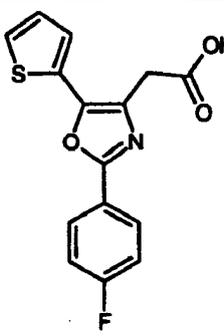
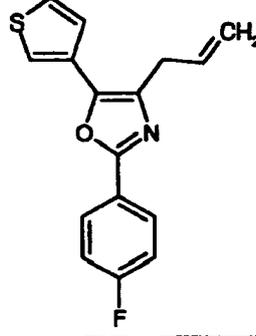
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (89)

表 16(續)

製備例	化學結構式	鹽	物理特性等
187		2HCl	粉末 MS APCI (m/z): 254 (M+H) ⁺
188		自由態 材料	
189		自由態 材料	晶體 熔點: 208至209°C
190		自由態 材料	粉末 MS EI (m/z): 285 (M ⁺)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (90)

表 16(續)

製備例	化學結構式	鹽	物理特性等
191		自由態 材料	晶體 熔點： 109至111°C MS·APCI (m/z)： 332 (M+H) +
192		自由態 材料	晶體 熔點： 214至215°C
193		自由態 材料	
194		自由態 材料	粉末 MS EI (m/z)： 319/321 (M+)

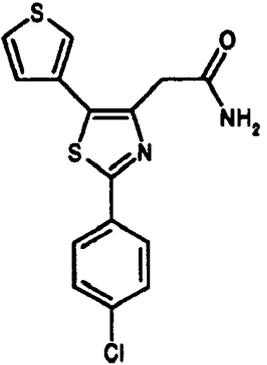
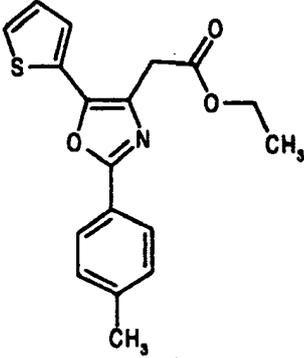
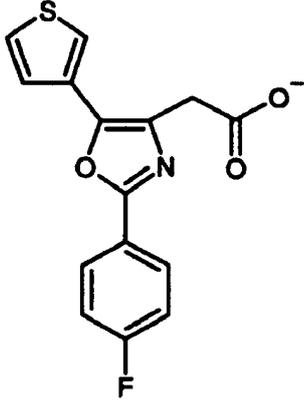
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (91)

表 16(續)

製備例	化學結構式	鹽	物理特性等
195		自由態 材料	MS EI (m/z): 334/336 (M+)
196		自由態 材料	晶體 熔點： 125至127°C MS·APCI (m/z): 328 (M+H) +
197		Na	粉末 MS·ESI (m/z): 302 (M-Na)

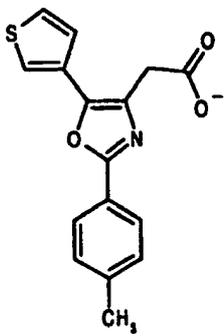
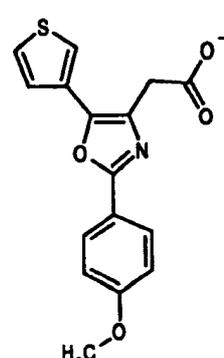
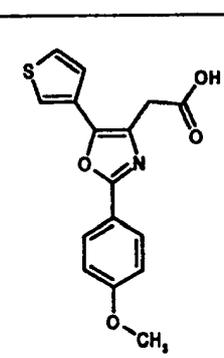
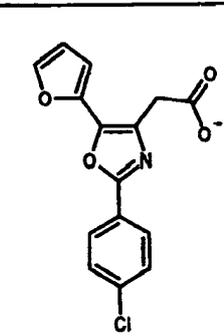
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (92)

表 16(續)

製備例	化學結構式	鹽	物理特性等
198		Na	粉末 MS·ESI (m/z) : 298 (M-Na)
199		Na	粉末 MS·ESI (m/z) : 314 (M-Na)
200		自由態 材料	晶體 熔點 : 198至199°C
201		Na	粉末 MS·APCI (m/z) : 302 (M-Na)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (93)

表 16(續)

製備例	化學結構式	鹽	物理特性等
202		自由態 材料	晶體 熔點： 123至125°C MS·APCI (m/z)： 327 (M+H) ⁺

製備例 203

3-胺基-4-(5-氯噻吩-2-基)-4-氧基丁酸乙酯鹽酸鹽 (300 毫克)，苯并[b]呋喃-5-羧酸(245 毫克)，3-乙基-1-(3-二甲基胺基丙基)甲二醯亞胺鹽酸鹽(289 毫克)，1-羥-苯并三唑(204 毫克)及三乙基胺(0.35 毫升)於二氯甲烷(4.5 毫升)之混合物於室溫攪拌隔夜。飽和碳酸氫鈉水溶液添加至反應混合物，混合物以氯仿萃取。有機層以無水硫酸鈉脫水，於減壓下去除溶劑。所得殘餘物藉矽膠管柱層析術(溶劑=己烷：乙酸乙酯=4：1)純化，然後以二異丙基醚濕磨獲得3-[(5-苯并[b]呋喃醯基)胺基-4-(4-氯噻吩-2-基)-4-氧基-丁酸乙酯(352 毫克)呈無色粉末。

於結果所得3-[(5-苯并[b]呋喃醯基)胺基-4-(4-氯噻吩-2-基)-4-氧基-丁酸乙酯(331 毫克)於N,N-二甲基甲醯胺(4.08 毫升)之溶液於冰冷卻下加入磷醯氯(0.23 毫升)，混合物於60°C攪拌隔夜。反應混合物內加入飽和碳酸氫鈉水溶液，混合物以乙酸乙酯萃取，以無水硫酸鈉脫水，於減壓下去除溶劑。所得殘餘物藉矽膠管柱層析術(溶劑=氯

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (94)

仿：乙酸乙酯 = 20 : 1) 純化，然後以二異丙基醚濕磨獲得 2-(5-苯并[b]呋喃基)-5-(5-氯噻吩-2-基)嘔唑-4-基乙酸乙酯 (257 毫克) 呈無色粉末。

MS · APCI(m/z) : 388/390(MH⁺)

製備例 204 至 226

下表 17 所示化合物係以類似製備例 203 之方式經由使用對應起始物料製備。

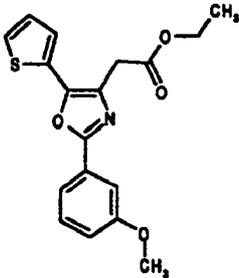
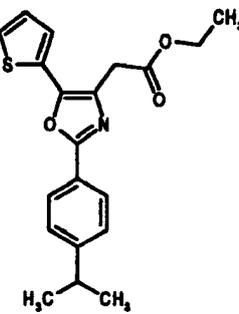
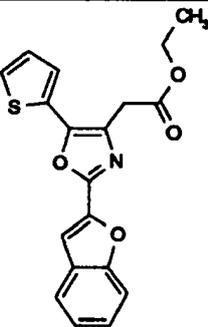
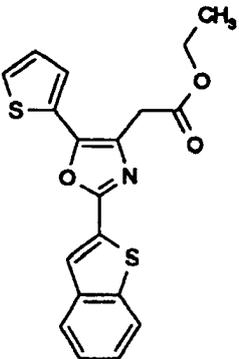
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (95)

表 17

製備例	化學結構式	鹽	物理特性等
204		自由態 材料	粉末 MS·APCI (m/z) : 344 (M+H) +
205		自由態 材料	粉末 MS·APCI (m/z) : 356 (M+H) +
206		自由態 材料	粉末 MS·APCI (m/z) : 354 (M+H) +
207		自由態 材料	粉末 MS·APCI (m/z) : 370 (M+H) +

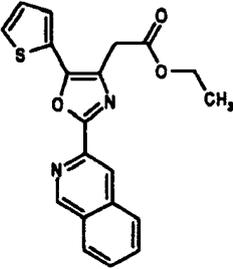
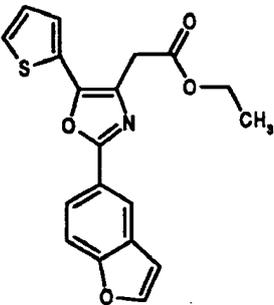
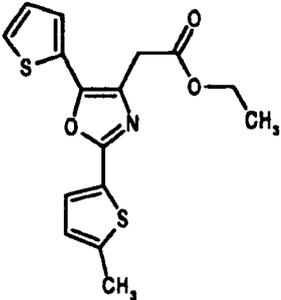
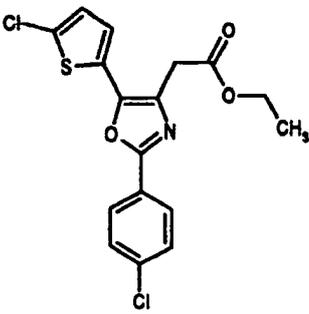
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (96)

表 17(續)

製備例	化學結構式	鹽	物理特性等
208		自由態材料	粉末 MS·APCI (m/z) : 365 (M+H) +
209		自由態材料	粉末 MS·APCI (m/z) : 354 (M+H) +
210		自由態材料	粉末 MS·APCI (m/z) : 334 (M+H) +
211		自由態材料	粉末 MS·APCI (m/z) : 382/384 (M+H) +

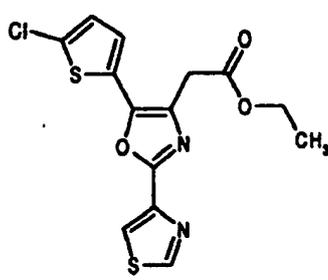
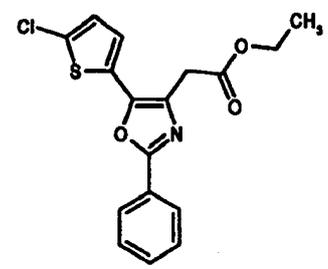
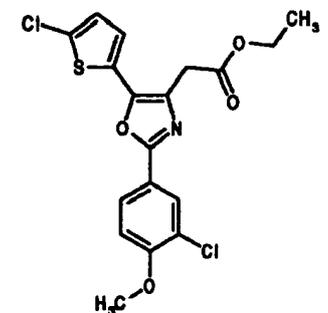
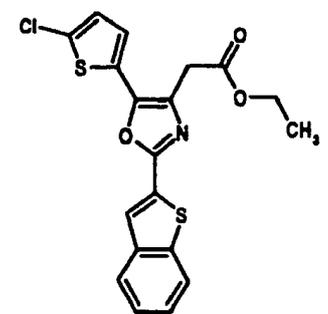
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (97)

表 17(續)

製備例	化學結構式	鹽	物理特性等
212		自由態 材料	粉末 MS·APCI (m/z) : 355/357 (M+H) +
213		自由態 材料	粉末 MS·APCI (m/z) : 348 (M+H) +
214		自由態 材料	粉末 MS·APCI (m/z) : 412 (M+H) +
215		自由態 材料	粉末 MS·APCI (m/z) : 404/406 (M+H) +

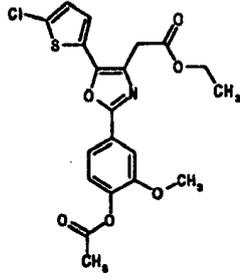
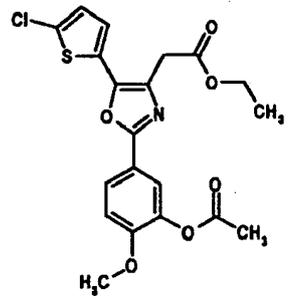
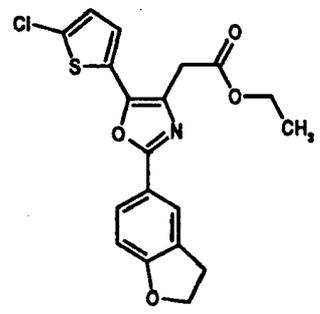
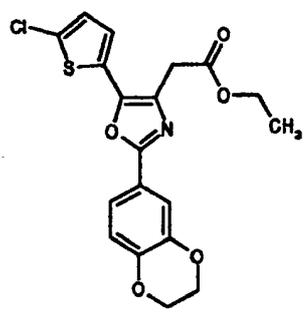
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (98)

表 17(續)

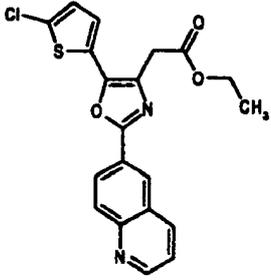
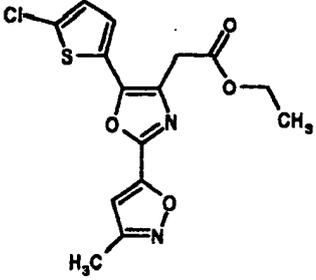
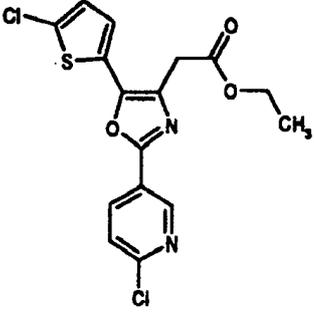
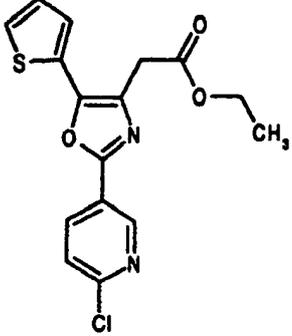
製備例	化學結構式	鹽	物理特性等
216		自由態 材料	粉末 MS·APCI (m/z) : 436/438 (M+H) +
217		自由態 材料	粉末 MS·APCI (m/z) : 436/438 (M+H) +
218		自由態 材料	粉末 MS·APCI (m/z) : 390/392 (M+H) +
219		自由態 材料	粉末 MS·APCI (m/z) : 406/408 (M+H) +

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂
線

五、發明說明 (99)

表 17(續)

製備例	化學結構式	鹽	物理特性等
220		自由態 材料	粉末 MS·APCI (m/z) : 399/401 (M+H) +
221		自由態 材料	粉末 MS·APCI (m/z) : 353/355 (M+H) +
222		自由態 材料	粉末 MS·APCI (m/z) : 383/385 (M+H) +
223		自由態 材料	粉末 MS·APCI (m/z) : 349/351 (M+H) +

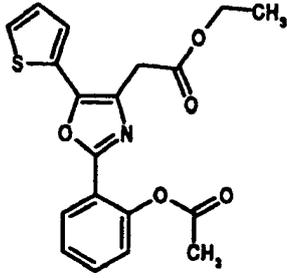
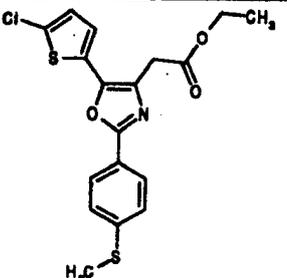
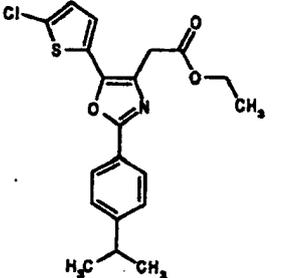
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (100)

表 17(續)

製備例	化學結構式	鹽	物理常數等
224		自由態 材料	粉末 MS·APCI (m/z): 372 (M+H) +
225		自由態 材料	粉末 MS·APCI (m/z): 394 (M+H) +
226		自由態 材料	粉末 MS·APCI (m/z): 392/394 (M+H) +

製備例 227

於 4-[(5-苯并[b]咪唑基)胺基乙醯基]-2-氯噻吩(543 毫克)於 N,N-二甲基甲醯胺(10 毫升)之溶液內於冰冷卻下加入氫化鈉(71.3 毫克, 60%礦油), 混合物於室溫攪拌 20 分鐘。以冰冷卻後, 溴乙酸乙酯(0.21 毫升)逐滴添加至混合物, 所得混合物於室溫攪拌 40 分鐘。冷卻後添加 5%檸檬酸水溶液至反應混合物, 混合物以乙酸乙酯萃取。有機層以水及鹽水洗滌, 以無水硫酸鈉脫水, 於減壓下去除溶

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂
線

五、發明說明 (101)

劑獲得 3-[(5-苯并[b]呋喃基)胺基]-4-(5-氯噻吩-3-基)-4-氧基丁酸乙酯粗產物(896 毫克)。

於結果所得 3-[(5-苯并[b]呋喃基)胺基]-4-(5-氯噻吩-3-基)-4-氧基丁酸乙酯粗產物(896 毫克)於 N,N-二甲基甲醯胺(7 毫升)之溶液內於室溫加入磷醯氯(0.48 毫升), 混合物於同溫攪拌隔夜。反應混合物內加水, 混合物以乙酸乙酯萃取, 以無水硫酸鈉脫水, 於減壓下去除溶劑。所得殘餘物藉矽膠管柱層析術(溶劑 = 己烷: 丙酮 = 7: 1)純化, 然後以乙醚濕磨獲得 2-(5-苯并[b]呋喃基)-5-(5-氯噻吩-3-基)呋唑-4-基乙酸乙酯(349 毫克)呈無色粉末。

MS · APCI(m/z) : 388(MH⁺)

製備例 228 至 232

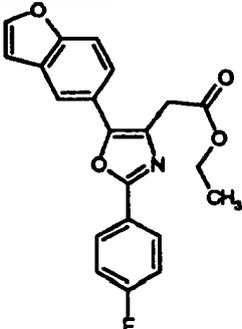
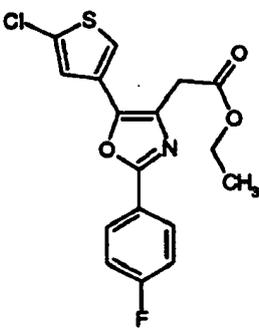
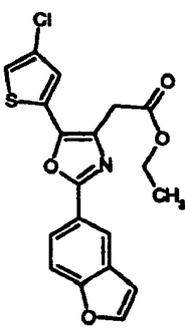
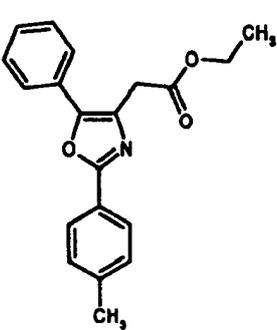
下表 18 所示化合物係以類似製備例 227 之方式經由使用對應起始物料製備。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂
線

五、發明說明 (102)

表 18

製備例	化學結構式	鹽	物理常數等
228		自由態材料	粉末 MS·APCI (m/z) : 366 (M+H) +
229		自由態材料	粉末 MS·APCI (m/z) : 366 (M+H) +
230		自由態材料	粉末 MS·APCI (m/z) : 388 (M+H) +
231		自由態材料	

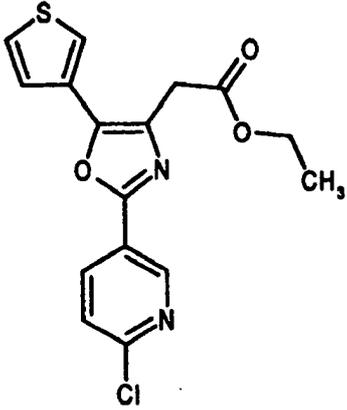
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (103)

表 18(續)

製備例	化學結構式	鹽	物理常數等
232		自由態 材料	粉末 MS·APCI (m/z) : 349/351 (M+H) +

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

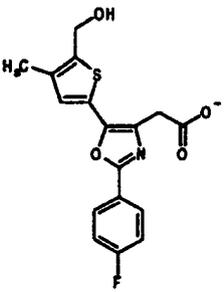
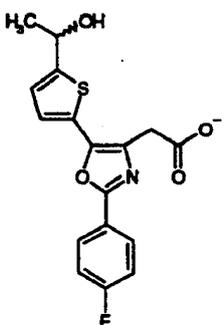
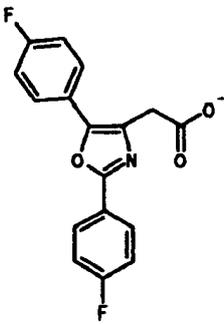
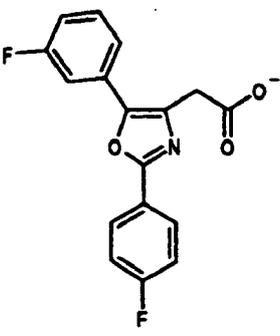
製備例 233 至 293

下表 19 所示化合物係以類似製備例 148 或 152 之方式經由使用對應起始物料製備。

訂
線

五、發明說明 (104)

表 19

製備例	化學結構式	鹽	物理特性等
233		Na	粉末 ESI·MS (m/z) : 346 (M-Na)
234		Na	粉末 ESI·MS (m/z) : 346 (M-Na)
235		Na	粉末 ESI·MS (m/z) : 314 (M-Na)
236		Na	粉末 ESI·MS (m/z) : 314 (M-Na)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂 · 線

五、發明說明 (105)

表 19(續)

製備例	化學結構式	鹽	物理特性等
237		Na	粉末 ESI·MS (m/z) : 312 (M-Na)
238		Na	粉末 ESI·MS (m/z) : 389 (M-Na)
239		Na	粉末 ESI·MS (m/z) : 347 (M-Na)
240		Na	粉末 ESI·MS (m/z) : 364 (M-Na)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂 · 線

五、發明說明 (106)

表 19(續)

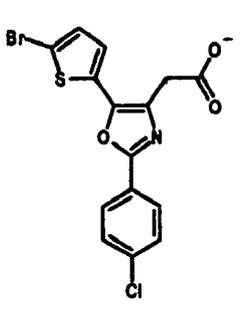
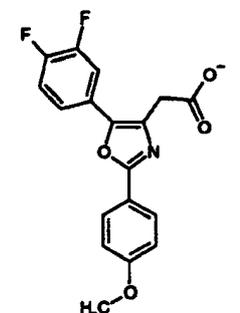
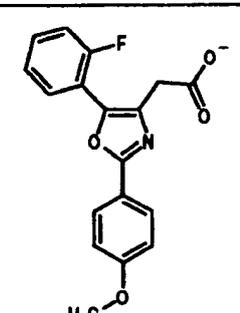
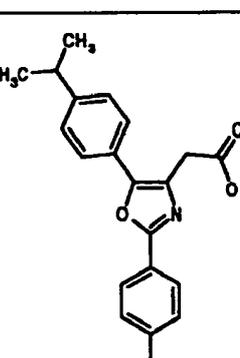
製備例	化學結構式	鹽	物理特性等
241		Na	粉末 ESI·MS (m/z) : 330 (M-Na)
242		Na	粉末 ESI·MS (m/z) : 346 (M-Na)
243		Na	粉末 ESI·MS (m/z) : 330 (M-Na)
244		Na	粉末 ESI·MS (m/z) : 364 (M-Na)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂 線

五、發明說明 (107)

表 19(續)

製備例	化學結構式	鹽	物理特性等
245		Na	粉末 ESI·MS (m/z) : 396 (M-Na)
246		Na	粉末 ESI·MS (m/z) : 344 (M-Na)
247		Na	粉末 ESI·MS (m/z) : 326 (M-Na)
248		Na	粉末 ESI·MS (m/z) : 338 (M-Na)

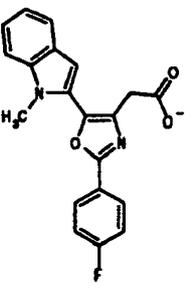
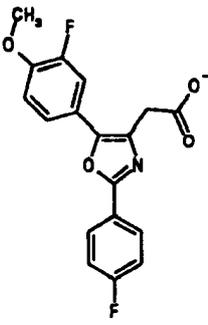
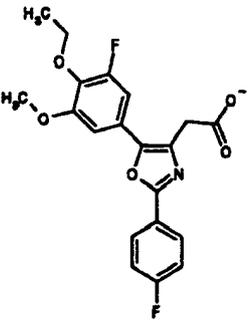
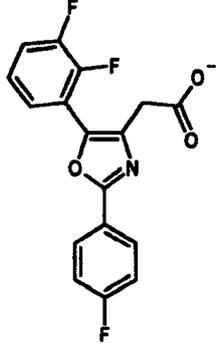
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (108)

表 19(續)

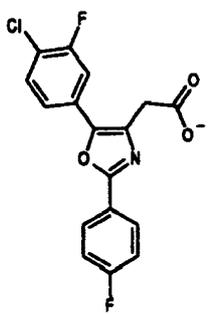
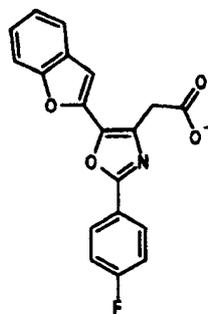
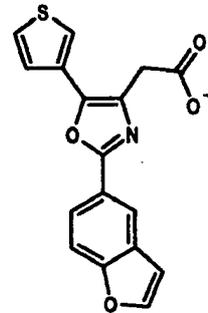
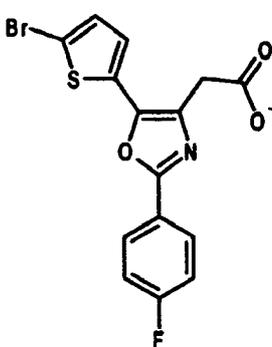
製備例	化學結構式	鹽	物理特性等
249		Na	粉末 ESI·MS (m/z) : 349 (M-Na)
250		Na	粉末 ESI·MS (m/z) : 344 (M-Na)
251		Na	粉末 ESI·MS (m/z) : 388 (M-Na)
252		Na	粉末 ESI·MS (m/z) : 322 (M-Na)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂 線

五、發明說明 (109)

表 19(續)

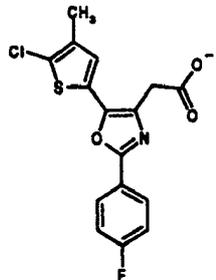
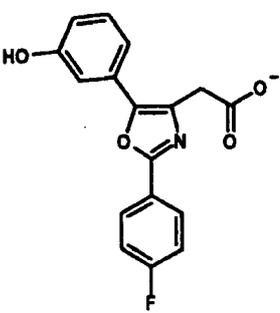
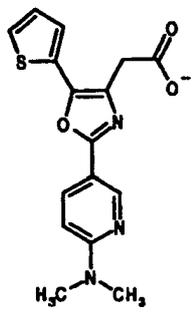
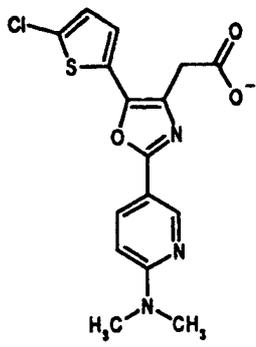
製備例	化學結構式	鹽	物理特性等
253		Na	粉末 ESI·MS (m/z) : 348 (M-Na)
254		Na	粉末 ESI·MS (m/z) : 336 (M-Na)
255		Na	粉末 ESI·MS (m/z) : 324 (M-Na)
256		Na	粉末 ESI·MS (m/z) : 382 (M-Na)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂 · 線

五、發明說明 (110)

表 19(續)

製備例	化學結構式	鹽	物理特性等
257		Na	粉末 ESI·MS (m/z) : 350 (M-Na)
258		Na	粉末 ESI·MS (m/z) : 312 (M-Na)
259		Na	粉末 ESI·MS (m/z) : 328 (M-Na)
260		Na	粉末 ESI·MS (m/z) : 362/364 (M-Na)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂
線

五、發明說明 (111)

表 19(續)

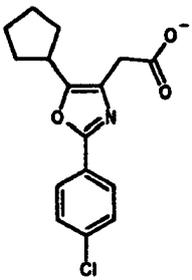
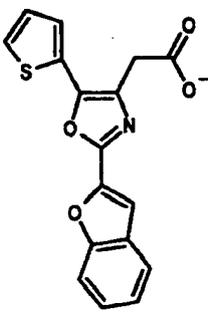
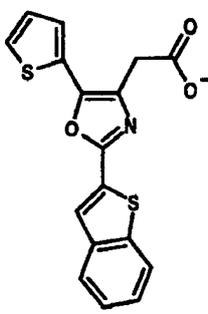
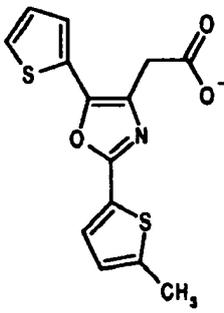
製備例	化學結構式	鹽	物理特性等
261		Na	粉末 ESI·MS (m/z) : 328 (M-Na)
262		Na	粉末 ESI·MS (m/z) : 292 (M-Na)
263		Na	粉末 ESI·MS (m/z) : 314 (M-Na)
264		Na	粉末 ESI·MS (m/z) : 286 (M-Na)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂線

五、發明說明 (112)

表 19(續)

製備例	化學結構式	鹽	物理特性等
265		Na	粉末 ESI·MS (m/z) : 304 (M-Na)
266		Na	粉末 ESI·MS (m/z) : 324 (M-Na)
267		Na	粉末 ESI·MS (m/z) : 340 (M-Na)
268		Na	粉末 ESI·MS (m/z) : 304 (M-Na)

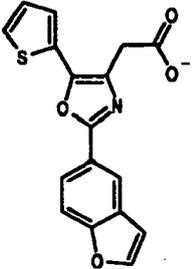
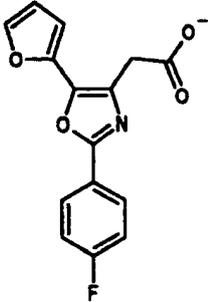
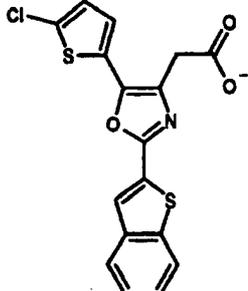
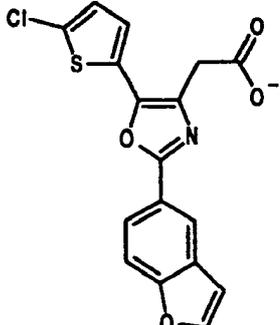
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (113)

表 19(續)

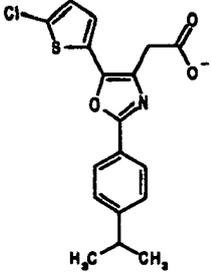
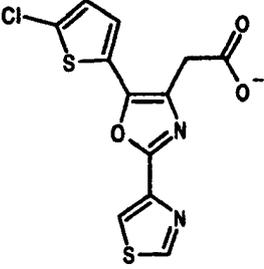
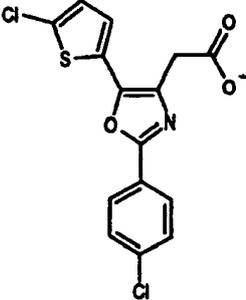
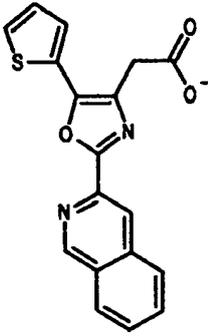
製備例	化學結構式	鹽	物理特性等
269		Na	粉末 ESI·MS (m/z) : 324 (M-Na)
270		Na	粉末 ESI·MS (m/z) : 286 (M-Na)
271		Na	粉末 ESI·MS (m/z) : 374/376 (M-Na)
272		Na	粉末 ESI·MS (m/z) : 358/360 (M-Na)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂線

五、發明說明 (114)

表 19(續)

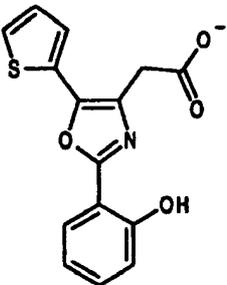
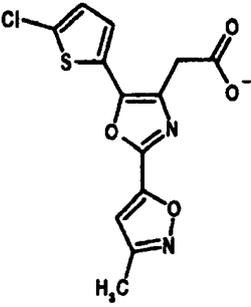
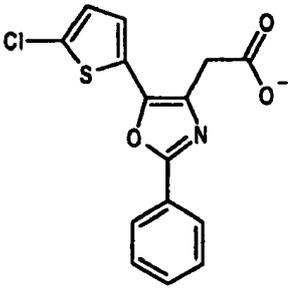
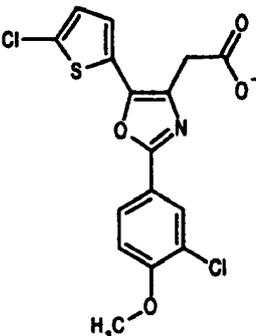
製備例	化學結構式	鹽	物理特性等
273		Na	粉末 ESI·MS (m/z) : 360 (M-Na)
274		Na	粉末 ESI·MS (m/z) : 325 (M-Na)
275		Na	粉末 ESI·MS (m/z) : 352/354 (M-Na)
276		Na	粉末 ESI·MS (m/z) : 335 (M-Na)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂線

五、發明說明 (115)

表 19(續)

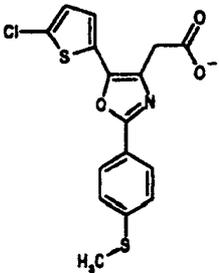
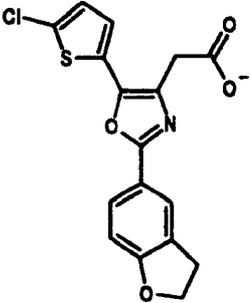
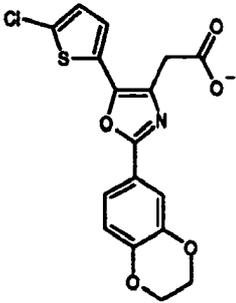
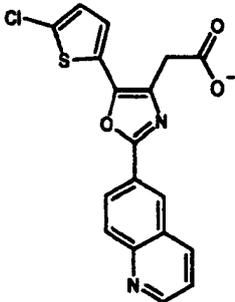
製備例	化學結構式	鹽	物理特性等
277		Na	粉末 ESI·MS (m/z) : 300 (M-Na)
278		Na	粉末 ESI·MS (m/z) : 323/325 (M-Na)
279		Na	粉末 ESI·MS (m/z) : 318 (M-Na)
280		Na	粉末 ESI·MS (m/z) : 382 (M-Na)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂
線

五、發明說明 (116)

表 19(續)

製備例	化學結構式	鹽	物理特性等
281		Na	粉末 ESI·MS (m/z) : 364 (M-Na)
282		Na	粉末 ESI·MS (m/z) : 360/362 (M-Na)
283		Na	粉末 ESI·MS (m/z) : 376/378 (M-Na)
284		Na	粉末 ESI·MS (m/z) : 369/371 (M-Na)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (117)

表 19(續)

