

公告本

381088

951-2572

申請日期	84.10.12
案 號	84110701
類 別	C07D ²⁷⁷ / ₆₄ , 263 ⁵⁶ / ₅₆ , 417 ⁰² / ₀₂ , B61K ³¹ / ₄₁

A4
C4

381088

(以上各欄由本局填註)

發明專利說明書

一、發明 名稱	中 文	吡唑衍生物
	英 文	Azole Derivative
二、發明 創作人	姓 名	1.長岡均 4.荒木田泰仁 2.橫田正樹 5.磯村八州男 3.赤根裕昭
	國 籍	1-5 皆為日本
三、申請人	住、居所	1.茨城縣つくば市(筑波市)大字 松榮 679番地 31 2.茨城縣つくば市(筑波市)二の宮 2-5-9 ル-ミ-筑波 315 3.茨城縣つくば市(筑波市)二の宮三丁目 13番地 1-428 4.茨城縣土浦市下高津 1丁目 12-21 5.茨城縣北相馬郡守谷町藥師台 3-4-8
	姓 名 (名稱)	山之內製藥股份有限公司 (山之內製藥株式會社)
三、申請人	國 籍	日 本
	住、居所 (事務所)	東京都中央區日本橋本町二丁目 3番 11號
三、申請人	代 表 人 姓 名	小野田正愛

裝

訂

線

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

(由本局填寫)

承辦人代碼：
大類：
IPC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

(1) 1994年10月14日 特願平：6-249488
(2) 1994年10月18日 特願平：6-251121

有關微生物已寄存於： ，寄存日期： ，寄存號碼：

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

裝

訂

線

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

86. 5. 24

A7

B7

117 1

五、發明說明 (14)

性之溶劑中，以如前用量，在冷卻或室溫下實施。

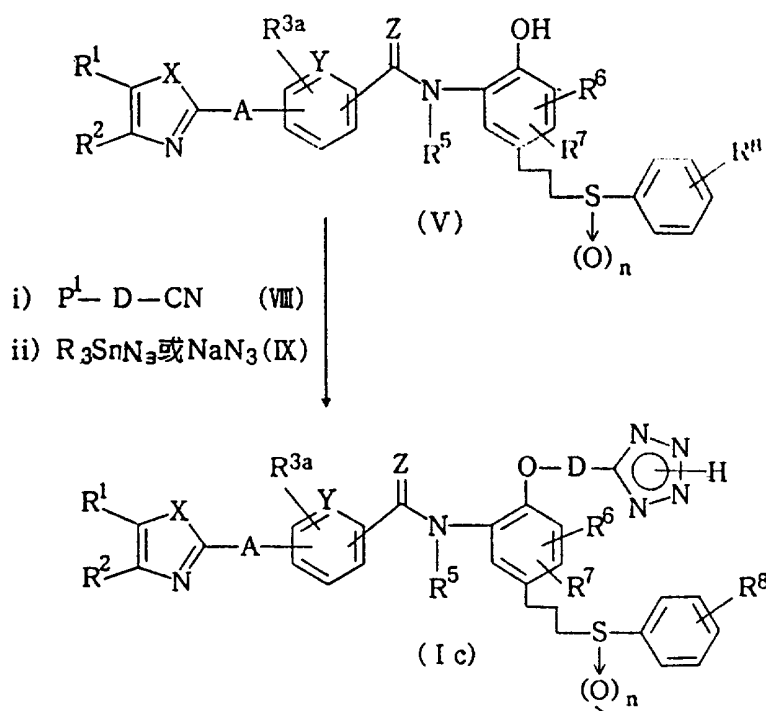
第 3 製程乃將第 2 製程所得本發明化合物 (Ia) 之酯部分予以水解而得本發明化合物 (Ib)。

在此反應可在如碳酸鈉，NaOH 等鹼，或如三氟乙酸，鹽酸等酸之存在下水解之常法，於室溫 ~ 100°C 實施。

第 4 製程乃將羧酸 (Ib) 予以酯化來製造本發明化合物 (Ia)。本製程依常法用醇或其鹵化物，磷酸酯，重氮化合物等酯化劑之酯化反應來保護，脫保護，或水解，還原等均為業者容易理解者。

本發明化合物中，亞磺基或磺基化合物可將對應之硫化物或亞磺基化合物依常法氧化來製造。

第 2 製法



(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明()

技術領域

本發明為有關醫藥，尤其兼具白三烯素(LTs)及前列凝素(TX) A₂拮抗作用，可用以防治這些仲介物參予之疾病之新穎衍生物或其鹽，由此而成之醫藥組成物，可用以製造該衍生物之中間體。

背景技術

以往，有關氣喘舉出種種症例，諸如消化不良性氣喘，過敏性氣喘，特異性氣喘，枝氣管氣喘，細菌性氣喘，心臟氣喘等。尤其枝氣管氣喘在上列症例中有許多病患存在，而進行防治之醫藥或方法之研究。枝氣管氣喘藥之作用機序可從枝氣管舒張或消炎之二方面考慮，至今開發許多治療劑及預防劑。上述枝氣管舒張藥有 β_2 刺激劑，甲基黃嘌呤，抗膽鹼劑，而消炎藥有類固醇，仲介物抑制劑。但目前之氣喘藥之缺點為枝氣管舒張藥副作用強，消炎藥則防治效果之有效性比其他藥劑為低，殷望彌補雙方缺點之優良氣喘防治藥。

近年，消炎藥中，仲介物抑制劑，例如PAF拮抗藥，前列凝素A₂(TXA₂)拮抗／合成阻礙藥，及白三烯素(LTs)拮抗藥適用於氣喘，其有效性漸漸被肯定。但這些藥劑單獨則其療效(藥劑之有效率為中等改善以上)各約50%左右(醫學之進步168(4)，295(1994)及164(4)，225(1993))，因氣喘患者其主要仲介物互異，故有效率不充分。

最近抑制多數仲介物之化合物有若干報告(如特開平

五、發明說明 (15)

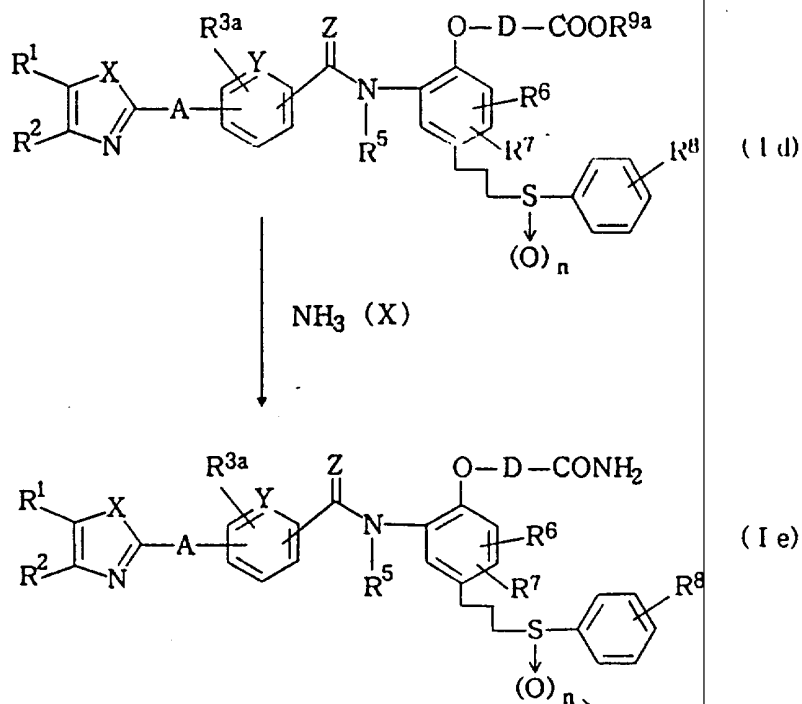
(式中 R 為低烷基或芳基，以下同)。

第 2 製法為 i) 化合物 (V) 與氰基化合物 (VII) 反應，ii) 次與呈式 (IX) 疊氮化三烷基錫，疊氮化三芳基錫或疊氮化鈉反應，得本發明化合物 (Ic)。

i) 之與氰基化合物反應時之溶劑可為第 1 製法之第 1 製程所述對反應惰性之有機溶劑，反應條件也同。

ii) 之反應乃在疊氮化三烷基錫或疊氮化三芳基錫之存在下，於苯或甲苯等惰性溶劑中，在室溫～回流條件下反應數日～數小時來合成。也可在二甲基甲醯胺中，有疊氮化鈉及氮化鉍之存在下，於室溫～回流條件下攪拌數小時～數日來合成。

第 3 製法

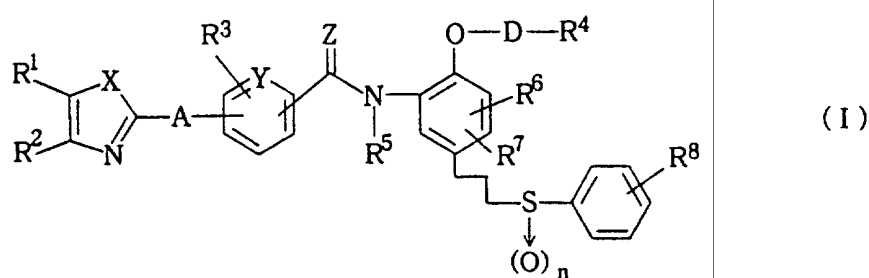


五、發明說明(>)

4-154766號公報)，但經口吸收性不足，殷望創製平衡抑制多數仲介物，且經口吸收性優而臨床上有用之藥劑。發明之揭示

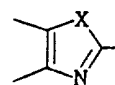
本發明之目的為提供將2種以上仲介物很平衡地抑制之化合物(以下稱多種仲介物抑制藥)，及由該化合物而成之醫藥。本發明者們認為多種仲介物抑制藥可能成為廣泛氣喘等過敏症有效之藥劑，尤其兼具TXA₂及LTs拮抗作用時可預期為良好抗氣喘藥而致力反複研究。結果發現與以往化合物構造不同之如下式(I)具有單環或稠合環系吡啶環為特徵之衍生物或其鹽平衡兼具上述二作用，且經口吸收性良好，作為多種仲介物抑制藥可當作廣效性抗氣喘藥而完成本發明。

即本發明為有關如下式(I)吡啶衍生物及其鹽，及以這些化合物為有效成分之醫藥組成物，尤其有關白三烯素及前列凝素A₂拮抗劑。



(式中

R¹，R²：相同或相異，各為H，環烷基，可有取代之低烷基，可有取代之芳基，或R¹及R²與



五、發明說明(4)

) 苄醯苯胺

A130) 3-[4-第三丁基-2-噻唑硫甲基]-5'-[(4-第三丁基-2-噻唑基)甲氧基]-2'-(1H-四唑-5-基甲氧基)苄醯苯胺

產業上之利用可能性

本發明化合物兼具 TXA_2 及 LTs 拮抗作用，且為經口吸收性良好之藥劑，故可用以防治 TXA_2 參與病及 LTs 參與病，諸如過敏性疾病（如枝氣管氣喘，過敏性鼻炎，蕁麻疹等），絕血性心腦疾病，血栓症，狹心症，炎症消化性潰瘍及肝病，尤其兩仲介物參與之過敏性疾病（如枝氣管氣喘，過敏性鼻炎，蕁麻疹等），絕血性心腦疾病，血栓症。

本發明化合物之有用性由下列示 TXA_2 及 LTs 拮抗作用經口投予時之效果之實驗例來確認。

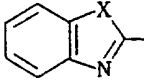
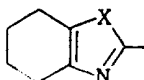
實驗例

(1) 對起因於 U-46619 之血小板凝集之抑制試驗

方法：

從體重約 800 克之雄 Hartley 系天竺鼠之腹主靜脈以裝有 3.8% 檸檬酸鈉水 1 容量之塑膠注射筒採血 9 容量，而以 $270 \times g$ 離心 10 分，得富血小板血漿 (PRP)，將剩餘之血液以 $1100 \times g$ 離心 10 分，得貧血小板血漿 (PPP)，將 PRP 以 PPP 稀釋至血小板數為 50 萬個 / μl 後，由於 TXA_2 之安定之同類物 U-46619 (化學名：9, 11-二去氧-9 α , 11 α -甲環氧基-前列腺素 $F_2 \alpha$) 之血小板凝集乃依波

五、發明說明(3)

共形成  或  , 這些稠合環可取

代著可有取代之低烷基, 胺基, 氰基, 硝基, 羥基, 鹵素或低烷氧基,

R^3, R^6, R^7, R^8 : 相同或相異, 各為 H, 胺基, 氰基, 硝基, 羥基, 鹵素, 低烷氧基, 或可有取代之低烷基,

R^4 : 氰基, 四唑基, $-COOR^9$ 或 $-E-NH-F-R^{10}$, 其中

R^9 : H 或酯殘基,

E : 單鍵或羰基,

F : 單鍵或低伸烷基,

R^{10} : H, 胺甲醯基, 一或二低烷胺甲醯基, 羧基, 低烷氧羰基, 可取代著低烷基之芳羰基, 低烷醯基, 低烷磺醯基, 或可取代著低烷基之芳磺醯基,

R^5 : H 或低烷基,

D : 可有取代之低伸烷基,

X, Z : 相同或相異, 各為 O 或 S,

Y : $-N=$ 或 $-CH=$

A : $-O-B$, $-B-O-$, $-S-B-$, $-B-S-$, 或 $-B-$

B : 低伸烷基或低伸烯基,

n : 0, 1 或 2)。

上式(I)化合物中, 宜呈下列 a) ~ d) 之吡啶衍生物;
其製藥容許鹽, 其水合物或媒合物,

五、發明說明 (42)

恩及克羅斯「J. of Physiology, 第168卷, 第178-195頁(1963)」之方法來測定。

即用 NBS hematracer 測定由於 U-46619 (10^{-6} M) 之 PRP 之光透過度之變化。化合物乃於 U-46619 添加之 2 分前加入, 從對在對照由於 U-46619 之最大光透過度之抑制率求出 IC_{50} 值 (50% 抑制濃度), 結果如表 1。

(2) 由於 LTD₄ 之天竺鼠回腸之收縮之抑制試驗方法：

將體重 500~700 克之雄 Hartley 系天竺鼠從頭部打死, 摘出回腸在 37°C 通以 95% O₂ + 5% CO₂ 混合氣之 10ml 泰洛氏液之 Magnus 槽內以 1.0 克張力懸垂, 組織所發生之張力以司列東計傳動機作等長測定。對 LTD₄ (10^{-9} M) 回腸之收縮反應在無藥物下, 次在種種濃度之試驗化合物之存在下測定。令藥物之保溫時間為 20 分。結果如表 1。

(3) 由經口投予之 U-46619 誘發天竺鼠氣道抵抗上昇之抑制

試驗方法：

將 Hartley 系雄天竺鼠 (500~800 克) 以胺甲酸酯 (1.2 克/kg, i.p.) 麻醉後, 背位固定而插入管管導管。以加拉民 (gellamine) (1mg/kg, i.v.) 使自發呼吸停止, 而按 60 呼吸/分, 容量 1ml/100 克體重/循環之比。

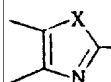
五、發明說明(4)

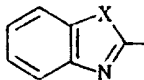
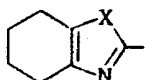
a) R^4 為

1) 四唑基，

2) $-COOR^9$ (R^9 為 H 或酯殘基)，或3) $-E-NH-F-R^{10}$ (E 為單鍵或羰基，F 為單鍵或低伸烷基， R^{10} 為 H，胺甲酯基，羧基或低烷氧羰基，低烷酯基，低烷磺酯基，或可取代著低烷基之芳磺酯基)

b) X 為 S 原子者，

c) Y 為 $-CH=$ 者，d) R^1 ， R^2 ：相同或相異，各為 H，環烷基，低烷基，可有低烷基取代之苯基，或 R^1 及 R^2 與

共形成  或 ，這些稠合環可取代著可有 1~3 個鹵素取代之低烷基，胺基，氰基，硝基，羥基，鹵素或低烷氧基，D 為可有鹵素取代之低伸烷基，且 A 為 $-B-O-$ ， $-S-B-$ ， $-B-S-$ 或 $-B-$ (B 為低伸烷基或低伸烯基)，

尤宜 R^1 ， R^2 相同或相異，各為 H，環烷基，低烷基或可有低烷基取代之苯基， R^3 ， R^6 ， R^7 為 H， R^8 為鹵素， R^5 為 H，D 為亞甲基，X 為 S，Y 為 $-CH=$ ，Z 為 O，A 為 $-CH_2O-$ ，且 n 為 2。

本發明也有關以上式(I)吡唑衍生物或其製藥容許鹽，水合物或媒合物為有效成分之醫藥組成物，尤其白三烯素及前列凝素 A_2 兩拮抗劑。

五、發明說明 (43)

率施行人工呼吸。從總頸靜脈投予U-46619 ($3\mu\text{g/kg}$)，所上昇之氣道抵抗以呼吸機能測定裝置 (Model 6, Buxco電子公司) 測定。在U-46619投予之1小時前，將藥物作成二甲亞碲溶液或甲基纖維素懸浮液經口投予。

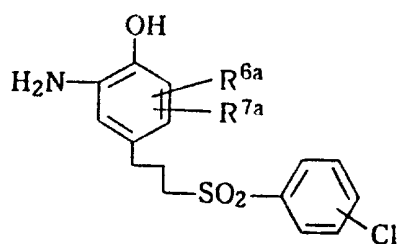
結果以藥物 10mg/kg 投予時之氣道抵抗之抑制率求出，代表性化合物之結果如表2。

(4) 由經口投予之 LTD_4 誘發血管透過性亢進之抑制試驗
於實驗前日剃除背毛之Hartley系雄天竺鼠靜脈投予1% Evans藍水溶液 (每隻1ml)。2分後在背部皮內投予 LTD_4 (每部位5ng)。30分後斷頭致死。回收 LTD_4 皮內投予部位之皮膚，萃取向皮內漏出之色素。由620nm吸光度測定算出漏出色素量，作為血管透過性之指標。被驗藥乃於 LTD_4 皮內投之1小時前以二甲亞碲溶液經口投予。結果以藥物 10mg/kg 投予時之抑制率求出。代表性化合物之結果如表2。

(5) 對能動起敏天竺鼠抗原誘發氣道抵抗上昇之抑制試驗
在Hartley雄天竺鼠作為抗原將蛋白蛋白素(OA)及 Al(OH)_3 以2週間隔腹腔內投予3次來予以能動起敏。起敏之天竺鼠從最後起敏之1~2週後，在胺甲酸酯麻醉人工呼吸下靜脈投予抗原(OA)，而經時測定氣管抵抗。抗原投予10分前投予加拉民 1mg/kg ，3分前投予吶噪美灑辛 2mg/kg ，2分前 mepyramine 2mg/kg 及 propranolol 0.3mg/kg 在靜脈內。被驗藥乃在抗原投予之1小時前經

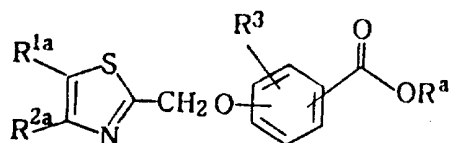
五、發明說明(5)

又本發明也有關可當作上式(I)化合物或其製藥容許鹽之製造中間體之如下式(IVc)2-羟基苯胺衍生物或其製藥容許鹽，及如下式(IIIa)苯甲酸衍生物或其製藥容許鹽



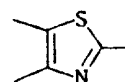
(IVc)

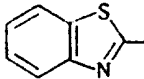
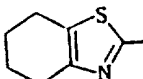
(式中 R^{6a} , R^{7a} 相同或相異，各為 H 或鹵素)



(IIIa)

(式中 R^{1a} , R^{2a} : 相同或相異，各為 H，環烷基，低烷基，可有低烷基取代之苯基，或 R^{1a} 及 R^{2a} 與



共形成  或 ，這些稠合環可取代著可有 1~3 個鹵素之低烷基，胺基，氧基，硝基，鹵素或低烷氧基，

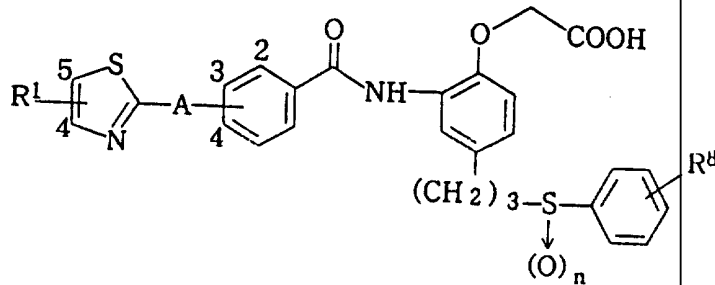
R^3 : H, 胺基, 氧基, 硝基, 羥基, 鹵素, 低烷氧基或
或低烷基,

R^a : H 或低烷基)。

以下，詳述本發明化合物。

於本說明書式之定義中之「低」用語除非特別說明，

五、發明說明 (177)
表 14



實施例 編號	-A-	結合 位置	R ¹	與噻唑之 結合位置	R ⁸	n	融點 (°C)	物理化學的性質
8	-CH-CH-	3		4	4-Cl	2	192~ 193	(C ₃₅ H ₂₉ N ₂ O ₆ S ₂ Cl) C(%) H(%) N(%) S(%) Cl(%) 理論值 62.44 4.34 4.16 9.53 5.27 實驗值 62.48 4.37 4.08 9.47 5.53
9	-CH-CH-	3		4	4-Cl	2	198~ 200	(C ₃₆ H ₃₁ N ₂ O ₆ S ₂ Cl) C(%) H(%) N(%) S(%) Cl(%) 理論值 62.92 4.55 4.08 9.33 5.13 實驗值 62.84 4.53 4.06 9.21 5.38
10	-CH-CH-	3		4	4-Cl	2	212~ 214	(C ₃₂ H ₃₁ N ₂ O ₆ S ₂ Cl) C(%) H(%) N(%) S(%) Cl(%) 理論值 60.14 4.89 4.38 10.03 5.55 實驗值 60.03 4.81 4.33 10.13 5.82
11	-CH-CH-	3		4	4-Cl	2	207~ 209	(C ₃₃ H ₃₃ N ₂ O ₆ S ₂ Cl) C(%) H(%) N(%) S(%) Cl(%) 理論值 60.68 5.09 4.29 9.82 5.43 實驗值 60.61 5.07 4.40 9.73 5.43
12	-CH ₂ -O-	3		4	4-Cl	2	175~ 177	(C ₃₄ H ₂₉ N ₂ O ₇ S ₂ Cl) C(%) H(%) N(%) S(%) Cl(%) 理論值 60.30 4.32 4.14 9.47 5.24 實驗值 60.32 4.24 4.12 9.28 5.46
13	-CH ₂ -O-	3		4	4-Cl	2	143~ 145	(C ₃₂ H ₃₃ N ₂ O ₇ S ₂ Cl) C(%) H(%) N(%) S(%) Cl(%) 理論值 58.48 5.06 4.26 9.76 5.39 實驗值 58.59 4.93 4.34 9.58 5.53
14	-CH-CH-	3		4	4-Cl	2	217~ 219	NMR(DMSO-d ₆) δ: 0.84-0.96(4H, m), 1.79-1.87(2H, m), 2.08-2.13(1H, m), 2.62(2H, br-t, J=7.8Hz), 3.36(2H, br-t, J=7.8Hz), 4.76(2H, s), 6.93(1H, dd, J=8.3, 2.0Hz), 7.00(1H, d, J=8.3Hz), 7.28(1H, s), 7.49(1H, d, J=16.1Hz), 7.54-7.59(3H, m), 7.73-7.79(3H, m), 7.90-7.92(4H, m), 8.28(1H, br-s), 9.69(1H, br-s), 13.18(1H, br-s)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明(b)

其乃意指碳數為 1 至 6 個直鏈或分歧狀鏈。

因此，「低烷基」可具體列舉例如甲基，乙基，丙基，異丙基，丁基，異丁基，第二丁基，第三丁基，戊基，異戊基，新戊基，第三戊基，1-甲基丁基，2-甲基丁基，1，2-二甲基丙基，己基，異己基，1-甲基戊基，2-甲基戊基，3-甲基戊基，1，1-二甲基丁基，1，2-二甲基丁基，2，2-二甲基丁基，1，3-二甲基丁基，2，3-二甲基丁基，3，3-二甲基丁基，1-乙基丁基，2-乙基丁基，1，1，2-三甲基丙基，1，2，2-三甲基丙基，1-乙基-1-甲基丙基，1-乙基-2-甲基丙基等。宜 C₁ - 4 烷基，尤其甲基或乙基。