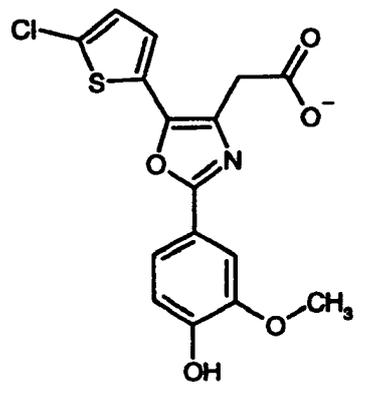
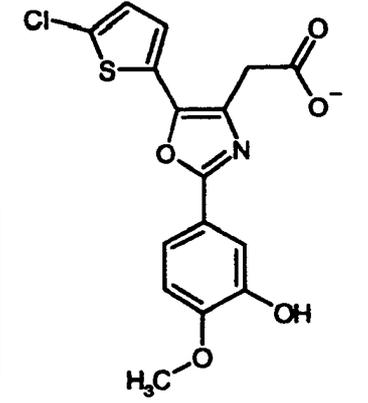
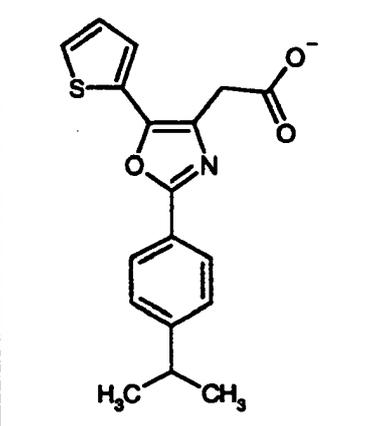
製備例	化學結構式	鹽	物理特性等
285		Na	粉末 ESI·MS (m/z) : 336 (M-Na)
286		Na	粉末 ESI·MS (m/z) : 336/338 (M-Na)
287		Na	粉末 ESI·MS (m/z) : 358 (M-Na)
288		Na	粉末 ESI·MS (m/z) : 358 (M-Na)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂
線

五、發明說明 (118)

表 19(續)

製備例	化學結構式	鹽	物理特性等
289		Na	粉末 ESI·MS (m/z) : 364/366 (M-Na)
290		Na	粉末 ESI·MS (m/z) : 364/366 (M-Na)
291		Na	粉末 ESI·MS (m/z) : 326 (M-Na)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (119)

表 19(續)

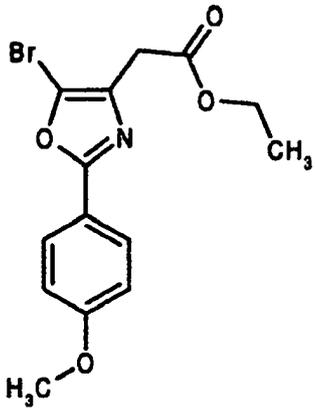
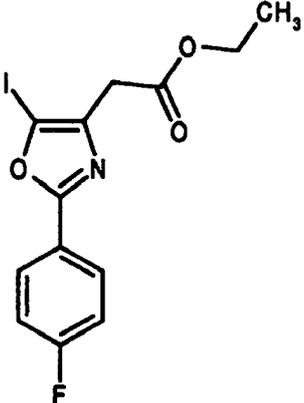
製備例	化學結構式	鹽	物理特性等
292		Na	粉末 ESI·MS (m/z) : 384 (M-Na)
293		Na	粉末 ESI·MS (m/z) : 342 (M-Na)

製備例 294 至 295

下表 20 所示化合物係以類似製備例 149 之方式經由使用對應起始物料製備。

五、發明說明 (120)

表 20

製備例	化學結構式	鹽	物理特性等
294		自由態材料	粉末 MS·APCI (m/z): 340/342 (M+H)+
295		自由態材料	晶體 熔點: 120至122°C MS·APCI (m/z): 376 (MH)+

製備例 296

5-溴-2-(4-氟苯基)咪唑-4-基乙酸乙酯(164毫克), 苯基硼酸(91毫克)及貳(三苯基磷)氯化鈣(II)(18毫克)於2 M 碳酸鈉水溶液(0.75毫升)及二甲氧乙烷(3毫升)之混合物於氫氣氣氛下於100°C攪拌1小時。冷卻後, 反應混合物內加水及乙酸乙酯, 有機層經收集, 以鹽水洗滌及以無水硫酸鈉脫水, 於減壓下去除溶劑。所得殘餘物藉矽膠管柱層析術(溶劑=己烷: 乙酸乙酯=6:1)純化獲得2-(4-氟苯基)-5-苯基咪唑-4-基乙酸乙酯(144毫克)呈無色粉末。

五、發明說明 (121)

熔點：118 至 120°C

MS · APCI(m/z)：326(MH⁺)

製備例 297 至 320

下表 21 所示化合物係以類似製備例 296 之方式經由使用對應起始物料製備。

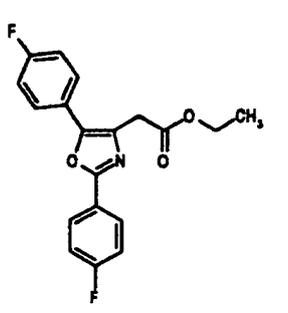
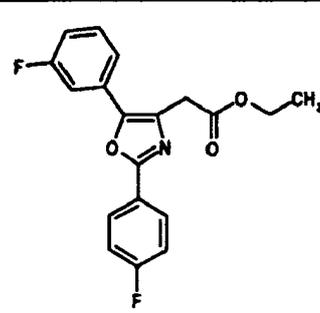
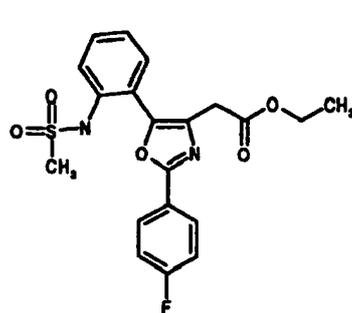
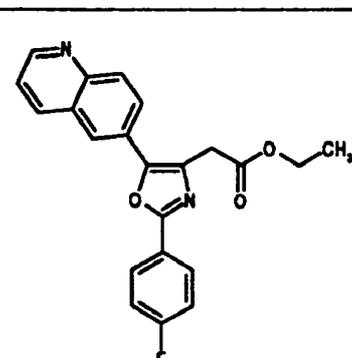
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (122)

表 21

製備例	化學結構式	鹽	物理常數等
297		自由態材料	粉末 MS·APCI (m/z): 344 (M+H) +
298		自由態材料	粉末 MS·APCI (m/z): 344 (M+H) +
299		自由態材料	粉末 MS·APCI (m/z): 419 (M+H) +
300		自由態材料	粉末 MS·APCI (m/z): 377 (M+H) +

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (123)

表 21(續)

製備例	化學結構式	鹽	物理常數等
301		自由態 材料	粉末 MS·APCI (m/z) : 432 (M+H) +
302		自由態 材料	粉末 MS·APCI (m/z) : 342 (M+H) +
303		自由態 材料	粉末 MS·APCI (m/z) : 376 (M+H) +
304		自由態 材料	粉末 MS·APCI (m/z) : 360 (M+H) +

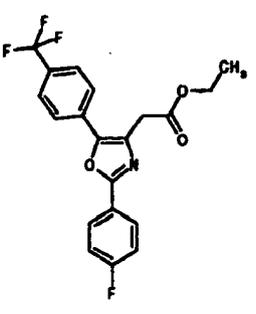
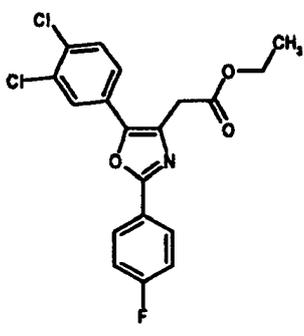
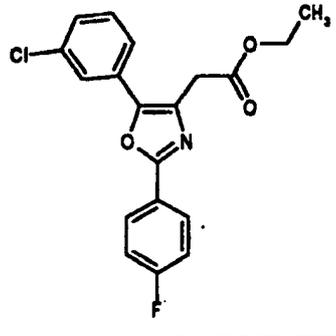
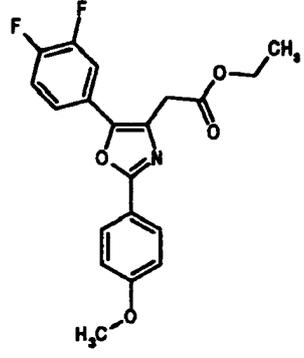
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (124)

表 21(續)

製備例	化學結構式	鹽	物理常數等
305		自由態 材料	粉末 MS·APCI (m/z) : 394 (M+H) +
306		自由態 材料	粉末 MS·APCI (m/z) : 394/396 (M+H) +
307		自由態 材料	粉末 MS·APCI (m/z) : 360/362 (M+H) +
308		自由態 材料	粉末 MS·APCI (m/z) : 374 (M+H) +

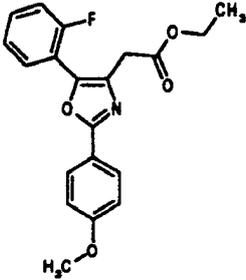
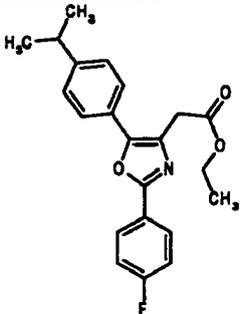
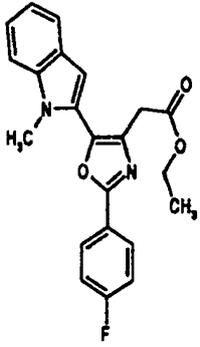
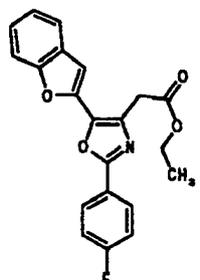
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (125)

表 21(續)

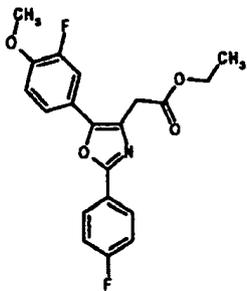
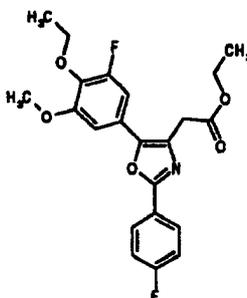
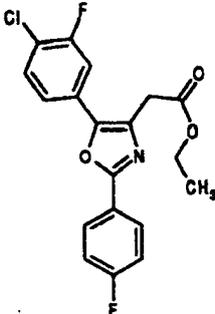
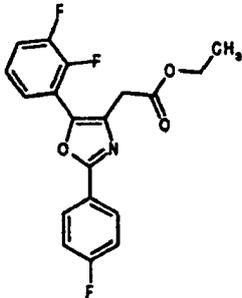
製備例	化學結構式	鹽	物理常數等
309		自由態 材料	粉末 MS·APCI (m/z) : 356 (M+H) +
310		自由態 材料	粉末 MS·APCI (m/z) : 368 (M+H) +
311		自由態 材料	粉末 MS·APCI (m/z) : 379 (M+H) +
312		自由態 材料	粉末 MS·APCI (m/z) : 366 (M+H) +

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂 · 線

五、發明說明 (126)

表 21(續)

製備例	化學結構式	鹽	物理常數等
313		自由態 材料	粉末 MS·APCI (m/z) : 374 (M+H) +
314		自由態 材料	粉末 MS·APCI (m/z) : 418 (M+H) +
315		自由態 材料	粉末 MS·APCI (m/z) : 378 (M+H) +
316		自由態 材料	粉末 MS·APCI (m/z) : 362 (M+H) +

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂 · 線

五、發明說明 (127)

表 21(續)

製備例	化學結構式	鹽	物理常數等
317		自由態 材料	粉末 MS·APCI (m/z) : 416 (M+H) +
318		自由態 材料	粉末 MS·APCI (m/z) : 468 (M+H) +
319		自由態 材料	粉末 MS·APCI (m/z) : 374 (M+H) +
320		自由態 材料	粉末 MS·APCI (m/z) : 374 (M+H) +

製備例 321

於 2-(4-氟苯基)-5-(2-噻吩基)咪唑-4-基-乙酸乙酯(166)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (128)

毫克)於氯仿(1.5毫升)及乙酸(1.5毫升)之懸浮液內加入 N-溴丁二醯亞胺(94 毫克), 混合物於室溫攪拌隔夜。反應混合物內加入飽和碳酸氫鈉水溶液及乙酸乙酯, 有機層經收集。有機層以水及鹽水洗滌, 以無水硫酸鈉脫水, 於減壓下去除溶劑。所得殘餘物由乙醚-正己烷結晶獲得 2-(4-氟苯基)-5-(5-溴噻吩-2-基)咪唑-4-基乙酸乙酯(147 毫克)。

MS · APCI(m/z) : 410/412(MH⁺)

製備例 322

下表 22 所示化合物係以類似製備例 321 之方式經由使用對應起始物料製備。

表 22

製備例	化學結構式	鹽	物理常數等
322		自由態 材料	粉末 MS · APCI (m/z) : 380/382 (M+H) ⁺

製備例 323

2-(4-氟苯基)-5-[3-(2-甲基丙氧)-4-甲氧甲氧苯基]咪唑-4-基乙酸乙酯(300 毫克), 4 N 鹽酸-二噶烷溶液(5 毫升)及乙醇(5 毫升)之混合溶液於室溫攪拌隔夜。於減壓下去除溶劑後, 殘餘物以乙醚濕磨及以正己烷洗滌獲得 2-(4-氟苯基)-5-[3-(2-甲基丙氧)-4-羥苯基]咪唑-4-基乙酸乙酯(269

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (129)

毫克)。

MS · APCI(m/z) : 414(MH⁺)

製備例 324

下表 23 所示化合物係以類似製備例 323 之方式經由使用對應起始物料製備。

表 23

製備例	化學結構式	鹽	物理常數等
324		自由態 材料	粉末 MS · APCI (m/z) : 372 (M+H) ⁺

製備例 325

於 2-(4-氟苯基)-5-(5-甲醯基-4-甲基噁吩-2-基)噁唑-4-基乙酸乙酯(175 毫克)於乙醇(5 毫升)及四氫呋喃(5 毫升)之混合溶液內加入硼氫化鈉(54 毫克)，混合物於室溫攪拌 30 分鐘。反應混合物內加水及乙酸乙酯，有機層經收集，以鹽水洗滌及以無水硫酸鎂脫水，於減壓下去除溶劑。所得殘餘物藉矽膠管柱層析術(溶劑 = 己烷 : 乙酸乙酯 = 2 : 1)純化獲得 2-(4-氟苯基)-5-(5-羥甲基-4-甲基噁吩-2-基)噁唑-4-基乙酸乙酯(125 毫克)呈灰黃色粉末。

MS · APCI(m/z) : 376(MH⁺)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂
線

五、發明說明 (130)

製備例 326

下表 24 所示化合物係以類似製備例 325 之方式經由使用對應起始物料製備。

表 24

製備例	化學結構式	鹽	物理常數等
326		自由態 材料	粉末 MS·APCI (m/z): 376 (M+H) ⁺

製備例 327

於 5-(3-羥氧苯基)-2-(4-氟-苯基)咪唑-4-基乙酸乙酯 (349 毫克) 於甲醇 (20 毫升) 之溶液內加入 10% 鈣-碳 (350 毫克)，混合物於氫氣氣氛下於室溫攪拌 2 小時。反應後過濾去除鈣-碳，殘餘物以甲醇洗滌，濾液於減壓下濃縮。所得殘餘物由二異丙基醚結晶獲得 2-(4-氟-苯基)-5-(3-羥氧苯基)咪唑-4-基乙酸乙酯 (195 毫克) 呈無色晶體。

熔點：175 至 177°C

MS·APCI (m/z)：342 (MH⁺)

製備例 328

於 2-[2-(4-氟-苯基)-5-(3-噻吩基)咪唑-4-基]-2-甲基丙酸乙酯 (54 毫克) 於二氯甲烷 (3 毫升) 之溶液內於以冰冷卻

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (131)

下加入三溴化硼(0.45 毫升, 1.0 M 二氯甲烷溶液), 讓混合物溫熱至室溫。混合物內又加入 1 份三溴化硼(1.05 毫升, 1.0 M 二氯甲烷溶液), 所得混合物於室溫攪拌 18 小時。反應混合物內加水及乙酸乙酯, 有機層經收集, 以鹽水洗滌及以無水硫酸鈉脫水, 於減壓下去除溶劑。所得殘餘物藉矽膠管柱層析術(溶劑 = 氯仿 : 甲醇 = 15 : 1)純化獲得 2-[2-(4-氟-苯基)-5-(3-噻吩基)噁唑-4-基]-2-甲基丙酸(32 毫克)。產物溶解於甲醇, 添加甲氧化鈉(0.19 毫升, 0.5 M 甲醇溶液)至溶液, 混合物攪拌 10 分鐘後, 於減壓下去除溶劑。所得殘餘物以丙酮濕磨獲得 2-[2-(4-氟苯基)-5-(3-噻吩基)噁唑-4-基]-2-甲基丙酸鈉(30 毫克)呈灰褐色粉末。

製備例 329

於 2-(4-氟-苯基)-5-(3-噻吩基)噁唑-4-基乙酸乙酯(130 毫克)於 N,N-二甲基甲醯胺(5 毫升)之溶液內於以冰冷卻下加入氫化鈉(47 毫克, 60%礦油), 混合物於室溫於氫氣氣氛下攪拌 20 分鐘。於冰浴於混合物內加入甲基碘(0.06 毫升), 所得混合物於室溫攪拌 14 小時。反應混合物內加入飽和氯化銨水溶液及乙酸乙酯, 有機層經收集。有機層以水及鹽水洗滌, 以無水硫酸鈉脫水, 於減壓下去除溶劑。結果所得殘餘物藉矽膠管柱層析術(溶劑 = 正己烷 : 二異丙基醚 = 5 : 1)純化獲得 2-[2-(4-氟-苯基)-5-(3-噻吩基)噁唑-4-基]-2-甲基丙酸乙酯(62 毫克)呈無色油。

MS · APCI(m/z) : 360(MH⁺)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (132)

製備例 330

2-(6-氯吡啶-3-基)-5-(5-氯噻吩-2-基)嘔唑-4-基乙酸乙酯(150毫克)於50%二甲基胺水溶液(656毫克)及乙醇(3毫升)之溶液回流16小時。冷卻後，加水及乙酸乙酯至反應混合物，有機層經收集，以無水硫酸鈉脫水，於減壓下去除溶劑。所得殘餘物藉矽膠管柱層析術(溶劑=氯仿：乙酸乙酯=7：1)純化獲得2-(6-二甲基胺基吡啶-3-基)-5-(5-氯噻吩-2-基)嘔唑-4-基乙酸乙酯(54毫克)呈灰黃色固體。

MS · APCI(m/z)：392/394(MH⁺)

製備例 331 及 332

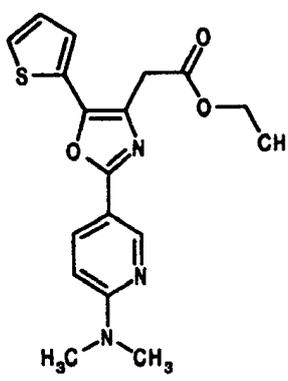
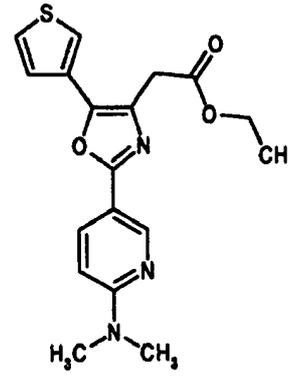
下表 25 所示化合物係以類似製備例 330 之方式經由使用對應起始物料製備。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂
線

五、發明說明 (133)

表 25

製備例	化學結構式	鹽	物理常數等
331		自由態 材料	粉末 MS·APCI (m/z) : 358 (M+H) +
332		自由態 材料	粉末 MS·APCI (m/z) : 358 (M+H) +

製備例 333

3-(5-苯并[b]呋喃醯胺基)-4-(3-噻吩基)-4-氧基丁酸甲酯(240毫克)及磷醯氯(0.19毫升)於N,N-二甲基甲醯胺(4.8毫升)之混合物於室溫攪拌2小時。反應混合物倒入水中，以飽和碳酸氫鈉水溶液中中和，以乙酸乙酯萃取。有機層以水及鹽水洗滌，以無水硫酸鈉脫水，於減壓下去除溶劑。所得殘餘物藉矽膠管柱層析術(溶劑=己烷：乙酸乙酯=20：1)純化獲得2-(5-苯并[b]呋喃基)-5-(3-噻吩基)咪唑-4-基乙酸甲酯(121毫克)呈無色粉末。

MS·APCI(m/z)：340(MH+)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

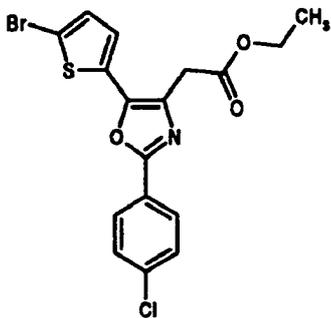
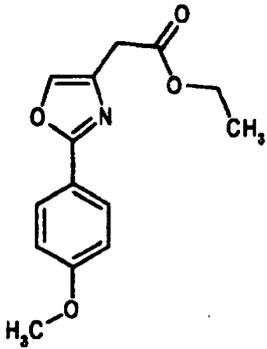
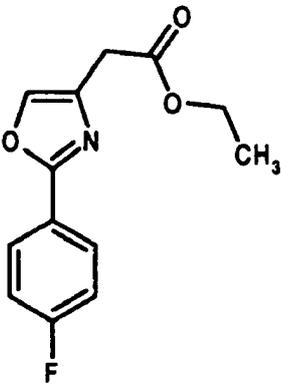
訂
線

五、發明說明 (134)

製備例 334 至 336

下表 26 所示化合物係以類似前述製備例之方式或如美國專利第 3,470,195 號等所述習知製法製備。

表 26

製備例	化學結構式	鹽	物理常數等
334		自由態材料	
335		自由態材料	
336		自由態材料	粉末 MS-APCI (m/z): 250 (M+H) +

製備例 337

於 2-[(4-氟苯甲醯胺基)乙醯基]噁吩(527 毫克)於 N,N-

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂
線

五、發明說明 (135)

二甲基甲醯胺(10 毫升)之溶液內於冰冷卻下加入氫化鈉(88 毫克, 60%礦油), 混合物於室溫於氫氣氣氛下攪拌 1 小時。以冰冷卻後, 將乙腈(127 毫升)添加至混合物, 混合物於室溫攪拌 3 小時。加入冰-水後, 混合物以乙酸乙酯萃取。有機層以水及鹽水洗滌, 以無水硫酸鈉脫水, 及於減壓下去除溶劑。所得殘餘物溶解於 N,N-二甲基甲醯胺(10 毫升), 以及磷醯氯(240 微升)於冰冷卻下添加至溶液。混合物於室溫於氫氣氣氛下攪拌 3 小時。反應混合物內加入飽和碳酸氫鈉水溶液, 混合物以乙酸乙酯萃取, 以無水硫酸鈉脫水, 於減壓下去除溶劑。所得殘餘物藉矽膠管柱層析術(溶劑 = 己烷 : 乙酸乙酯 = 9 : 1 → 7 : 1)純化, 以及使用己烷及乙酸乙酯濕磨獲得 4-(2-氟基乙基)-2-(4-氟苯基)-5-(2-噻吩基)嘔唑(132 毫克)呈無色粉末。

MS · APCI(m/z) : 299(MH⁺)

製備例 338

4-(2-氟基乙基)-2-(4-氟苯基)-5-(2-噻吩基)嘔唑(95 毫克), 濃鹽酸(3 毫升)及甲酸(4 毫升)之混合物於 60°C 攪拌隔夜。加入濃鹽酸(1 毫升)後, 混合物於 70°C 攪拌 6 小時。冷卻後加水至混合物, 混合物以乙酸乙酯萃取。有機層以水及鹽水洗滌, 以無水硫酸鈉脫水, 於減壓下去除溶劑。所得殘餘物藉矽膠管柱層析術(溶劑 = 氯仿 : 甲醇 = 19 : 1)純化。所得無色粉末溶解於甲醇(5 毫升), 0.5 M 甲氧化鈉(600 微升, 甲醇溶液)添加至溶液, 於減壓下去除溶劑。所得殘餘物以丙酮濕磨獲得 2-(4-氟苯基)-5-(2-噻吩基)嘔唑 -

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂
線

五、發明說明 (136)

4-基丙酸鈉鹽(103 毫克)呈灰褐色粉末。

MS · ESI(m/z) : 316(M-Na)

製備例 339

(1)於碲粉末(153 毫克)於乙醇(3 毫升)之懸浮液內加入硼氫化鈉(108 毫克)，混合物於氫氣氣氛下回流 15 分鐘。以冰冷卻下後添加乙酸(160 微升)及 5-(5-氯噻吩-2-基)-2-(4-氯苯基)噁唑-4-基丙烯酸乙酯(302 毫克)於四氫呋喃(4 毫升)之溶液至混合物，所得混合物於室溫攪拌 1 小時。反應混合物經希萊特(Cellite)過濾，殘餘物以乙酸乙酯洗滌。濾液以水及鹽水洗滌，以無水硫酸鈉脫水，於減壓下去除溶劑。所得殘餘物藉矽膠管柱層析術(溶劑 = 己烷：乙酸乙酯 = 30：1)純化，以己烷濕磨獲得 5-(5-氯噻吩-2-基)-2-(4-氯苯基)噁唑-4-基丙烯酸乙酯(263 毫克)呈無色粉末。

(2)於前述(1)所得產物(63 毫克)於四氫呋喃(1 毫升)及乙醇(2 毫升)之溶液內加入 1 N 氫氧化鈉水溶液(170 微升)，所得混合物回流 1.5 小時。冷卻後反應混合物於減壓下濃縮。所得殘餘物以丙酮濕磨獲得 5-(5-氯噻吩-2-基)-2-(4-氯苯基)噁唑-4-基丙酸鈉鹽(60 毫克)呈無色粉末。

MS · ESI(m/z) : 350/352(M-Na)

製備例 340

(1) 5-(5-氯噻吩-2-基)-2-(4-氯苯基)-4-羥甲基噁唑(1.44 克)及二氧化錳(4.76 克)於四氫呋喃(20 毫升)之混合物回流 3 小時。反應混合物經希萊特過濾，濾液於減壓下濃縮。所得殘餘物以乙醚濕磨獲得 5-(5-氯噻吩-2-基)-2-(4-

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (137)

氟苯基)-4-甲醯基嘔唑(943毫克)呈無色粉末。

MS · APCI(m/z) : 308(MH⁺)

(2)於二乙基磷基乙酸乙酯(740微升)於四氫呋喃(12毫升)之溶液內於冰-丙酮浴內加入氫化鈉(153毫克, 60%礦油), 所得混合物於同溫攪拌 15 分鐘。添加 5-(5-氯噻吩-2-基)-2-(4-氟苯基)-4-甲醯基嘔唑(400毫克)至混合物, 讓混合物溫熱至室溫 1 小時。冷卻後, 反應混合物藉飽和氯化銨水溶液中中和及以乙酸乙酯萃取。有機層以水及鹽水洗滌, 以無水硫酸鈉脫水, 於減壓下去除溶劑。所得殘餘物藉矽膠管柱層析術(溶劑 = 己烷 : 乙酸乙酯 = 30 : 1)純化然後以乙醚及己烷濕磨獲得 404 毫克 5-(5-氯噻吩-2-基)-2-(4-氟苯基)嘔唑-4-基丙烯酸乙酯呈無色粉末。

MS · APCI(m/z) : 378(MH⁺)

製備例 341

5-(5-氯噻吩-2-基)-2-(4-氟苯基)-4-甲氧羰基嘔唑(1.8克)及硼氫化鋰(580毫克)於四氫呋喃(40毫升)之混合物於室溫攪拌 1 小時然後回流 1.5 小時。冷卻後, 加水及 10% 鹽酸至反應混合物, 混合物以乙酸乙酯萃取。有機層以水及鹽水洗滌, 以無水硫酸鈉脫水, 於減壓下去除溶劑。所得殘餘物以乙醚-乙酸乙酯濕磨獲得 5-(5-氯噻吩-2-基)-2-(4-氟苯基)-4-羥甲基嘔唑(1.48克)呈無色粉末。

MS · APCI(m/z) : 310/312(MH⁺)

製備例 342

以類似製備例 341 之方式, 使用對應起始物料, 獲得

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (138)

5-(4-氯-3-氟-苯基)-2-(4-氟苯基)-4-羥甲基嘔唑。

MS · APCI(m/z) : 322/324(MH⁺)

製備例 343

於 2-(4-氟苯基)嘔唑-4-羧酸乙酯(7.44 克)於氯仿(100 毫升)之溶液內於室溫逐滴加入溴(8.1 毫升)，所得混合物於室溫攪拌 30 分鐘然後回流 8 小時。反應混合物冷卻後，添加 10% 硫代硫酸鈉溶液至混合物，混合物以氯仿萃取。有機層以飽和碳酸氫鈉水溶液及鹽水洗滌，以無水硫酸鈉脫水及於減壓下去除溶劑。殘餘物藉矽膠管柱層析術(溶劑 = 乙酸乙酯 : 正己烷 = 1 : 9)純化獲得 5-溴-2-(4-氟苯基)-嘔唑-4-羧酸乙酯(9.21 克)呈灰黃色粉末。

MS · APCI(m/z) : 314/316(MH⁺)

製備例 344

於 3-(5-氯噻吩-2-基)-2-(4-氟苯甲醯基氨基)-3-氧基丙酸甲酯(7.25 克)於 N,N-二甲基甲醯胺(80 毫升)之溶液內於冰冷卻下逐滴加入磷醯氯(5.7 毫升)，然後混合物於室溫攪拌 3 日。冷卻後加水至反應混合物，混合物以乙酸乙酯萃取。有機層以水及鹽水洗滌，以無水硫酸鈉脫水及於減壓下去除溶劑。結果所得殘餘物藉矽膠管柱層析術純化(溶劑 = 己烷 : 乙酸乙酯 = 100 : 1)，然後以乙醚-己烷濕磨獲得 5-(5-氯-噻吩-2-基)-2-(4-氟苯基)嘔唑-4-羧酸甲酯(2.8 克)呈無色粉末。

MS · APCI(m/z) : 338/340(MH⁺)

製備例 345

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (139)

以類似製備例 344 之方式，經由使用對應起始物料，獲得 5-(3-噻吩基)-2-(4-氟苯基)噁唑-4-羧酸甲酯。

製備例 346

5-溴-2-(4-氟苯基)噁唑-4-羧酸乙酯(600 毫克)，0.05 M(4-氟-3-氟苯基)溴化鋅(6 毫升，四氫呋喃溶液)及肆(三苯基膦)鈀(231 毫克)於四氫呋喃(5 毫升)之混合物於氬氣氛下於室溫攪拌 2 小時，接著回流 40 分鐘。反應混合物經冷卻及於減壓下濃縮，加水至殘餘物，混合物以乙酸乙酯萃取。有機層依次以 10% 鹽酸、飽和碳酸氫鈉水溶液及鹽水洗滌，以無水硫酸鈉脫水及於減壓下去除溶劑。殘餘物藉矽膠管柱層析術純化(溶劑 = 乙酸乙酯：正己烷 = 1：8)獲得 5-(4-氟-3-氟-苯基)-2-(4-氟苯基)噁唑-4-羧酸乙酯(580 毫克)呈灰紅色固體。

MS · APCI(m/z)：364/366(MH⁺)

製備例 347

對-氟苯甲醯胺(5 克)，溴丙酮酸乙酯(9.92 毫升)及碳酸氫鈉(15 克)於四氫呋喃(150 毫升)之混合物回流 20 小時。反應混合物冷卻後，經希萊特過濾去除不溶性物質，濾液於減壓下濃縮。殘餘物溶解於四氫呋喃(30 毫升)，三氟乙醚(30 毫升)於冰浴添加至混合物。於室溫攪拌 1 小時後，添加飽和碳酸氫鈉水溶液至混合物且置於冰浴中，混合物以乙酸乙酯萃取。有機層以鹽水洗滌，以無水硫酸鈉脫水，於減壓下去除溶劑。所得殘餘物藉矽膠管柱層析術(溶劑 = 乙酸乙酯：正己烷 = 1：9)純化獲得 2-(4-氟苯基)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂
線

五、發明說明 (140)

噁唑-4-羧酸乙酯(7.44克)呈無色固體。

MS · APCI(m/z) : 236(MH⁺)

製備例 348

(1) 氯氣通過 2-[5-(4-氯-3-氟苯基)-2-(4-氟苯基)噁唑-4-基]甲基硫脲(200毫克)於水(15毫升)之懸浮液，於冰冷卻下通氣 5 分鐘。混合物於同溫攪拌 30 分鐘，接著於室溫攪拌 30 分鐘。加水至反應混合物，混合物以氯仿萃取。有機層以水及鹽水洗滌，以無水硫酸鈉脫水，於減壓下去除溶劑獲得 5-(4-氯-3-氟苯基)-2-(4-氟苯基)噁唑-4-基甲烷磺醯氯粗產物。

(2) (1)所得產物溶解於四氫呋喃(3毫升)，28%氨水溶液(2毫升)添加至溶液，混合物於室溫攪拌 3 小時。反應混合物於減壓下濃縮，殘餘物藉矽膠管柱層析術(溶劑 = 氯仿：甲醇 = 20：1)純化獲得 5-(4-氯-3-氟苯基)-2-(4-氟苯基)噁唑-4-基甲烷磺胺(164毫克)呈灰黃色固體。

MS · APCI(m/z) : 385/387(MH⁺)

(3) 於(2)所得 5-(4-氯-3-氟苯基)-2-(4-氟苯基)噁唑-4-基甲烷磺胺(125毫克)於甲醇之溶液內加入 0.5 M 甲氧化鈉(0.64 毫升，甲醇溶液)。於減壓下去除溶劑，所得殘餘物以丙酮濕磨獲得 5-(4-氯-3-氟苯基)-2-(4-氟苯基)噁唑-4-基甲烷磺胺鈉鹽(80毫克)。

MS · APCI(m/z) : 383/385(MH⁺)

製備例 349

(1) 5-(4-氯-3-氟苯基)-2-(4-氟苯基)-4-羥甲基噁唑

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂
線

五、發明說明 (141)

(965 毫克)及亞硫醯氯(1.1 毫升)於四氫呋喃(30 毫升)之溶液於 0°C 攪拌 30 分鐘，接著於室溫攪拌 2 小時。又添加亞硫醯氯(1.1 毫升)至混合物，混合物回流 1 小時。反應混合物於減壓下濃縮。剩餘揮發物以甲苯蒸發去除，於減壓下進一步脫水獲得 5-(4-氯-3-氟苯基)-4-氯甲基-2-(4-氟苯基)噁唑粗產物(925 毫克)。

(2) (1)所得粗產物(925 毫克)及硫脲(269 毫克)於四氫呋喃(50 毫升)之溶液回流 15 小時。反應混合物於減壓下濃縮成三分之一容積，殘餘物以添加乙醚濕磨獲得 2-[5-(4-氯-3-氟苯基)-2-(4-氟苯基)-噁唑-4-基]-甲基硫脲鹽酸鹽(954 毫克)。

MS · APCI(m/z) : 380/382(MH⁺)

製備例 350

於 5-(2-氟基乙基)-2-(4-氟苯基)-4-(2-甲氧苯基)咪唑(40 毫克)於二氯甲烷(10 毫升)之溶液於冰冷卻下逐滴加入三溴化硼(94 毫克)，混合物於室溫攪拌隔夜。反應混合物內於冰冷卻下逐滴加入飽和碳酸氫鈉水溶液，然後混合物以氯仿萃取。有機層以無水硫酸鈉脫水，於減壓下去除溶劑。殘餘物藉製備性 TLC(溶劑 = 己烷 : 乙酸乙酯 = 1 : 1)純化，藉 NH 矽膠管柱層析術(溶劑 = 己烷 : 乙酸乙酯 = 1 : 1)進一步純化。產物內加入鹽酸-乙醇溶液，混合物經濃縮獲得 5-(2-氟基乙基)-2-(4-氟苯基)-4-(2-羥苯基)-咪唑鹽酸鹽(6 毫克)呈無色固體。

MS · APCI(m/z) : 308(MH⁺)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂
線

五、發明說明 (142)

製備例 351 至 355

下表 27 所示化合物係以類似製備例 43 及製備例 152 之方式經由使用對應起始物料製備。

表 27

製備例	化學結構式	鹽	物理常數等
351		Na	粉末 ESI·MS (m/z) : 373/375 (M-Na) -
352		Na	粉末 ESI·MS (m/z) : 361/363 (M-H)
353		Na	粉末 ESI·MS (m/z) : 347/349 (M-Na)
354		Na	粉末 ESI·MS (m/z) : 362/364 (M-Na)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂
線

五、發明說明 (143)

表 27(續)

製備例	化學結構式	鹽	物理常數等
355		Na	粉末 ESI-MS (m/z): 367/369 (M-H)

製備例 356

2-(6-胺基吡啶-3-基)-5-(5-氯噻吩-2-基)噁唑-4-基乙酸乙酯(70毫克)及40%氯乙醛水溶液(47微升)於乙醇(2.1毫升)之混合物回流3小時,添加40%氯乙醛溶液(16微升)至混合物,所得混合物回流1小時。冷卻後,添加飽和碳酸氫鈉水溶液至反應混合物,混合物以乙酸乙酯萃取,以無水硫酸鈉脫水,於減壓下去除溶劑。所得殘餘物藉矽膠管柱層析術(溶劑=氯仿:甲醇=49:1→97:3)純化獲得2-(咪唑并[a,1]吡啶-5-基)-5-(5-氯噻吩-2-基)噁唑-4-基乙酸乙酯(65毫克)。

MS·APCI(m/z): 388/390(MH⁺)

製備例 357

(1)於2-(6-氯吡啶-3-基)-5-(5-氯噻吩-2-基)噁唑-4-基乙酸乙酯(1克)於N,N-二甲基甲醯胺(10毫升)之溶液內加入疊氮化鈉(1.7克),混合物回流隔夜。冷卻後,加水至反應混合物,混合物以乙酸乙酯萃取,有機層以無水硫酸鈉

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂
線

五、發明說明 (144)

脫水，於減壓下去除溶劑。所得殘餘物藉矽膠管柱層析術(溶劑 = 氯仿 : 乙酸乙酯 = 8 : 1)純化獲得 2-(6-疊氮基吡啶-3-基)-5-(5-氯噻吩-2-基)嘔唑-4-基乙酸乙酯(401 毫克)呈黃色粉末。

(2) 2-(6-疊氮基吡啶-3-基)-5-(5-氯噻吩-2-基)嘔唑-4-基乙酸乙酯(401 毫克)及 540 毫克三苯基膦(540 毫克)於水(2 毫升)及乙酸(8 毫升)之混合物回流 2 小時。冷卻後加水至反應混合物，混合物以乙酸乙酯萃取。有機層以水及鹽水洗滌，以無水硫酸鈉脫水，於減壓下去除溶劑。所得殘餘物藉矽膠管柱層析術(溶劑 = 氯仿 : 乙酸乙酯 = 5 : 1 → 2 : 3 → 1 : 2)純化，然後以乙醚濕磨獲得 2-(6-胺基吡啶-3-基)-5-(5-氯噻吩-2-基)嘔唑-4-基乙酸乙酯(177 毫克)呈黃色粉末。

MS · APCI(m/z) : 364/366(MH⁺)

製備例 358

5-(5-氯噻吩-2-基)-2-(1-甲醯基-吡啶-5-基)嘔唑-4-基乙酸乙酯(160 毫克)及 6 N 鹽酸(2 毫升)於乙醇(4 毫升)之混合物於 60°C 攪拌 4 日。加水至反應混合物，混合物以乙酸乙酯萃取。有機層以鹽水洗滌，以無水硫酸鈉脫水，於減壓下去除溶劑。殘餘物藉製備性 TLC(溶劑 = 氯仿 : 甲醇 = 20 : 1)純化，獲得 5-(5-氯噻吩-2-基)-2-(5-吡啶基)嘔唑-4-基乙酸乙酯(53 毫克)呈無色粉末。

MS · APCI(m/z) : 389/391(MH⁺)

製備例 359

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂
線

五、發明說明 (145)

於 2-(2-甲基硫嘧啶-5-基)-5-(5-氯噻吩-2-基)嘔唑-4-基乙酸乙酯(156 毫克)於四氫呋喃(3.12 毫升)之懸浮液內於冰冷卻下加入偏氯過苯甲酸(88 毫克, 70%純度), 混合物於室溫攪拌 1 小時。再度以冰冷卻後, 添加 70%偏氯過苯甲酸(40 毫克)至混合物, 結果所得混合物於室溫攪拌 1 小時。混合物內加入 50%二甲基胺水溶液(1 毫升), 混合物於室溫攪拌 30 分鐘。加水至反應混合物, 混合物以氯仿萃取。有機層以鹽水洗滌, 以無水硫酸鈉脫水, 於減壓下去除溶劑。所得殘餘物藉矽膠管柱層析術(溶劑 = 氯仿: 乙酸乙酯 = 8: 1)純化, 獲得 2-(2-二甲基胺基嘧啶-5-基)-5-(5-氯噻吩-2-基)嘔唑-4-基乙酸乙酯(139 毫克)呈無色粉末。

MS · APCI(m/z): 393/395(MH⁺)

製備例 360 及 361

下表 28 所示化合物係以類似製備例 359 之方式經由使用對應起始物料製備。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂
線

五、發明說明 (146)

表 28

製備例	化學結構式	鹽	物理常數等
360		自由態 材料	粉末 MS·APCI (m/z) : 407/409 (M+H) +
361		自由態 材料	粉末 MS·APCI (m/z) : 405/407 (M+H) +

製備例 362 至 364

製備例 359 至 361 所得化合物根據習知方式水解獲得表 29 所示化合物。

五、發明說明 (147)

表 29

製備例	化學結構式	鹽	物理常數等
362		Na	粉末 ESI-MS (m/z) : 363/365 (M-Na) -
363		Na	粉末 ESI-MS (m/z) : 377/379 (M-Na) -
364		Na	粉末 ESI-MS (m/z) : 375/377 (M-Na) -

製備例 365

於 2-(6-氯吡啶-3-基)-5-(3-噻吩基)噁唑-4-基乙酸乙酯 (150 毫克) 於乙醇 (3 毫升) 之懸浮液內加入 15% 甲基硫化鈉水溶液 (2 毫升)，混合物回流 3 日。冷卻後，反應混合物藉

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂 · 線

五、發明說明 (148)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

10%鹽酸中和，以乙酸乙酯萃取。有機層以無水硫酸鈉脫水，於減壓下去除溶劑。所得殘餘物以乙醚洗滌及溶解於甲醇(5毫升)，添加 0.5 M 甲氧化鈉(495 微升，甲醇溶液)至溶液，於減壓下去除溶劑。所得殘餘物以丙酮濕磨獲得 2-(6-甲硫基吡啶-3-基)-5-(3-噻吩基)嘔唑-4-基乙酸鈉鹽(74 毫克)呈灰黃色粉末。

MS · ESI(m/z) : 331(M-Na)

製備例 366

以類似製備例 365 之方式且使用對應起始物料，獲得 2-(6-甲硫基吡啶-3-基)-5-(2-噻吩基)嘔唑-4-基乙酸鈉鹽。

MS · ESI(m/z) : 331(M-Na)

製備例 367

於 2-(6-氯吡啶-3-基)-5-(5-氯噻吩-2-基)嘔唑-4-基乙酸乙酯(192 毫克)於乙醇(5 毫升)之懸浮液內加入氫化鈉(100 毫克，60%礦油)，混合物回流 6 小時，然後加水(1 毫升)至混合物，混合物又回流 30 分鐘。冷卻後，反應混合物以 10%鹽酸中和，以乙酸乙酯萃取。有機層以無水硫酸鈉脫水，於減壓下去除溶劑。所得殘餘物以己烷洗滌及溶解於甲醇(5 毫升)，添加 0.5 M 甲氧化鈉(867 微升，甲醇溶液)至該溶液，於減壓下去除溶劑。所得殘餘物以丙酮濕磨獲得 2-(6-乙氧吡啶-3-基)-5-(5-氯噻吩-2-基)嘔唑-4-基乙酸鈉鹽(169 毫克)呈灰黃色粉末。

MS · ESI(m/z) : 363/365(M-Na)

製備例 368 及 369

訂 · 線

五、發明說明 (149)

下表 30 所示化合物係以類似製備例 367 之方式經由使用對應起始物料製備。

表 30

製備例	化學結構式	鹽	物理常數等
368		Na	粉末 ESI·MS (m/z): 349/351 (M-Na) -
369		Na	粉末 ESI·MS (m/z): 315 (M-Na) -

製備例 370

於 2-(4-氟苯基)-5-(3-噻吩基)噁唑-4-基乙酸(130 毫克)於 N,N-二甲基甲醯胺(5 毫升)之混合物內加入 N,N-羰基二咪唑(347 毫克), 混合物於室溫攪拌 2 小時。添加甲烷磺醯胺(204 毫克)及 1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一碳烯(0.32 毫升)至混合物, 所得混合物於 100°C 攪拌隔夜。反應混合物倒入 10% 鹽酸, 以乙酸乙酯萃取。有機層以水及鹽水洗滌, 以無水硫酸鈉脫水, 於減壓下去除溶劑。所得殘餘物藉矽

五、發明說明 (150)

膠管柱層析術(溶劑 = 己烷 : 乙酸乙酯 = 1 : 1)純化, 然後所得產物溶解於甲醇(10 毫升), 添加 0.5 M 甲氧化鈉(68 微升, 甲醇溶液)至該溶液及於減壓下去除溶劑獲得 N-[2-(4-氟苯基)-5-(3-噻吩基)咪唑-4-基乙醯基]甲烷磺醯胺鈉鹽(42 毫克)呈無色粉末。

MS · ESI(m/z) : 379(M-Na)

製備例 371

對應起始化合物以類似製備例 370 之方式處理獲得表 31 所示化合物。

表 31

製備例	化學結構式	鹽	物理常數等
371		Na	粉末 ESI · MS (m/z) : 442 (M-H)

製備例 372

於 2-(4-氟苯基)-5-(5-氯噻吩-2-基)咪唑-4-基乙酸乙酯(1.01 克)於乙醇(5 毫升), 乙醚(5 毫升)及四氫呋喃(6 毫升)之混合物內, 於氫氣氣氛下加入氫化鈉(110 毫克, 60%礦油), 混合物於以冰冷卻下攪拌 10 分鐘。加入亞硝酸異戊酯(647 毫克)後, 混合物於室溫攪拌 1.5 小時。添加 10%鹽酸至混合物, 結果所得混合物以乙酸乙酯萃取。有機層以

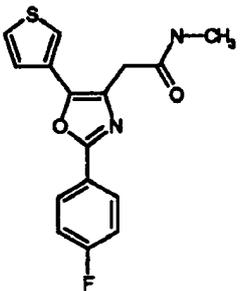
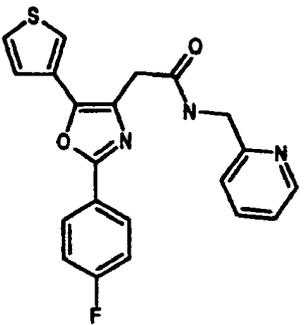
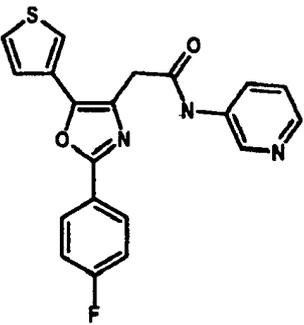
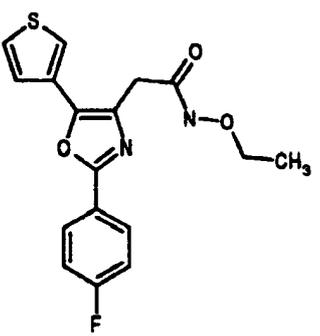
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂
線

五、發明說明 (152)

對應起始物料以類似製備例 373 之方式處理獲得下表 32 所示化合物。

表 32

製備例	化學結構式	鹽	物理常數等
374		自由態 材料	粉末 MS·APCI (m/z) : 317 (M+H)
375		HCl	粉末 MS·APCI (m/z) : 394 (M+H)
376		HCl	粉末 MS·APCI (m/z) : 380 (M+H)
377		自由態 材料	晶體 熔點 : 183至184°C MS·APCI (m/z) : 347 (M+H)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (153)

製備例 378

(1)於氫氣氣氛下，於 2-(4-氟苯基)-4-(2-羥乙基)-5-(3-噻吩基)呋唑(300 毫克)於二氯甲烷(10 毫升)之溶液內於以冰冷卻下依次加入甲烷磺醯氯(96 微升)及三乙基胺(188 微升)，混合物於室溫攪拌 3 小時。反應混合物倒入水中及以二氯甲烷萃取。有機層以水及鹽水洗滌，以無水硫酸鈉脫水，於減壓下去除溶劑獲得 2-(4-氟苯基)-4-(2-甲烷磺醯氧乙基)-5-(3-噻吩基)呋唑粗產物。

(2)於甲烷磺醯胺(136 毫克)於 N,N-二甲基甲醯胺(10 毫升)之溶液內於以冰冷卻下加入氫化鈉(57 毫克，60%礦油)，混合物於室溫攪拌 1 小時。混合物再度以冰冷卻後，(1)所得粗產物之 N,N-二甲基甲醯胺溶液添加至混合物，所得混合物於室溫攪拌 1 小時，然後於 60°C 攪拌隔夜。反應混合物以冰冷卻，然後倒入氯化銨水溶液內及以乙酸乙酯萃取。有機層以水及鹽水洗滌，以無水硫酸鈉脫水，於減壓下去除溶劑。所得殘餘物藉矽膠管柱層析術(溶劑 = 己烷：乙酸乙酯 = 4：1)純化後，所得產物溶解於甲醇(5 毫升)，添加 0.5 M 甲氧化鈉(562 微升，甲醇溶液)至該溶液及於減壓下去除溶劑獲得 2-(4-氟苯基)-4-甲烷磺醯胺基乙基-5-(3-噻吩基)呋唑鈉鹽(143 毫克)呈無色粉末。

MS · ESI(m/z) : 365(M-Na)

製備例 379

(1) 2-(4-氟苯基)-5-(3-噻吩基)呋唑-4-基乙酸(1.5 克)，二苯基磷醯疊氮(1.28 毫升)及三乙基胺(0.83 毫升)於

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (154)

第三-丁醇(30 毫升)之混合物回流 1 日。反應混合物冷卻後，於減壓下去除溶劑。加水至殘餘物，混合物以氯仿萃取。有機層以飽和碳酸氫鈉水溶液及鹽水洗滌，以無水硫酸鈉脫水，於減壓下去除溶劑。添加氯仿至殘餘物，混合物經加熱，過濾去除不溶性物質，濾液於減壓下濃縮。殘餘物藉矽膠管柱層析術(溶劑 = 乙酸乙酯 : 正己烷 = 1 : 9 → 1 : 7)純化獲得 4-(第三-丁氧羰基胺基)甲基-2-(4-氟苯基)-5-(3-噻吩基)嘔唑(501 毫克)。

MS · APCI(m/z) : 375(MH⁺)

(2) 4-(第三-丁氧羰基胺基)甲基-2-(4-氟苯基)-5-(3-噻吩基)嘔唑(455 毫克)於 4 N 鹽酸-二噁烷溶液之溶液於室溫攪拌 13 小時。反應混合物於減壓下濃縮，其餘揮發物以甲苯蒸發去除，所得殘餘物以乙醚濕磨獲得 4-胺基甲基-2-(4-氟苯基)-5-(3-噻吩基)嘔唑鹽酸鹽(288 毫克)呈無色粉末。

MS · APCI(m/z) : 275(MH⁺)

製備例 380

(1) 於 4-胺基甲基-2-(4-氟苯基)-5-(3-噻吩基)嘔唑(110 毫克)於二氯甲烷(5 毫升)之懸浮液內於丙酮-冰冷卻下依次逐滴加入甲烷磺醯氯(0.036 毫升)及三乙基胺(0.15 毫升)。反應混合物於 0°C 攪拌 1 小時，又於室溫攪拌 2 小時。反應混合物內加入飽和氯化銨水溶液及以氯仿萃取。有機層以水及鹽水洗滌，以無水硫酸鈉脫水，於減壓下去除溶劑。殘餘物藉矽膠管柱層析術(溶劑 = 氯仿 : 甲醇 = 100 : 0 → 95 : 5)純化獲得粗產物 N-[2-(4-氟苯基)-5-(3-噻吩基)嘔

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂
線

五、發明說明 (155)

唑-4-基]甲烷磺醯胺(140 毫克)。

(2)粗製 N-[2-(4-氟苯基)-5-(3-噻吩基)噁唑-4-基]甲烷磺醯胺(133 毫克)溶解於甲醇(5 毫升)及四氫呋喃(5 毫升), 0.5 M 甲氧化鈉(0.72 毫升, 甲醇溶液)添加至該溶液, 混合物於室溫攪拌 10 分鐘。反應混合物於減壓下濃縮, 所得殘餘物以丙酮濕磨獲得 N-[2-(4-氟苯基)-5-(3-噻吩基)噁唑-4-基]甲烷磺醯胺鈉鹽(112 毫克)。

MS · APCI(m/z) : 353(MH⁺)

製備例 381 至 429

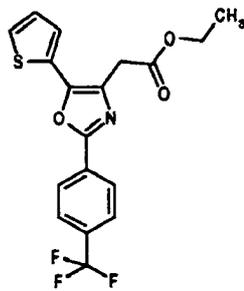
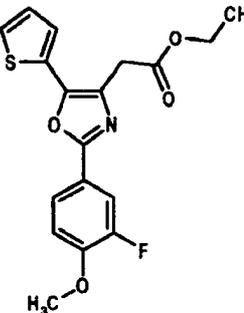
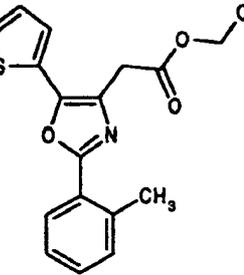
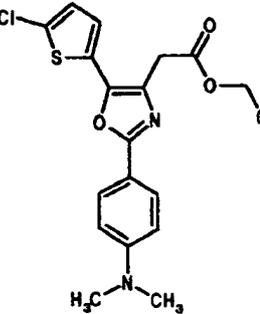
下表 33 所示化合物係以類似製備例 63 之方式經由使用對應起始物料製備。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂
線

五、發明說明 (156)

表 33

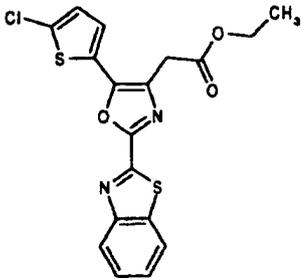
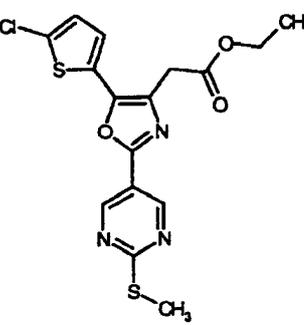
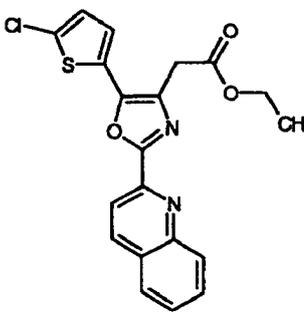
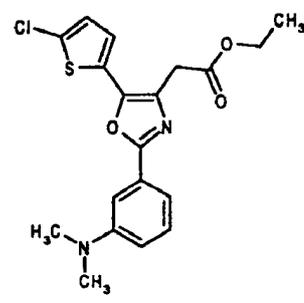
製備例	化學結構式	鹽	物理特性等
381		自由態 材料	晶體 熔點： 108.5至109°C MS·APCI (m/z)： 381 (M+H)
382		自由態 材料	晶體 熔點： 117至117.5°C MS·APCI (m/z)： 362 (M+H)
383		自由態 材料	晶體 熔點： 67至68°C MS·APCI (m/z)： 382 (M+H)
384		自由態 材料	晶體 熔點： 118至119°C MS·APCI (m/z)： 391 (M+H)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂 · 線

五、發明說明 (157)

表 33(續)

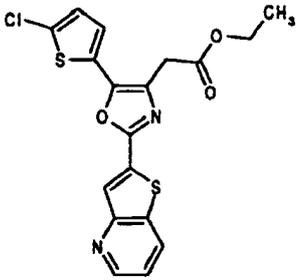
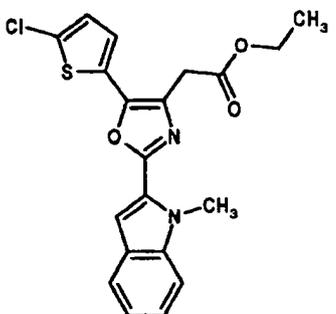
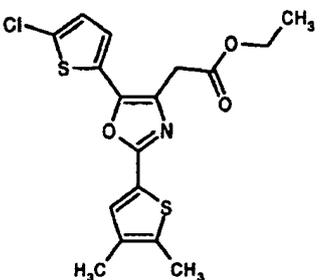
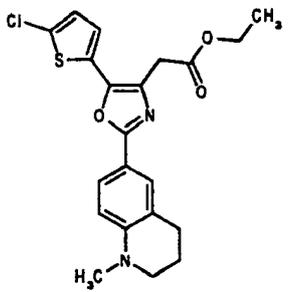
製備例	化學結構式	鹽	物理常數等
385		自由態 材料	粉末 MS·APCI (m/z) : 405/407 (M+H) +
386		自由態 材料	粉末 MS·APCI (m/z) : 396/398 (M+H) +
387		自由態 材料	粉末 MS·APCI (m/z) : 399/401 (M+H)
388		自由態 材料	粉末 MS·APCI (m/z) : 391/393 (M+H) +

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂 · 線

五、發明說明 (158)

表 33(續)

製備例	化學結構式	鹽	物理常數等
389		自由態 材料	粉末 MS·APCI (m/z) : 405/407 (M+H) +
390		自由態 材料	粉末 MS·APCI (m/z) : 401/403 (M+H) +
391		自由態 材料	粉末 MS·APCI (m/z) : 382/384 (M+H) +
392		自由態 材料	粉末 MS·APCI (m/z) : 417/419 (M+H) +

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂 · 線

五、發明說明 (159)

表 33(續)

製備例	化學結構式	鹽	物理常數等
393		自由態 材料	粉末 MS·APCI (m/z) : 387/389 (M+H) +
394		自由態 材料	粉末 MS·APCI (m/z) : 368/370 (M+H) +
395		自由態 材料	粉末 MS·APCI (m/z) : 359 (M+H) +
396		自由態 材料	粉末 MS·APCI (m/z) : 372/374 (M+H) +

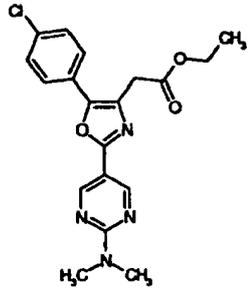
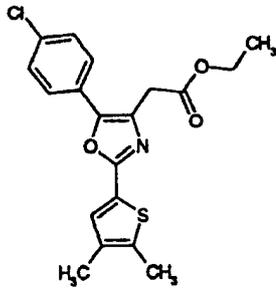
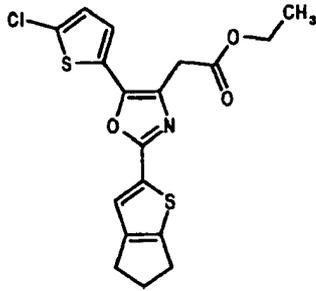
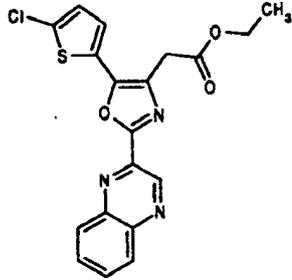
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (160)

表 33(續)

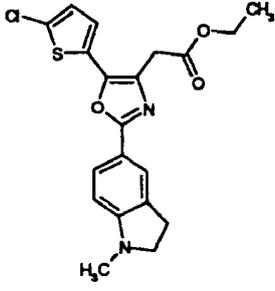
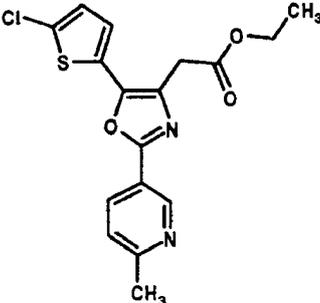
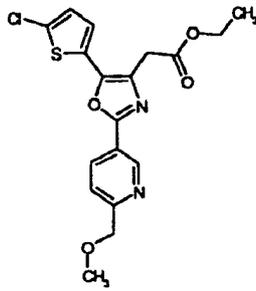
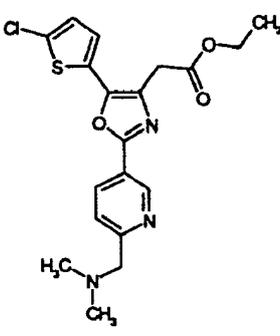
製備例	化學結構式	鹽	物理常數等
397		自由態 材料	粉末 MS·APCI (m/z) : 387/389 (M+H) ⁺
398		自由態 材料	粉末 MS·APCI (m/z) : 376/378 (M+H) ⁺
399		自由態 材料	粉末 MS·APCI (m/z) : 394/396 (M+H) ⁺
400		自由態 材料	粉末 MS·APCI (m/z) : 400/402 (M+H) ⁺

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂
線

五、發明說明 (161)

表 33(續)

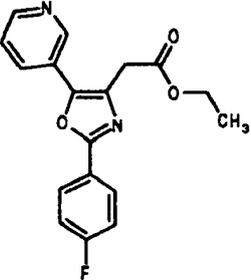
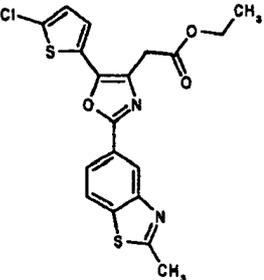
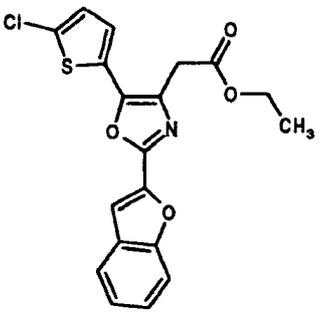
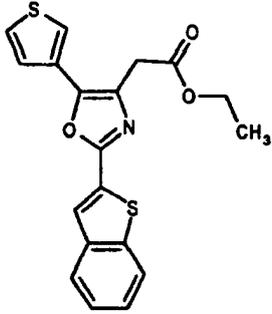
製備例	化學結構式	鹽	物理常數等
401		自由態 材料	粉末 MS·APCI (m/z) : 403/405 (M+H) ⁺
402		自由態 材料	粉末 ESI·MS (m/z) : 333/335 (M-Na) ⁻
403		自由態 材料	粉末 MS·APCI (m/z) : 393/395 (M+H) ⁺
404		自由態 材料	粉末 MS·APCI (m/z) : 406/408 (M+H) ⁺

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂
線

五、發明說明 (162)

表 33(續)

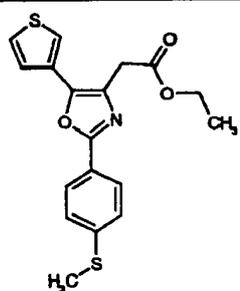
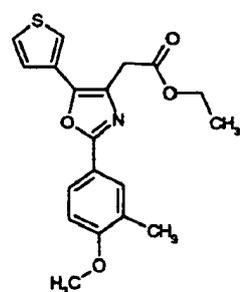
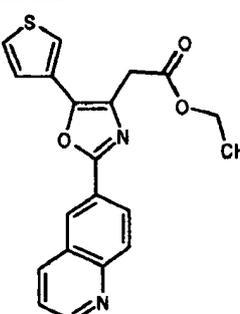
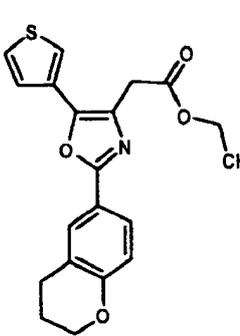
製備例	化學結構式	鹽	物理常數等
405		自由態 材料	粉末 MS·APCI (m/z) : 327 (M+H)
406		自由態 材料	粉末 MS·APCI (m/z) : 418/420 (M+H) +
407		自由態 材料	粉末 MS·APCI (m/z) : 388/390 (M+H)
408		自由態 材料	晶體 熔點 : 155至156.5°C MS·APCI (m/z) : 370 (M+H) +

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂 · 線

五、發明說明 (163)

表 33(續)

製備例	化學結構式	鹽	物理常數等
409		自由態 材料	晶體 熔點： 77至78°C MS·APCI (m/z) : 360 (M+H) +
410		自由態 材料	晶體 熔點： 84至86°C MS·APCI (m/z) : 358 (M+H) +
411		自由態 材料	晶體 熔點： 130至133°C MS·APCI (m/z) : 365 (M+H) +
412		自由態 材料	油狀 MS·APCI (m/z) : 370 (M+H) +

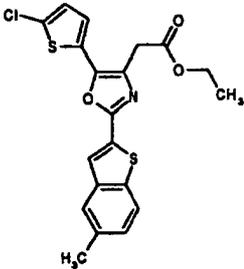
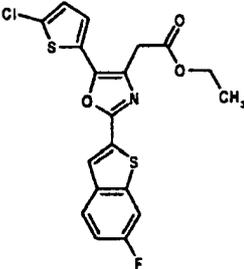
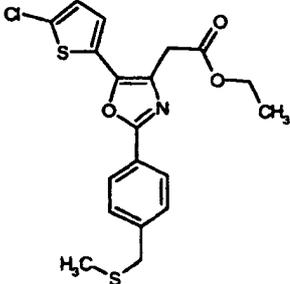
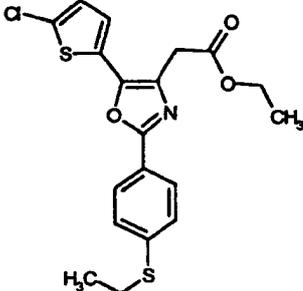
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (164)

表 33(續)

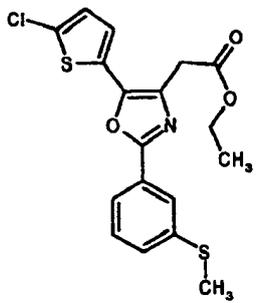
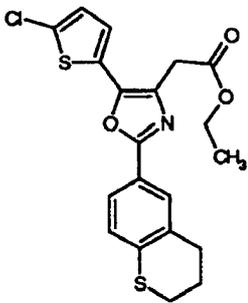
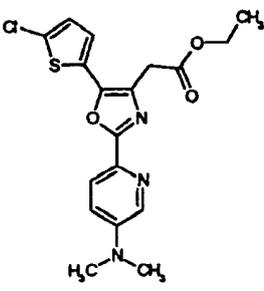
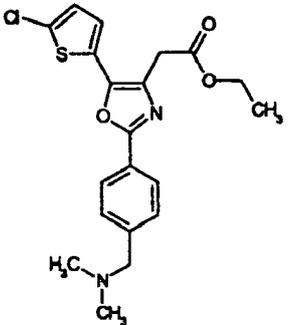
製備例	化學結構式	鹽	物理常數等
413		自由態 材料	粉末 MS·APCI (m/z) : 418/420 (M+H) +
414		自由態 材料	粉末 MS·APCI (m/z) : 422/424 (M+H) +
415		自由態 材料	粉末 MS·APCI (m/z) : 408/410 (M+H) +
416		自由態 材料	粉末 MS·APCI (m/z) : 408/410 (M+H) +

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂 線

五、發明說明 (165)

表 33(續)

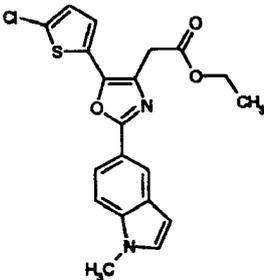
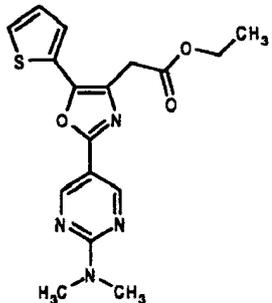
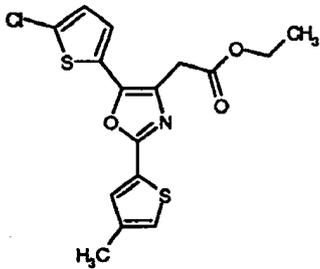
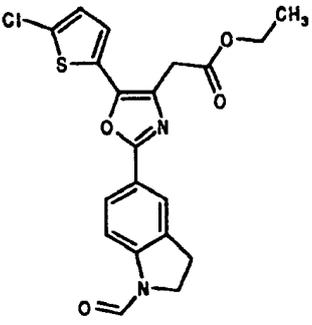
製備例	化學結構式	鹽	物理常數等
417		自由態 材料	粉末 MS·APCI (m/z) : 394/396 (M+H) +
418		自由態 材料	粉末 MS·APCI (m/z) : 420/422 (M+H) +
419		自由態 材料	粉末 MS·APCI (m/z) : 392/394 (M+H) +
420		自由態 材料	粉末 MS·APCI (m/z) : 405/407 (M+H) +

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂
線

五、發明說明 (166)

表 33(續)

製備例	化學結構式	鹽	物理常數等
421		自由態 材料	粉末 MS·APCI (m/z) : 401/403 (M+H) +
422		自由態 材料	粉末 MS·APCI (m/z) : 359 (M+H) +
423		自由態 材料	粉末 MS·APCI (m/z) : 368/370 (M+H) +
424		自由態 材料	粉末 MS·APCI (m/z) : 417/419 (M+H) +