在「可有取代之低烷基」中取代基為可取代於低烷基之一般取代基，例如鹵素（如氯，溴，氟等），羥基，低烷氧基（如甲氧基，乙氧基，正-丙氧基，異丙氧基等），芳氧基（例如苯氧基，苯氧基等），芳烷氧基（如苄氧基，苄乙氧基等），氫硫基，低烷硫基（如甲硫基，乙硫基等），芳硫基（如苯硫基，苯硫基等），芳烷硫基（如苄硫基，苄乙硫基等），胺基，低烷基取代之一或二胺基（如甲胺基，乙胺基，二甲胺基，二乙胺基等），低烷氧羰基（如甲氧羰基，乙氧羰基等），低醯基（如甲醯基，乙醯基，丙醯基，苄醯基等），醯氧基（如乙醯氧基，丙醯氧基等），羧基，胺甲醯基，可有取代之芳基，低烷基之任意 H 1~5 個，宜 1~3 個可由這些基取代。

五、發明說明(7)

「環烷基」為 $C_3 - 8$ 飽和烴環基，例如環丙基，環丁基，環戊基，環己基，環庚基或環辛基，宜 $C_3 - 7$ 環烷基。

「芳基」乃指烴環芳基，例如苯基，萘基等。

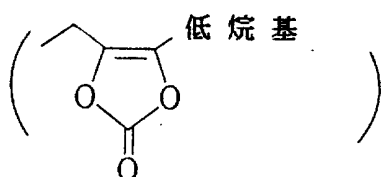
「可有取代之芳基」中取代基可為胺基，氰基，硝基，羥基，鹵素，低烷氧基或前述可有取代之低烷基等。

「鹵素」可為氟，氯，溴等。

「低烷氧基」可為甲氧基，乙氧基，丙氧基，異丙氧基，丁氧基，異丁氧基，第二丁氧基，第三丁基，戊氧基，異戊氧基，第三戊氧基，新戊氧基，2-甲基丁氧基，1, 2-二甲基丙氧基，1-乙基丙氧基，己氧基等。

「酯殘基」可為低烷基，芳烷基（苄基，苯乙基，1-萘甲基等）等之酯殘基，或在活體內被代謝水解之酯殘基，例如低烷醯氧低烷基（乙醯氧甲基，乙醯氧乙基，第三丁醯氧甲基等），低烯醯低烷基（乙烯羧甲基，乙烯羧乙基等），環烷羧基低烷基（環丙羧甲基，環丁羧甲基，環戊羧甲基等），低烯醯氧低烷基（如乙烯羧甲基，乙烯羧乙基等），低烷氧低烷基（甲氧甲基，甲氧乙基，乙氧甲基等），低烷氧低烷低烷基（甲氧甲氧甲基等），低烷氧羧基低烷基（甲氧羧甲基，乙氧羧甲基，第三丁氧羧甲基等）苄醯氧低烷基（苄醯氧甲基，苄醯氧乙基等），2-氯四氫呋喃-5-基，2-氧基-5-低烷基-1，3-二噁茂烯-4-基甲基

五、發明說明(8)



〔「低烷基」宜甲基，乙基，丙基，異丙基，丁基等〕。四氫呋喃羧氧甲基，酯基等。

宜低烷基，芳烷基，低烷醯氧低烷基，酯基，2-氧-5-低烷基-1,3-二噁茂烯-4-基甲基，低烷羧羧低烷基。其中宜甲基，乙基，丙基，異丙基，丁基等低烷基。

「低伸烷基」為 $C_1 - 6$ 伸烷基，例如亞甲基，伸乙

基，甲基亞甲基，三亞甲基，伸丙基， $(-CH_2 \overset{\overset{CH_3}{|}}{CH}-, \overset{\overset{CH_3}{|}}{-CHCH_2-)$ ，二甲基亞甲基，四亞甲基，1-甲基三亞甲基，2-甲基三亞甲基，3-甲基三亞甲基，1-乙基伸乙基，2-乙基伸乙基，2,2-二甲基伸乙基，1,1-二甲基伸乙基，乙基甲基亞甲基五亞甲基，1-甲基四亞甲基，2-甲基四亞甲基，3-甲基四亞甲基，4-甲基四亞甲基，1,1-二甲基三亞甲基，2,2-二甲基三亞甲基，3,3-二甲基三亞甲基，1,3-二甲基三亞甲基，2,3-二甲基三亞甲基，1,2-二甲基三亞甲基，1,1,2-三甲基伸乙基，二乙基亞甲基，六亞甲基，1-甲基五亞甲基，1,1-二甲基四亞甲基，2,2-二甲基四亞甲基等，宜 $C_1 - 3$ 伸烷基之亞甲基，伸乙基，伸丙基，甲基亞甲基，二甲基亞甲基，尤宜亞甲基。

五、發明說明(9)

R^{10} 代表之「一或二低烷基胺甲醯基」乃指胺甲醯基中 1~2 個 H 被前述低烷基取代者，宜一或二 C_{1-4} 烷基胺甲醯基，甲胺甲醯基，乙胺甲醯基，丙胺甲醯基，異丙胺甲醯基，二甲胺甲醯基，二乙胺甲醯基。

「低烷氧羰基」乃指在羰基結合前述低烷氧基者，例如甲氧羰基，乙氧羰基，丙氧羰基，異丙氧羰基，丁氧羰基，異丁氧羰基，第二丁氧羰基，第三丁氧羰基，戊氧羰基，異戊氧羰基，新戊氧羰基，第三戊氧羰基，己氧羰基。

「可有低烷基取代之芳羰基」之芳羰基乃指烴環芳羰基，例如苄醯基，苯甲醯基。

這些芳羰基可有前述低烷基取代，此時宜以 C_{1-3} 烷基取代者，如 2-甲基苄醯基，3-甲基苄醯基，4-甲基苄醯基，2-乙基苄醯基，3-乙基苄醯基，4-乙基苄醯基，1-苯甲醯基，2-苯甲醯基等。

「低烷醯基」可為甲醯基，乙醯基，丙醯基，丁醯基，異丁醯基，戊醯基，異戊醯基，特戊醯基等。宜甲醯基，乙醯基，丙醯基。

「低磺醯基」可為在所述低烷基結合磺醯基，例如甲磺醯基，乙磺醯基，丙磺醯基，異丙磺醯基，丁磺醯基，戊磺醯基，己磺醯基等。宜 C_{1-3} 烷磺醯基。

「可有低烷基取代之芳磺醯基」中芳磺醯基乃指烴環芳磺醯基，例如苯磺醯基，萘磺醯基。這些芳磺醯基可有前述低烷基取代，宜 C_{1-3} 烷基取代，例如 2-甲萘

五、發明說明(一〇)

磺醯基，3-甲苯磺醯基，4-甲苯磺醯基，2-乙苯磺醯基，3-乙苯磺醯基，4-乙苯磺醯基，2-丙苯磺醯基，3-丙苯磺醯基，4-丙苯磺醯基。

D 所示「可有取代之低伸烷基」中低伸烷基同前，其取代基可為鹵素，羥基或低烷氧基。

B 所示「低伸烷基」同前，「低伸烯基」可為伸乙烯基，伸丙烯基 ($-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-$ ， $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-$)，伸丁烯基 ($-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-$ ， $\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-$ ， $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$) 等，宜伸乙烯基。

式(I)本發明化合物可形成鹽，本發明包括化合物(I)之鹽，例如與如鹽酸，氫溴酸，氫碘酸，硫酸，硝酸，磷酸等無機酸，如甲酸，乙酸，丙酸，草酸，丙二酸，丁二酸，富馬酸，馬來酸，乳酸，蘋果，酒石酸，檸檬酸，甲磺酸，乙磺酸等有機酸，如天冬胺酸，麩胺酸等酸性胺基酸等之酸加成鹽。

與鹼之鹽可為鈉，鉀，鎂，鈣，鋁等無機鹼，如甲胺，乙胺，乙醇胺等有機鹼，如離胺酸，精胺酸，鳥胺酸等鹼性胺基酸之鹽，或銨鹽。

在本發明化合物(I)有時依取代基之種類而有不對稱碳或雙鍵等，基此而有光學異構物或幾何異構物等立體異構物之存在。

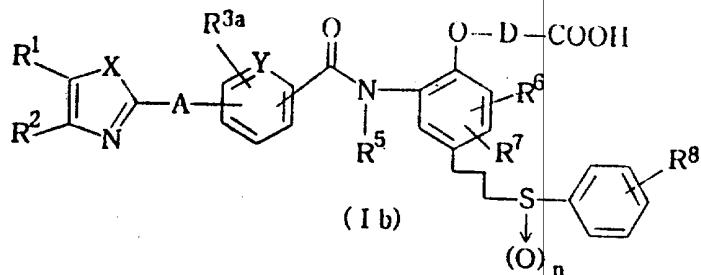
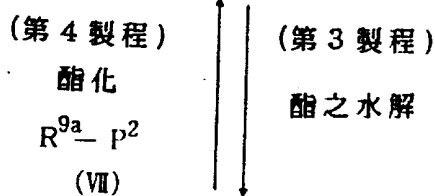
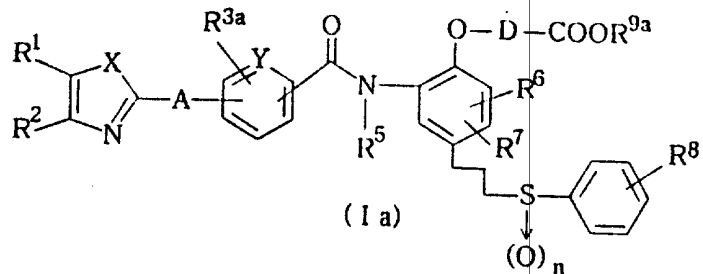
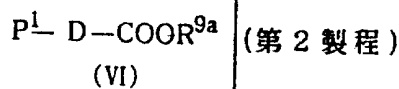
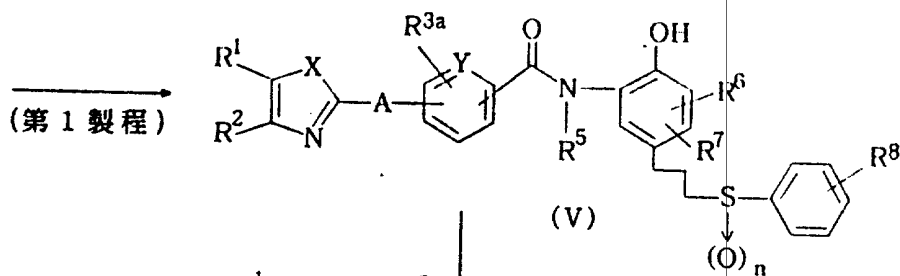
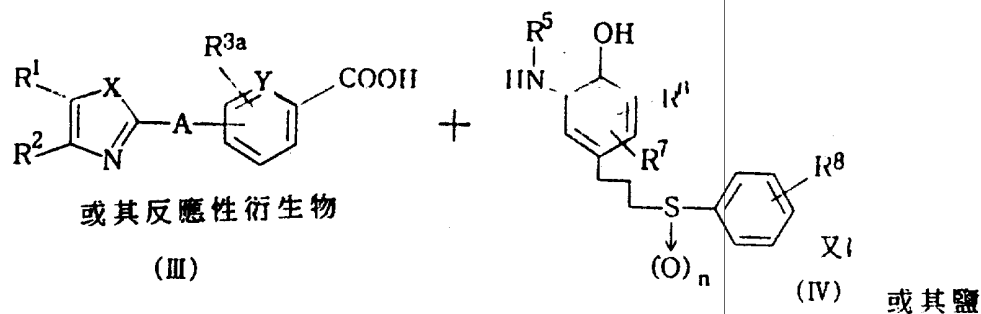
故本發明包括這些異構物之單離者及混合物。

本發明又包括化合物(I)之化合物，各種媒合物及多晶。

本發明化合物可由下列製法製造。

五、發明說明 (11)

第 1 製法



五、發明說明 (12)

(式中 P^1 為鹵素或有機磷酸殘基， P^2 為羥基，鹵素或有機磷酸殘基， R^{3a} 為 H，鹵素，低烷基，可有取代之低烷基，氧基，硝基，被保護羥基或被保護胺基， R^{9a} 為酯殘基。以下同)。

第 1 製法第 1 製程乃令羧酸 (III) 或其反應性衍生物與胺 (IV) 或其鹽依常法醯胺化，得化合物 (V)。

R^{3a} 所示胺基之保護基可為如對硝苄基，苄基，二苯甲基或對硝苄氧羰基等。羥基之保護基則有如苄氧基等芳甲氧基，苄醯氧基，或如低烷基醯氧基等醯氧基，三烷基矽烷基等。

化合物 (III) 之反應性衍生物可為如醯氯、醯溴等醯鹵；醯疊氮；與如 1-羥基苯駢三唑或 N-羥基丁二醯亞胺等之活性酯；對稱酐；與烷基磺酸，對甲苯磺酸等之混合酐等。