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

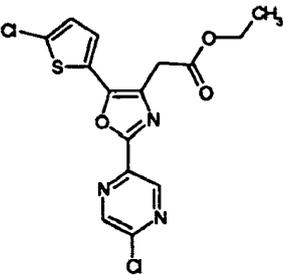
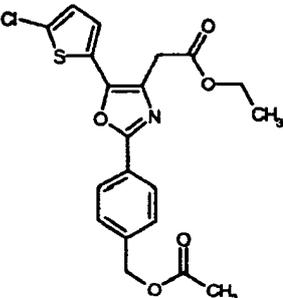
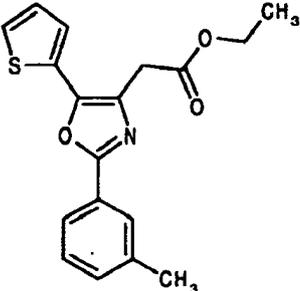
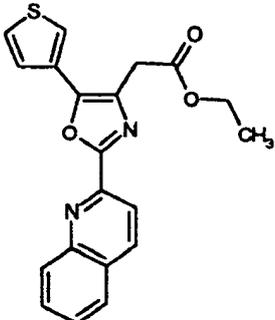
裝

訂

線

五、發明說明 (167)

表 33(續)

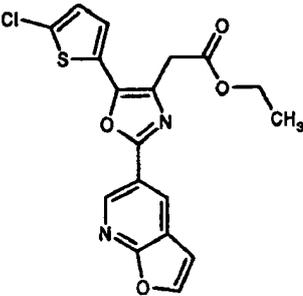
製備例	化學結構式	鹽	物理常數等
425		自由態 材料	粉末 MS·APCI (m/z) : 384/386 (M+H) +
426		自由態 材料	晶體 熔點 : 112至113°C MS·APCI (m/z) : 420 (M+H) +
427		自由態 材料	晶體 熔點 : 80至81°C MS·APCI (m/z) : 328 (M+H) +
428		自由態 材料	晶體 熔點 : 168.5至169.5°C MS·APCI (m/z) : 365 (M+H) +

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂 · 線

五、發明說明 (168)

表 33(續)

製備例	化學結構式	鹽	物理常數等
429		自由態 材料	晶體 熔點： 145至146°C MS-APCI (m/z)： 389/391 (M+H) ⁺

製備例 430 至 479

下表 34 所示化合物係以類似製備例 148 或 152 之方式經由使用對應起始物料製備。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂
線

五、發明說明 (169)

表 34

製備例	化學結構式	鹽	物理常數等
430		Na	粉末 ESI-MS (m/z): 352 (M-Na)
431		Na	粉末 ESI-MS (m/z): 332 (M-Na)
432		Na	粉末 ESI-MS (m/z): 298 (M-Na)
433		Na	粉末 ESI-MS (m/z): 298 (M-Na)

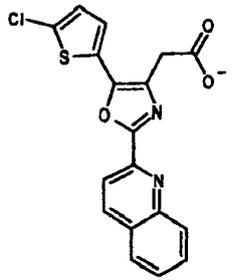
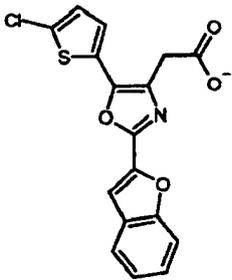
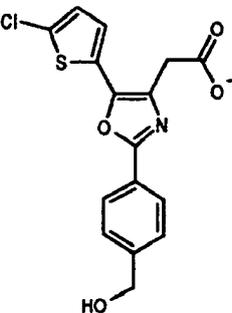
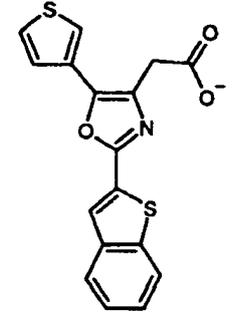
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (170)

表 34(續)

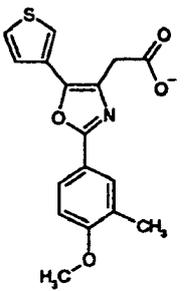
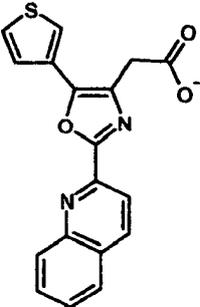
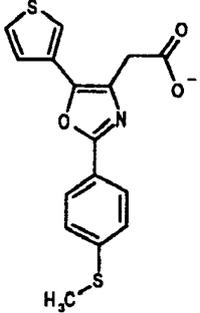
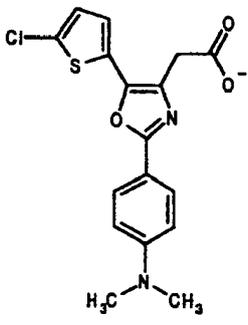
製備例	化學結構式	鹽	物理常數等
434		Na	粉末 ESI-MS (m/z) : 369 (M-Na)
435		Na	粉末 ESI-MS (m/z) : 358/360 (M-Na)
436		Na	粉末 ESI-MS (m/z) : 348 (M-Na)
437		Na	粉末 ESI-MS (m/z) : 340 (M-Na) -

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂 · 線

五、發明說明 (171)

表 34(續)

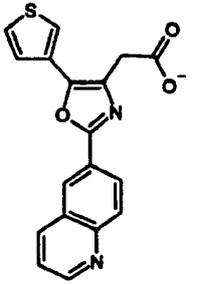
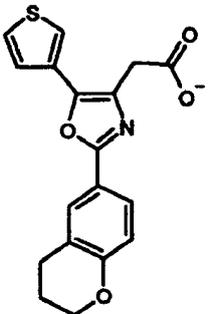
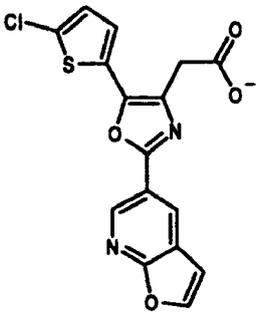
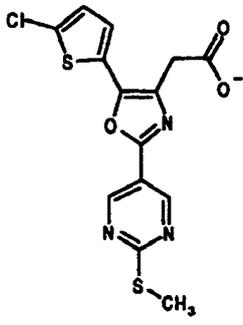
製備例	化學結構式	鹽	物理常數等
438		Na	粉末 ESI-MS (m/z) : 328 (M-Na) -
439		Na	粉末 ESI-MS (m/z) : 335 (M-Na) -
440		Na	粉末 ESI-MS (m/z) : 330 (M-Na) -
441		Na	粉末 ESI-MS (m/z) : 361/363 (M-Na) -

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂 · 線

五、發明說明 (172)

表 34(續)

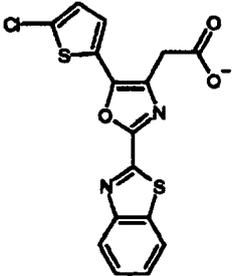
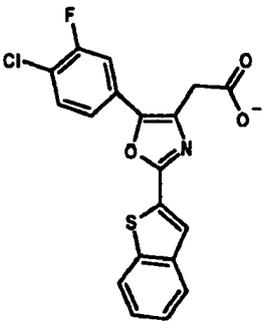
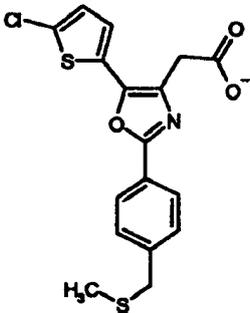
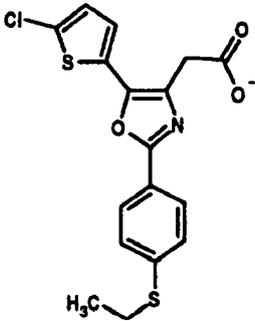
製備例	化學結構式	鹽	物理常數等
442		Na	粉末 ESI-MS (m/z): 335 (M-Na) -
443		Na	粉末 ESI-MS (m/z): 340 (M-Na) -
444		Na	粉末 ESI-MS (m/z): 359/361 (M-Na) -
445		Na	粉末 ESI-MS (m/z): 366/368 (M-Na) -

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂 線

五、發明說明 (173)

表 34(續)

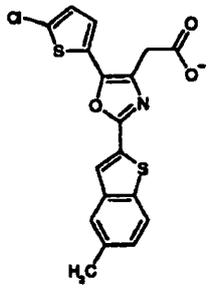
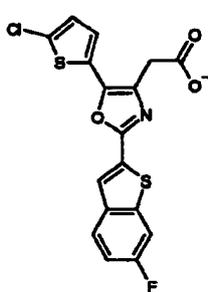
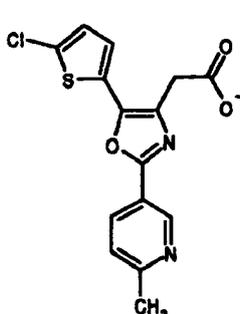
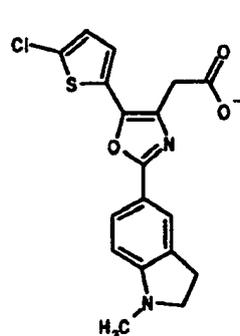
製備例	化學結構式	鹽	物理常數等
446		Na	粉末 ESI·MS (m/z) : 375/377 (M-Na) -
447		Na	粉末 ESI·MS (m/z) : 386/388 (M-Na) -
448		Na	粉末 ESI·MS (m/z) : 378/380 (M-Na) -
449		Na	粉末 ESI·MS (m/z) : 378/380 (M-Na) -

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂線

五、發明說明 (174)

表 34(續)

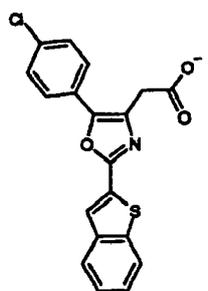
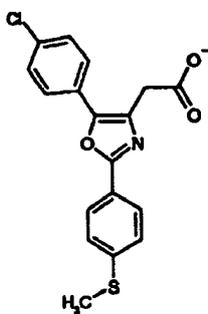
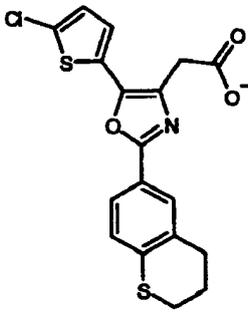
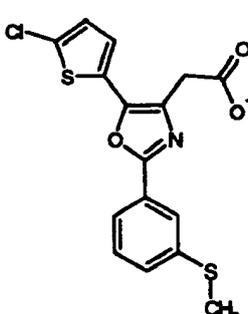
製備例	化學結構式	鹽	物理常數等
450		Na	粉末 ESI-MS (m/z) : 388/390 (M-Na) -
451		Na	粉末 ESI-MS (m/z) : 392/394 (M-Na) -
452		Na	粉末 ESI-MS (m/z) : 333/335 (M-Na) -
453		Na	粉末 ESI-MS (m/z) : 373/375 (M-Na) -

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂 · 線

五、發明說明 (175)

表 34(續)

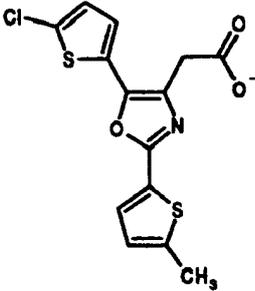
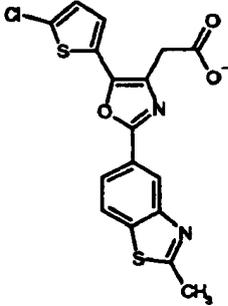
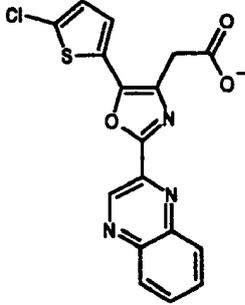
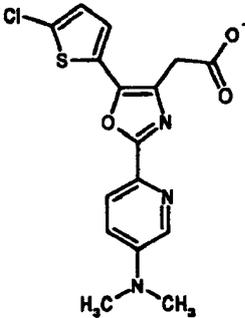
製備例	化學結構式	鹽	物理常數等
454		Na	粉末 ESI-MS (m/z) : 368/370 (M-Na) -
455		Na	粉末 ESI-MS (m/z) : 358/360 (M-Na) -
456		Na	粉末 ESI-MS (m/z) : 390/392 (M-Na) -
457		Na	粉末 ESI-MS (m/z) : 364/366 (M-Na) -

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂 線

五、發明說明 (176)

表 34(續)

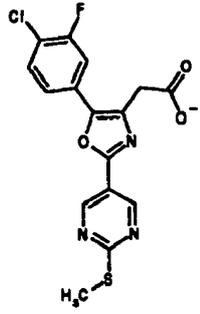
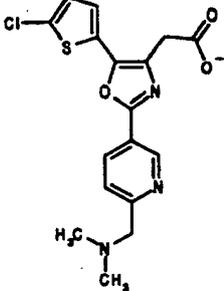
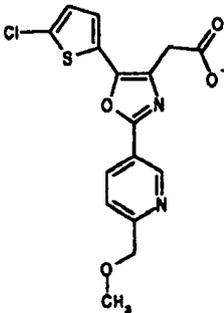
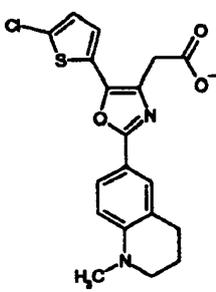
製備例	化學結構式	鹽	物理常數等
458		Na	粉末 ESI-MS (m/z) : 338/340 (M-Na) -
459		Na	粉末 ESI-MS (m/z) : 389/391 (M-Na) -
460		Na	粉末 ESI-MS (m/z) : 370/372 (M-Na) -
461		Na	粉末 ESI-MS (m/z) : 362/364 (M-Na) -

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂 · 線

五、發明說明 (177)

表 34(續)

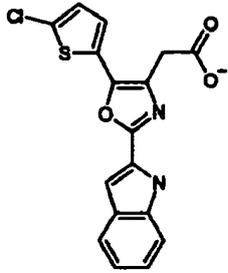
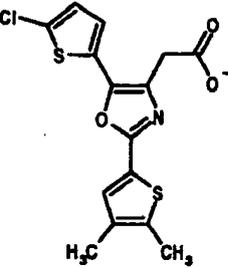
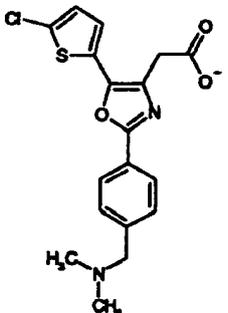
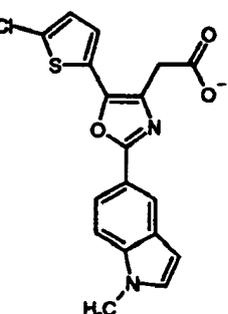
製備例	化學結構式	鹽	物理常數等
462		Na	粉末 ESI-MS (m/z) : 378/380 (M-Na) -
463		Na	粉末 ESI-MS (m/z) : 376/378 (M-Na) -
464		Na	粉末 ESI-MS (m/z) : 363/365 (M-Na) -
465		Na	粉末 ESI-MS (m/z) : 387/389 (M-Na) -

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂 線

五、發明說明 (178)

表 34(續)

製備例	化學結構式	鹽	物理常數等
466		Na	粉末 ESI-MS (m/z) : 357/359 (M-Na) -
467		Na	粉末 ESI-MS (m/z) : 352/354 (M-Na) -
468		Na	粉末 ESI-MS (m/z) : 375/377 (M-Na) -
469		Na	粉末 ESI-MS (m/z) : 371/373 (M-Na) -

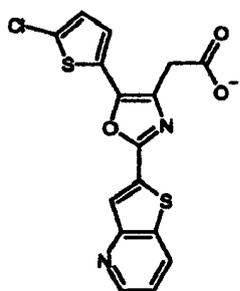
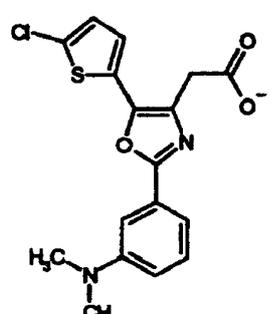
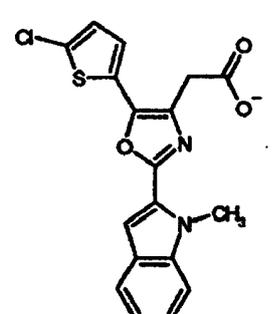
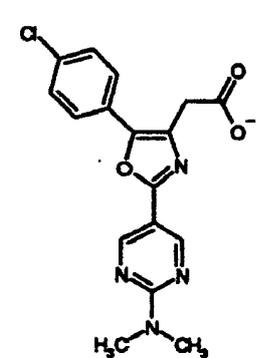
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (179)

表 34(續)

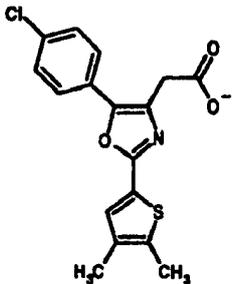
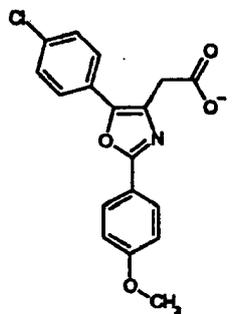
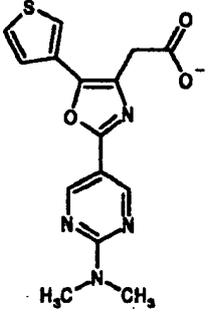
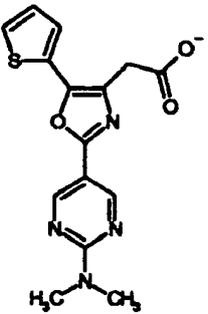
製備例	化學結構式	鹽	物理常數等
470		Na	粉末 ESI-MS (m/z) : 375/377 (M-Na) -
471		Na	粉末 ESI-MS (m/z) : 361/363 (M-Na) -
472		Na	粉末 ESI-MS (m/z) : 371/373 (M-Na) -
473		Na	粉末 ESI-MS (m/z) : 357/359 (M-Na) -

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂
線

五、發明說明 (180)

表 34(續)

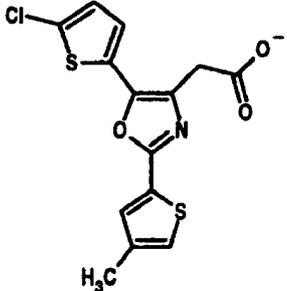
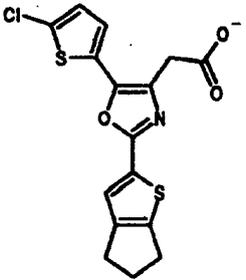
製備例	化學結構式	鹽	物理常數等
474		Na	粉末 ESI-MS (m/z) : 346/348 (M-Na) -
475		Na	粉末 ESI-MS (m/z) : 342/344 (M-Na) -
476		Na	粉末 ESI-MS (m/z) : 329 (M-Na) -
477		Na	粉末 ESI-MS (m/z) : 329 (M-Na) -

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂 · 線

五、發明說明 (181)

表 34(續)

製備例	化學結構式	鹽	物理常數等
478		Na	粉末 ESI·MS (m/z) : 338/340 (M-Na) -
479		Na	粉末 ESI·MS (m/z) : 364/366 (M-Na) -

製備例 480

3-(4-氯苯甲醯胺基)-4-苯基-4-氧基丁酸乙酯(25克)於乙酸(150毫升)之混合物加熱至 130°C，添加大為過量之乙酸銨至混合物。藉 TLC 證實反應完成後，反應混合物經冷卻。添加冰水至混合物，混合物以乙酸乙酯萃取。有機層以碳酸氫鈉水溶液及鹽水洗滌，以無水硫酸鈉脫水，於減壓下去除溶劑。殘餘物由二異丙基醚結晶獲得 2-(4-氯苯基)-4-苯基咪唑-5-基乙醯胺(10.42克)。

MS·EI(m/z) : 311(M+)

製備例 481

於 2-(4-氯苯基)-4-苯基咪唑-5-基乙醯胺(10.00克)於 N,N-二甲基甲醯胺(50 毫升)之溶液內於低於 20°C 逐滴加

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂
線

五、發明說明 (182)

入 8.9 毫升磷醯氯 (8.9 毫升)，混合物於室溫攪拌 1 小時。反應混合物內加入冰水及乙酸乙酯，混合物藉碳酸氫鈉中和。有機層經收集，以鹽水洗滌，以無水硫酸鈉脫水，於減壓下去除溶劑。殘餘物由二異丙基醚結晶獲得 2-(4-氯苯基)-5-氯基甲基-4-苯基咪唑 (6.85 克)。

MS · EI(m/z) : 293(M+)

製備例 482

對應起始物料以類似製備例 112 之方式處理獲得 2-(5-氯-噻吩-3-基)-5-羥甲基-4-(3-吡啶基)咪唑。

MS · APCI(m/z) : 292(M+)

製備例 483

對應起始物料以類似製備例 130 之方式處理獲得 2-(4-氯苯基)-5-甲硫基甲基-4-苯基咪唑鹽酸鹽。

MS · APCI(m/z) : 298(M+)

製備例 484

對應起始物料以類似製備例 141 之方式處理獲得 2-(4-氯苯基)-5-(3-吡啶基)噁唑-4-基乙酸鹽酸鹽。

MS · APCI(m/z) : 299(M+)

製備例 485

2-(2-羥甲基噻吩-3-基)-5-乙基-4-(3-吡啶基)咪唑二鹽酸鹽 (212 毫克) 及氧化錳 (2 克) 於四氫呋喃 (15 毫升) 之混合物回流 1 小時。反應混合物經過濾及以四氫呋喃洗滌，濾液於減壓下濃縮。殘餘物藉矽膠管柱層析術 (溶劑 = 氯仿 : 甲醇 = 30 : 1 → 20 : 1) 純化獲得 2-(2-甲醯基噻吩-3-基)-5-

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂
線

五、發明說明 (183)

乙基-4-(3-吡啶基)咪唑(93毫克)呈橙色晶體。

MS · APCI(m/z) : 284(MH+)

製備例 486

於 2-(2-甲醯基噻吩-3-基)-5-乙基-4-(3-吡啶基)咪唑(68毫克)於四氫呋喃(5毫升)之溶液內於冰浴於氫氣氣氛下逐滴加入 3 M 甲基溴化鎂(0.24 毫升，乙醚溶液)，混合物於同溫攪拌 30 分鐘。反應混合物內加入飽和氯化銨水溶液，混合物以乙酸乙酯萃取。有機層以鹽水洗滌，以無水硫酸鎂脫水，於減壓下去除溶劑。殘餘物藉矽膠管柱層析術(溶劑 = 氯仿 : 甲醇 = 20 : 1)純化獲得 2-[2-(1-羥乙基)噻吩-3-基]-5-乙基-4-(3-吡啶基)咪唑二鹽酸鹽(60毫克)呈橙褐色粉末。

MS · APCI(m/z) : 300(MH+)

製備例 487

(1) 4-(2-噻吩基)-2-(4-氟苯基)噁唑-5-基乙酸乙酯(140毫克)，N-氯丁二醯亞胺(62毫克)及催化量之 70% 過氯酸水溶液於四氯化碳(7毫升)之混合物於室溫攪拌隔夜。反應混合物倒入水中，以飽和碳酸氫鈉水溶液中中和，以乙酸乙酯萃取。有機層以水及鹽水洗滌，以無水硫酸鈉脫水，於減壓下去除溶劑。所得殘餘物藉矽膠管柱層析術(溶劑 = 己烷 : 乙酸乙酯 = 95 : 5)純化獲得 4-(5-氯噻吩-2-基)-2-(4-氟苯基)噁唑-5-基乙酸乙酯(39.6毫克)呈無色粉末。

MS · APCI(m/z) : 366/368(MH+)

(2) 如上(1)所得化合物根據習知方式水解獲得 4-(5-氯

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (184)

-噻吩-2-基)-2-(4-氟苯基)嘔唑-5-基乙酸鈉鹽。

ESI · MS(m/z) : 336/338(M-Na)-

製備例 488 至 502

對應起始物料以類似製備例 147 之方式處理獲得下表
35 所示化合物。

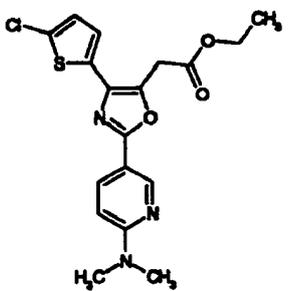
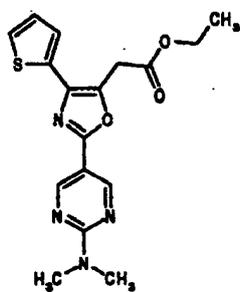
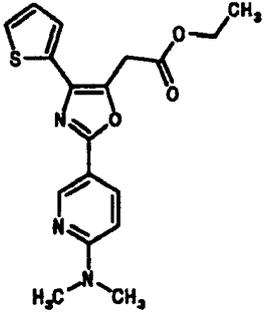
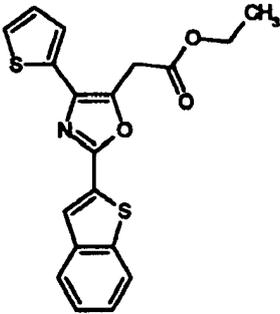
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (185)

表 35

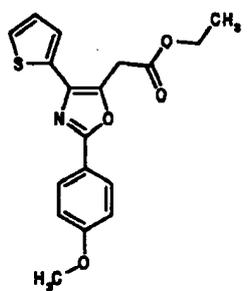
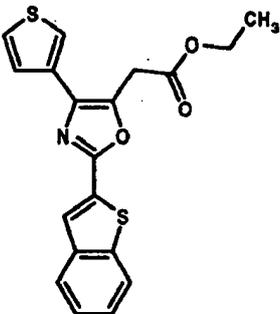
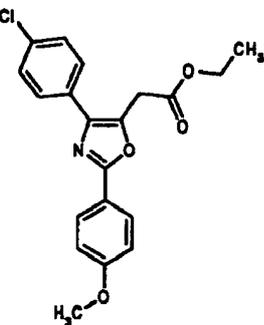
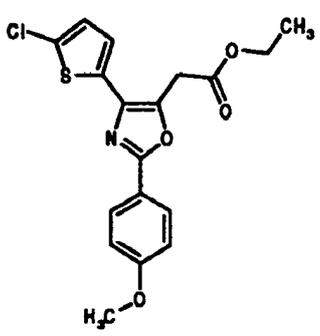
製備例	化學結構式	鹽	物理常數等
488		自由態 材料	粉末 MS-APCI (m/z) : 392/394 (M+H) +
489		自由態 材料	粉末 MS-APCI (m/z) : 359 (M+H) +
490		自由態 材料	油狀 MS-APCI (m/z) : 358 (M+H) +
491		自由態 材料	粉末 MS-APCI (m/z) : 370 (M+H) +

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂
線

五、發明說明 (186)

表 35(續)

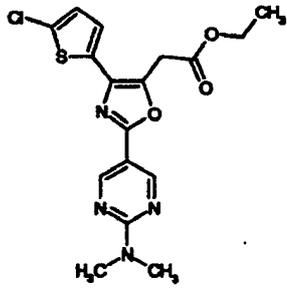
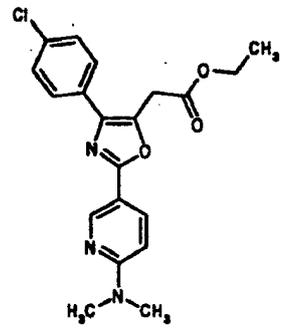
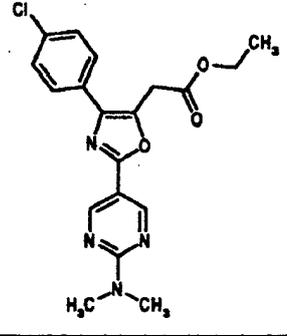
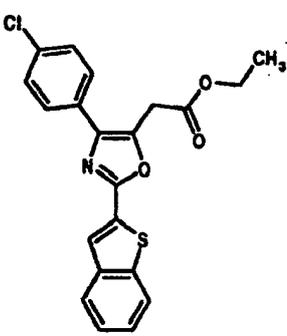
製備例	化學結構式	鹽	物理常數等
492		自由態 材料	油狀 MS·APCI (m/z) : 344 (M+H) +
493		自由態 材料	粉末 MS·APCI (m/z) : 370 (M+H) +
494		自由態 材料	油狀 MS·APCI (m/z) : 372/374 (M+H) +
495		自由態 材料	油狀 MS·APCI (m/z) : 378/380 (M+H) +

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂 · 線

五、發明說明 (187)

表 35(續)

製備例	化學結構式	鹽	物理常數等
496		自由態 材料	粉末 MS·APCI (m/z) : 393/395 (M+H) +
497		自由態 材料	粉末 MS·APCI (m/z) : 386/388 (M+H) +
498		自由態 材料	粉末 MS·APCI (m/z) : 387/389 (M+H) +
499		自由態 材料	粉末 MS·APCI (m/z) : 398/400 (M+H) +

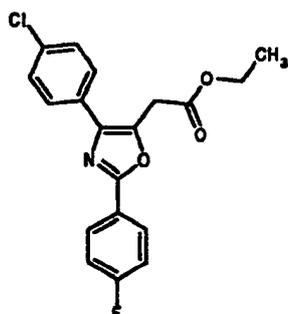
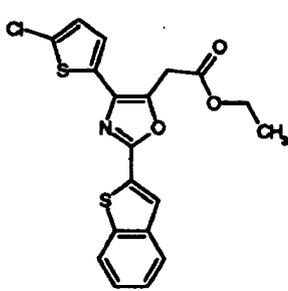
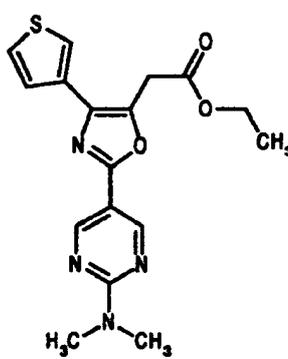
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (188)

表 35(續)

製備例	化學結構式	鹽	物理常數等
500		自由態 材料	粉末 MS·APCI (m/z) : 360/362 (M+H) +
501		自由態 材料	粉末 MS·APCI (m/z) : 404/406 (M+H) +
502		自由態 材料	粉末 MS·APCI (m/z) : 359 (M+H) +

製備例 503 至 517

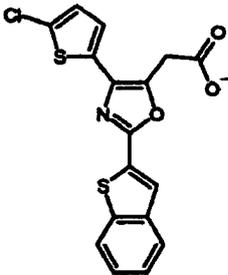
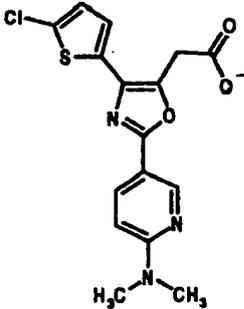
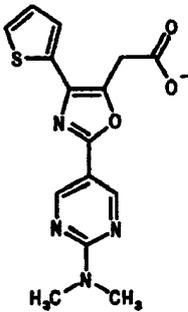
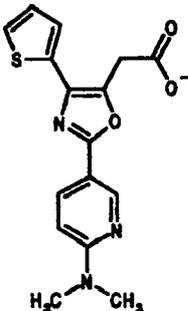
對應起始物料以類似製備例 148 之方式處理獲得下表 36 所示化合物。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂
線

五、發明說明 (189)

表 36

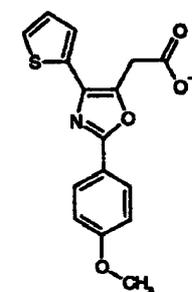
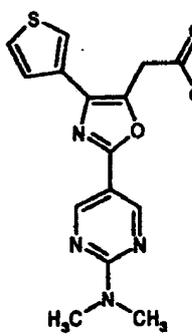
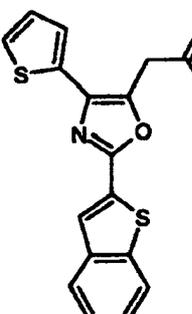
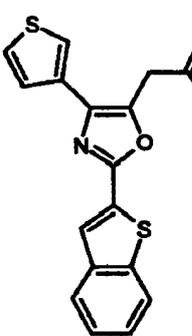
製備例	化學結構式	鹽	物理常數等
503		Na	粉末 ESI-MS (m/z) : 374/376 (M+Na) +
504		Na	粉末 ESI-MS (m/z) : 362/364 (M-Na) -
505		Na	粉末 ESI-MS (m/z) : 329 (M-Na) -
506		Na	粉末 ESI-MS (m/z) : 328 (M-Na) -

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂
線

五、發明說明 (190)

表 36(續)

製備例	化學結構式	鹽	物理常數等
507		Na	粉末 ESI·MS (m/z) : 314 (M-Na) -
508		Na	粉末 ESI·MS (m/z) : 329 (M-Na) -
509		Na	粉末 ESI·MS (m/z) : 681 (2M-Na+H) -
510		Na	粉末 ESI·MS (m/z) : 340 (M-H) -

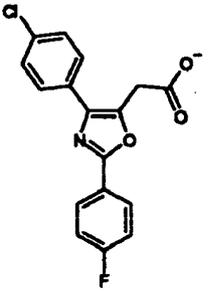
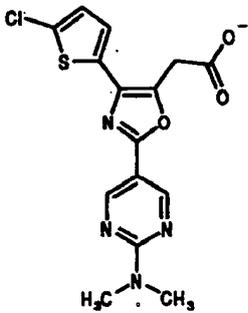
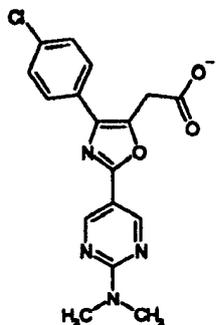
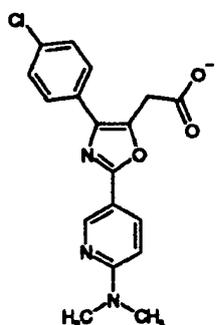
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (191)

表 36(續)

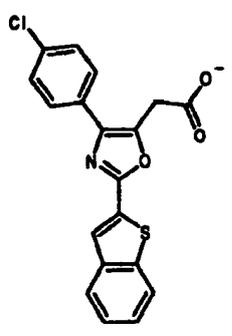
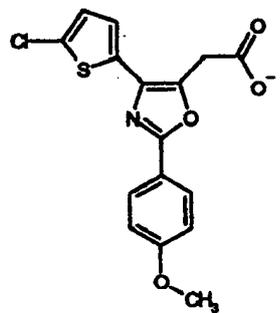
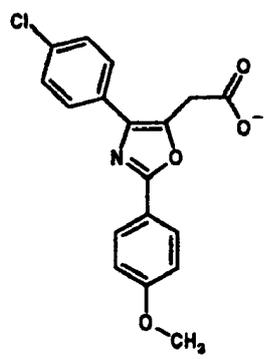
製備例	化學結構式	鹽	物理常數等
511		Na	粉末 ESI·MS (m/z) : 330/332 (M-Na) -
512		Na	粉末 ESI·MS (m/z) : 363/365 (M-Na) -
513		Na	粉末 ESI·MS (m/z) : 357/359 (M-Na) -
514		Na	粉末 ESI·MS (m/z) : 356/358 (M-Na) -

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂
線

五、發明說明 (192)

表 36(續)