化合物 (III) 與自由羧酸反應時，宜有如二環己基碳二亞胺 (DCC)，1-乙基-3-(3'-二甲胺丙基) 碳二亞胺，1, 1'-羰基二咪唑等縮合劑之存在下實施。

反應乃將化合物 (III) 或其反應性衍生物與化合物 (IV) 在大致等莫耳或一方用過量，在對反應惰性有機溶劑，如吡啶，四氫呋喃，二噁烷，乙醚，苯，甲苯，二甲苯，二氯甲烷，二氯乙烷，氯仿，二甲基甲醯胺 (DMF)，乙酸乙酯，乙腈等溶劑中進行。

有時依反應性衍生物而在反應時加三乙胺，吡啶，甲基吡啶，二甲基吡啶，N, N-二甲基苯胺，碳酸鉀，NaOH

五、發明說明 (13)

等鹼可使反應圓滑而有利。吡啶可兼當溶劑。

又依溶劑之種類，例如用 DMF 等極性高之溶劑時，預先在反應液中加入等量以上之 N-羥基丁二醯亞胺或 N-羥基苯駢三唑等而使反應圓滑地進行。

反應溫度乃依反應性衍生物之種類而適宜地決定。第 2 製程乃將第 1 製程所得之醯胺化合物 (V) 以呈式 (VI) 如烷基鹵等依常法酯化而得本發明化合物 (Ia)。

此酯化乃將化合物 (V) 及鹵化物 (或磷酸酯) (VI) 在鹼之存在下取代反應來施行。

P¹ 或 P² 所示鹵素可為碘，溴，氯，氟等，有機磷酸殘基可為甲磺醯氧基，乙磺醯氧基等烷磺醯氧基，或苯磺醯氧基，甲苯 (尤其對甲苯) 磺醯氧基等芳磺醯氧基等。

化合物 (VI) 若用鹵化物之反應宜在如 N，N-二甲基甲醯胺，二甲亞碸，丙酮，丁酮，甲醇，乙醇，異丙醇，二氯甲烷，二氯乙烷，氯仿，乙醚，四氫呋喃，二噁烷等對反應惰性之有機溶劑或水，或其混液中，令化合物 (V) 與 (VI) 大致等莫耳或一方稍過多莫耳，在室溫 ~ 加熱下或加熱回流。

反應時加如吡啶，甲基吡啶，N，N-二甲基苯胺，N-甲基嗎啉，三甲胺，三乙胺，二甲胺等二，三級鹼或如 NaH，NaOH，KOH，正丁基鋰，第三丁醇鉀，磷酸鉀，磷酸鈉，碳酸氫鈉等無機鹼可使反應圓滑而有利。

化合物 (VI) 若用磷酸酯之反應，宜在如前述對反應惰

86. 5. 24

A7

B7

117 1

五、發明說明 (14)

性之溶劑中，以如前用量，在冷卻或室溫下實施。

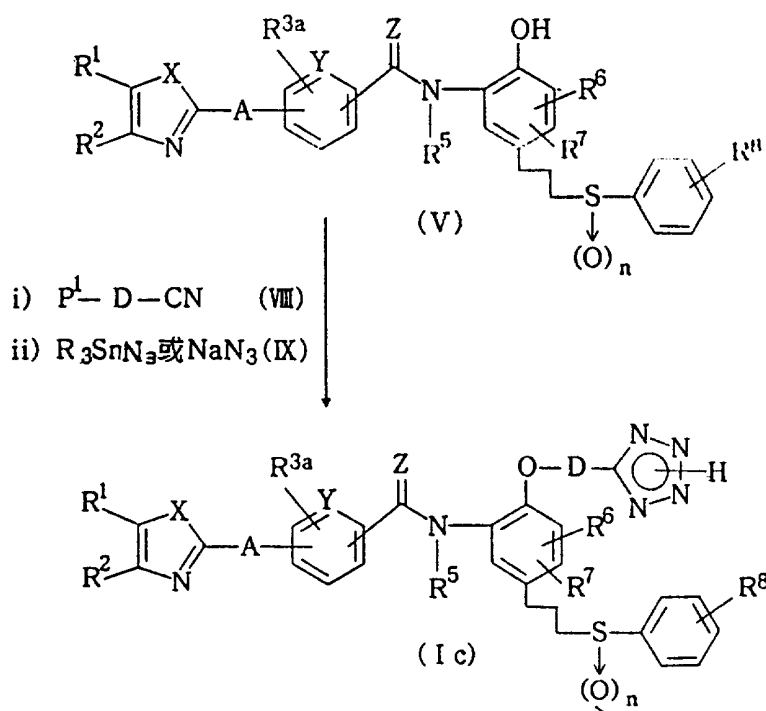
第 3 製程乃將第 2 製程所得本發明化合物 (Ia) 之酯部分予以水解而得本發明化合物 (Ib)。

在此反應可在如碳酸鈉，NaOH 等鹼，或如三氟乙酸，鹽酸等酸之存在下水解之常法，於室溫 ~ 100°C 實施。

第 4 製程乃將羧酸 (Ib) 予以酯化來製造本發明化合物 (Ia)。本製程依常法用醇或其鹵化物，磷酸酯，重氮化合物等酯化劑之酯化反應來保護，脫保護，或水解，還原等均為業者容易理解者。

本發明化合物中，亞磺基或磺基化合物可將對應之硫化物或亞磺基化合物依常法氧化來製造。

第 2 製法



(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (15)

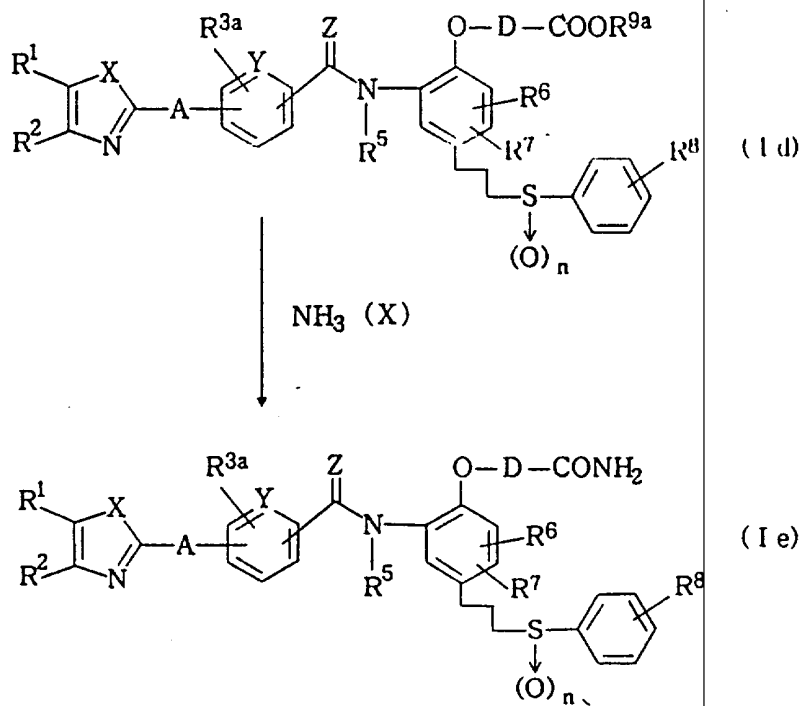
(式中 R 為低烷基或芳基，以下同)。

第 2 製法為 i) 化合物 (V) 與氰基化合物 (VI) 反應，ii) 次與呈式 (IX) 疊氮化三烷基錫，疊氮化三芳基錫或疊氮化鈉反應，得本發明化合物 (Ic)。

i) 之與氰基化合物反應時之溶劑可為第 1 製法之第 1 製程所述對反應惰性之有機溶劑，反應條件也同。

ii) 之反應乃在疊氮化三烷基錫或疊氮化三芳基錫之存在下，於苯或甲苯等惰性溶劑中，在室溫～回流條件下反應數日～數小時來合成。也可在二甲基甲醯胺中，有疊氮化鈉及氯化銨之存在下，於室溫～回流條件下攪拌數小時～數日來合成。

第 3 製法



五、發明說明 (16)

第 3 製法乃令本發明化合物 (Id) 與 氮 (X) 反應而得本發明化合物 (Ie)。

本發明化合物 (Ie) 可在如 甲醇，乙醇，四氫呋喃，乙醚，二噁烷，2-丙醇，苯，甲苯，二甲苯，N，N-二甲基甲醯胺，二甲亞碸，二氯甲烷，氯仿，吡啶等對反應惰性之有機溶劑或水，或其混液中，令化合物 (Id) 與 (X) 等莫耳或一方用稍過多莫耳，在冰冷～室溫，或冰冷或加熱回流下製造。

另本發明化合物 (Ie) 也可用化合物 (Ib) 仿第 1 製法第 1 製程以一般醯胺化反應來合成，或令化合物 (V) 與 $P^1-D-CONH_2$ (式中 P^1 為鹵素 (氯，溴，碘) 或有機磷酸殘基)，仿第 1 製法第 2 製程來合成。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

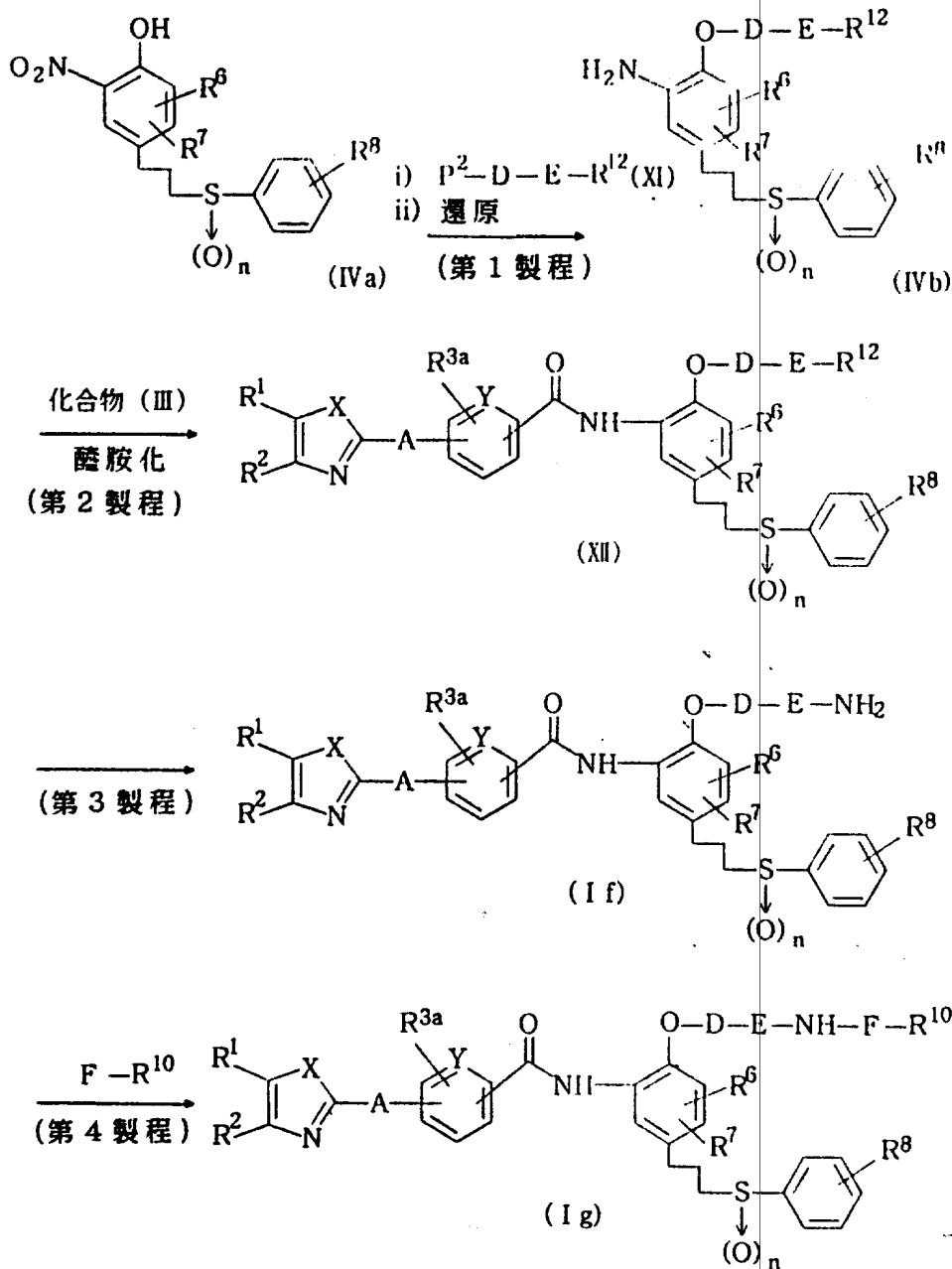
裝

訂

線

五、發明說明 (17)

第 4 製法



(式中 R^{12} 為可衍生為胺基之基，以下同)。

第 4 製法乃令酚衍生 (IV a) 醯化後，還原所得之胺或其鹽 (IV b) 與化合物 (III)，予以醯胺化，轉換為胺基，

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

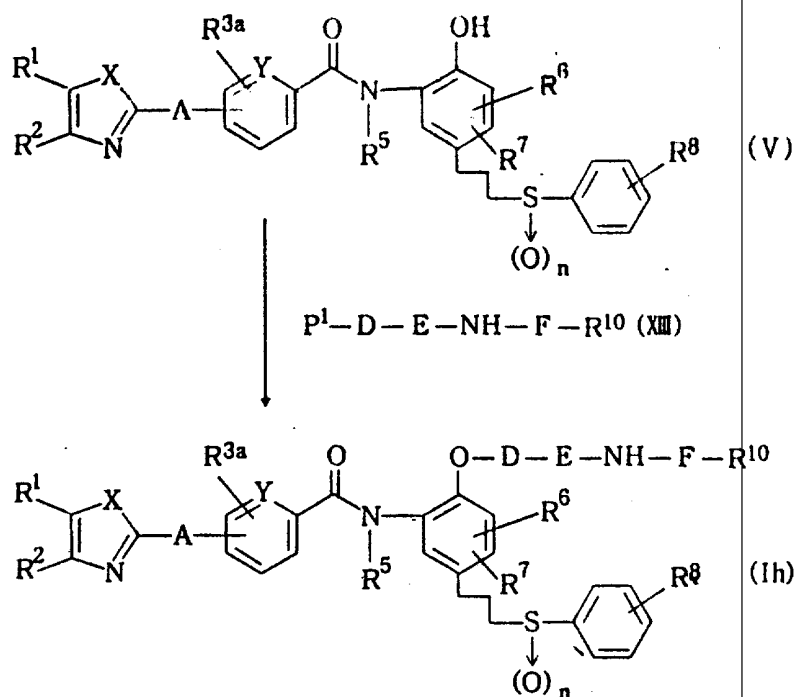
訂

線

五、發明說明 (19)

於前述化合物 (Ie)。

第 5 製法



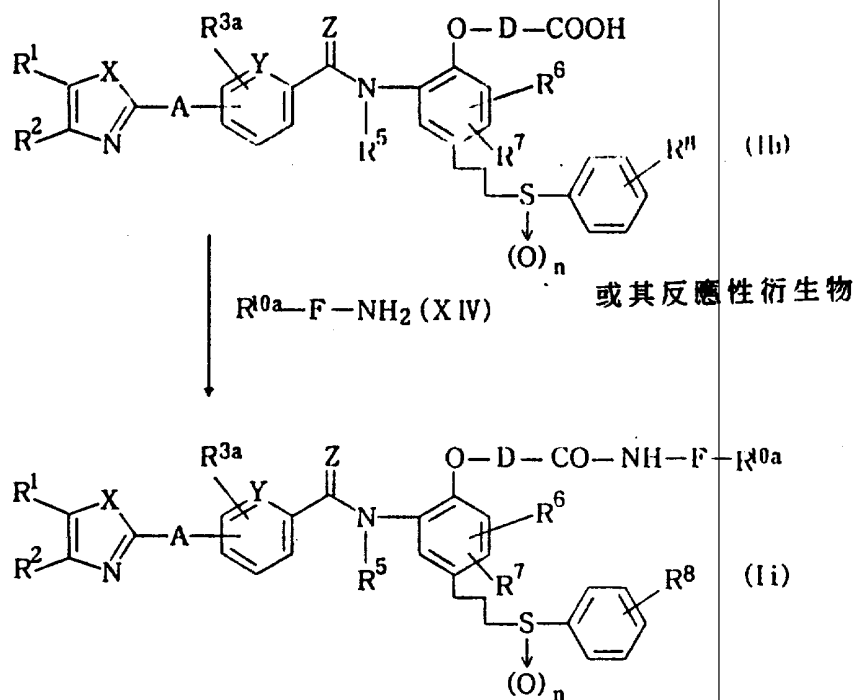
第 5 製法為令化合物 (V) 與化合物 (XIII) 反應而得本發明化合物 (Ih) 之製法。

本製法之反應可仿第 1 製法之第 2 製程。

另本發明化合物 (Ih) 也可用本發明化合物 (Ib) 依第 1 製法之第 1 製程之一般醯胺化反應來合成。

五、發明說明 (2)

第 6 製法



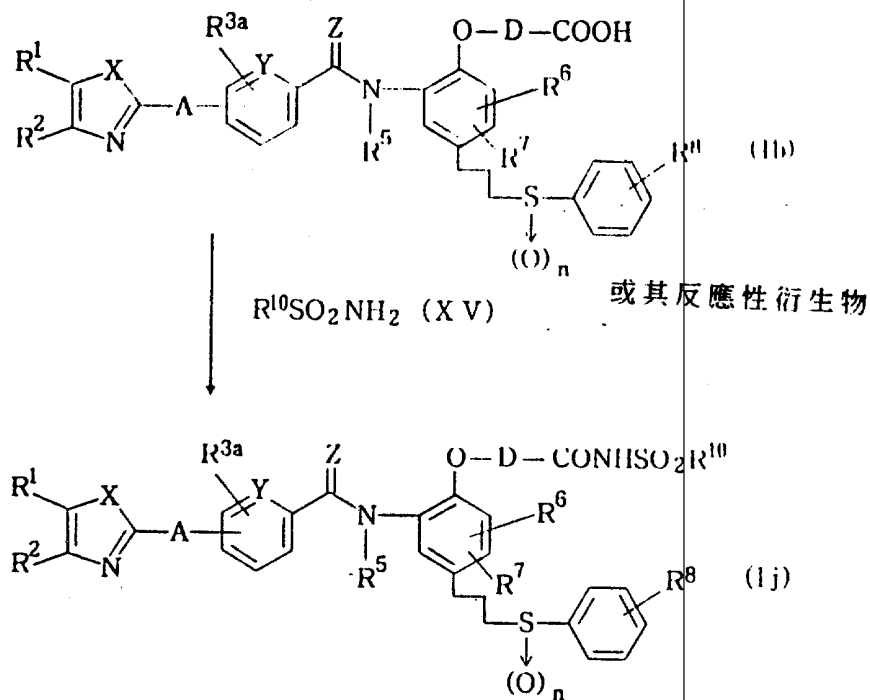
(式中 R^{10a} 為 R^{10} 中 H 以外之基，以下同)。

第 6 製法可令本發明化合物 (Ib) 或其反應性衍生物與胺化合物 (XIV) 反應而得本發明化合物 (Ii) 之製法。

反應可仿第 1 製法第 1 製程施行。

五、發明說明 (ㄨ)

第 7 製法



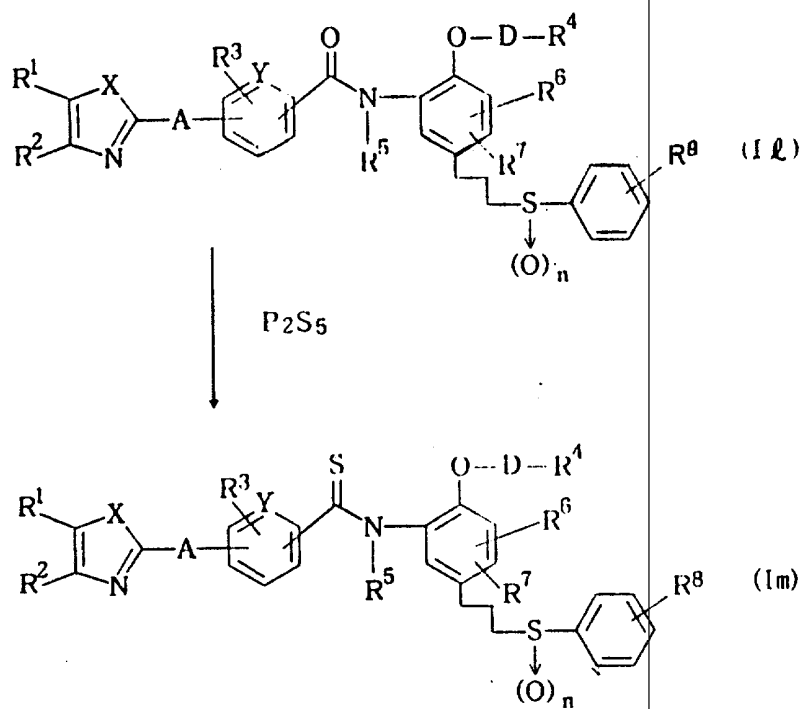
第 7 製法為令本發明化合物 (Ib) 或其反應衍生物與式 (XV) 磺醯胺衍生物等反應而得本發明化合物 (Ij)。

反應令化合物 (Ib) 或其反應性衍生物在 4- (二甲胺基) 吡啶等有機鹼或 NaOH, KH 等無機鹼之存在下，有時加適當脫水劑 (如二環己基碳化二亞胺或 1- (3-二甲胺丙基) -3-乙基碳化二亞胺，或其 HCl 鹽或 HBr 鹽)，與化合物 (XV) 用等莫耳或一方稍過莫耳量，在冰冷 ~ 室溫 ~ 加熱回流來進行。

溶劑可用吡啶，THF，二噁烷，乙醚，苯，甲苯，二甲苯，二氯甲烷，二氯乙烷，氯仿，DMF，乙酸乙酯，乙腈等對反應惰性之有機溶劑。

五、發明說明 (22)

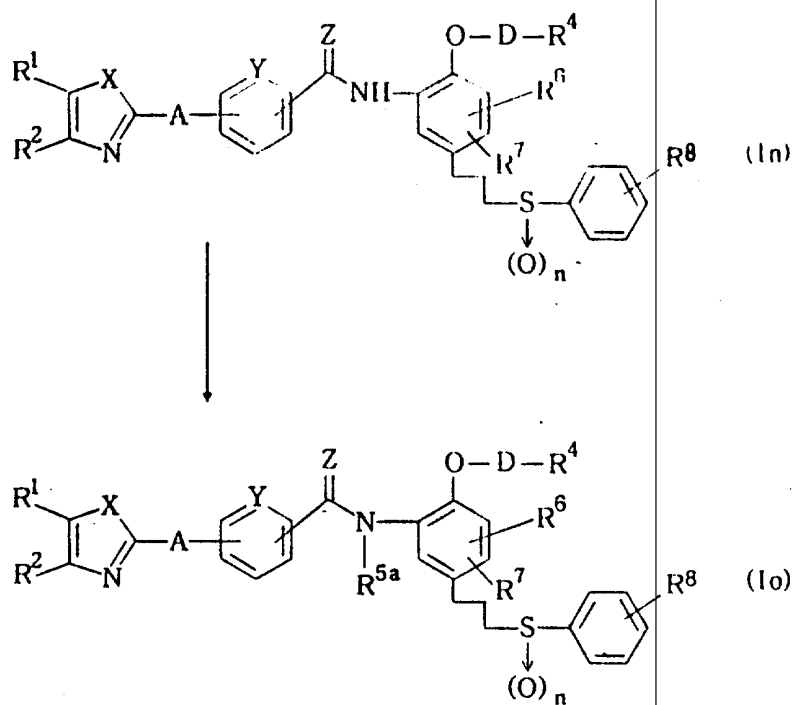
第 8 製法



第 8 製法為從有羰基之化合物 (I l) 得有硫羰基之化合物 (I m)。反應可令化合物 (I l) 與反應對應量五氧化二磷，或 [2, 4-雙 (4-甲氧苯基) -1, 3-二噻 -2, 4-二磷丁環 -2, 4-二硫等磷化合物在 1, 2-二甲氧乙烷，氯仿，苯等對反應惰性之溶劑中於室溫 ~ 加熱回流下進行。反應時加重碳酸鈉等無機鹼有時能使反應圓滑而有利。

五、發明說明 (3)

第 9 製法



(式中 R^{5a} 為低烷基)

第 9 製法為將化合物 (In) 予以 N-烷基化反應而得化合物 (Io)。

反應乃令醯胺化合物 (In) 與其反應對應量烷基化劑 (如鹵烷) 與 4-(二甲胺基) 吡啶等有機鹼或 NaOH, KH 等無機鹼之存在下, 於 DMF, 二甲亞碲, 苯等對反應惰性之溶劑中於室溫 ~ 加溫下攪拌來施行。