製備例	化學結構式	鹽	物理常數等
515		Na	粉末 ESI-MS (m/z) : 368/370 (M-Na) -
516		Na	粉末 ESI-MS (m/z) : 348/350 (M-Na) -
517		Na	粉末 ESI-MS (m/z) : 342/344 (M-Na) -

製備例 518 至 521

對應起始物料以類似製備例 151 或 296 之方式處理獲得下表 37 所示化合物。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (193)

表 37

製備例	化學結構式	鹽	物理常數等
518		自由態 材料	粉末 MS·APCI (m/z) : 351 (M+H)
519		自由態 材料	粉末 MS·APCI (m/z) : 415 (M+H)
520		自由態 材料	粉末 MS·APCI (m/z) : 378 (M+H)
521		自由態 材料	粉末 MS·APCI (m/z) : 390/392 (M+H) +

製備例 522 至 525

對應起始物料以類似製備例 152 之方式處理獲得下表 38 所示化合物。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂
線

五、發明說明 (194)

表 38

製備例	化學結構式	鹽	物理常數等
522		Na	粉末 ESI-MS (m/z) : 321 (M-Na)
523		Na	粉末 ESI-MS (m/z) : 348 (M-Na)
524		Na	粉末 ESI-MS (m/z) : 285 (M-Na)
525		Na	粉末 ESI-MS (m/z) : 360/362 (M-Na) -

製備例 526 至 528

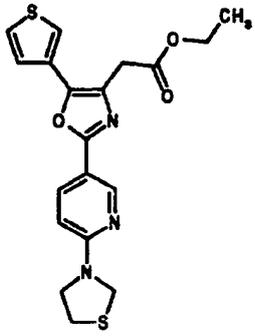
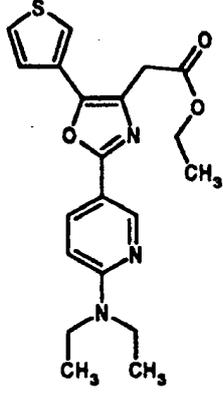
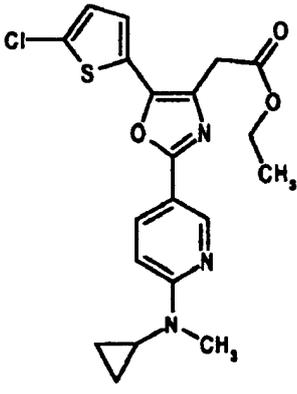
對應起始物料以類似製備例 330 之方式處理獲得下表 39 所示化合物。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂
線

五、發明說明 (195)

表 39

製備例	化學結構式	鹽	物理常數等
526		自由態 材料	粉末 MS·APCI (m/z): 402 (M+H) ⁺
527		自由態 材料	粉末 MS·APCI (m/z): 386 (M+H) ⁺
528		自由態 材料	粉末 MS·APCI (m/z): 418/420 (M+H) ⁺

製備例 529 至 531

對應起始物料以習知方式水解獲得下表 40 所示化合物。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (196)

表 40

製備例	化學結構式	鹽	物理常數等
529		Na	粉末 ESI·MS (m/z) : 372 (M-2Na+H) -
530		Na	粉末 ESI·MS (m/z) : 356 (M-Na) -
531		Na	粉末 ESI·MS (m/z) : 388/390 (M-Na) -

製備例 532 至 536

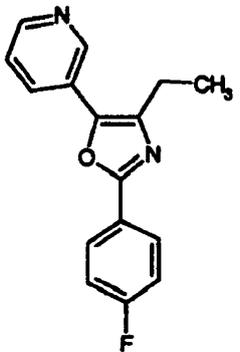
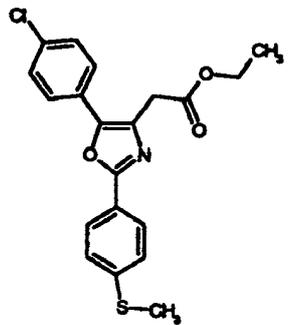
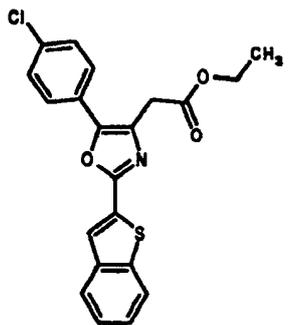
對應起始物料以類似製備例 227 之方式處理獲得下表 41 所示化合物。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂
線

五、發明說明 (197)

表 41

製備例	化學結構式	鹽	物理常數等
532		HCl	粉末 MS·APCI (m/z) : 269 (M+H)
533		自由態 材料	粉末 MS·APCI (m/z) : 388/390 (M+H) +
534		自由態 材料	粉末 MS·APCI (m/z) : 398/400 (M+H) +

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (198)

表 41(續)

製備例	化學結構式	鹽	物理常數等
535		自由態 材料	粉末 MS·APCI (m/z) : 416/418 (M+H)
536		自由態 材料	粉末 MS·APCI (m/z) : 408/410 (M+H) +

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

製備例 537

3-溴-4-(5-氯噻吩-2-基)-4-氧基-丁酸乙酯(651毫克)及4-氯硫苯甲醯胺(310毫克)於N,N-二甲基甲醯胺(10毫升)之混合物於70°C攪拌2小時。冷卻後加水至反應混合物，以乙酸乙酯萃取。有機層以水及鹽水洗滌，以無水硫酸鈉脫水，於減壓下去除溶劑。所得殘餘物藉NH矽膠管柱層析術(溶劑=己烷：乙酸乙酯=10：1)純化獲得4-(5-氯噻吩-2-基)-2-(4-氯苯基)噻唑-5-基乙酸乙酯(471毫克)。

MS·APCI(m/z)：382/284(MH+)

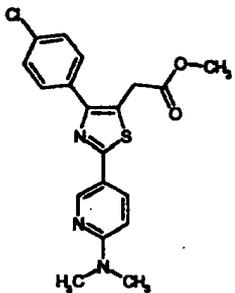
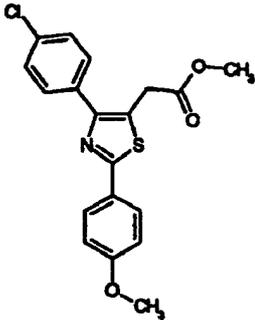
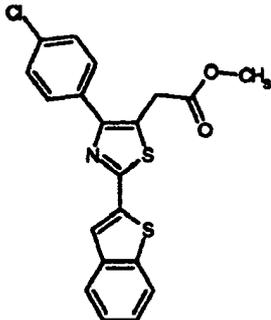
製備例 538 至 567

對應起始物料以類似製備例 537 之方式處理獲得下表

五、發明說明 (199)

42 所示化合物。

表 42

製備例	化學結構式	鹽	物理常數等
538		自由態 材料	粉末 $^1\text{H-NMR}$ 300MHz (DMSO- d_6) δ 3.11 (6H, s), 3.70 (3H, s), 4.05 (2H, s), 6.74 (1H, dd), 7.52-7.58 (2H, m), 7.64-7.77 (2H, m), 8.00 (1H, dd), 8.63-8.65 (2H, m)
539		自由態 材料	粉末 MS·APCI (m/z): 374/376 (M+H) ⁺
540		自由態 材料	粉末 MS·APCI (m/z): 400/402 (M+H) ⁺

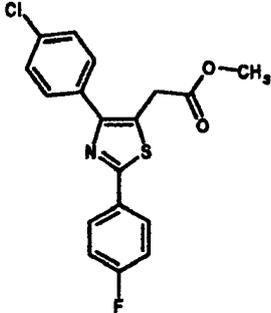
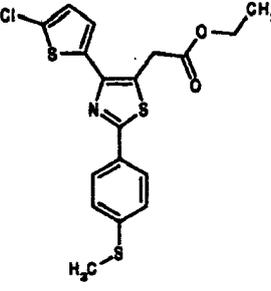
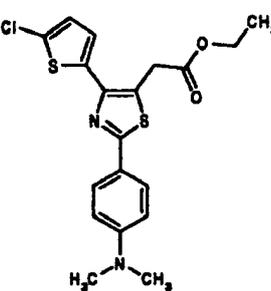
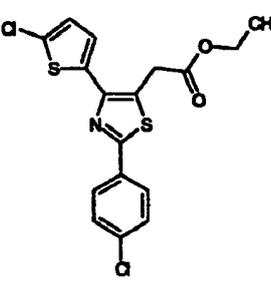
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (200)

表 42(續)

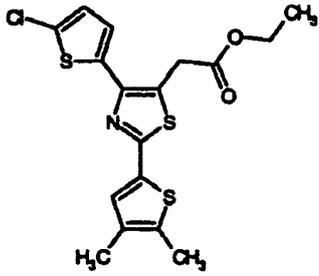
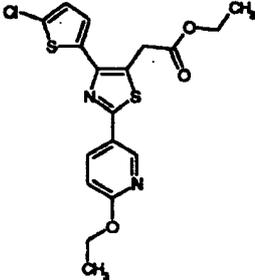
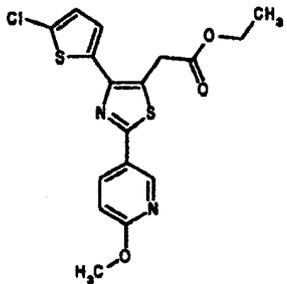
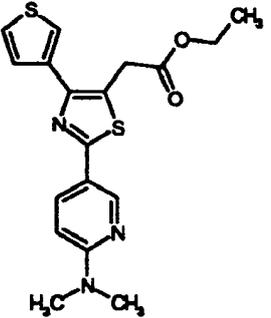
製備例	化學結構式	鹽	物理常數等
541		自由態 材料	粉末 MS-APCI (m/z) : 362/364 (M+H) +
542		自由態 材料	粉末 MS-APCI (m/z) : 410/412 (M+H) +
543		自由態 材料	粉末 MS-APCI (m/z) : 407/409 (M+H) +
544		自由態 材料	粉末 MS-APCI (m/z) : 398/400 (M+H) +

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂
線

五、發明說明 (201)

表 42(續)

製備例	化學結構式	鹽	物理常數等
545		自由態 材料	粉末 MS·APCI (m/z) : 398/400 (M+H) +
546		自由態 材料	粉末 MS·APCI (m/z) : 409/411 (M+H) +
547		自由態 材料	粉末 MS·APCI (m/z) : 395/397 (M+H) +
548		自由態 材料	油狀 MS·APCI (m/z) : 374 (M+H) +

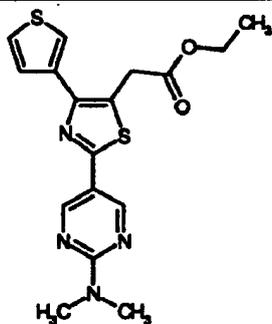
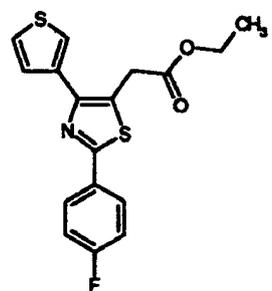
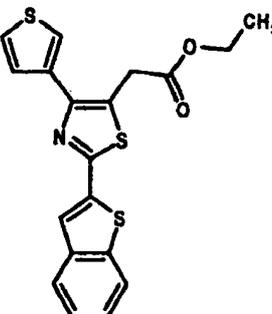
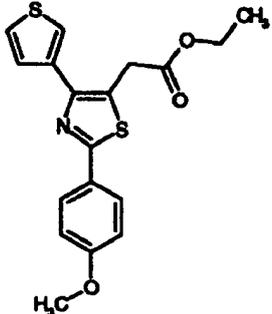
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (202)

表 42(續)

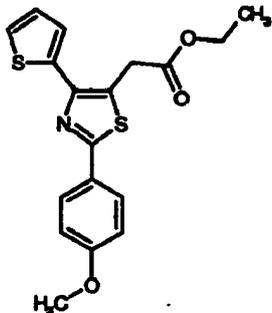
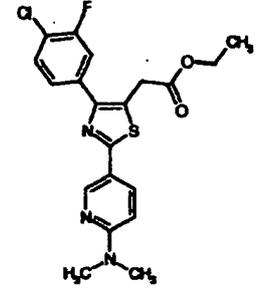
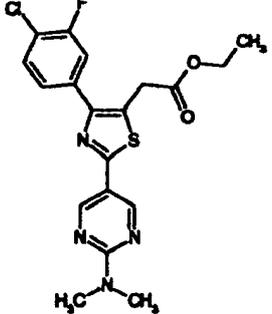
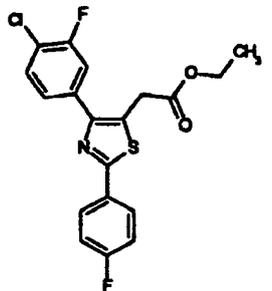
製備例	化學結構式	鹽	物理常數等
549		自由態 材料	粉末 MS·APCI (m/z) : 375 (M+H) +
550		自由態 材料	油狀 MS·APCI (m/z) : 348 (M+H) +
551		自由態 材料	粉末 MS·APCI (m/z) : 386 (M+H) +
552		自由態 材料	粉末 MS·APCI (m/z) : 360 (M+H) +

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂 · 線

五、發明說明 (203)

表 42(續)

製備例	化學結構式	鹽	物理常數等
553		自由態材料	油狀 MS·APCI (m/z) : 360 (M+H) +
554		自由態材料	粉末 MS·APCI (m/z) : 420/422 (M+H) +
555		自由態材料	粉末 MS·APCI (m/z) : 421/423 (M+H)
556		自由態材料	粉末 MS·APCI (m/z) : 394/396 (M+H) +

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂 · 線

五、發明說明 (204)

表 42(續)

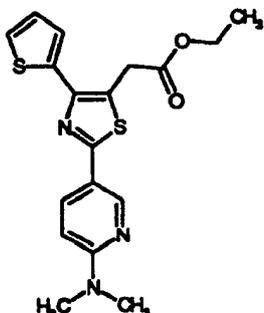
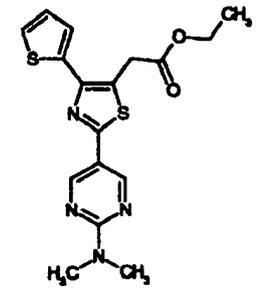
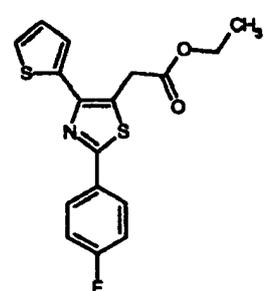
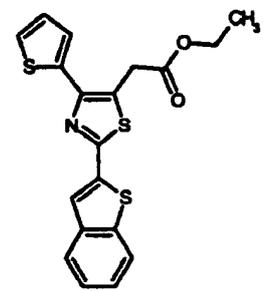
製備例	化學結構式	鹽	物理常數等
557		自由態 材料	粉末 MS·APCI (m/z) : 432/434 (M+H) +
558		自由態 材料	粉末 MS·APCI (m/z) : 406/408 (M+H) +
559		自由態 材料	粉末 MS·APCI (m/z) : 420/422 (M+H) +
560		自由態 材料	粉末 MS·APCI (m/z) : 412/414 (M+H) +

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂 線

五、發明說明 (205)

表 42(續)

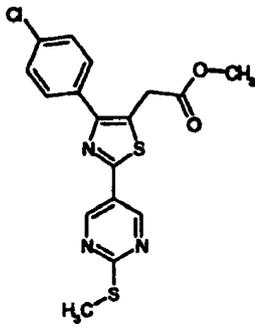
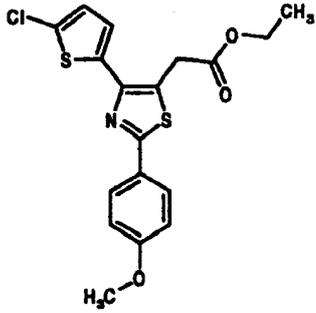
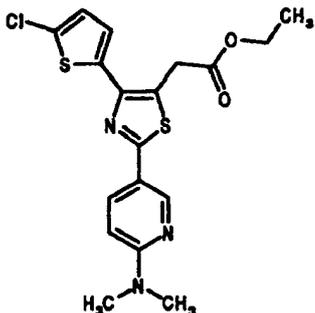
製備例	化學結構式	鹽	物理常數等
561		自由態 材料	粉末 MS·APCI (m/z) : 374 (M+H) +
562		自由態 材料	粉末 MS·APCI (m/z) : 375 (M+H) +
563		自由態 材料	粉末 MS·APCI (m/z) : 348 (M+H) +
564		自由態 材料	粉末 MS·APCI (m/z) : 386 (M+H) +

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂 線

五、發明說明 (206)

表 42(續)

製備例	化學結構式	鹽	物理常數等
565		自由態 材料	粉末 MS·APCI (m/z) : 392/394 (M+H) +
566		自由態 材料	粉末 MS·APCI (m/z) : 394/396 (M+H) +
567		自由態 材料	粉末 MS·APCI (m/z) : 408/410 (M+H) +

製備例 568 至 597

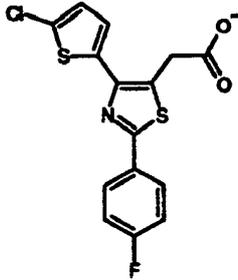
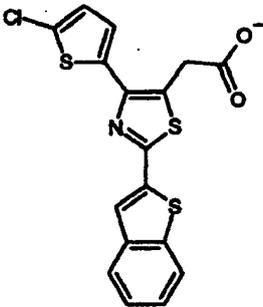
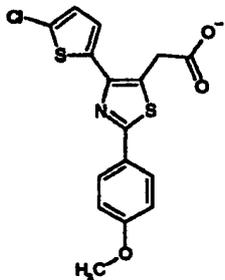
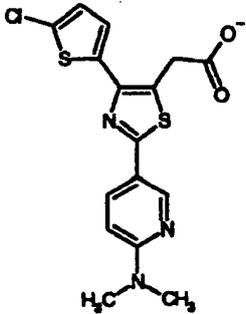
對應起始物料以習知方式水解獲得下表 43 所示化合物。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂
線

五、發明說明 (207)

表 43

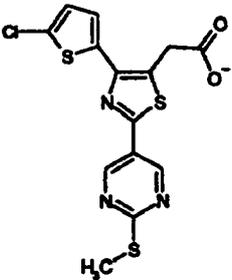
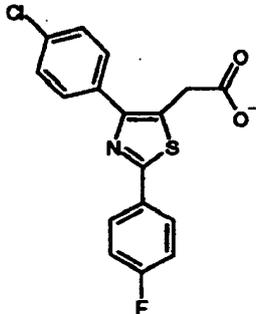
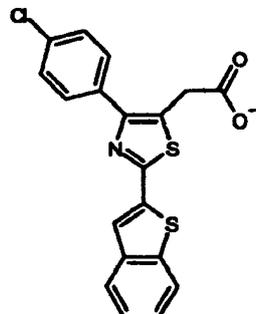
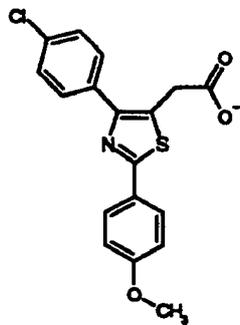
製備例	化學結構式	鹽	物理常數等
568		Na	粉末 ESI-MS (m/z) : 352/354 (M-Na) -
569		Na	粉末 ESI-MS (m/z) : 390/392 (M-Na) -
570		Na	粉末 ESI-MS (m/z) : 364/366 (M-Na) -
571		Na	粉末 ESI-MS (m/z) : 378/380 (M-Na) -

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂
線

五、發明說明 (208)

表 43(續)

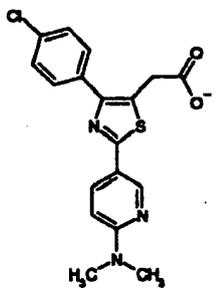
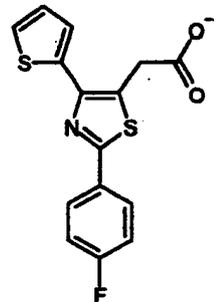
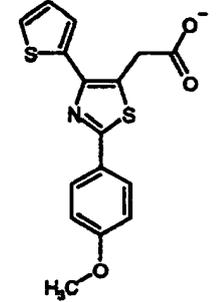
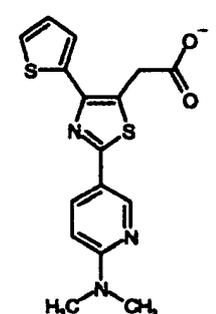
製備例	化學結構式	鹽	物理常數等
572		Na	粉末 ESI-MS (m/z) : 384/386 (M-Na) -
573		Na	粉末 ESI-MS (m/z) : 346 (M-Na) -
574		Na	粉末 ESI-MS (m/z) : 384/386 (M-Na) -
575		Na	粉末 ESI-MS (m/z) : 358/360 (M-Na) -

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂
線

五、發明說明 (209)

表 43(續)

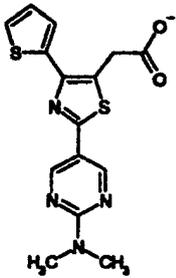
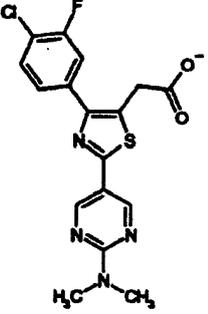
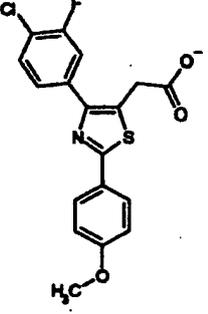
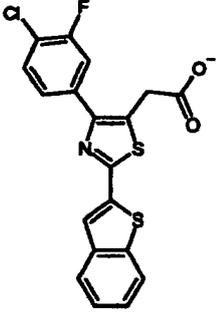
製備例	化學結構式	鹽	物理常數等
576		Na	粉末 ESI·MS(m/z): 372/374(M-Na) -
577		Na	粉末 ESI·MS(m/z): 318(M-Na) -
578		Na	粉末 ESI·MS(m/z): 330(M-Na) -
579		Na	粉末 ESI·MS(m/z): 344(M-Na) -

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂
線

五、發明說明 (210)

表 43(續)

製備例	化學結構式	鹽	物理常數等
580		Na	粉末 ESI·MS(m/z): 345 (M-Na) -
581		Na	粉末 ESI·MS(m/z): 391/393 (M-Na) -
582		Na	粉末 ESI·MS(m/z): 376/378 (M-Na) -
583		Na	粉末 ESI·MS(m/z): 358/360 (M-Na) -

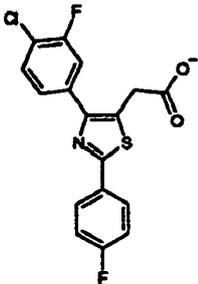
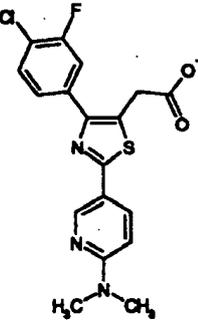
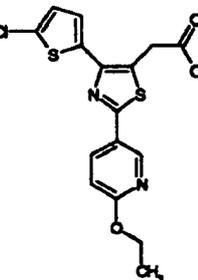
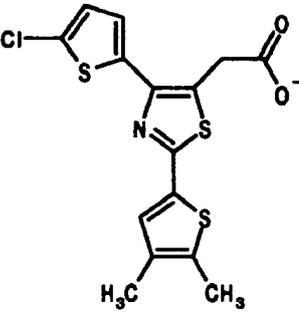
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (211)

表 43(續)

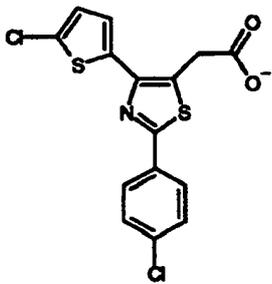
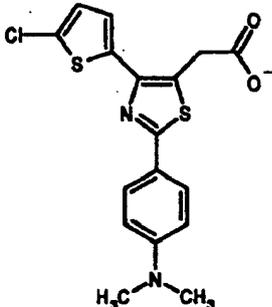
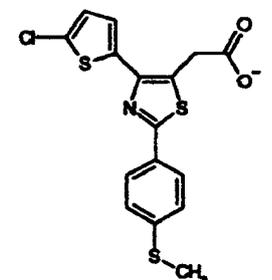
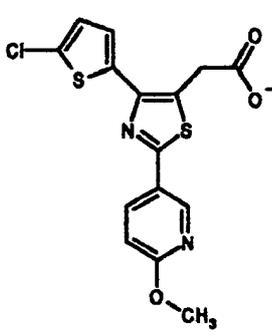
製備例	化學結構式	鹽	物理常數等
584		Na	粉末 ESI-MS (m/z) : 364/366 (M-Na) -
585		Na	粉末 ESI-MS (m/z) : 390/392 (M-Na) -
586		Na	粉末 ESI-MS (m/z) : 379/381 (M-Na) -
587		Na	粉末 ESI-MS (m/z) : 368/370 (M-Na) -

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂
線

五、發明說明 (212)

表 43(續)

製備例	化學結構式	鹽	物理常數等
588		Na	粉末 ESI-MS (m/z) : 368/370 (M-Na) -
589		Na	粉末 ESI-MS (m/z) : 377/379 (M-Na) -
590		Na	粉末 ESI-MS (m/z) : 380/382 (M-Na) -
591		Na	粉末 ESI-MS (m/z) : 365/367 (M-Na) -

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂
線

五、發明說明 (213)

表 43(續)

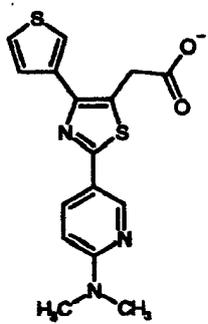
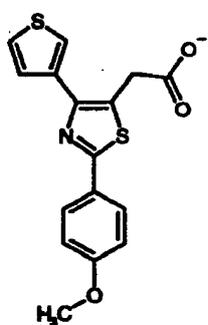
製備例	化學結構式	鹽	物理常數等
592		Na	粉末 ESI·MS(m/z): 356 (M-Na) -
593		Na	粉末 ESI·MS(m/z): 356 (M-Na) -
594		Na	粉末 ESI·MS(m/z): 318 (M-Na) -
595		Na	粉末 ESI·MS(m/z): 345 (M-Na) -

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂
線

五、發明說明 (214)

表 43(續)

製備例	化學結構式	鹽	物理常數等
596		Na	粉末 ESI·MS (m/z): 344 (M-Na) -
597		Na	粉末 ESI·MS (m/z): 330 (M-Na) -

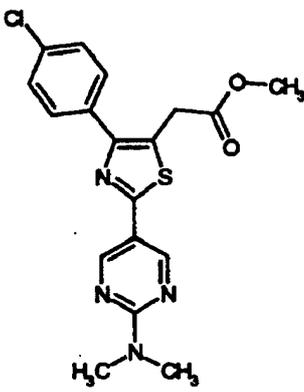
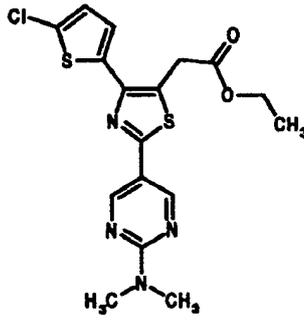
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂
線製備例 598 至 599

對應起始物料以類似製備例 359 之方式處理獲得下表 44 所示化合物。

五、發明說明 (215)

表 44

製備例	化學結構式	鹽	物理常數等
598		自由態 材料	粉末 MS·APCI (m/z) : 389/391 (M+H) +
599		自由態 材料	粉末 MS·APCI (m/z) : 409/411 (M+H) +

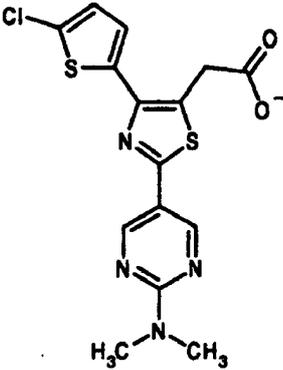
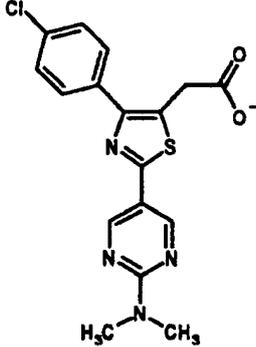
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂
線製備例 600 至 601

對應起始物料以習知方式水解獲得下表 45 所示化合物。

五、發明說明 (216)

表 45

製備例	化學結構式	鹽	物理常數等
600		Na	粉末 ESI-MS (m/z): 379/381 (M-Na)
601		Na	粉末 ESI-MS (m/z): 373/375 (M-Na) -

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂
線製備例 602

3-胺基-4-(5-氯噻吩-2-基)-4-氧基丁酸乙酯鹽酸鹽 (596 毫克), 4-氟苯甲醯氯 (380 毫克) 及碳酸氫鈉 (1.0 克) 於乙酸乙酯 (10 毫升) 及水 (10 毫升) 之混合物於室溫攪拌 2 小時。反應混合物內加入乙酸乙酯 (30 毫升) 及水 (30 毫升), 有機層經收集。有機層以水及鹽水洗滌, 以無水硫酸鎂脫水, 於減壓下去除溶劑。所得殘餘物以己烷濕磨獲得 4-(5-氯噻吩-2-基)-3-[(4-氟苯甲醯基)胺基]-4-氧基丁酸乙酯粗產物 (732 毫克) 呈無色粉末。

五、發明說明 (217)

4-(5-氯噻吩-2-基)-3-[(4-氟苯甲醯基)胺基]-4-氧基丁酸乙酯(720毫克)及2,4-雙(4-甲氧苯基)-1,3-二硫雜-2,4-二磷烷-2,4-二硫化物(1.14克)於四氫呋喃(20毫升)之混合物回流2.5小時。反應混合物經冷卻及藉矽膠管柱層析術(溶劑=己烷:乙酸乙酯=20:1)純化,以己烷濕磨獲得5-(5-氯噻吩-2-基)-2-(4-氟苯基)噻唑-4-基乙酸乙酯(667毫克)呈黃色粉末。

MS · APCI(m/z): 382/384(MH⁺)

製備例 603 至 607

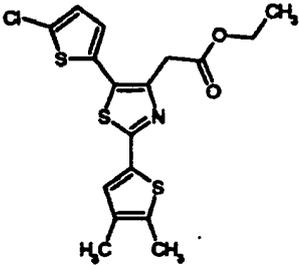
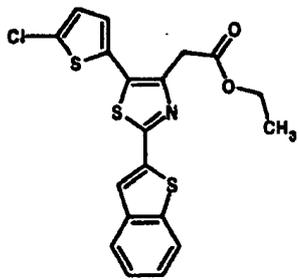
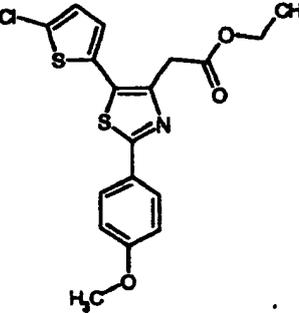
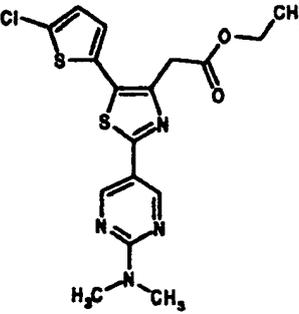
對應起始物料以類似製備例 602 之方式處理獲得下表 46 所示化合物。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂
線

五、發明說明 (218)

表 46

製備例	化學結構式	鹽	物理常數等
603		自由態 材料	粉末 MS·APCI (m/z) : 398/400 (M+H) +
604		自由態 材料	粉末 MS·APCI (m/z) : 420/422 (M+H) +
605		自由態 材料	粉末 MS·APCI (m/z) : 394/396 (M+H) +
606		自由態 材料	粉末 MS·APCI (m/z) : 409/411 (M+H) +

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂
線

五、發明說明 (219)

表 46(續)

製備例	化學結構式	鹽	物理常數等
607		自由態 材料	粉末 MS·APCI (m/z) : 408/410 (M+H) ⁺

製備例 608 至 612

對應起始物料以習知方式水解獲得下表 47 所示化合物。

表 47

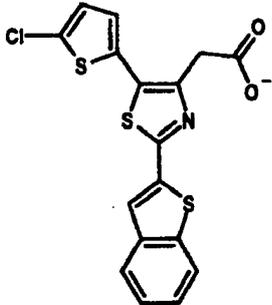
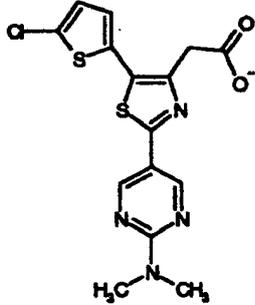
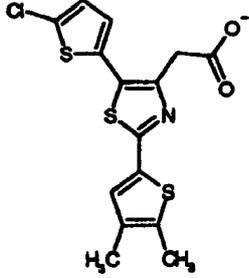
製備例	化學結構式	鹽	物理常數等
608		Na	粉末 ESI·MS (m/z) : 378/380 (M-Na) ⁻
609		Na	粉末 ESI·MS (m/z) : 364/366 (M-Na) ⁻

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂
線

五、發明說明 (220)

表 47(續)

製備例	化學結構式	鹽	物理常數等
610		Na	粉末 ESI-MS (m/z) : 390/392 (M-Na) -
611		Na	粉末 ESI-MS (m/z) : 379/381 (M-Na) -
612		Na	粉末 ESI-MS (m/z) : 368/370 (M-Na) -

製備例 613 至 622

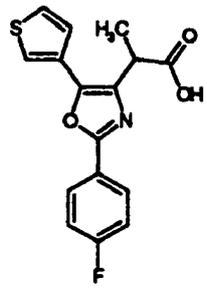
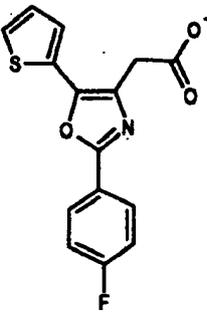
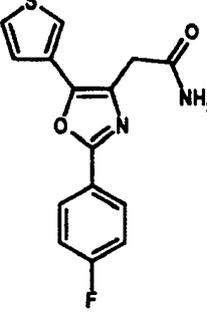
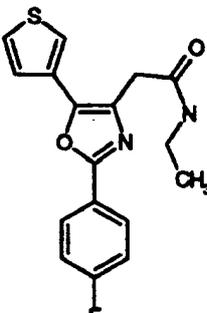
根據前述製備例或習知製備方法，獲得下表 48 所示化合物。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂
線

五、發明說明 (221)