第 10 製法

本發明化合物除上述各製法之外, 也可依業者習知之變法來製造。例如在第 1 製法, 令原料 (IV) 與可衍生為 D- R^4 基之化合物預先仿第 1 製法第 2 製程反應, 作成

五、發明說明 (24)

化合物 (IV) 之衍生物後，與化合物 (III) 之衍生物施行酯胺化反應，必要時進行如前述水解，還原等去除保護基等，而衍生為本發明之其他目的物。

保護基之去除

在上述各製法所得本發明化合物 (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih), (Ii), (Ij), 若 R^{3a} 為被保護羥基或被保護胺基時，必要時去除保護基。

羥基之保護基之去除可 1) 在酸或鹼之存在下水解，2) 液氮還原，3) 用 Pd-C 或氫氧化鋇-碳之觸媒還原，或 4) 用氟化四正丁基銨等有機氟化合物或氟化鈉，氟化鉀，氫氟酸等無機氟化合物之脫矽烷基化反應來進行。

1) 之水解可用如碳酸鈉，NaOH 等鹼，或如三氟乙酸，鹽酸等酸之存在下水解之常法，在冰冷 ~ 100°C 進行較佳。

2) 之還原法乃將有羥基之保護基之化合物投入液氮中後，加金屬鈉而攪拌來進行。

3) 之還原法乃在 Pd-C 或氫氧化鋇-碳等觸媒之存在下，於冰冷 ~ 加溫下進行。

4) 之脫矽烷基化法乃將有羥基保護基之化合物在四氫呋喃，二氯甲烷，DMF，苯等對反應惰性之溶劑中，與如氟化四正丁基銨等有機氟化合物，或如氟化鈉，氟化鉀，氫氟酸等無機氟化合物反應來進行。

胺基保護基之去除可 1) 用鋅或鐵之還原，2) 液氮還原，或 3) 用 Pd-C 或氫氧化鋇-碳之觸媒還原來進行。

五、發明說明 (25)

上述 1) 之還原法將有胺基保護基之化合物投入緩衝液 (必要時加惰性溶劑) , 次加反應對應量或過量鋅 , 在冷卻 ~ 加溫下攪拌來進行。

2) 之還原法乃將有胺基保護基之化合物投入液氮中後 , 攪拌加金屬鈉來進行。

3) 之還原法乃在 Pd-C 或氫氧化鋇 - 碳等觸媒之存在下 , 於冷卻 ~ 加溫下進行。

上述反應之時間隨原料及反應試劑等反應條件而適當變動 , 可為數十分 ~ 數十小時 , 宜數十分 ~ 數小時。

本發明化合物之製造原料可用業者習知之常法容易製造。其代表性製法如下。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

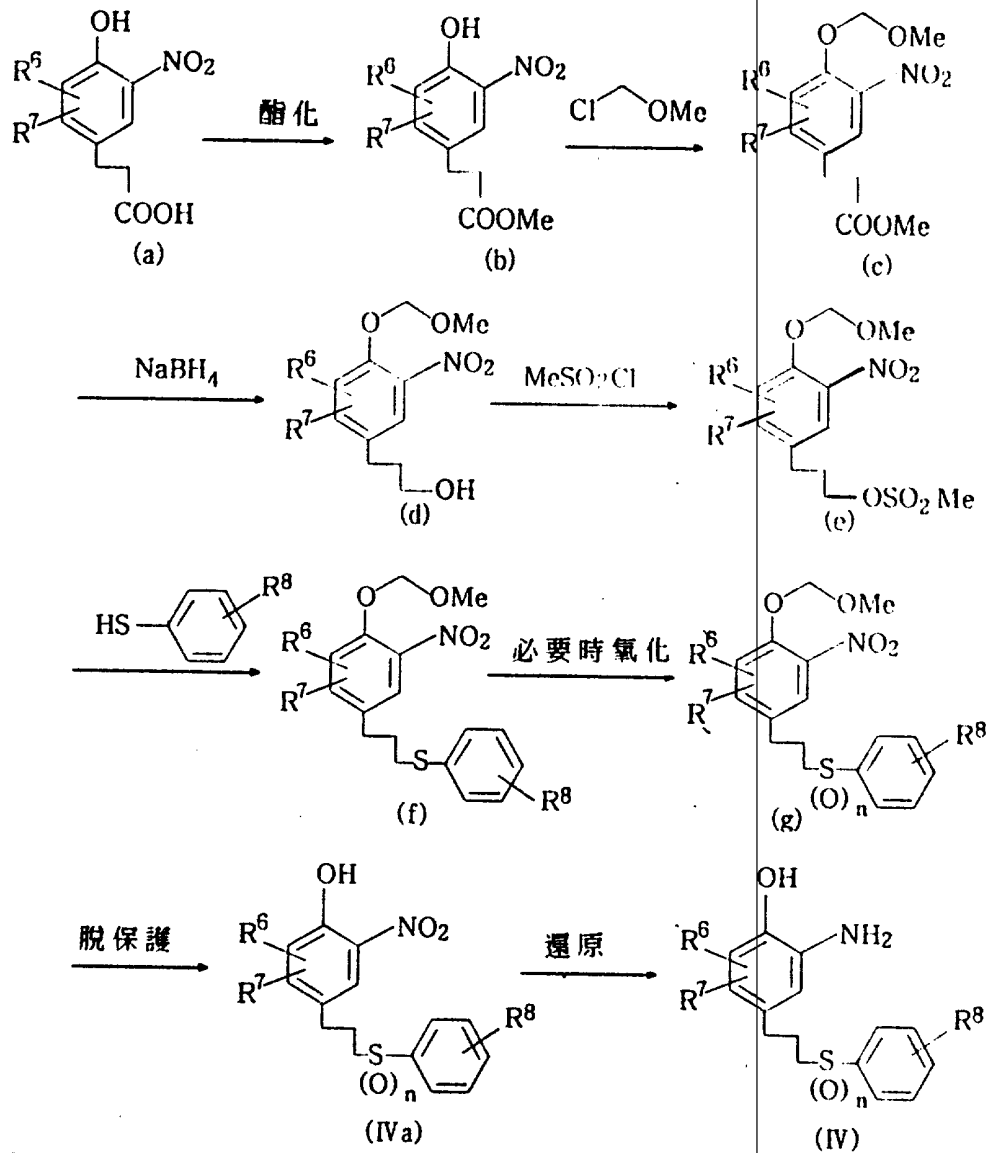
裝

訂

線

五、發明說明 (26)

化合物 (IV) 之製造方法



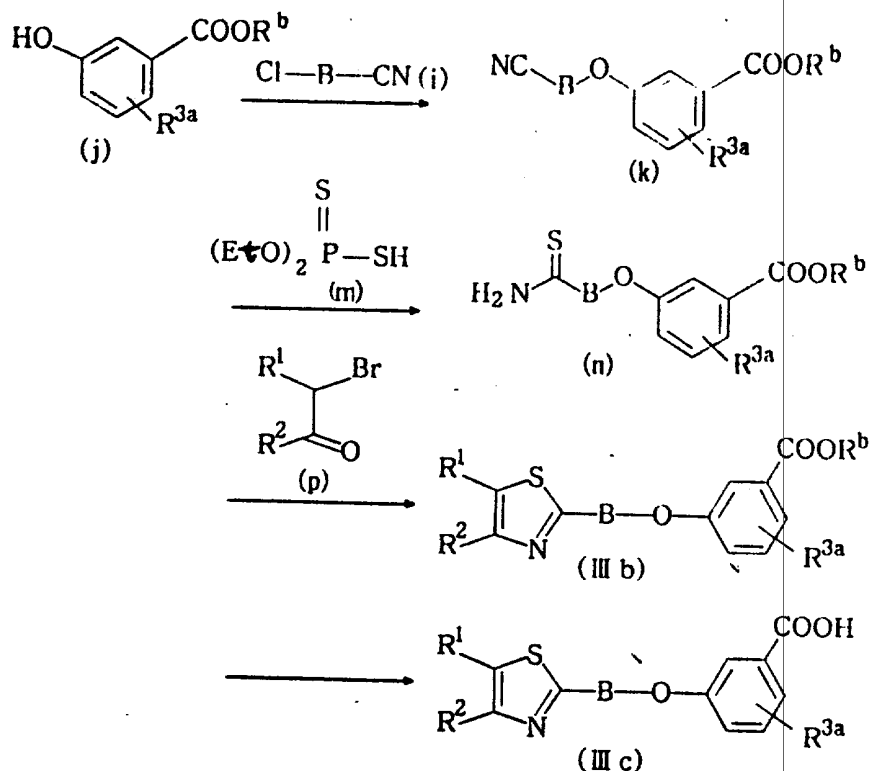
將化合物 (a) 依常法酯化，將酚性羥基以甲氧甲基保護後，使酯還原而得醇體 (d)。將此依常法作成甲磺酸酯後，與苯硫酚反應而得化合物 (f)。必要時將硫化物部分氧化後，依常法去除甲氧甲基，使硝基還原為胺基

五、發明說明 (27)

，得化合物 (IV) (但 $R^5 = H$) 。

化合物 (III) 之製造方法

(A 為式 -B-O- 時)



(式中 B, R¹ 及 R² 同前, R^b 為低烷基)。

化合物 (j) 與化合物 (i) 反應後，與二硫代磷酸 0, 0-二乙酯 (m) 反應，得化合物 (n)，此與溴酮 (p) 反應，得化合物 (III b)。將此依常法水解，得化合物 (III c)。

此外，化合物 (III) 也可依常法之醚化或硫醚化反應來製造。A 為 -CH=CH- 之化合物可依特開昭 63-258854 號製造。將此還原也可得 A 為伸乙基之化合物。

所得本發明化合物可以自由化合物，其鹽，水合物，如乙醇合物等各種媒合物，或多晶來單離，精製。化

五、發明說明 (28)

物 (I) 之製藥容許鹽可由常法之造鹽反應來製造。

單離及精製可用萃取，分步結晶，各種層析等通常之化學操作來進行。

各種異構物可利用異構物間之理化性質之差來分離。

光學異構物可選擇適當原料，或由混消旋化合物之消旋分割法（例如誘導為與一般光學活性之酸或鹼之非對映體鹽，而予以光學分割之方法等），來引導為立體化學上純異構物。

以下例示之化合物為用前述製法，後述實施例中之製法及一般該業者習知之其變法來合成，無須特別實驗。

A1) 4-〔3-(4-氯苯磺醯基)丙基〕-2-〔2-〔2-(4-甲基-2-噻唑基)乙烯基〕苄醯胺基〕苯氧基乙酸

A2) 4-〔3-(4-氯苯磺醯基)丙基〕-2-〔2-〔2-(5-乙基-2-噻唑基)乙烯基〕苄醯胺基〕苯氧基乙酸

A3) 4-〔3-(4-氯苯磺醯基)丙基〕-2-〔2-〔(5-苯基-2-噻唑基)甲氧基〕苄醯胺基〕苯氧基乙酸

A4) 4-〔3-(4-氯苯磺醯基)丙基〕-2-〔2-〔(4-苯基-2-噻唑基)硫甲基〕苄醯胺基〕苯氧基乙酸

A5) 4-〔3-(4-氯苯磺醯基)丙基〕-2-〔2-〔(5-苯基-2-噻唑基)甲硫基〕苄醯胺基〕苯氧基乙酸

A6) 4-〔3-(4-氯苯磺醯基)丙基〕-2-〔3-〔2-(5-甲基-2-噻唑基)乙烯基〕苄醯胺基〕苯氧基乙酸

A7) 4-〔3-(4-氯苯磺醯基)丙基〕-2-〔3-〔2-(4-丙基-2-噻唑基)乙烯基〕苄醯胺基〕苯氧基乙酸

五、發明說明(29)