表 48

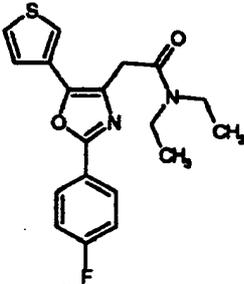
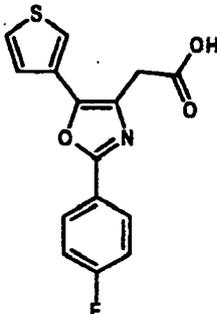
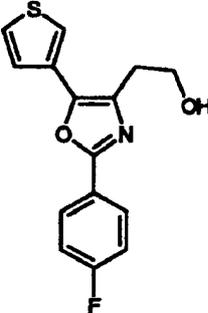
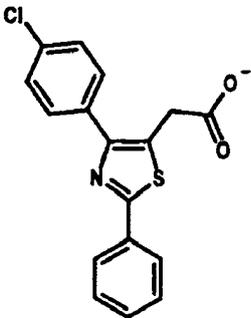
製備例	化學結構式	鹽	物理常數等
613		自由態 材料	
614		Na	粉末 ESI-MS (m/z): 302 (M-Na)
615		自由態 材料	
616		自由態 材料	

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂
線

五、發明說明 (222)

表 48(續)

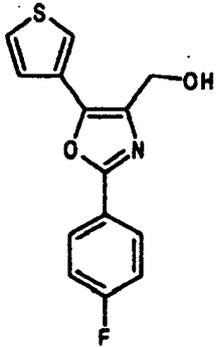
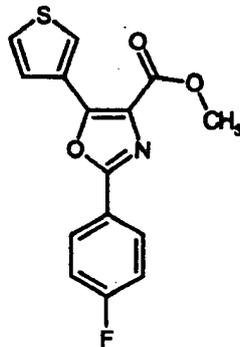
製備例	化學結構式	鹽	物理常數等
617		自由態 材料	
618		自由態 材料	晶體 熔點： 207至209°C
619		自由態 材料	晶體 熔點： 110至111°C
620		Na	粉末 ESI-MS (m/z) : 328/330 (M-Na) -

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂 · 線

五、發明說明 (223)

表 48(續)

製備例	化學結構式	鹽	物理常數等
621		自由態 材料	粉末
622		自由態 材料	晶體 熔點： 213至214°C

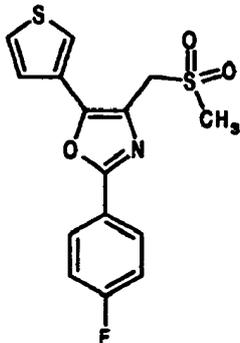
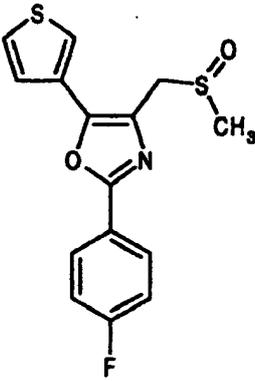
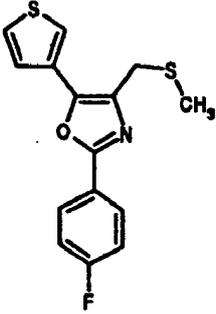
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂
線製備例 623 至 631

根據前述製備例 129、130、135、148、152 或 330，
獲得下表 49 所示化合物。

五、發明說明 (224)

表 49

製備例	化學結構式	鹽	物理常數等
623		自由態 材料	晶體 熔點： 208至210°C MS·APCI (m/z)： 338 (M+H)
624		自由態 材料	晶體 熔點： 173至174.5°C MS·APCI (m/z)：322 (M+H)
625		自由態 材料	晶體 熔點： 111至112°C MS·APCI (m/z)：486 (M+H)

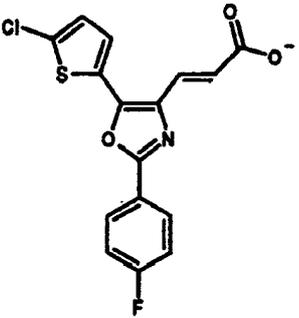
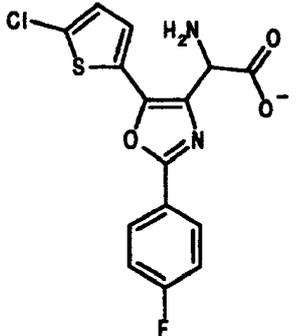
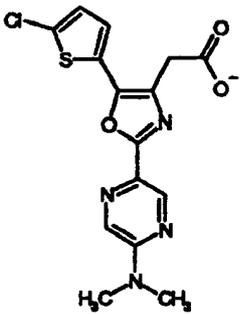
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (225)

表 49(續)

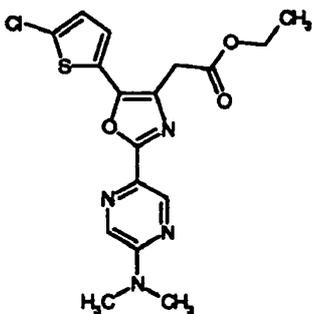
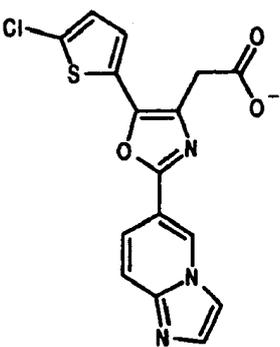
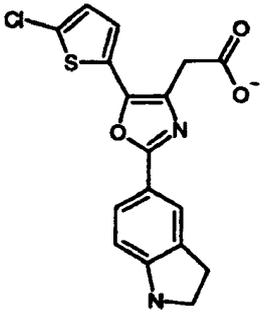
製備例	化學結構式	鹽	物理常數等
626		Na	粉末 ESI-MS (m/z) : 348/350 (M-Na) -
627		Na	粉末 ESI-MS (m/z) : 351/353 (M-Na) -
628		Na	粉末 MS-APCI (m/z) : 363/365 (M-Na) -

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂線

五、發明說明 (226)

表 49(續)

製備例	化學結構式	鹽	物理常數等
629		自由態 材料	固體 MS·APCI (m/z) : 393/395 (M+H)
630		Na	粉末 ESI·MS (m/z) : 358/360 (M-Na)-
631		Na	粉末 ESI·MS (m/z) : 359/361 (M-Na)-

製備例 632

(1) 2-(4-氯苯基)-5-苯基噻唑-4-基乙酸乙酯(4.5克)溶解於甲醇(50毫升)，溶液於 0°C 以氫飽和，結果所得混合物於室溫放置 3 日。去除溶劑後，添加甲醇至殘餘物。收

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (227)

集所得沈澱及脫水獲得 2-(4-氯苯基)-5-苯基噻唑-4-基乙醯胺(4.2 克)。

熔點：202 至 203°C

MS · EI(m/z)：328(M+)

(2)於 2-(4-氯苯基)-5-苯基噻唑-4-基乙醯胺(3.4 克)及磷醯氯(3 毫升)於氯仿(50 毫升)之溶液內加入一滴吡啶，混合物回流 8 小時。將經稀釋之冷氨水倒入混合物內，有機層經收集。於減壓下去除溶劑後乙醇添加至殘餘物，晶體藉過濾收集獲得 2-(4-氯苯基)-5-苯基噻唑-4-基乙腈(3.1 克)。

熔點：118 至 120°C

MS · EI(m/z)：310(M+)

(3)於 2-(4-氯苯基)-5-苯基噻唑-4-基乙腈(2.33 克)於 N,N-二甲基甲醯胺(30 毫升)之溶液內加入疊氮化鈉(1.40 克)及氯化銨(1.3 克)，混合物於 90°C 攪拌 12 小時。於減壓下去除溶劑後，添加乙酸乙酯及水至殘餘物。有機層經收集，脫水，於減壓下去除溶劑。殘餘物由氯仿及甲醇再結晶獲得 5-[2-(4-氯苯基)-5-苯基-噻唑-4-基甲基]四唑(1.75 克)。

熔點：213 至 214°C

MS · EI(m/z)：353(M+)

製備例 633 至 641

對應起始物料係以類似製備例 43、135、608 之方式或習知方法製備處理獲得下表 50 所示化合物。

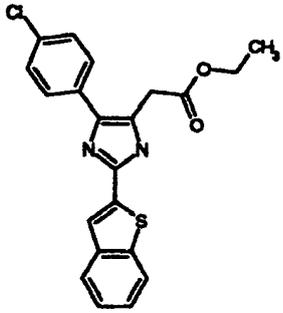
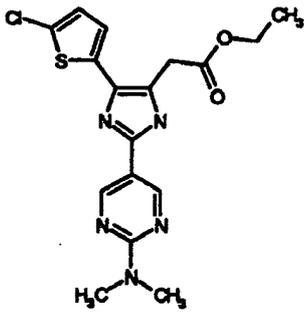
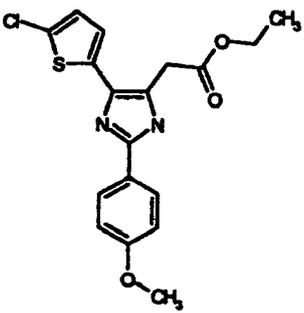
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (228)

表 50

製備例	化學結構式	鹽	物理常數等
633		自由態 材料	固體 MS·APCI (m/z) : 397/399 (M+H) +
634		自由態 材料	粉末 MS·APCI (m/z) : 392/394 (M+H) +
635		自由態 材料	粉末 MS·APCI (m/z) : 377/379 (M+H) +

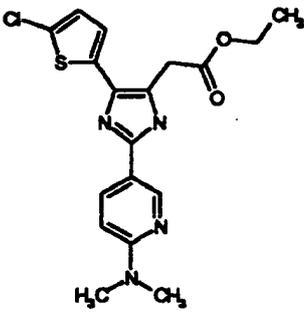
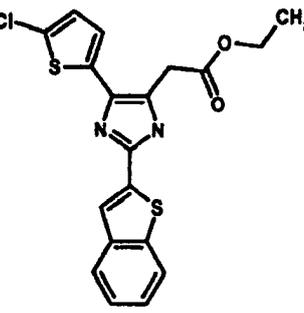
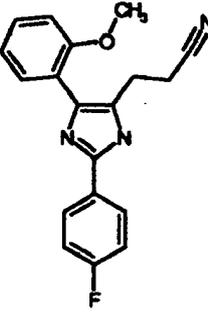
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (229)

表 50(續)

製備例	化學結構式	鹽	物理常數等
636		自由態 材料	粉末 MS·APCI (m/z) : 391/393 (M+H) ⁺
637		自由態 材料	粉末 MS·APCI (m/z) : 402/404 (M+H) ⁺
638		自由態 材料	粉末 MS·APCI (m/z) : 308 (MH ⁺)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂
線

五、發明說明 (230)

表 50(續)

製備例	化學結構式	鹽	物理常數等
639		1HCl	晶體 熔點： 203至204°C EI-MS (m/z)： 298 (M ⁺ -16) +
640		Na	粉末 ESI-MS (m/z)： 352 (M-Na)
641		自由態 材料	

製備例 642 至 644

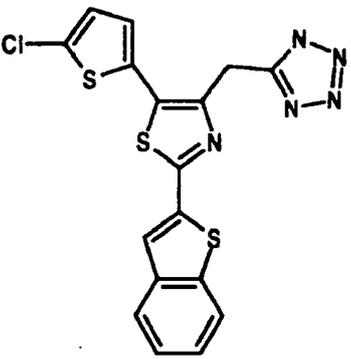
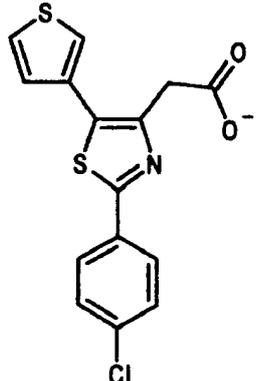
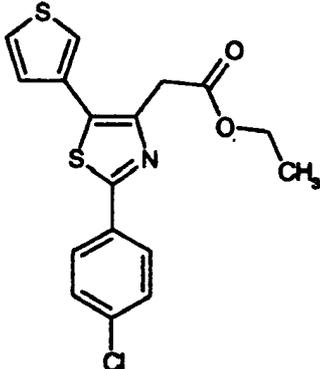
下表 50a 列舉之化合物係以類似實例 608 或 632 之方式或類似日本專利公開案第 167685/1986 號之方式製備。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂
線

五、發明說明 (231)

表 50a

製備例	化學結構式	鹽	物理常數等
642		自由態	粉末 ESI-MS (m/z) : 414/416 (M-H) -
643		Na	粉末 ESI-MS (m/z) : 334 (M-Na) -
644		自由態	

參考例 1

(1) 2-乙醯嘧啶(2.90 克)、羥胺鹽酸鹽(2.48 克)及三乙基胺(5.3 毫升)於乙醇(40 毫升)之混合物於室溫攪拌隔夜。將反應混合物倒入水中，以二氯甲烷萃取。有機層以

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (232)

飽和硫酸銨水溶液及鹽水洗滌，以無水硫酸鈉脫水，於減壓下去除溶劑獲得 2-乙醯基嘧啶脲(4.44 克)呈無色粉末。

MS · APCI(m/z) : 138(MH⁺)

(2) 2-乙醯基嘧啶脲(4.40 克)及對-甲苯磺醯氯(6.79 克)於吡啶(40 毫升)之混合物於室溫攪拌隔夜。反應混合物倒入冰水中，沈澱粗產物藉過濾收集。濾液藉 10% 鹽酸中和及以乙酸乙酯萃取。有機層以水及鹽水洗滌，以無水硫酸鈉脫水，於減壓下去除溶劑。所得殘餘物及先前所得粗產物合併，以乙醚濕磨獲得 O-對-甲苯磺醯基-2-乙醯基嘧啶脲(4.53 克)呈無色粉末。

(3) 於冰冷卻乙醇(19 毫升)加入氫化鈉(681 毫克，60% 礦油)，混合物於室溫攪拌 30 分鐘。溶液內於以冰冷卻下逐滴加入 O-對-甲苯磺醯基-2-乙醯基嘧啶脲(4.51 克)於乙醇(16 毫升)溶液及四氫呋喃(10 毫升)溶液，結果所得混合物於室溫攪拌 1.5 小時。反應混合物內加入乙醚(150 毫升)，沈澱之不溶性物質藉過濾去除。濾液以 2 N 鹽酸萃取，水層於減壓下濃縮。所得殘餘物以丙酮-乙醇濕磨獲得 2-(2-胺基乙醯基)嘧啶鹽酸鹽(2.87 克)呈灰褐色粉末。

MS · APCI(m/z) : 138(MH⁺)

參考例 2 至 4

對應起始物料係以類似參考例 1 之方式處理獲得下表 51 所示化合物。

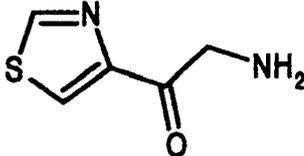
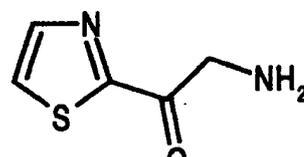
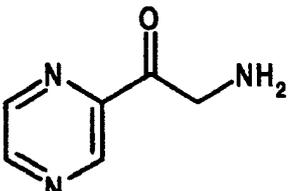
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (233)

表 51

參考例編號	化學結構式	鹽	物理常數等
2		1HCl	粉末 MS·APCI (m/z): 143 (M+H) ⁺
3		1HCl	粉末 MS·APCI (m/z): 143 (M+H) ⁺
4		1HCl	粉末 MS·APCI (m/z): 138 (M+H) ⁺

參考例 5

(1)於 1-(3-吡啶基)-1-丁酮(20.0 克)於 47% 氫溴酸水溶液(40 毫升)及乙酸(40 毫升)之溶液內添加溴(15.2 毫升), 混合物於 60°C 攪拌 30 分鐘。反應混合物倒入冰-水中, 加入飽和硫代硫酸鈉水溶液後, 將碳酸鉀加至混合物調整 pH 至 4。反應混合物以乙酸乙酯萃取, 依次以飽和碳酸氫鈉水溶液及鹽水洗滌, 以無水硫酸鈉脫水。於減壓下去除溶劑獲得 2-溴-1-(3-吡啶基)-1-丁酮粗產物(30.15 克)呈褐色油狀。

(2)如上(1)所得粗產物溶解於 N,N-二甲基甲醯胺(100

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂
線

五、發明說明 (234)

毫升)，疊氮化鈉(9.50克)於以冰冷卻下加至溶液，結果所得混合物於室溫攪拌1小時。加水至反應混合物，混合物以乙酸乙酯萃取三次，合併有機層以鹽水洗滌，以無水硫酸鈉脫水。於減壓下去除溶劑，殘餘物藉矽膠急速管柱層析術(溶劑=正己烷：乙酸乙酯=2：1)純化獲得2-疊氮基-1-(3-吡啶基)-1-丁酮(18.65克)呈黃色油狀。

MS·APCI(m/z)：191(MH⁺)

(3) 2-疊氮基-1-(3-吡啶基)-1-丁酮(18.60克)，二碳酸二-第三-丁酯(23.50克)及10%鈀-碳(2.70克)於甲醇(200毫升)之混合物於室溫於氫氣氣氛下攪拌1小時。藉過濾去除鈀-碳後，於減壓下去除溶劑，殘餘物藉矽膠急速管柱層析術(溶劑=己烷：乙酸乙酯=2：1→1：1)純化獲得2-(第三-丁氧羰基胺基)-1-(3-吡啶基)-1-丁酮(20.53克)呈黃紅色油狀。

(4) 2-(第三-丁氧羰基胺基)-1-(3-吡啶基)-1-丁酮(20.50克)及6N鹽酸(38.8毫升)於乙醇(100毫升)之混合物回流1小時。冷卻後，反應混合物於減壓下濃縮，所得殘餘物以乙醇-乙酸乙酯(1：1)濕磨獲得2-胺基-1-(3-吡啶基)-1-丁酮二鹽酸鹽(13.40克)呈灰紅紫色結晶粉末。

熔點：199至201°C(分解)

參考例 6 至 8

對應起始化合物以類似參考例5之方式處理獲得下表52所示化合物。

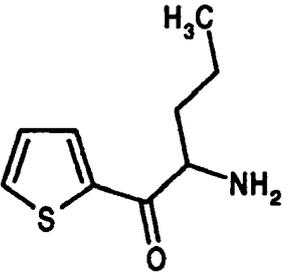
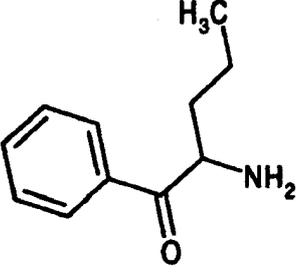
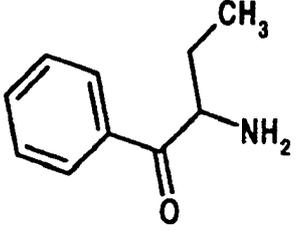
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (235)

表 52

參考例編號	化學結構式	鹽	物理常數等
6		1HCl	粉末 MS·APCI (m/z): 184 (M+H)+
7		1HCl	晶體 熔點: 156至158°C MS·APCI (m/z): 178 (M+H)+
8		1HCl	粉末 MS·APCI (m/z): 164 (M+H)+

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂
線參考例 9

於由 6-甲基菸鹼酸(245 毫克)製備之醯氯產物於氯仿(10 毫升)之溶液內加入 2-胺基-1-(3-吡啶基)-1-丁酮二鹽酸鹽(356 毫克)及三乙基胺(1.05 毫升),混合物攪拌 30 分鐘。混合物倒入水中及以乙酸乙酯萃取。有機層經收集,以鹽水洗滌及以無水硫酸鈉脫水。於減壓下去除溶劑獲得 2-(6-甲基菸鹼醯胺基)-1-(3-吡啶基)-1-丁酮粗產物(425 毫克)。

五、發明說明 (236)

參考例 10

(1) 3-(2-胺基乙醯基)吡啶二鹽酸鹽(50.00 克), 4-氟苯甲醯氯(41.71 克)及碳酸氫鈉(100.44 克)於乙酸乙酯(1 升)及水(0.6 升)之混合物於室溫攪拌 2 小時。反應混合物內加入四氫呋喃(0.5 升)及水(1 升), 收集有機層。有機層以水及鹽水洗滌, 以無水硫酸鎂脫水及於減壓下去除溶劑。所得殘餘物以乙酸乙酯濕磨獲得 3-[2-(4-氟苯甲醯基)胺基乙醯基]吡啶(40.87 克)呈灰黃色粉末。

熔點: 164.5 至 165.5°C

MS · APCI(m/z): 259(MH⁺)

(2) 於 3-[2-(4-氟苯甲醯基)胺基乙醯基]吡啶(500 毫克)於 N,N-二甲基甲醯胺(10 毫升)之溶液內於以冰-丙酮冷卻下加入氫化鈉(81.3 毫克, 60%礦油)及丙烯腈(113 毫克), 混合物於同溫於氫氣氣氛下攪拌 10 分鐘。混合物緩慢溫熱至 0°C 及於同溫攪拌 30 分鐘。反應混合物內加入飽和氯化銨溶液, 混合物以乙酸乙酯萃取。有機層以鹽水洗滌, 以無水硫酸鈉脫水, 於減壓下去除溶劑獲得 4-氟基-2-(4-氟苯甲醯胺基)-1-(3-吡啶基)-1-丁酮粗產物(500 毫克)。

參考例 11

(1) 於乙酐(2.39 毫升)於以冰冷卻下逐滴加入甲酸(0.97 毫升), 混合物於 50°C 攪拌 30 分鐘。混合物再度以冰冷卻及以四氫呋喃(9 毫升)稀釋。混合物內加入 2-胺基-1-(3-吡啶基)-1-丁酮二鹽酸鹽(600 毫克)及三乙基胺(1.41 毫升), 混合物於以冰冷卻下攪拌 1.5 小時。反應混合物內

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂
線

五、發明說明 (237)

加入飽和碳酸氫鈉水溶液，混合物以乙酸乙酯萃取。有機層以鹽水洗滌，以無水硫酸鈉脫水，於減壓下去除溶劑。所得殘餘物以乙酸乙酯-乙醚濕磨獲得 2-甲醯胺基-1-(3-吡啶基)-1-丁酮(440 毫克)呈無色粉末。

MS · APCI(m/z) : 193(MH⁺)

(2) 2-甲醯胺基-1-(3-吡啶基)-1-丁酮(640 毫克)及乙酸銨(5.13 克)於乙酸(5 毫升)之混合物於 100°C 攪拌 1.5 小時。冷卻後添加 28% 氨水至反應混合物，混合物以氯仿萃取。有機層以鹽水洗滌，以無水硫酸鈉脫水，於減壓下去除溶劑。所得殘餘物以乙酸乙酯-乙醚濕磨獲得 5-乙基-4-(3-吡啶基)咪唑(520 毫克)呈無色粉末。

MS · APCI(m/z) : 174(MH⁺)

(3) 於 5-乙基-4-(3-吡啶基)咪唑(1.50 克)及乙酸鉀(2.55 克)於甲醇(40 毫升)之溶液內加入碘(2.86 克)，混合物於室溫攪拌隔夜。反應混合物內加水及乙酸乙酯，有機層經收集，以飽和硫代硫酸鈉水溶液及鹽水洗滌，以無水硫酸鈉脫水，於減壓下去除溶劑。所得殘餘物藉 NH 矽膠急速管柱層析術(溶劑：乙酸乙酯)純化獲得 5-乙基-2-碘-4-(3-吡啶基)咪唑(1.75 克)。

MS · APCI(m/z) : 300(MH⁺)

參考例 12

(1) α -胺基-2-噁吩乙酸甲酯(1.48 克)，4-氟苯甲醯氯(1.64 克)及碳酸氫鈉(2.89 克)於二氯甲烷(20 毫升)及水(20 毫升)之混合物於室溫攪拌隔夜。有機層經收集，以水及鹽

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (238)

水洗滌，於減壓下去除溶劑。所得殘餘物以乙酸乙酯-己烷濕磨獲得 α -(4-氟苯甲醯基胺基)-2-噻吩乙酸甲酯(2.40 克)呈無色粉末。

MS · APCI(m/z) : 294(MH+)

(2)於二異丙基胺(2.48 克)於四氫呋喃(45 毫升)之溶液內於-78°C 於氬氣氣氛下逐滴加入 1.6 M 正丁基鋰(15.71 毫升，正己烷溶液)，攪拌 30 分鐘後，逐滴添加乙酸乙酯(2.16 克)於四氫呋喃(5 毫升)溶液至混合物，所得混合物又攪拌 30 分鐘。混合物內緩慢加入 α -(4-氟苯甲醯基胺基)-2-噻吩乙酸甲酯(2.40 克)於四氫呋喃(15 毫升)之溶液，混合物攪拌 1 小時。反應混合物內加入飽和氯化銨水溶液，混合物以乙酸乙酯萃取。有機層以水及鹽水洗滌，以無水硫酸鈉脫水，於減壓下去除溶劑。所得殘餘物藉矽膠急速管柱層析術(溶劑 = 氯仿 : 乙醇 = 100 : 1)純化獲得 4-(4-氟苯甲醯基)-4-(2-噻吩基)乙醯乙酸乙酯(2.53 克)呈黃色油狀。

MS · APCI(m/z) : 350(MH+)

參考例 13

(1)於苯并[b]呋喃-5-羧酸(1.30 克)及異氰基乙酸甲酯(834 毫克)於 N,N-二甲基甲醯胺(10 毫升)之溶液內於室溫加入氰基磷酸二乙酯(1.33 毫升)及三乙基胺(3.6 毫升)，混合物攪拌隔夜。於減壓下去除溶劑後，檸檬酸水溶液及乙酸乙酯加至殘餘物，有機層經收集，依次以檸檬酸水溶液、水、飽和碳酸氫鈉水溶液及鹽水洗滌，以無水硫酸鈉脫水，於減壓下去除溶劑。所得殘餘物藉矽膠管柱層析術(溶劑 =

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂
線

五、發明說明 (239)

正己烷：乙酸乙酯 = 1 : 1) 純化獲得 5-(5-苯并[b]呋喃基) 噁唑-4-羧酸甲酯粗產物(1.14 克)。

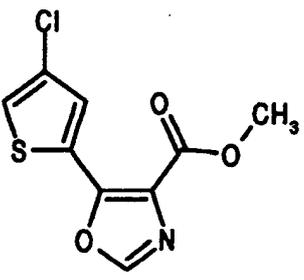
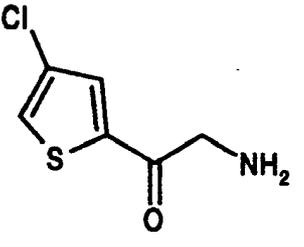
(2) 於 5-(5-苯并[b]呋喃基) 噁唑-4-羧酸甲酯粗產物 (1.14 克) 於甲醇(20 毫升) 及四氫呋喃(5 毫升) 之溶液內加入濃鹽酸(8 毫升)，混合物攪拌隔夜。反應混合物於減壓下濃縮，所得殘餘物以甲醇-乙醚-丙酮濕磨獲得 5-(胺基乙醯基) 苯并[b]呋喃鹽酸鹽(600 毫克)。

MS · APCI(m/z) : 176(MH⁺)

參考例 14

對應起始化合物以類似參考例 13(1) 及 (2) 之方式處理獲得下表 53 所示化合物。

表 53

參考例編號	化學結構式	鹽	物理常數等
14(1)		自由態材料	固體 MS · APCI (m/z) : 244 (M+H) ⁺
14(2)		1HCl	粉末 MS · APCI (m/z) : 176 (M+H) ⁺

參考例 15 至 19

五、發明說明 (240)

對應起始化合物以類似參考例 10(1)之方式處理獲得下表 54 所示化合物。

表 54

參考例編號	化學結構式	鹽	物理常數等
15		自由態材料	粉末 MS·APCI (m/z): 298 (M+H) ⁺
16		自由態材料	粉末 MS·APCI (m/z): 298 (M+H) ⁺
17		自由態材料	粉末 MS·APCI (m/z): 320 (M+H) ⁺
18		自由態材料	粉末 MS·APCI (m/z): 320 (M+H) ⁺
19		自由態材料	粉末 MS·APCI (m/z): 281/283 (M+H) ⁺

參考例 20

(1)於 2-氯-5-(溴乙醯基)噻吩(28.04 克)於乙腈(150 毫升)之溶液內加入二甲醯亞胺鈉(13.35 克)，混合物於室溫

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂
線

五、發明說明 (241)

攪拌 45 分鐘，接著於 50°C 攪拌 2.5 小時。反應混合物經希萊特(Celite)過濾，不溶性物質以四氫呋喃洗滌，濾液及洗液合併，於減壓下去除溶劑。殘餘物由二異丙基醚結晶獲得 2-氯-5-(二甲醯胺基乙醯基)噻吩粗製晶體(20.63 克)。

(2)於 2-氯-5-(二甲醯胺基乙醯基)噻吩粗製晶體加入氫氧化鉀(0.60 克)，乙醇(70 毫升)及四氫呋喃(40 毫升)，混合物於室溫攪拌 1 小時。於減壓下去除溶劑後，四氫呋喃(150 毫升)及無水硫酸鎂加至殘餘物，過濾去除不溶性物質及以四氫呋喃洗滌。濾液及洗液經合併，於減壓下去除溶劑。殘餘物由二異丙基醚-乙酸乙酯結晶獲得 2-氯-5-(甲醯胺基乙醯基)噻吩(14.81 克)呈灰褐色晶體。

熔點：111 至 113°C

MS · APCI(m/z)：204(MH⁺)

(3)於 2-氯-5-(甲醯胺基乙醯基)噻吩(20.1 克)於 N,N-二甲基甲醯胺(400 毫升)之溶液內於以冰冷卻下加入氫化鈉(4.44 克，60%礦油)，混合物於室溫於氫氣氣氛下攪拌 1 小時。以冰冷卻後，於混合物內逐滴加入溴乙酸乙酯(20.8 克)，混合物於室溫攪拌 2 小時。冷卻後，加冰至反應混合物，然後也將水及乙酸乙酯加至混合物。有機層經收集，以水及鹽水洗滌，以無水硫酸鈉脫水及於減壓下去除溶劑。所得殘餘物藉矽膠管柱層析術(溶劑 = 正己烷：乙酸乙酯 = 6：1)純化獲得 4-(5-氯噻吩-2-基)-3-甲醯胺基-4-氧基丁酸乙酯(17.8 克)呈黃色油狀。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂
線

五、發明說明 (242)

MS · APCI(m/z) : 290/292(MH⁺)

(4)於 4-(5-氯噻吩-2-基)-3-甲醯胺基-4-氧基丁酸乙酯 (17.8 克)於乙醇(178 毫升)之溶液內於以冰冷卻下加入 4 N 鹽酸-二噶烷溶液(178 毫升),混合物於室溫攪拌 18 小時。反應完成後,於減壓下去除溶劑,所得殘餘物以乙酸乙酯濕磨獲得 4-(5-氯噻吩-2-基)-3-胺基-4-氧基丁酸乙酯鹽酸鹽(14.2 克)呈無色粉末。

MS · APCI(m/z) : 262/264(MH⁺)

參考例 21

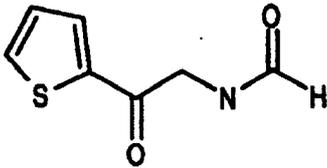
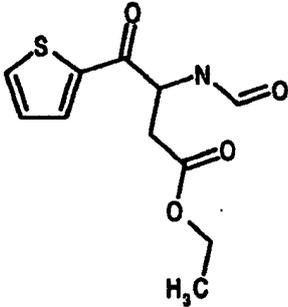
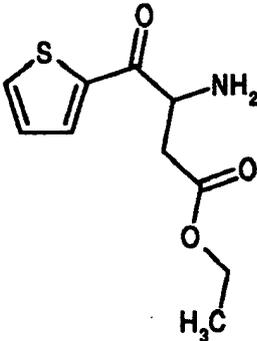
對應起始化合物以類似參考例 20(1)至(4)之方式處理獲得下表 55 所示化合物。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂 · 線

五、發明說明 (243)

表 55

參考例編號	化學結構式	鹽	物理常數等
21 (1)		自由態 材料	粉末 MS·APCI (m/z): 170 (M+H) ⁺
21 (2)		自由態 材料	粉末 MS·APCI (m/z): 256 (M+H) ⁺
21 (3)		1HCl	粉末 MS·APCI (m/z): 228 (M+H) ⁺

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂 · 線

參考例 22

(1) N-(5-苯并[b]呋喃醯基)天冬酸β-甲酯(1.0克)及乙酐(10毫升)之混合溶液於85°C攪拌1小時。反應混合物冷卻至室溫，於減壓下去除溶劑。所得殘餘物由正己烷-乙醚結晶獲得2-(5-苯并[b]呋喃基)-4-甲氧羰基甲基-5-氧基-2-噁唑啉(751毫克)呈無色粉末。

(2) 於2-(5-苯并[b]呋喃基)-4-甲氧羰基甲基-5-氧基-2-

五、發明說明 (244)

嘮唑啉(410 毫克)及 3-噻吩甲醯氯(242 毫克)於乙酸乙酯(8 毫升)之混合物內於以冰冷卻下加入三乙基胺(0.23 毫升),混合物於室溫攪拌 0.5 小時。添加乙酸乙酯至混合物,混合物經過濾,所得濾液於減壓下濃縮。所得殘餘物及吡啶(3.6 毫升)之混合物於室溫攪拌 10 分鐘,接著於 60°C 攪拌 2 小時。然後添加乙酸(1.35 毫升)至混合物,所得混合物於 80°C 攪拌 1.5 小時。冷卻後,反應混合物內加水及乙酸乙酯,有機層經收集,依次以 10% 鹽酸水溶液、飽和碳酸氫鈉水溶液及鹽水洗滌,以無水硫酸鈉脫水,於減壓下去除溶劑。所得殘餘物藉矽膠管柱層析術純化(溶劑 = 己烷: 乙酸乙酯 = 5: 1)獲得 3-(5-苯并[b]呋喃醯胺基)-4-(3-噻吩基)-4-氧基丁酸甲酯(253 毫克)呈無色粉末。

MS · APCI(m/z): 358(MH⁺)

參考例 23

對應起始化合物以類似參考例 10(1)之方式處理獲得 2-[2-(4-氟苯甲醯胺基)乙醯基]噻吩。

參考例 24

(1)於 5-(5-氯噻吩-2-基)嘮唑-4-羧酸甲酯(12.6 克)於甲醇(150 毫升)之溶液內於氫氣氣氛下加入 4 N 鹽酸-二噁烷溶液(100 毫升),混合物於 70°C 攪拌隔夜。反應混合物經冷卻,於減壓下去除溶劑,所得殘餘物以丙酮濕磨獲得 2-胺基-3-(5-氯噻吩-2-基)-3-氧基丙酸甲酯鹽酸鹽(13.9 克)呈無色粉末。

MS · APCI(m/z): 234(MH⁺)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂
線

五、發明說明 (245)

(2) 2-胺基-3-(5-氯噻吩-2-基)-3-氧基丙酸甲酯鹽酸鹽 (6.0 克), 4-氟苯甲醯氯 (4.23 克) 及碳酸氫鈉 (11.2 克) 於乙酸乙酯 (100 毫升) 及水 (10 毫升) 之混合物於室溫攪拌 2 小時。有機層經收集, 以水及鹽水洗滌, 以無水硫酸鎂脫水, 於減壓下去除溶劑。所得殘餘物以乙醚濕磨獲得 3-(5-氯噻吩-2-基)-2-(4-氟苯甲醯胺基)-3-氧基丙酸甲酯 (7.3 克) 呈無色粉末。