- A8) 4- [3- (4-氯苯磺醯基) 丙基] -2- [3- [2- (5-苯基 -2-噻唑基) 乙烯基] 苄醯胺基] 苯氧基乙酸
- A9) 2- [3- [2- (5-第二丁基 -2-噻唑基) 乙烯基] 苄醯胺基] -4- [3- (4-氯苯磺醯基) 丙基] 苯氧基乙酸
- A10) 4- [3- (4-氯苯磺醯基) 丙基] -2- [3- [2- (5-環己基 -2-噻唑基) 乙烯基] 苄醯胺基] 苯氧基乙酸
- A11) 4- [3- (4-氯苯磺醯基) 丙基] -2- [3- [(4-環戊基 -2-噻唑基) 氧甲基] 苄醯胺基] 苯氧基乙酸
- A12) 4- [3- (4-氯苯磺醯基) 丙基] -2- [3- [(5-甲基 -2-噻唑基) 氧甲基] 苄醯胺基] 苯氧基乙酸
- A13) 4- [3- (4-氯苯磺醯基) 丙基] -2- [3- [(4-苯基 -2-噻唑基) 氧甲基] 苄醯胺基] 苯氧基乙酸
- A14) 4- [3- (4-氯苯磺醯基) 丙基] -2- [3- [(5-苯基 -2-噻唑基) 甲氧基] 苄醯胺基] 苯氧基乙酸
- A15) 4- [3- (4-氯苯磺醯基) 丙基] -2- [3- [(5-乙基 -2-噻唑基) 甲氧基] 苄醯胺基] 苯氧基乙酸
- A16) 4- [3- (4-氯苯磺醯基) 丙基] -2- [3- [(5-甲基 -2-噻唑基) 甲氧基] 苄醯胺基] 苯氧基乙酸
- A17) 4- [3- (4-氯苯磺醯基) 丙基] -2- [3- [(4-丙基 -2-噻唑基) 甲氧基] 苄醯胺基] 苯氧基乙酸
- A18) 4- [3- (4-氯苯磺醯基) 丙基] -2- [3- [[4- (4-甲苯基) -2-噻唑基) 甲氧基] 苄醯胺基] 苯氧基乙酸
- A19) 2- [3- [(5-第三丁基 -2-噻唑基) 甲氧基] 苄醯

五、發明說明(30)

- 胺基] 4-[3-(4-氯苯磺醯基) 丙基] 苯氧基乙酸
- A20) 2-[3-[(5-環丁基-2-噻唑基) 甲氧基] 苄醯胺基] -4-[3-(4-氯苯磺醯基) 丙基] 苯氧基乙酸
- A21) 4-[3-(4-氯苯磺醯基) 丙基] -2-[3-[(5-苯基-2-噻唑基) 硫甲基] 苄醯胺基] 苯氧基乙酸
- A22) 4-[3-(4-氯苯磺醯基) 丙基] -2-[3-[(5-異丙基-2-噻唑基) 甲硫基] 苄醯胺基] 苯氧基乙酸
- A23) 4-[3-(4-氯苯磺醯基) 丙基] -2-[3-[(5-苯基-2-噻唑基) 甲硫基] 苄醯胺基] 苯氧基乙酸
- A24) 4-[3-(4-氯苯磺醯基) 丙基] -2-[4-[2-(4-苯基-2-噻唑基) 乙烯基] 苄醯胺基] 苯氧基乙酸
- A25) 4-[3-(4-氯苯磺醯基) 丙基] -2-[4-[2-(5-苯基-2-噻唑基) 乙烯基] 苄醯胺基] 苯氧基乙酸
- A26) 4-[3-(4-氯苯磺醯基) 丙基] -2-[4-[2-(4-異丙基-2-噻唑基) 乙烯基] 苄醯胺基] 苯氧基乙酸
- A27) 4-[3-(4-氯苯磺醯基) 丙基] -2-[4-[2-(5-甲基-2-噻唑基) 乙烯基] 苄醯胺基] 苯氧基乙酸
- A28) 4-[3-(4-氯苯磺醯基) 丙基] -2-[4-[(5-苯基-2-噻唑基) 氧甲基] 苄醯胺基] 苯氧基乙酸
- A29) 2-[4-[(4-第三丁基-2-噻唑基) 氧甲基] 苄醯胺基] -4-[3-(4-氯苯磺醯基) 丙基] 苯氧基乙酸
- A30) 4-[3-(4-氯苯磺醯基) 丙基] -2-[4-[(4-苯基-2-噻唑基) 甲氧基] 苄醯胺基] 苯氧基乙酸
- A31) 4-[3-(4-氯苯磺醯基) 丙基] -2-[4-[(5-苯

五、發明說明(21)

- 基-2-噻唑基) 甲氧基] 苄醯胺基] 苯氧基乙酸
- A32) 4-[3-(4-氯苯磺醯基) 丙基]-2-[4-[(4-異丙基-2-噻唑基) 甲氧基] 苄醯胺基] 苯氧基乙酸
- A33) 4-[3-(4-氯苯磺醯基) 丙基]-2-[4-[(5-甲基-2-噻唑基) 甲氧基] 苄醯胺基] 苯氧基乙酸
- A34) 4-[3-(4-氯苯磺醯基) 丙基]-2-[4-[(5-異丙基-2-噻唑基) 硫甲基] 苄醯胺基] 苯氧基乙酸
- A35) 4-[3-(4-氯苯磺醯基) 丙基]-2-[4-[(5-苯基-2-噻唑基) 甲硫基] 苄醯胺基] 苯氧基乙酸
- A36) 4-[3-(4-氯苯磺醯基) 丙基]-2-[3-[2-(2-噻唑基) 乙烯基] 苄醯胺基] 苯氧基乙酸
- A37) 4-[3-(4-氯苯磺醯基) 丙基]-2-[3-[(2-噻唑基) 甲氧基] 苄醯胺基] 苯氧基乙酸
- A38) 3-[(4-環丁基-2-噻唑基) 甲硫基]-5'-4-[3-(4-氯苯磺醯基) 丙基]-2'-(1H-四唑-5-基) 甲氧基] 苄醯胺
- A39) 2-[3-[2-(4-環丁基-2-噻唑基) 乙基] 苄醯胺基]-4-[3-(4-氯苯磺醯基) 丙基] 苯氧基乙酸
- A40) 2-[3-[(4-環丁基-2-噻唑基) 甲硫基] 苄醯胺基]-4-[3-(4-氯苯磺醯基) 丙基] 苯氧基乙酸
- A41) 2-[3-[2-(4-第三丁基-2-噻唑基) 乙基] 苄醯胺基]-4-[3-(4-氯苯磺醯基) 丙基] 苯氧基乙醯胺
- A42) 2-[3-[(4-第三丁基-2-噻唑基) 甲硫基] 苄醯

五、發明說明(32)

胺基] -4-[3-(4-氯苯磺醯基) 丙基] 苯氧基乙醯
胺

A43) 2-[3-[(4-環丁基-2-噻唑基) 甲氧基] 苄醯胺

基] -4-[3-(4-氯苯磺醯基) 丙基] 苯氧基乙醯胺

A44) 2-[3-[2-(4-環丁基-2-噻唑基) 乙基] 苄醯胺

基] -4-[3-(4-氯苯磺醯基) 丙基] 苯氧基乙醯胺

A45) 2-[3-[(4-環丁基-2-噻唑基) 甲硫基] 苄醯胺

基] -4-[3-(4-氯苯磺醯基) 丙基] 苯氧基乙醯胺

A46) 2-[2-[2-(5-氯-2-苯駢噻唑基) 乙烯基] 苄醯

胺基] -4-[3-(4-氯苯磺醯基) 丙基] 苯氧基乙酸

A47) 2-[2-[2-(2-苯駢噻唑基) 乙烯基] 苄醯胺基]

-4-[3-(4-氯苯磺醯基) 丙基] 苯氧基乙酸

A48) 2-[2-[(5-氯-2-苯駢噻唑基) 甲氧基] 苄醯胺

基] -4-[3-(4-氯苯磺醯基) 丙基] 苯氧基乙酸

A49) 2-[2-[(2-苯駢噻唑基) 硫甲基] 苄醯胺基] -

4-[3-(4-氯苯磺醯基) 丙基] 苯氧基乙酸

A50) 2-[2-[(5-溴-2-苯駢噻唑基) 甲硫基] 苄醯胺

基] -4-[3-(4-氯苯磺醯基) 丙基] 苯氧基乙酸

A51) 4-[3-(4-氯苯磺醯基) 丙基] -2-[3-[2-(5-

氯-2-苯駢噻唑基) 乙烯基] 苄醯胺基] 苯氧基乙酸

A52) 4-[3-(4-氯苯磺醯基) 丙基] -2-[3-[2-(7-

氯-2-苯駢噻唑基) 乙烯基] 苄醯胺基] 苯氧基乙酸

A53) 2-[3-[2-(4-氯-2-苯駢噻唑基) 乙烯基] 苄醯

胺基] -4-[3-(4-氯苯磺醯基) 丙基] 苯氧基乙酸

五、發明說明 (33)

- A54) 2- [3- [2- (6-氯-2-苯駢噻唑基) 乙烯基] 苄醯胺基] -4- [3- (4-氯苯磺醯基) 丙基] 苯氧基乙酸
- A55) 4- [3- (4-氯苯磺醯基) 丙基] -2- [3- [2- (5-三氟甲基-2-苯駢噻唑基) 乙烯基] 苄胺基] 苯氧基乙酸
- A56) 2- [3- [(2-苯駢噻唑基) 氧甲基] 苄醯胺基] -4- [3- (4-氯苯磺醯基) 丙基] 苯氧基乙酸
- A57) 2- [3- [(5-氯-2-苯駢噻唑基) 氧甲基] 苄醯胺基] 4- [3- (4-氯苯磺醯基) 丙基] 苯氧基乙酸
- A58) 2- [3- [(6-氯-2-苯駢噻唑基) 氧甲基] 苄醯胺基] -4- [3- (4-氯苯磺醯基) 丙基] 苯氧基乙酸
- A59) 2- [3- [(4-氯-2-苯駢噻唑基) 甲氧基] 苄醯胺基] -4- [3- (4-氯苯磺醯基) 丙基] 苯氧基乙酸
- A60) 2- [3- [(6-氯-2-苯駢噻唑基) 甲氧基] 苄醯胺基] -4- [3- (4-氯苯磺醯基) 丙基] 苯氧基乙酸
- A61) 2- [3- [(5-溴-2-苯駢噻唑基) 硫甲基] 苄醯胺基] -4- [3- (4-氯苯磺醯基) 丙基] 苯氧基乙酸
- A62) 2- [3- [(5-氯-2-苯駢噻唑基) 甲硫基] 苄醯胺基] -4- [3- (4-氯苯磺醯基) 丙基] 苯氧基乙酸
- A63) 2- [3- [(2-苯駢噻唑基) 甲硫基] 苄醯胺基] -4- [3- (4-氯苯磺醯基) 丙基] 苯氧基乙酸
- A64) 2- [3- [(2-苯駢噁唑基) 氧甲基] 苄醯胺基] -4- [3- (4-氯苯磺醯基) 丙基] 苯氧基乙酸
- A65) 2- [3- [(2-苯駢噁唑基) 硫甲基] 苄醯胺基] -

五、發明說明(34)

4-[3-(4-氯苯磺醯基)丙基]苯氧基乙酸

A66) 2-[3-[2-(2-苯駢噁唑基)乙烯基]苄醯胺基]

-4-[3-(4-氯苯磺醯基)丙基]苯氧基乙酸

A67) 2-[3-[(5-氯-2-苯駢噁唑基)氧甲基]苄醯胺

基]-4-[3-(4-氯苯磺醯基)丙基]苯氧基乙酸

A68) 2-[3-[2-(5-氯-2-苯駢噁唑基)乙烯基]苄醯

胺基]-4-[3-(4-氯苯磺醯基)丙基]苯氧基乙酸

A69) 4-[3-(4-氯苯磺醯基)丙基]-2-[4-[2-(4-

氯-2-苯駢噁唑基)乙烯基]苄醯胺基]苯氧基乙酸

A70) 2-[4-[2-(5-溴-2-苯駢噁唑基)乙烯基]苄醯

胺基]-4-[3-(4-氯苯磺醯基)丙基]苯氧基乙酸

A71) 4-[3-(4-氯苯磺醯基)丙基]-2-[4-[2-(7-

氯-2-苯駢噁唑基)乙烯基]苄醯胺基]苯氧基乙酸

A72) 4-[3-(4-氯苯磺醯基)丙基]-2-[4-[2-(5-

三氟甲基-2-苯駢噁唑基)乙烯基]苄醯胺基]苯氧

基乙酸

A73) 2-[4-[(5-氯-2-苯駢噁唑基)氧甲基]苄醯胺

基]-4-[3-(4-氯苯磺醯基)丙基]苯氧基乙酸

A74) 2-[4-[(6-氯-2-苯駢噁唑基)氧甲基]苄醯胺

基]-4-[3-(4-氯苯磺醯基)丙基]苯氧基乙酸

A75) 2-[4-[(4-氯-2-苯駢噁唑基)甲氧基]苄醯胺

基]-4-[3-(4-氯苯磺醯基)丙基]苯氧基乙酸

A76) 4-[3-(4-氯苯磺醯基)丙基]-2-[4-[(6-三

氟甲基-2-苯駢噁唑基)甲氧基]苄醯胺基]苯氧基

五、發明說明 (35)