MS · APCI(m/z) : 356/358(MH⁺)

參考例 25

1,2,3,4-四氫喹啉-6-羧酸 (2 克), 32% 福馬林水溶液 (2 毫升) 及 10% 鈹-碳 (400 毫克) 於 N,N-二甲基甲醯胺 (10 毫升) 之混合物於室溫於氫氣氣氛下攪拌 1 小時。藉過濾去除鈹-碳後, 於減壓下去除溶劑, 所得殘餘物以乙醚濕磨獲得 1-甲基-1,2,3,4-四氫喹啉-6-羧酸 (1.98 克) 呈黃色粉末。

ESI · MS(m/z) : 190(M-H)-

參考例 26

對應起始化合物以類似參考例 25 之方式處理獲得 1-甲基吲哚啉-5-羧酸。

ESI · MS(m/z) : 176(M-H)-

參考例 27

6-甲氧甲基菸鹼酸甲酯 (737 毫克) 於 2 N 氫氧化鈉水溶液 (2 毫升) 及甲醇 (15 毫升) 之混合物回流隔夜。冷卻後, 反應混合物於減壓下濃縮, 所得殘餘物以乙醚濕磨獲得 6-甲氧甲基菸鹼酸鈉鹽 (754 毫克) 呈無色粉末。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂
線

五、發明說明 (246)

ESI · MS(m/z) : 166(M-Na)

參考例 28

(1) 於 6-溴甲基菸鹼酸甲酯(350 毫克)於四氫呋喃(5 毫升)之溶液內加入 50%二甲基胺水溶液(3 毫升)，混合物於室溫激烈攪拌 10 分鐘。反應混合物內加水及混合物以乙酸乙酯萃取。有機層以水及鹽水洗滌，以無水硫酸鎂脫水，於減壓下去除溶劑。所得殘餘物藉矽膠管柱層析術(溶劑 = 氯仿：甲醇 = 100：1)純化獲得 6-(二甲基胺基)甲基菸鹼酸甲酯(276 毫克)呈褐色粉末。

MS · APCI(m/z) : 195(MH⁺)

(2) 6-(二甲基胺基)甲基菸鹼酸甲酯(256 毫克)及 10 N 鹽酸混合物回流隔夜。冷卻後，反應混合物於減壓下濃縮獲得 6-(二甲基胺基)甲基菸鹼酸鹽酸鹽(329 毫克)呈無色粉末。

MS · APCI(m/z) : 181(MH⁺)參考例 29

於 3-(2-胺基乙醯基)吡啶二鹽酸鹽(5.23 克)於氯仿(50 毫升)之懸浮液內加入二碳酸二第三丁酯(5.73 克)及三乙基胺(10.5 毫升)，混合物攪拌 1 小時。加水至反應混合物，混合物以氯仿萃取。有機層以水及鹽水洗滌，以無水硫酸鈉脫水，活性炭加入其中，不溶性物質藉過濾去除。濾液於減壓下濃縮，殘餘物藉中壓管柱層析術(溶劑 = 氯仿：甲醇 = 30：1 → 20：1)純化，及以二異丙基醚濕磨獲得 3-(2-第三-丁氧羰基胺基乙醯基)吡啶(3.20 克)。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂
線

五、發明說明 (247)

熔點：98 至 99°C

MS · APCI(m/z)：237(MH⁺)

參考例 30

(1) (2-甲氧)苯甲醯氯(550 毫克)及二甲醯亞胺鈉(274 毫克)於乙腈(2.5 毫升)之混合物於室溫攪拌 30 分鐘，然後於 70°C 攪拌 24 小時。過濾去除不溶性物質，以乙腈洗滌，濾液於減壓下濃縮。殘餘物藉矽膠管柱層析術(溶劑 = 己烷：乙酸乙酯 = 2：1)純化，以己烷-乙酸乙酯濕磨獲得 2-(二甲醯胺基)-2'-甲氧苯乙酮(4.40 克)呈無色粉末。

(2) 2-(二甲醯胺基)-2'-甲氧苯乙酮(3.28 克)及 5% 鹽酸-乙醇溶液(37 毫升)混合物於室溫攪拌 17 小時。反應混合物於減壓下濃縮，殘餘物以乙醚濕磨。粉末內再度加入 5% 鹽酸-乙醇溶液，混合物於室溫攪拌 1 日，混合物於減壓下濃縮。殘餘物以乙醚及乙酸乙酯洗滌獲得 2-胺基-2'-甲氧苯乙酮鹽酸鹽(2.91 克)呈無色固體。

MS · APCI(m/z)：166(MH⁺)

參考例 31

dl- α -胺基-2-噻吩乙酸甲酯(5.59 克)，N-氯丁二醯亞胺(4.67 克)及乙酸(60 毫升)之混合物於室溫攪拌隔夜。反應混合物於減壓下濃縮，所得殘餘物內加水，混合物以乙酸乙酯萃取。有機層以水及鹽水洗滌，以無水硫酸鈉脫水，於減壓下去除溶劑。所得殘餘物內加入甲醇(40 毫升)及 4 N 鹽酸-二噶烷溶液(30 毫升)，於減壓下去除溶劑，殘餘物使用乙醚及甲醇濕磨獲得 dl- α -胺基-2-(5-氯噻吩)乙酸甲酯

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂
線

五、發明說明 (248)

鹽酸鹽(4.24 克)呈灰褐色粉末。

MS · APCI(m/z) : 206/208(MH⁺)

參考例 32 至 46

對應起始化合物以類似參考例 12(1)之方式處理獲得
下表 56 所示化合物。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂
線

五、發明說明 (249)

表 56

參考例編號	化學結構式	鹽	物理常數等
32		自由態 材料	粉末 MS·APCI (m/z) : 360/362 (M+H) +
33		自由態 材料	粉末 MS·APCI (m/z) : 349/351 (M+H) +
34		自由態 材料	粉末 MS·APCI (m/z) : 348/350 (M+H) +
35		自由態 材料	粉末 MS·APCI (m/z) : 360/362 (M+H) +
36		自由態 材料	粉末 MS·APCI (m/z) : 355/357 (M+H) +

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂
線

五、發明說明 (250)

表 56(續)

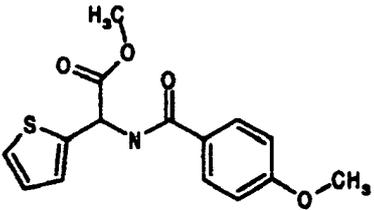
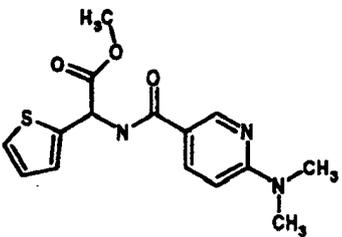
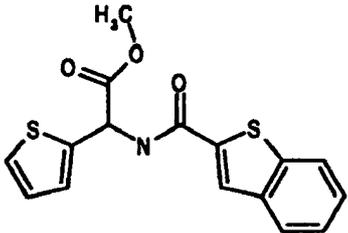
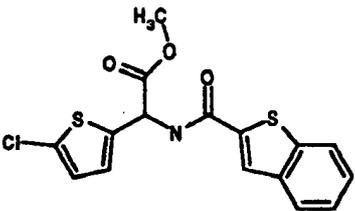
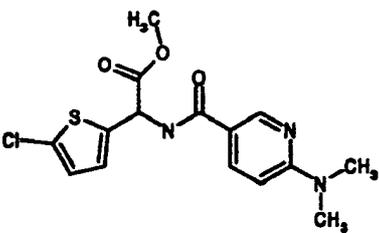
參考例編號	化學結構式	鹽	物理常數等
37		自由態 材料	粉末 MS·APCI (m/z) : 340/342 (M+H) +
38		自由態 材料	粉末 MS·APCI (m/z) : 335/336 (M+H) +
39		自由態 材料	粉末 MS·APCI (m/z) : 321 (M+H) +
40		自由態 材料	粉末 MS·APCI (m/z) : 332 (M+H) +
41		自由態 材料	粉末 MS·APCI (m/z) : 321 (M+H) +

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂
線

五、發明說明 (251)

表 56(續)

參考例編號	化學結構式	鹽	物理常數等
42		自由態 材料	粉末 MS·APCI (m/z) : 306 (M+H) +
43		自由態 材料	粉末 MS·APCI (m/z) : 320 (M+H) +
44		自由態 材料	粉末 MS·APCI (m/z) : 332 (M+H) +
45		自由態 材料	粉末 MS·APCI (m/z) : 366/368 (M+H)
46		自由態 材料	油狀 MS·APCI (m/z) : 354/356 (M+H) +

參考例 47 至 61

對應起始化合物以類似參考例 12(2)之方式處理獲得

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂 · 線

五、發明說明 (252)

下表 57 所示化合物。

表 57

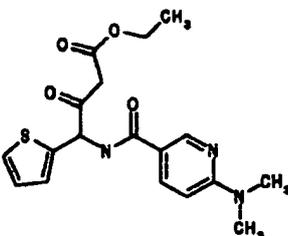
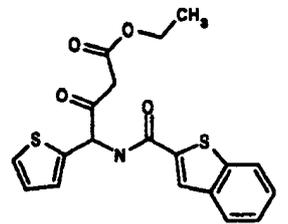
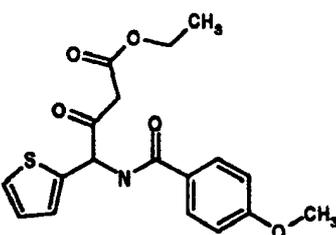
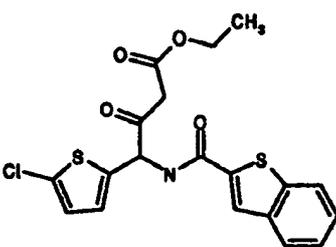
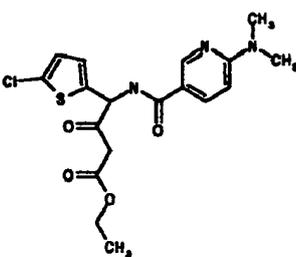
參考例編號	化學結構式	鹽	物理常數等
47		自由態材料	粉末 MS·APCI (m/z) : 390/392 (M+H) +
48		自由態材料	粉末 MS·APCI (m/z) : 396/398 (M+H) +
49		自由態材料	粉末 MS·APCI (m/z) : 377 (M+H) +
50		自由態材料	粉末 MS·APCI (m/z) : 388 (M+H) +
51		自由態材料	粉末 MS·APCI (m/z) : 377 (M+H) +

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂
線

五、發明說明 (253)

表 57(續)

參考例編號	化學結構式	鹽	物理常數等
52		自由態材料	粉末 MS·APCI (m/z) : 376 (M+H) +
53		自由態材料	粉末 MS·APCI (m/z) : 388 (M+H) +
54		自由態材料	油狀 MS·APCI (m/z) : 362 (M+H) +
55		自由態材料	粉末 MS·APCI (m/z) : 422/424 (M+H) +
56		自由態材料	晶體 熔點： 126至128°C MS·APCI (m/z) : 410/412 (M+H) +

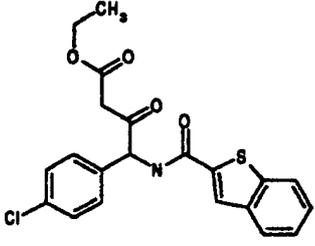
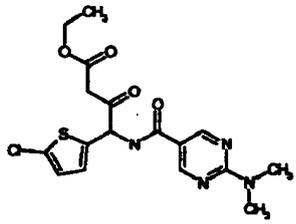
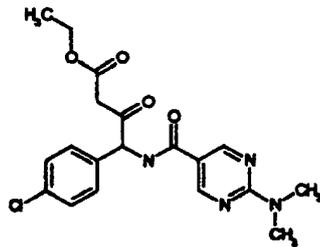
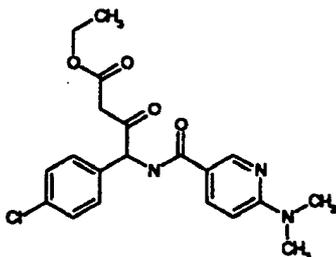
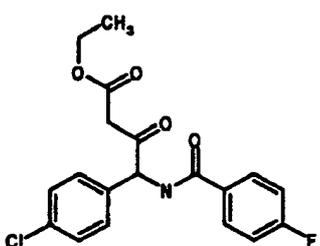
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (254)

表 57(續)

參考例編號	化學結構式	鹽	物理常數等
57		自由態 材料	粉末 MS·APCI (m/z) : 416/418 (M+H) +
58		自由態 材料	粉末 MS·APCI (m/z) : 411/413 (M+H) +
59		自由態 材料	粉末 MS·APCI (m/z) : 405/407 (M+H) +
60		自由態 材料	粉末 MS·APCI (m/z) : 404/406 (M+H) +
61		自由態 材料	粉末 MS·APCI (m/z) : 378/380 (M+H) +

參考例 62 至 66

對應起始化合物以類似參考例 10(1)之方式處理獲得

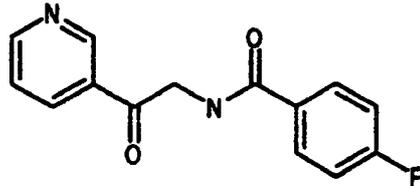
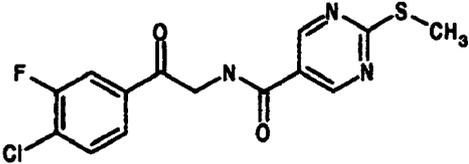
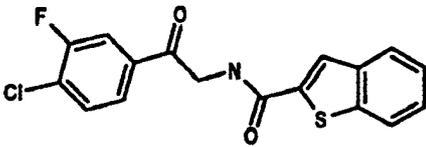
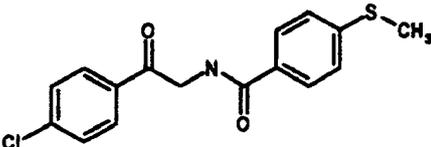
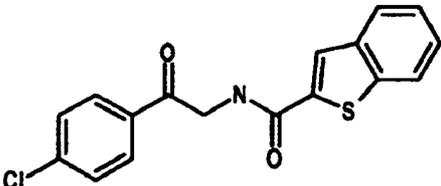
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂
線

五、發明說明 (255)

下表 58 所示化合物。

表 58

參考例編號	化學結構式	鹽	物理常數等
62		自由態材料	粉末 MS·APCI (m/z) : 259 (M+H)
63		自由態材料	粉末 MS·APCI (m/z) : 340/342 (M+H) +
64		自由態材料	粉末 MS·APCI (m/z) : 348/350 (M+H) +
65		自由態材料	粉末 MS·APCI (m/z) : 320/322 (M+H) +
66		自由態材料	粉末 MS·APCI (m/z) : 330/332 (M+H) +

參考例 67

於氫氣氣氛下，於 4-氯-3-氟-苯甲醛 (10 克) 於 N,N-二甲基甲醯胺 (50 毫升) 之溶液內於室溫加入氫化鈉 (620 毫克)，混合物於同溫攪拌 3 小時。然後於混合物內逐滴加入

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂
線

五、發明說明 (256)

丙烯酸乙酯(5.2 毫升)於 N,N-二甲基甲醯胺(25 毫升)溶液，所得混合物於室溫攪拌 3 小時。反應混合物倒入水中及以乙醚萃取。有機層以水及鹽水洗滌，以無水硫酸鈉脫水，於減壓下去除溶劑。所得殘餘物藉矽膠管柱層析術(溶劑 = 己烷：乙酸乙酯 = 20:1)純化獲得 4-(4-氯-3-氟苯基)-4-氧基丁酸乙酯(9.4 克)呈灰黃色粉末。

MS · APCI(m/z) : 259/261(MH⁺)

參考例 68

於氫氣氣氛下，丁二酸一乙酯一鹽酸鹽(2.0 克)，三丁基(3-噁吩基)錫(5.44 克)及雙(三苯基膦)氯化鈦(853 毫克)於二噶烷(40 毫升)之混合物回流 3 小時。冷卻後，殘餘物內加入飽和碳酸氫鈉水溶液，混合物以乙酸乙酯萃取。有機層以鹽水洗滌，以無水硫酸鈉脫水，於減壓下去除溶劑。所得殘餘物藉矽膠管柱層析術(溶劑 = 己烷：乙酸乙酯 = 6:1)純化，由乙酸乙酯-己烷再結晶獲得 4-(3-噁吩基)-4-氧基丁酸乙酯(1.4 克)呈灰黃色粉末。

MS · APCI(m/z) : 213(MH⁺)

參考例 69

於 4-(5-氯噁吩-2-基)-4-氧基丁酸乙酯(900 毫克)於二氯甲烷(9 毫升)之溶液內於以冰冷卻下添加溴(200 微升)，於同溫攪拌 30 分鐘後，反應混合物溫熱至室溫，混合物攪拌 1 小時。反應混合物倒入冰-水中，乙酸乙酯及乙醚加至其中。有機層經收集，以水及鹽水洗滌，以無水硫酸鈉脫水，於減壓下去除溶劑獲得 3-溴-4-(5-氯噁吩-2-基)-4-氧基

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂 · 線

五、發明說明 (257)

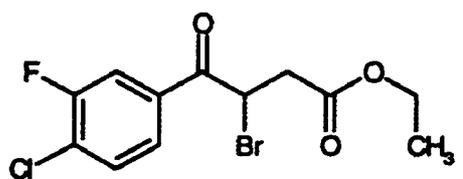
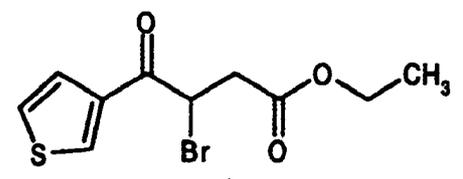
丁酸乙酯(1.22 克)呈灰褐色液體。

MS · APCI(m/z) : 326/328(MH⁺)

參考例 70 及 71

對應起始化合物以類似參考例 69 之方式處理獲得下表 59 所示化合物。

表 59

參考例編號	化學結構式	鹽	物理常數等
70		自由態材料	油狀 MS · APCI (m/z) : 337/339 (M+H) ⁺
71		自由態材料	油狀 MS · APCI (m/z) : 291/293 (M+H) ⁺

參考例 72

於(2-甲硫基)嘓啶-5-羧酸鈉鹽(1.50 克)，氯化銨(2.09 克)及 1-羥苯并三唑(1.27 克)於 N,N-二甲基甲醯胺(20 毫升)之混合物內於以冰冷卻下依次加入 3-乙基-1-(3-二甲基胺基丙基)甲二醯亞胺鹽酸鹽(1.80 克)及三乙基胺(6.5 毫升)，混合物於室溫攪拌隔夜。反應混合物內加入氯化銨水溶液，混合物以乙酸乙酯萃取，以水及鹽水洗滌，以無水硫酸鈉脫水，於減壓下去除溶劑。所得殘餘物以乙醚-乙酸

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (258)

乙酯蒸餾。然後懸浮液經冷卻，過濾沈澱及以乙醚-正己烷洗滌獲得(2-甲硫基)嘧啶-5-羧醯胺(927毫克)。

MS · APCI(m/z) : 170(MH+)

參考例 73

對應起始化合物以類似參考例 72 之方式處理獲得 4,5-二甲基噻吩-2-羧醯胺。

MS · APCI(m/z) : 156(MH+)

參考例 74

於 6-氯菸鹼醯胺(1.50 克)於乙醇(30 毫升)之懸浮液內加入氫化鈉(1.88 克，60%礦油)，混合物於室溫攪拌 24 小時。添加另一份氫化鈉(940 毫克，60%礦油)至混合物，所得混合物於室溫攪拌 24 小時，接著回流 4.5 小時。然後反應混合物經冷卻，飽和氯化銨水溶液加至其中，混合物以乙酸乙酯萃取。有機層以鹽水洗滌，以無水硫酸鈉脫水，於減壓下去除溶劑。殘餘物以乙醚濕磨獲得 6-乙氧菸鹼醯胺(1.05 克)呈無色粉末。

MS · APCI(m/z) : 167(MH+)

參考例 75

(2-甲硫基)嘧啶-5-羧醯胺(569 毫克)及勞森氏劑(2.72 克)於氯仿(20 毫升)之混合物回流隔夜。反應混合物冷卻後，藉 NH 矽膠管柱層析術(溶劑：乙酸乙酯)純化。殘餘物以乙醚濕磨及以正己烷洗滌獲得(2-甲硫基)嘧啶-5-卡巴硫醯胺(247 毫克)呈黃色粉末。

MS · APCI(m/z) : 186(MH+)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

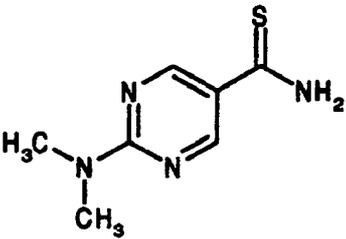
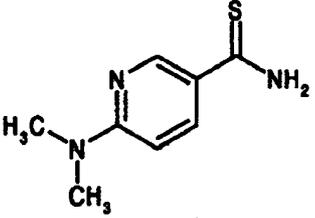
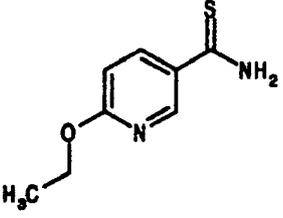
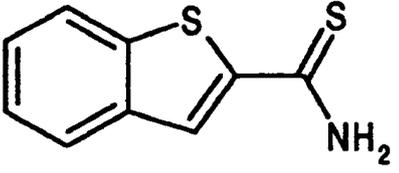
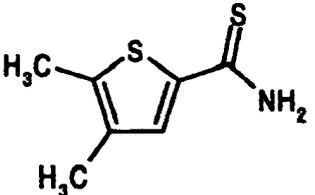
訂
線

五、發明說明 (259)

參考例 76 至 80

對應起始化合物以類似參考例 75 之方式處理獲得下表 60 所示化合物。

表 60

參考例編號	化學結構式	鹽	物理常數等
76		自由態材料	晶體 熔點： 227.5至228.5°C MS·APCI (m/z)： 183 (M+H) ⁺
77		自由態材料	粉末 MS·APCI (m/z)： 182 (M+H) ⁺
78		自由態材料	粉末 MS·APCI (m/z)： 183 (M+H) ⁺
79		自由態材料	粉末 MS·APCI (m/z)： 194 (M+H) ⁺
80		自由態材料	粉末 ESI·MS (m/z)： 170 (M-H)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂
線

五、發明說明 (260)

參考例 81

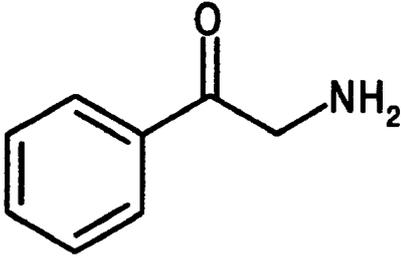
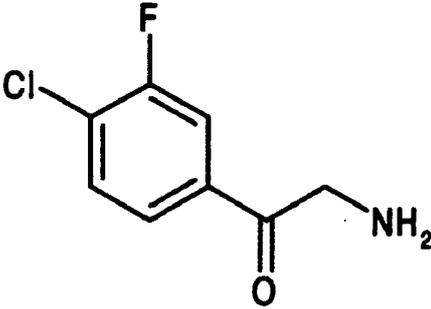
對應起始化合物以類似參考例 13(1)之方式處理獲得 5-(3-氯-4-氟苯基)噁唑-4-基羧酸甲酯。

MS · APCI(m/z) : 256/258(MH⁺)

參考例 82 及 83

對應起始化合物以類似參考例 13(2)之方式處理獲得下表 61 所示化合物。

表 61

參考例編號	化學結構式	鹽	物理常數等
82		HCl	粉末 MS · APCI (m/z) : 136 (M+H) +
83		HCl	粉末 MS · APCI (m/z) : 188/190 (M+H) +

參考例 84 至 87

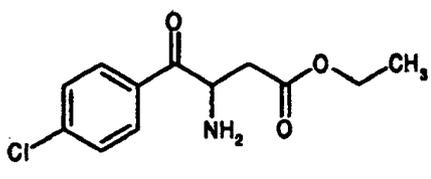
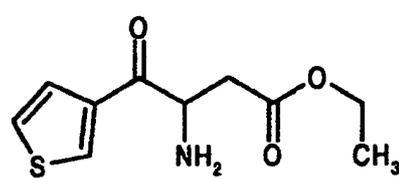
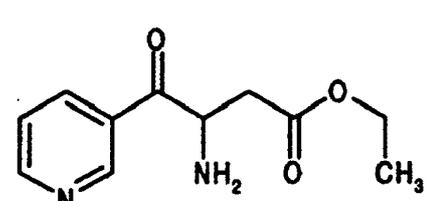
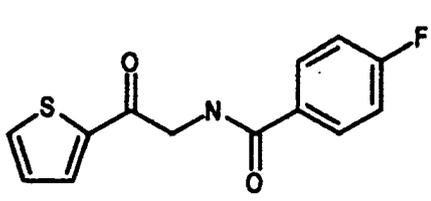
對應起始化合物以類似參考例 10(1)或參考例 20(4)之方式處理獲得下表 62 所示化合物。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂 線

五、發明說明 (261)

表 62

參考例編號	化學結構式	鹽	物理常數等
84		HCl	粉末 MS·APCI (m/z) : 256/258 (M+H) +
85		HCl	粉末 MS·APCI (m/z) : 228 (M+H) +
86		HCl	粉末 MS·APCI (m/z) : 223 (M+H)
87		自由態	晶體 熔點： 158至159°C

參考例 88 至 90

對應起始化合物以類似參考例 20(3)之方式處理獲得
下表 63 所示化合物。

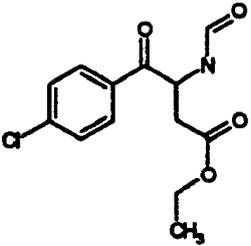
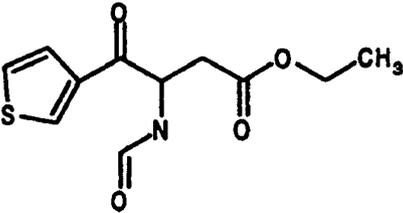
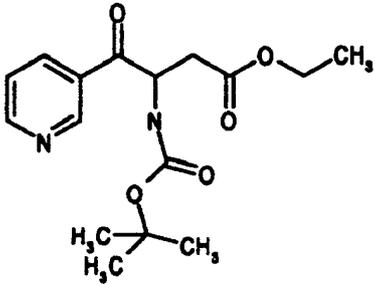
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (262)

表 63

參考例編號	化學結構式	鹽	物理常數等
88		自由態 材料	油態 MS·APCI (m/z) : 284/286 (M+H) +
89		自由態 材料	油態 MS·APCI (m/z) : 256 (M+H) +
90		自由態 材料	油態 MS·APCI (m/z) : 323 (M+H)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂
線實驗例 1

用於分離之兔膀胱之鉀誘發收縮之鬆弛效果

由雄 NZW 兔(2.0 至 3.5 千克)分離膀胱且浸泡於冰冷克雷白氏碳酸氫鹽溶液(以 mM 表示: 118 NaCl, 4.7 KCl, 1.2、2.5 CaCl₂、MgSO₄, 1.2 KH₂PO₄, 11 葡萄糖, 25 NaHCO₃)。於去除黏膜層後將膀胱切成縱長條(長 5 毫米, 寬 3 至 4 毫米)。製品架於器官浴槽內, 浴槽內含有 10 毫

五、發明說明 (263)

升克雷白氏溶液維持於 37°C 且以 95% 氧氣 / 5% 二氧化碳通氣。如此製品以初拉力 2.0 ± 1.0 克拉伸，等長拉力變化係以力-位移轉換器測量。製品預先藉變更器官浴溶液成為高 $-K^+$ (30 mM) 克雷白氏溶液 (以 mM 表示：92.7 NaCl, 30 KCl, 1.2、2.5 $CaCl_2$ 、 $MgSO_4$, 1.2 KH_2PO_4 , 11 葡萄糖, 25 $NaHCO_3$) 而收縮。

於獲得穩定拉力後，化合物以累進方式 ($10^{-8}M$ 至 $10^{-4}M$) 添加至器官浴槽。化合物效果係以由 0.1 mM 罌粟鹼產生的最大鬆弛百分比表示。求出 50% 鬆弛濃度 (EC_{50})，本發明化合物之 EC_{50} 值範圍 (μM) 於下表 64 以 A、B 或 C 的等級表示。其範圍敘述如後。

$$3 \geq C > 1 \geq B > 0.5 \geq A。$$

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂
線

五、發明說明 (264)

表 64

製備例編號	EC ₅₀ 值範圍	製備例編號	EC ₅₀ 值範圍
5	C	95	C
10	C	96	C
13	A	97	B
14	C	99	B
16	C	104	B
19	A	108	C
25	A	120	A
30	C	121	C
33	A	131	C
34	C	132	B
35	C	136	B
36	C	140	C
38	C	152	C
39	C	155	C
49	B	158	C
50	C	168	B
51	A	169	C
52	A	170	C
53	B	171	C
54	C	172	C
55	C	173	C
56	B	180	C
57	C	181	B
59	C	182	A
60	C	187	B
61	C	197	C
81	C	235	B
84	A	240	B
86	B	243	A
87	C	244	C
88	C	245	C
90	C	246	B

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (265)

表 64(續)

製備例編號	EC ₅₀ 值範圍	製備例編號	EC ₅₀ 值範圍
2 4 7	C	3 6 2	C
2 4 8	C	3 6 3	C
2 4 9	C	3 6 4	C
2 5 2	B	3 6 5	C
2 5 3	B	3 6 6	A
2 5 5	C	3 6 7	B
2 5 6	A	3 7 2	C
2 5 7	A	3 7 3	C
2 6 2	C	3 7 4	C
2 6 5	C	3 7 7	C
2 6 7	A	3 7 8	C
2 6 8	A	4 3 1	B
2 6 9	A	4 3 2	A
2 7 1	B	4 3 4	B
2 7 2	A	4 3 5	B
2 7 3	C	4 3 7	A
2 7 5	A	4 3 8	C
2 7 7	B	4 4 1	C
2 7 8	B	4 4 4	C
2 7 9	A	4 4 5	C
2 8 0	A	4 4 6	A
2 8 1	A	4 5 1	C
2 8 2	B	4 5 2	A
2 8 3	A	4 5 3	B
2 8 4	C	4 5 4	C
2 8 5	C	4 5 5	C
2 8 6	A	4 5 8	A
2 8 7	A	4 5 9	C
2 8 8	A	4 6 2	B
3 3 9	C	4 6 4	C
3 5 0	C	4 6 9	C
3 5 5	A	4 7 3	B

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂
線

五、發明說明 (266)

表 64(續)

製備例編號	EC ₅₀ 值範圍	製備例編號	EC ₅₀ 值範圍
478	A	578	B
479	A	579	B
486	C	584	C
487	B	586	A
503	C	587	B
504	C	590	A
506	B	594	A
507	A	596	C
511	A	597	A
512	B	600	A
514	B	601	B
517	A	609	B
524	C	610	A
531	C	612	A
572	C	616	C
574	C	623	C
575	A	626	C
576	B	639	C

實驗例 2

用於麻醉大鼠藉物質 P 誘發節律性膀胱收縮之抑制效果

實驗使用體重 200 至 300 克之史伯格拉利雌大鼠(9 至 12 週齡)。於胺基甲酸乙酯麻醉(皮下投藥劑量 1.2 克/千克)後，導管置於右及左股靜脈。一根靜脈導管用於投予化合物，另一根用於輸注物質 P(0.33 微克/千克/分鐘)。發明人也插管至輸尿管導尿。聚乙烯導管插入頸動脈連續監視動脈血壓及心搏率。用於連續輸注，經尿道之膀胱導管經尿道插入膀胱內，至套於尿道口的結紮處綁緊。導管一端接至壓力轉換器俾測量膀胱內壓。導管另一端用來輸注鹽水

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂
線

五、發明說明 (267)

至膀胱。於血壓及心搏率穩定後以及於膀胱排空後，緩慢以約 0.6 毫升鹽水填裝入膀胱進行膀胱容積壓力檢法。約 10 分鐘後，靜脈輸注物質 P(0.33 微克/千克/分鐘)開始穩定排尿反射。於穩定規律性膀胱收縮後以 15 分鐘時間投予化合物。全部化合物皆溶解或懸浮於含 0.5% 吞恩 (Tween) 80 之鹽水供靜脈投藥 (0.1 毫升/千克)。規律收縮頻率及膀胱內壓於試驗化合物投藥後觀察 35 分鐘時間。

結果本發明化合物可降低膀胱規律性收縮頻率而不改變收縮幅度。又發明人判定規律性收縮頻率完全由投予 0.25 毫克/千克化合物抑制時間(分鐘)。選用之本發明化合物之 100% 抑制時間(分鐘)以 A、B 或 C 等級顯示於下表 65。此等範圍說明如後。

$$A \geq 20 > B \geq 10 > C \text{ (分鐘)}$$

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂
線

五、發明說明 (268)

表 65

製備例編號	100% 抑制時間範圍	製備例編號	100% 抑制時間範圍
13	C	90	B
14	A	93	B
16	B	99	B
24	C	102	C
25	B	104	A
27	B	107	B
28	B	108	B
30	B	120	C
31	A	122	B
34	A	123	C
43	C	124	B
46	B	125	C
47	B	132	B
48	C	133	C
50	C	136	C
53	C	137	C
54	B	142	C
55	B	143	C
56	B	144	C
59	B	152	B
61	A	153	B
62	C	155	B
63	C	156	B
67	B	158	C
72	C	160	C
80	B	162	C
83	B	164	B
85	C	166	B
86	B	168	B
87	B	171	B
88	B	172	C

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂
線

五、發明說明 (269)

表 65(續)

製備例編號	100% 抑制時間範圍	製備例編號	100% 抑制時間範圍
176	C	256	C
181	B	257	B
182	B	258	C
187	B	259	B
189	C	260	A
197	C	262	C
198	C	263	C
201	C	267	C
233	C	268	C
234	C	269	B
235	B	270	B
236	C	271	C
237	C	272	B
238	C	273	C
239	C	274	B
240	C	275	A
241	C	276	C
242	C	277	C
243	A	278	B
244	B	279	C
245	C	280	C
246	B	281	C
247	C	282	B
248	B	283	C
249	B	284	B
250	B	285	B
251	C	286	C
252	C	287	B
253	A	288	C
254	C	289	B
255	B	290	B

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明 (270)

表 65(續)

製備例編號	100% 抑制時間範圍	製備例編號	100% 抑制時間範圍
291	C	433	C
292	C	434	B
293	C	435	B
295	B	436	C
296	C	437	B
331	A	438	C
337	C	439	C
338	C	440	C
348	C	441	B
350	B	442	C
351	C	443	C
362	A	444	B
363	C	445	A
364	B	446	C
365	B	447	B
366	C	448	C
367	A	449	B
368	B	450	B
369	B	451	B
370	C	452	B
371	C	453	C
373	C	454	A
374	C	455	B
375	C	456	C
376	C	457	B
377	C	458	B
378	C	459	C
380	C	462	C
430	B	464	C
431	B	466	B
432	C	467	A

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂
線

五、發明說明 (271)

表 65(續)

製備例編號	100% 抑制時間範圍	製備例編號	100% 抑制時間範圍
4 6 9	B	5 6 9	A
4 7 0	B	5 7 0	A
4 7 2	A	5 7 1	A
4 7 3	A	5 7 2	C
4 7 4	C	5 7 3	B
4 7 5	B	5 7 4	B
4 7 6	B	5 7 5	B
4 7 8	B	5 7 6	A
4 7 9	C	5 7 7	B
4 8 2	C	5 7 8	B
4 8 4	B	5 7 9	C
4 8 6	B	5 8 0	C
4 8 7	C	5 8 2	A
5 0 3	A	5 8 3	B
5 0 4	C	5 8 4	A
5 0 5	B	5 8 5	C
5 1 1	C	5 8 6	B
5 1 2	B	5 8 7	A
5 1 3	C	5 8 8	C
5 1 4	B	5 8 9	A
5 1 6	B	5 9 0	B
5 1 7	C	5 9 1	B
5 2 2	B	5 9 4	C
5 2 3	B	5 9 6	B
5 2 4	B	6 0 0	A
5 2 5	A	6 0 1	A
5 2 9	B	6 0 8	B
5 3 0	C	6 0 9	B
5 3 1	C	6 1 0	B
5 3 2	C	6 1 1	B
5 6 8	A	6 1 2	A

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂 線

五、發明說明 (272)

表 65(續)

製備例編號	100% 抑制時間範圍	製備例編號	100% 抑制時間範圍
6 1 3	C	6 2 4	C
6 1 4	C	6 2 6	C
6 1 5	B	6 2 7	C
6 1 6	B	6 2 8	C
6 1 7	B	6 3 0	C
6 2 2	B	6 3 9	C
6 2 3	C		

實驗例 3

於分離之兔膀胱之高傳導率鈣活化鉀離子通道開啟作用

膀胱長條根據實驗例 1 所述相同方式準備。簡言之，分離之膀胱於冰冷克雷白氏-碳酸氫鹽溶液內切成縱長條且架設於器官浴槽內。初拉力為 2.0 ± 1.0 克。製品藉高- K^+ (20 mM 或 60 mM) 克雷白氏溶液收縮。

本發明活性成分顯示用於 20 mM K^+ -收縮製品的鬆弛效果，該效果由伊伯利歐毒素(iberiotoxin)阻斷，伊伯利歐毒素為選擇性高傳導率鈣活化鉀離子通道阻斷劑。

又於活體內動物實驗，預先投予伊伯利歐毒素(0.15 毫克/千克，靜脈投藥)可減低本發明活性成分對規律性膀胱收縮的抑制效果。

結果提示本發明活性成分經由高傳導率鈣活化鉀離子通道而有迫尿肌鬆弛活性。

如此顯示本發明活性成分之化合物經由高傳導率鈣活化鉀離子通道開啟活性，可有效用於預防及治療如頻尿、

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂
線

五、發明說明 (273)

尿失禁等疾病。

本發明活性成分含氮 5 員雜環化合物(I)或其醫藥可接受性鹽具有絕佳高傳導率鈣活化鉀離子通道開啟活性，可高度極化細胞膜電位，因此用作為下列疾病之預防、緩和及/或治療劑，例如高血壓、氣喘、早產、激躁性腸症候群、慢性心臟衰竭、心絞痛、心肌梗塞、腦梗塞、蜘蛛膜下腔出血、腦血管痙攣、腦缺氧、周邊血管病症、焦慮、雄性禿、勃起功能異常、糖尿病、糖尿病性周邊神經病變、其它糖尿病性併發症、不孕症、尿石及其伴隨的疼痛、頻尿、尿失禁、夜尿等。

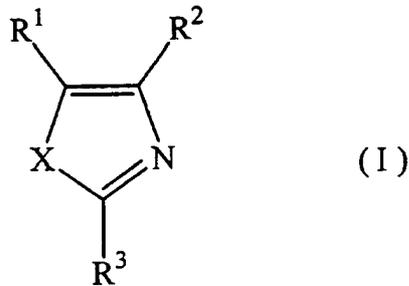
又含氮 5 員雜環化合物(I)或其醫藥可接受性鹽具有低毒性，故其用作為藥物高度安全。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂
線

四、中文發明摘要 (發明之名稱：高傳導率鈣活化之鉀離子通道開啟物之化合物及醫藥組成物)

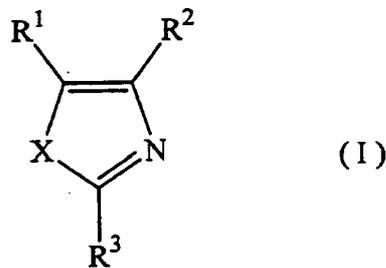
一種高傳導率鈣活化鉀離子通道開啟物包含下式 (I) 表示之含氮 5 員雜環化合物作為活性成分：



其中 X 表示 N-R⁴、O 或 S，R¹ 及 R² 各自分別表示氫、鹵素、羧基、胺基、低碳烷基、低碳烷氧羰基、低碳烯基、環低碳烷基、胺基甲醯基、芳基、雜環或雜環取代羰基，R³ 表示芳基、雜環或低碳烷基以及 R⁴ 表示氫或低碳烷基，或其醫藥可接受性鹽。

英文發明摘要 (發明之名稱：COMPOUND AND PHARMACEUTICAL COMPOSITION FOR LARGE CONDUCTANCE CALCIUM-ACTIVATED K CHANNEL OPENER)

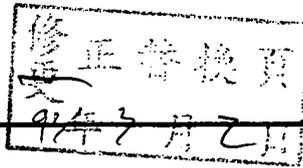
A large conductance calcium-activated K channel opener comprising as an active ingredient a nitrogen-containing 5-membered heterocyclic compound represented by the following formula (I):



wherein X represents N-R⁴, O or S, R¹ and R² each independently represent hydrogen, halogen, carboxyl, amino, lower alkyl, lower alkoxy carbonyl, lower alkenyl, cyclo-lower alkyl, carbamoyl, aryl, heterocyclic or heterocyclic-substituted carbonyl group, R³ represents aryl, heterocyclic or lower alkyl group, and R⁴ represents hydrogen or lower alkyl group, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

訂



五、發明說明 (8)

烷基，低碳烷基亞磺醯基-低碳烷基，低碳烷基硫基-低碳烷基，環-低碳烷基，芳基，三氟甲基芳基，羥芳基，鹵芳基，二鹵芳基，低碳烷基芳基，二低碳烷氧芳基，二低碳烷基胺基芳基，低碳烷基磺醯胺基芳基，經以羥基及低碳烷氧基取代之芳基，經以羥基及鹵原子取代之芳基，經以鹵原子及低碳烷氧基取代之芳基，經以鹵原子及二低碳烷氧基取代之芳基，雜環基，鹵-雜環基，低碳烷基-雜環基，羥-低碳烷基-雜環基，經以鹵原子及低碳烷基取代之雜環基，經以低碳烷基及羥-低碳烷基取代之雜環基，或雜環基-經取代之羰基； R^3 為鹵芳基，羥芳基，氰基芳基，低碳烷基芳基，低碳烷氧芳基，低碳烷基硫芳基，經以羥基及低碳烷氧基取代之芳基，雜環基，氰基-雜環基，鹵-雜環基，低碳烷基-雜環基，二-低碳烷基-雜環基，羥-低碳烷基-雜環基，二-低碳芳烷基胺基-雜環基，經以鹵原子及磺基取代之雜環基，經以鹵原子及胺基磺醯基取代之雜環基，或經以鹵原子及低碳烷基取代之雜環基；以及 R^4 為氫原子或低碳烷基。

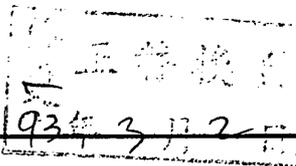
其中特佳化合物為化合物中 X 為 O 或 S； R^1 或 R^2 獨立地為羧-低碳烷基，經以雜環基取代之低碳烷基，芳基，鹵芳基，二鹵芳基，二-低碳烷氧芳基，低碳烷基硫基芳基，雜環基，鹵-雜環基或低碳烷基-雜環基；以及 R^3 為鹵芳基，低碳烷基芳基，二低碳烷基胺基芳基，低碳烷基硫基芳基，低碳烷氧芳基，雜環基，鹵-雜環基，低碳烷基-雜環基，低碳烷氧-雜環基，低碳烷基硫-雜環基或二-低碳烷基胺基-

(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)

(8)二氫苯并呋喃基或(9)吡啶基其可經以低碳烷基取代者。

其中特佳化合物為化合物中 X 為 O 或 S；R¹ 為(1)羧基-低碳烷基，(2)低碳烷氧羰基-低碳烷基，(3)苯基其可經以一或二個鹵原子取代，或(4)噻吩基其可經以鹵原子取代；R² 為(1)羧基-低碳烷基，(2)低碳烷氧羰基-低碳烷基，(3)噻吩基其可經以鹵原子取代，或(4)苯基其可經以一或二個鹵原子取代；以及 R³ 為(1)苯并噻吩基其可經以鹵原子取代，(2)苯基其可經以鹵原子、低碳烷硫基、低碳烷氧基或二低碳烷基胺基取代，(3)吡啶基其可經以低碳烷氧基或二-低碳烷基胺基取代，(4)嘧啶基其可經以二低碳烷基胺基取代，(5)噻吩基其可經以二個低碳烷基取代，(6)噻吩并[3,2-b]吡啶基或(7)吡啶基其可經以低碳烷基取代者。

鑑於醫藥效果，最佳化合物為選自下列化合物組成之組群之化合物：

4-(5-氯噻吩-2-基)-2-(2-苯并[b]噻吩基)噻唑-5-基乙酸，

5-(4-氯苯基)-2-(2-N,N-二甲基胺基嘧啶-5-基)-噻唑-4-基乙酸，

4-(5-氯噻吩-2-基)-2-(4-甲氧苯基)噻唑-5-基乙酸，

5-(5-氯噻吩-2-基)-2-(4,5-二甲基噻吩-2-基)-噻唑-4-基乙酸，

4-(5-氯噻吩-2-基)-2-(2-N,N-二甲基胺基嘧啶-5-基)-噻唑-5-基乙酸，

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (13)

鹵原子、低碳烷基、低碳烷氧基、低碳烷硫基、及一-或二-低碳烷基胺基之取代基取代者。

其中更佳化合物為化合物中 R^1 及 R^2 之一為經以氯原子取代之噻吩基，另一為羧基-低碳烷基或低碳烷氧羰基-低碳烷基；芳基為苯基；以及雜環基為噻吩基、吡啶基、嘧啶基、苯并噻吩基、苯并呋喃基、二氫苯并呋喃基、吲哚基或噻吩[3,2-b]吡啶基者。

其中更佳化合物為化合物中 R^3 為苯基其經以鹵原子或低碳烷硫基取代；噻吩基其經以一或二個低碳烷基取代；嘧啶基其經以二-低碳烷基胺基取代；苯并噻吩基其可經以鹵原子取代；吲哚基其可經以低碳烷基取代；或噻吩并[3,2-b]吡啶基者。

本發明之又另一較佳具體實施例中，X 為 S， R^1 及 R^2 之一為經以氯原子取代之噻吩基，另一為羧基-低碳烷基，低碳烷氧羰基-低碳烷基或經以四唑基取代之低碳烷基，以及 R^3 為經取代或未經取代之雜環基，此處該雜環基係選自吡啶基、嘧啶基、苯并噻吩基、吲哚基及噻吩并[3,2-b]吡啶基之基團。

更佳具體實施例中， R^3 為雜環基其可經以一或二個選自鹵原子、低碳烷氧基、低碳烷基、低碳烷硫基、及一-或二-低碳烷基胺基之取代基取代，此處該雜環基係選自吡啶基、嘧啶基、苯并噻吩基及噻吩并[3,2-b]吡啶基之基團。

又較佳具體實施例中， R^1 及 R^2 之一為經以氯原子取代之噻吩基，而另一為羧基-低碳烷基或低碳烷氧羰基-低

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

修正替換頁
92年3月2日

五、發明說明 (24)

可經由使用氮處理化合物(I)(此處對應 R^3 為經以氯磺醯基取代之雜環基)製備。本反應適合於 0°C 至 60°C 下進行。

方法(p):

化合物(I)(此處 R^1 、 R^2 或 R^3 為經以羥-低碳烷基取代之雜環基，或 R^1 或 R^2 為羥-低碳烷基)可經由化合物(I)(此處對應 R^1 、 R^2 或 R^3 為經以低碳烷氧羰基-低碳烷基取代之雜環基或對應 R^1 或 R^2 為低碳烷氧羰基-低碳烷基)與還原劑反應製備。至於還原劑適合使用鋁氫化鋰、硼氫化鋰、硼烷錯合物(如硼烷·二甲基硫化物錯合物)等。本反應適合於 0°C 至 60°C 下進行。

方法(q):

化合物(I)(此處 R^1 或 R^2 為經取代或未經取代之胺基甲醯基)可經由化合物(I)(此處對應 R^1 或 R^2 為羧基)與對應經取代或未經取代之胺於縮合劑存在下反應製備。至於縮合劑適合使用 3-乙基-1-(3-二甲基胺基丙基)-甲二醯亞胺鹽酸鹽、氰基磷酸二乙酯等。本反應適合於 0°C 至 50°C 下進行。

方法(r):

化合物(I)(此處 R^3 為經以一-或二-低碳烷基胺基取代之吡啶基或 R^3 為經以一-或二-低碳烷基胺基取代之吡啶基)可經由化合物(I)(此處對應 R^3 為鹵吡啶基或鹵吡啶基)與對應一-或二-低碳烷基胺反應製備。本反應適合於 30°C 至 120°C 下進行。

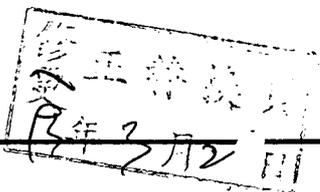
方法(s):

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線



五、發明說明 (25)

化合物(I)(此處 R^3 為經以一-或二-低碳烷基胺基取代之嘓啉基)可經由化合物(I)(此處對應 R^3 為經以低碳烷硫基取代之嘓啉基)與氧化劑反應製備，接著所得化合物與對應一-或二-低碳烷基胺反應。氧化劑可為間-氯過苯甲酸、過氧化氫等。本反應適合於 0°C 至 30°C 下進行。

方法(t)：

化合物(I)(此處 R^1 或 R^2 為經取代或未經取代之胺基甲醯基-低碳烷基)可經由化合物(I)(此處對應 R^1 或 R^2 為羧-低碳烷基)與對應胺於縮合劑存在下反應製備。縮合劑例如為 3-乙基-1-(3-二甲基胺基丙基)甲二醯亞胺鹽酸鹽、氰基膦酸二乙酯等。本反應適合於 0°C 至 50°C 下進行。

方法(u)：

化合物(I)(此處 R^1 或 R^2 為氰基-低碳烷基)可經由化合物(I)(此處對應 R^1 或 R^2 為胺基甲醯基-低碳烷基)與脫水劑反應製備。脫水劑例如為磷醯氯、乙酐、亞硫醯氯等。本反應適合於 50°C 至 100°C 下進行。

方法(v)：

化合物(I)(此處 R^1 或 R^2 為四唑基-低碳烷基)可經由化合物(I)(此處對應 R^1 或 R^2 為氰基-低碳烷基)與疊氮化合物反應製備。疊氮化合物例如為疊氮化鈉、三烷基疊氮化錫、三烷基矽烷基疊氮化物等。本反應適合於 80°C 至 120°C 下進行。

如上方法(a)至(v)所述反應可於對反應成惰性之溶劑或於無溶劑存在下進行，並無特殊限制，值得一提之溶劑

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (72)

毫克)於四氫呋喃(10毫升)之溶液內於以冰冷卻下加入偏氯過苯甲酸(97毫克, 70%純度), 混合物於室溫攪拌5小時。反應混合物內加入飽和碳酸氫鈉水溶液, 混合物以乙酸乙酯萃取。有機層以鹽水洗滌及以無水硫酸鈉脫水, 於減壓下去除溶劑。所得殘餘物藉矽膠管柱層析術純化(溶劑: 氯仿: 甲醇 = 19: 1), 然後以鹽酸-二噁烷溶液處理獲得2-(3-氟苯基)-5-甲基亞磺醯基甲基-4-(3-吡啶基)咪唑鹽酸鹽(140毫克)呈無色粉末。

MS · APCI(m/z): 316(MH⁺)

製備例 136 至 140

下表 13 所示化合物係以類似製備例 135 之方式經由使用對應起始物料製備。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (80)

下表 15 所示化合物係以類似製備例 63、151 或 152 之方式經由使用對應起始物料製備。

表 15

製備例	化學結構式	鹽	物理特性等
153		Na	晶體 熔點： >300°C MS·APCI (m/z)： 296 (M-Na)
154		自由態 材料	晶體 熔點： 105至107°C MS·APCI (m/z)： 344 (M+H) +
155		Na	粉末 ESI·MS (m/z)： 314 (M-Na)
156		Na	粉末 ESI·MS (m/z)： 298 (M-Na)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

修正替換頁
15年3月2日

五、發明說明 (151)

水及鹽水洗滌，以無水硫酸鈉脫水及於減壓下去除溶劑。所得粗產物(395毫克)攝取於甲酸(4毫升)及乙醇(3毫升)。混合物內於室溫加入鋅粉(291毫克)，混合物攪拌 10 分鐘接著於 70°C 攪拌 20 分鐘。冷卻後，反應混合物經玻璃過濾器過濾，殘餘物以乙醇洗滌，濾液於減壓下濃縮。所得殘餘物內加入飽和碳酸氫鈉水溶液，混合物於乙酸乙酯萃取，有機層以水及鹽水洗滌，以無水硫酸鈉脫水，於減壓下去除溶劑。所得殘餘物以乙醚-己烷濕磨獲得 2-胺基-2-[5-(5-氯噻吩-2-基)-2-(4-氟苯基)噁唑-4-基]乙酸乙酯(307毫克)呈無色粉末。

MS · APCI(m/z) : 381/383(MH⁺)

製備例 373

2-(4-氟苯基)-5-(3-噻吩基)噁唑-4-基乙酸(100毫克)，甲氧胺鹽酸鹽(37.6毫克)，3-乙基-1-(3-二甲基胺基丙基)甲二醯亞胺鹽酸鹽(95毫克)，1-羥苯并三唑(67毫克)及三乙基胺(0.14毫升)於 N,N-二甲基甲醯胺(3毫升)之混合物於室溫攪拌隔夜。加水至反應混合物，混合物以氯仿萃取。有機層以水及鹽水洗滌，以無水硫酸鈉脫水，及於減壓下去除溶劑。所得殘餘物藉矽膠管柱層析術(溶劑=氯仿：甲醇=20：1)純化，以乙醚-己烷濕磨獲得 N-甲氧基-[2-(4-氟苯基)-5-(3-噻吩基)噁唑-4-基]乙醯胺(75毫克)呈無色粉末。

MS · APCI(m/z) : 333(MH⁺)

製備例 374 至 377

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

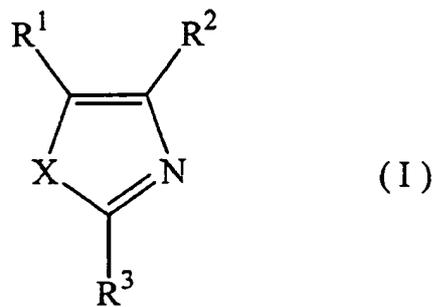
裝

訂

線

六、申請專利範圍

1. 一種用於高傳導率鈣活化鉀離子通道開啟物之醫藥組成物，其包含一種下式(I)表示之含氮 5 員雜環化合物或其醫藥可接受性鹽：



其中 X 表示 N-R⁴、O 或 S，R¹ 及 R² 彼此相異，各自獨立地表示氫原子、鹵原子、羧基、經取代或未經取代之胺基、經取代或未經取代之低碳烷基、低碳烷氧羰基、經取代或未經取代之低碳烯基、環低碳烷基、經取代或未經取代之胺基甲醯基、經取代或未經取代之芳基、經取代或未經取代之雜環基或經取代或未經取代之雜環基-經取代之羰基，R³ 表示經取代或未經取代之芳基或經取代或未經取代之雜環基，以及 R⁴ 表示氫原子或可經一-或二-低碳烷胺基取代之低碳烷基，惟當 X 為 N-R⁴ 時，高傳導率鈣活化鉀離子通道開啟物不用於高血壓、慢性心衰竭、心絞痛、心肌梗塞、腦梗塞、蜘蛛膜下出血、腦血管痙攣或周邊血管疾患。

2. 如申請專利範圍第 1 項之醫藥組成物，其中 R¹ 及 R² 各自獨立地表示 (1) 氫原子，(2) 鹵原子，(3) 羧基，(4) 胺基其可經以至少一個選自甲醯基、低碳烷基、低碳烷醯基、低碳烷基磺醯基及低碳烷氧羰基之基團取代，(5)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

六、申請專利範圍

低碳烷基其可經以選自鹵原子、羥基、氰基、羧基、胺基甲醯基、胺基、胺基磺醯基、脒基硫基、低碳烷基磺醯胺基、一-或二-低碳烷基胺基甲醯基、三氟甲基、低碳烷氧基、低碳烷硫基、低碳烷基亞磺醯基、低碳烷基磺醯基、低碳烷氧胺基甲醯基、低碳烷基磺醯基胺基甲醯基、胺基磺醯基、低碳烷氧羰基、雜環基、雜環基-經取代之胺基甲醯基、雜環基-經取代之低碳烷基胺基甲醯基、以及雜環基-經取代之磺醯基胺基甲醯基中之至少一者取代，(6)低碳烷氧羰基，(7)低碳烯基其可經以羧基或低碳烷氧羰基取代，(8)環-低碳烷基，(9)胺基甲醯基其可經以選自低碳烷基、低碳烷氧基及低碳烷基磺醯基中之至少一者取代，(10)芳基，其可經以選自硝基、胺基、羥基、胺基甲醯基、氰基、羧基、三氟甲基、低碳烷氧羰基、鹵原子、低碳烷基、羥-低碳烷基、低碳烷氧基、低碳烷氧-低碳烷氧基、一-或二-低碳烷基胺基、低碳烷硫基、低碳烷基磺醯基、低碳烷基亞磺醯基、低碳烷基磺醯胺基及苯基-低碳烷氧基中之至少一者取代，(11)雜環基其可經以選自硝基、羥基、甲醯基、胺基甲醯基、氰基、胺基、羧基、低碳烷氧羰基、鹵原子、低碳烷基、羥-低碳烷基、低碳烷氧基、一-或二-低碳烷基胺基、一-或二-低碳烷醯胺基、低碳烷硫基、低碳烷基磺醯基以及低碳烷基亞磺醯基中之至少一者取代或(12)雜環基-經取代之羰基； R^3 為(1)芳基其可經以選自氰基、硝基、胺基、鹵原子、三氟甲基、羧基、羥基、

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

[5]

六、申請專利範圍

胺基甲醯基、一-或二-低碳烷基胺基、一-或二-低碳烷基胺基-低碳烷基、一-或二-低碳烷基胺基甲醯基、低碳烷基、羥-低碳烷基、低碳烷氧基、低碳烷氧羰基、低碳烷醯基、低碳烷醯氧基、低碳烷醯氧-低碳烷基、低碳烷硫基、低碳烷硫基-低碳烷基、低碳烷基磺醯基及低碳烷基亞磺醯基中之至少一者取代，(2)雜環基其可經以選自氧基、氰基、硝基、胺基、鹵原子、羧基、羥基、甲醯基、胺基甲醯基、一-或二-低碳烷基胺基、N-低碳烷基-N-環-低碳烷基胺基、一-或二-低碳烷基胺基-低碳烷基、一-或二-低碳烷基胺基甲醯基、低碳烷基、羥-低碳烷基、低碳烷氧基、低碳烷氧-低碳烷基、低碳烷氧羰基、低碳烷醯基、磺基、低碳烷硫基、低碳烷基磺醯基、低碳烷基亞磺醯基及雜環基中之至少一者取代；以及 R^4 為(1)氫原子或(2)低碳烷基其可經以一-或二-低碳烷基胺基取代。

3. 如申請專利範圍第 1 或 2 項之醫藥組成物，其中 R^1 為(1)低碳烷基其可經以羧基、低碳烷氧羰基或雜環基取代，(2)芳基其可經以 1 或 2 個鹵原子取代或(3)雜環基其可經以一個鹵原子取代； R^2 為(1)低碳烷基其可經以羧基、低碳烷氧羰基或雜環基取代，(2)雜環基其可經以鹵原子取代，或(3)芳基其可經以一或二個鹵原子取代； R^3 為(1)雜環基其可經以一或二個選自胺基、鹵原子、低碳烷基、低碳烷氧基、一-或二-低碳烷基胺基及低碳烷硫基之取代基取代，或(2)芳基其可經以胺基、

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

[5]

六、申請專利範圍

鹵原子、低碳烷基、低碳烷硫基、低碳烷氧基、或一-或二-低碳烷基胺基取代；以及 R^4 為氫原子或低碳烷基。

4. 如申請專利範圍第 3 項之醫藥組成物，其中 R^1 為(1)羧基-低碳烷基，(2)低碳烷氧羰基-低碳烷基，(3)經以四唑基取代之低碳烷基，(4)苯基其可經以 1 或 2 個鹵原子取代或(5)噻吩基其可經以鹵原子取代； R^2 為(1)羧基-低碳烷基，(2)低碳烷氧羰基-低碳烷基，(3)經以四唑基取代之低碳烷基，(4)噻吩基其可經以鹵原子取代，或(5)苯基其可經以一或二個鹵原子取代；以及 R^3 為(1)苯并噻吩基其可經以鹵原子取代，(2)苯基其可經以鹵原子、低碳烷硫基、低碳烷氧基或二-低碳烷基胺基取代，(3)吡啶基其可經以低碳烷基、低碳烷氧基、或二-低碳烷基胺基取代，(4)嘧啶基其可經以二-低碳烷基胺基或低碳烷硫基取代，(5)噻吩基其可經以一或二個低碳烷基取代，(6)噻吩并[3,2-b]吡啶基，(7)苯并呋喃基，(8)二氫苯并呋喃基或(9)吡啶基其可經以低碳烷基取代。

5. 如申請專利範圍第 4 項之醫藥組成物，其中 X 為 O 或 S； R^1 為(1)羧基-低碳烷基，(2)低碳烷氧羰基-低碳烷基，(3)苯基其可經以一或二個鹵原子取代，或(4)噻吩基其可經以鹵原子取代； R^2 為(1)羧基-低碳烷基，(2)低碳烷氧羰基-低碳烷基，(3)噻吩基其可經以鹵原子取代，或(4)苯基其可經以一或二個鹵原子取代；以及 R^3 為(1)苯并噻吩基其可經以鹵原子取代，(2)苯基其可經

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

[S]

六、申請專利範圍

以鹵原子、低碳烷硫基、低碳烷氧基或二-低碳烷基胺基取代，(3)吡啶基其可經以低碳烷氧基或二-低碳烷基胺基取代，(4)嘧啶基其可經以二-低碳烷基胺基取代，(5)噻吩基其可經以二個低碳烷基取代，(6)噻吩并[3,2-b]吡啶基或(7)吲哚基其可經以低碳烷基取代。

6. 如申請專利範圍第 1 或 2 項之醫藥組成物，其係用於治療或預防頻尿或尿失禁。
7. 一種式(I)表示之化合物或其醫藥可接受性鹽，其中 X 為 O， R^1 及 R^2 中之一者為經氯原子取代之噻吩基，另一者為羧基-低碳烷基、低碳烷氧羰基-低碳烷基、或經以四唑基取代之低碳烷基；以及 R^3 為經取代或未經取代之芳基、或經取代或未經取代之雜環基。
8. 如申請專利範圍第 7 項之化合物或其醫藥可接受性鹽，其中 R^3 為(1)芳基其可經以一或二個選自鹵原子、二-低碳烷基胺基、低碳烷硫基及低碳烷氧基之取代基取代或(2)雜環基其可經以一或二個選自鹵原子、低碳烷基、低碳烷氧基、低碳烷硫基、及一-或二-低碳烷基胺基之取代基取代。
9. 如申請專利範圍第 8 項之化合物或其醫藥可接受性鹽，其中 R^1 及 R^2 之一者為經氯原子取代之噻吩基，另一者為羧基-低碳烷基或低碳烷氧羰基-低碳烷基；芳基為苯基；以及雜環基為噻吩基、吡啶基、嘧啶基、苯并噻吩基、苯并呋喃基、二氫苯并呋喃基、吲哚基或噻吩并[3,2-b]吡啶基。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

[S I]

六、申請專利範圍

10. 如申請專利範圍第 8 項之化合物或其醫藥可接受性鹽，其中 R^3 為苯基其經以鹵原子或低碳烷硫基取代；噻吩基其經以一或二個低碳烷基取代；嘓啉基其經以二-低碳烷基胺基取代；苯并噻吩基其可經以鹵原子取代；吡啶基其可經以低碳烷基取代；或噻吩并[3,2-b]吡啶基。
11. 一種式(I)表示之化合物或其醫藥可接受性鹽，其中 X 為 S， R^1 及 R^2 之一者為經氯原子取代之噻吩基，另一者為羧基-低碳烷基，低碳烷氧羰基-低碳烷基或經以四唑基取代之低碳烷基，以及 R^3 為經取代或未經取代之雜環基，此處該雜環基係選自吡啶基、嘓啉基、苯并噻吩基、吡啶基及噻吩并[3,2-b]吡啶基之基團。
12. 如申請專利範圍第 11 項之化合物或其醫藥可接受性鹽，其中 R^3 為雜環基其可經以一或二個選自鹵原子、低碳烷氧基、低碳烷基、低碳烷硫基、及低碳烷基胺基之取代基取代，此處該雜環基係選自吡啶基、嘓啉基、苯并噻吩基及噻吩并[3,2-b]吡啶基之基團。
13. 如申請專利範圍第 12 項之化合物或其醫藥可接受性鹽，其中 R^1 及 R^2 之一者為經氯原子取代之噻吩基，另一者為羧基-低碳烷基或低碳烷氧羰基-低碳烷基； R^3 為吡啶基其可經以二-低碳烷基胺基取代；嘓啉基其可經以一-或二-低碳烷基胺基取代；或苯并噻吩基其可經以鹵原子取代。
- 14.4-(5-氯噻吩-2-基)-2-(2-苯并[b]噻吩基)噻唑-5-基乙酸，

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

[5]

六、申請專利範圍

- 5-(4-氯苯基)-2-(2-N,N-二甲基胺基嘧啶-5-基)-噁唑-4-基乙酸，
- 4-(5-氯噻吩-2-基)-2-(4-甲氧苯基)噻唑-5-基乙酸，
- 5-(5-氯噻吩-2-基)-2-(4,5-二甲基噻吩-2-基)-噁唑-4-基乙酸，
- 4-(5-氯噻吩-2-基)-2-(2-N,N-二甲基胺基嘧啶-5-基)-噻唑-5-基乙酸，
- 4-(5-氯噻吩-2-基)-2-(2-N,N-二甲基胺基吡啶-5-基)-噻唑-5-基乙酸，
- 5-(4-氯苯基)-2-(4-氟苯基)噁唑-4-基乙酸，
- 5-(4-氯苯基)-2-(2-苯并[b]噻吩基)噁唑-4-基乙酸，
- 4-(5-氯噻吩-2-基)-2-(2-苯并[b]噻吩基)噁唑-5-基乙酸，
- 5-(5-氯噻吩-2-基)-2-(2-N,N-二甲基胺基嘧啶-5-基)噁唑-4-基乙酸，
- 4-(4-氯苯基)-2-(2-N,N-二甲基胺基嘧啶-5-基)噻唑-5-基乙酸，
- 5-(5-氯噻吩-2-基)-2-(2-苯并[b]噻吩基)噁唑-4-基乙酸，
- 4-(4-氯苯基)-2-(4-甲氧苯基)噻唑-5-基乙酸，
- 5-(5-氯噻吩-2-基)-2-(4-氟苯基)噁唑-4-基乙酸，
- 5-(5-氯噻吩-2-基)-2-(6-氟苯并[b]噻吩-2-基)噁唑-4-基乙酸，
- 5-(3-噻吩基)-2-(2-苯并[b]噻吩基)噁唑-4-基乙酸，
- 5-(5-氯噻吩-2-基)-2-(2-噻吩并[3,2-b]吡啶基)噁唑-4-基乙酸，

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

[5]

六、申請專利範圍

- 5-(3-氟-4-氯苯基)-2-(2-苯并[b]噻吩基)噁唑-4-基乙酸，
 5-(5-氯噻吩-2-基)-2-(2-苯并[b]噻吩基)噁唑-4-基乙酸，
 5-(5-氯噻吩-2-基)-2-(4-甲基噻吩基)噁唑-4-基乙酸，
 4-(5-氯噻吩-2-基)-2-(4-氟苯基)噁唑-5-基乙酸，
 5-(5-氯噻吩-2-基)-2-(4-氯苯基)噁唑-4-基乙酸，
 4-(3-氟-4-氯苯基)-2-(4-甲氧基苯基)噁唑-5-基乙酸，
 4-(5-氯噻吩-2-基)-2-(4,5-二甲基噻吩-2-基)噁唑-5-基
 乙酸，
 4-(3-氟-4-氯苯基)-2-(4-氟苯基)噁唑-5-基乙酸，
 4-(4-氯苯基)-2-(2-N,N-二甲基胺基吡啶-5-基)噁唑-5-
 基乙酸，
 4-(5-氯噻吩-2-基)-2-(4-N,N-二甲基胺基苯基)噁唑-5-
 基乙酸，
 5-(5-氯噻吩-2-基)-2-(N-甲基吡啶-2-基)噁唑-4-基乙
 酸，
 5-(5-氯噻吩-2-基)-2-(4,5-二甲基噻吩-2-基)噁唑-4-基
 乙酸；
 或其低碳烷基酯；
 或其醫藥可接受性鹽。

15. 一種用於高傳導率鈣活化鉀離子通道開啟物之醫藥組
 成物，包含有效治療量之如申請專利範圍第 7 至 14 項
 中任一項之化合物或其醫藥可接受性鹽。
16. 一種用於預防及/或治療頻尿或尿失禁之醫藥組成物，
 包含有效治療量之如申請專利範圍第 7 至 14 項中任一

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

[5]

六、申請專利範圍

項化合物或其醫藥可接受性鹽。

17. 如申請專利範圍第 16 項之醫藥組成物，其中該化合物或其醫藥可接受性鹽係如申請專利範圍第 14 項所述。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

[5]