乙酸

A77) 2- [4- [(5-氯 -2-苯 駢 噁 唑 基) 硫 甲 基] 苄 醯 胺
基] -4- [3- (4-氯 苯 磺 醯 基) 丙 基] 苯 氧 基 乙 酸

A78) 2- [4- [(5-氯 -2-苯 駢 噁 唑 基) 甲 硫 基] 苄 醯 胺
基] -4- [3- (4-氯 苯 磺 醯 基) 丙 基] 苯 氧 基 乙 酸

A79) 2- [4- [(2-苯 駢 噁 唑 基) 氧 甲 基] 苄 醯 胺 基] -
4- [3- (4-氯 苯 磺 醯 基) 丙 基] 苯 氧 基 乙 酸

A80) 2- [4- [(2-苯 駢 噁 唑 基) 硫 甲 基] 苄 醯 胺 基] -
4- [3- (4-氯 苯 磺 醯 基) 丙 基] 苯 氧 基 乙 酸

A81) 2- [4- [2- (2-苯 駢 噁 唑 基) 乙 烯 基] 苄 醯 胺 基]
-4- [3- (4-氯 苯 磺 醯 基) 丙 基] 苯 氧 基 乙 酸

A82) 2- [4- [(5-氯 -2-苯 駢 噁 唑 基) 氧 甲 基] 苄 醯 胺
基] -4- [3- (4-氯 苯 磺 醯 基) 丙 基] 苯 氧 基 乙 酸

A83) 2- [4- [2- (5-溴 -2-苯 駢 噁 唑 基) 乙 烯 基] 苄 醯
胺 基] -4- [3- (4-氯 苯 磺 醯 基) 丙 基] 苯 氧 基 乙 酸

A84) 4- [3- (4-氯 苯 磺 醯 基) 丙 基] -2- [2- [2- (4-
氯 -2-苯 駢 噁 唑 基) 乙 烯 基] 苄 醯 胺 基] 苯 氧 基 乙 酸

A85) 4- [3- (4-氯 苯 磺 醯 基) 丙 基] -2- [2- [(5-甲
氧 基 -2-苯 駢 噁 唑 基) 氧 甲 基] 苄 醯 胺 基] 苯 氧 基 乙
酸

A86) 4- [3- (4-氯 苯 磺 醯 基) 丙 基] -2- [2- [(6-硝
基 -2-苯 駢 噁 唑 基) 甲 硫 基] 苄 醯 胺 基] 苯 氧 基 乙 酸

A87) 4- [3- (4-氯 苯 磺 醯 基) 丙 基] -2- [2- [(7-甲
基 -2-苯 駢 噁 唑 基) 硫 甲 基] 苄 醯 胺 基] 苯 氧 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(ㄅ)

- A88) 4- [3- (4-氯苯磺醯基) 丙基] -2- [3- [2- (4-乙基-2-苯駢噻唑基) 乙烯基] 苄醯胺基] 苯氧基乙酸
- A89) 4- [3- (4-氯苯磺醯基) 丙基] -2- [3- [(5-氟基-2-苯駢噻唑基) 氧甲基] 苄醯胺基] 苯氧基乙酸
- A90) 4- [3- (4-氯苯磺醯基) 丙基] -2- [3- [(6-羥基-2-苯駢噻唑基) 甲硫基] 苄醯胺基] 苯氧基乙酸
- A91) 2- [3- (7-氯-2-苯駢噻唑基) 硫甲基] 苄醯胺基] -4- [3- (4-氯苯磺醯基) 丙基] 苯氧基乙酸
- A92) 2- [3- (5-溴-2-苯駢噻唑基甲氧基) 苄醯胺基] -4- [3- (4-氯苯磺醯基) 丙基] 苯氧基乙酸
- A93) 4- [3- (4-氯苯磺醯基) 丙基] -2- [4- [(6-三氟甲基-2-苯駢噻唑基) 甲硫基] 苄醯胺基] 苯氧基乙酸
- A94) 4- [3- (4-氯苯磺醯基) 丙基] -2- [4- [(7-羥基-2-苯駢噻唑基) 硫甲基] 苄醯胺基] 苯氧基乙酸
- A95) 5'- [3- (4-溴苯磺醯基) 丙基] -3- [(4-第三丁基-2-噻唑基) 甲氧基] -2'- (1H-四唑-5-基甲氧基) 苄醯苯胺
- A96) 3- [(4-第三丁基-2-噻唑基) 甲氧基] -5'- [3- (4-氟苯磺醯基) 丙基] -2'- (1H-四唑-5-基甲氧基) 苄醯苯胺
- A97) 3- [(4-第三丁基-2-噻唑基) 甲氧基] -5'- [3- (4-碘苯磺醯基) 丙基] -2'- (1H-四唑-5-基甲氧基

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(37)

) 苄醯苯胺

A98) 3-[(4-第三丁基-2-噻唑基) 甲氧基] -5'-[3-(4-甲苯磺醯基) 丙基] -2'-(1H-四唑-5-基甲氧基)

) 苄醯苯胺

A99) 3-[(4-第三丁基-2-噻唑基) 甲氧基] -2'-(1H-四唑-5-基甲氧基) -5'-[3-(4-三氟苯磺醯基) 丙基] 苄醯苯胺

A100) 5'-[(4-第三丁基-2-噻唑基) 甲氧基] -3-[4-(2-丙基) -2-噻唑甲氧基] -2'-(1H-四唑-5-基甲氧基) 苄醯苯胺

A101) 5'-[(4-第三丁基-2-噻唑基) 甲氧基] -3-[4-(2-甲基丙基) -2-噻唑甲氧基] -2'-(1H-四唑-5-基甲氧基) 苄醯苯胺

A102) 3-[4-環丙基-2-噻唑甲氧基] -5'-[(4-第三丁基-2-噻唑基) 甲氧基] -2'-(1H-四唑-5-基甲氧基) 苄醯苯胺

A103) 3-[4-環戊基-2-噻唑甲氧基] -5'-[(4-第三丁基-2-噻唑基) 甲氧基] -2'-(1H-四唑-5-基甲氧基) 苄醯苯胺

A104) 5'-[(4-第三丁基-2-噻唑基) 甲氧基] -3-[4-(2-丙基-2-噻唑甲硫基) -2'-(1H-四唑-5-基甲氧基) 苄醯苯胺

A105) 5'-[(4-第三丁基-2-噻唑基) 甲氧基] -3-[4-(2-甲基丙基) -2-噻唑甲硫基] -2'-(1H-四唑-5-

五、發明說明(38)

基 甲 氧 基) 苄 醯 苯 胺

A106) 3- [4-環丙基-2-噻唑甲氧基] -5'- [(4-第三丁基-2-噻唑基) 甲氧基] -2'- (1H-四唑-5-基甲氧基) 苄 醯 苯 胺

A107) 3- [4-環戊基-2-噻唑甲氧基] -5'- [(4-第三丁基-2-噻唑基) 甲氧基] -2'- (1H-四唑-5-基甲氧基) 苄 醯 苯 胺

A108) 3- [4-環丁基-2-噻唑甲氧基] -5'- [(4-第三丁基-2-噻唑基) 甲氧基] -2'- (1H-四唑-5-基甲氧基) 苄 醯 苯 胺

A109) 5'- [(4-第三丁基-2-噻唑基) 甲氧基] -3- [2- [4- (2-丙基-2-噻唑基) 乙基] -2'- (1H-四唑-5-基甲氧基) 苄 醯 苯 胺

A110) 5'- [(4-第三丁基-2-噻唑基) 甲氧基] -3- [2- [4- (2-甲基丙基) -2-噻唑基] 乙基] -2'- (1H-四唑-5-基甲氧基) 苄 醯 苯 胺

A111) 3- [2- [4-環丙基-2-噻唑基] 乙基] -5'- [(4-第三丁基-2-噻唑基) 甲氧基] -2'- (1H-四唑-5-基甲氧基) 苄 醯 苯 胺

A112) 3- [2- [4-環戊基-2-噻唑基] 乙基] -5'- [(4-第三丁基-2-噻唑基) 甲氧基] -2'- (1H-四唑-5-基甲氧基) 苄 醯 苯 胺

A113) 5'- [(4-第三丁基-2-噻唑基) 甲氧基] -3- [2- [4- (2-丙基) -2-噻唑基] 乙烯基] -2'- (1H-四唑

五、發明說明(39)

-5-基甲氧基) 苄醯苯胺

A114) 5'-[(4-第三丁基-2-噻唑基) 甲氧基] -3-[2-[4-(2-甲基丙基)-2-噻唑基] 乙烯基] -2'-(1H-四唑-5-基甲氧基) 苄醯苯胺

A115) 3-[2-[4-環丙基-2-噻唑基] 乙烯基] -5'-[(4-第三丁基-2-噻唑基) 甲氧基] -2'-(1H-四唑-5-基甲氧基) 苄醯苯胺

A116) 3-[2-[4-環戊基-2-噻唑基] 乙烯基] -5'-[(4-第三丁基-2-噻唑基) 甲氧基] -2'-(1H-四唑-5-基甲氧基) 苄醯苯胺

A117) 3-[2-[4-環丁基-2-噻唑基] 乙烯基] -5'-[(4-第三丁基-2-噻唑基) 甲氧基] -2'-(1H-四唑-5-基甲氧基) 苄醯苯胺

A118) 3-[2-[4-第三丁基-2-噻唑基] 乙烯基] -5'-[(4-第三丁基-2-噻唑基) 甲氧基] -2'-(1H-四唑-5-基甲氧基) 苄醯苯胺

A119) 5'-[(4-第三丁基-2-噻唑基) 甲氧基] -3-[4-(2-丙基)-2-噻唑氧甲基] -2'-(1H-四唑-5-基甲氧基) 苄醯苯胺

A120) 5'-[(4-第三丁基-2-噻唑基) 甲氧基] -3-[4-(2-甲基丙基)-2-噻唑氧甲基] -2'-(1H-四唑-5-基甲氧基) 苄醯苯胺

A121) 3-[4-環丙基-2-噻唑基氧甲基] -5'-[(4-第三丁基-2-噻唑基) 甲氧基] -2'-(1H-四唑-5-基甲氧基)

五、發明說明(40)

基) 苄醯苯胺

A122) 3-[4-環戊基-2-噻唑基氧甲基]-5'-[(4-第三
丁基-2-噻唑基) 甲氧基]-2'-(1H-四唑-5-基甲氧
基) 苄醯苯胺

A123) 3-[4-環丁基-2-噻唑基氧甲基]-5'-[(4-第三
丁基-2-噻唑基) 甲氧基]-2'-(1H-四唑-5-基甲氧
基) 苄醯苯胺

A124) 3-[4-第三丁基-2-噻唑基氧甲基]-5'-[(4-第
三丁基-2-噻唑基) 甲氧基]-2'-(1H-四唑-5-基甲
氧基) 苄醯苯胺

A125) 5'-[(4-第三丁基-2-噻唑基) 甲氧基]-3-[4-
(2-丙基)-2-噻唑硫甲基]-2'-(1H-四唑-5-基甲
氧基) 苄醯苯胺

A126) 5'-[(4-第三丁基-2-噻唑基) 甲氧基]-3-[4-
(2-甲基丙基)-2-噻唑硫甲基]-2'-(1H-四唑-5-
基甲氧基) 苄醯苯胺

A127) 3-[4-環丙基-2-噻唑硫甲基]-5'-[(4-第三丁
基-2-噻唑基) 甲氧基]-2'-(1H-四唑-5-基甲氧基
) 苄醯苯胺

A128) 3-[4-環戊基-2-噻唑硫甲基]-5'-[(4-第三丁
基-2-噻唑基) 甲氧基]-2'-(1H-四唑-5-基甲氧基
) 苄醯苯胺

A129) 3-[4-環丁基-2-噻唑硫甲基]-5'-[(4-第三丁
基-2-噻唑基) 甲氧基]-2'-(1H-四唑-5-基甲氧基

五、發明說明(4)

) 苄醯苯胺

A130) 3-[4-第三丁基-2-噻唑硫甲基]-5'-[(4-第三丁基-2-噻唑基)甲氧基]-2'-(1H-四唑-5-基甲氧基)苄醯苯胺

產業上之利用可能性

本發明化合物兼具 TXA_2 及 LTs 拮抗作用，且為經口吸收性良好之藥劑，故可用以防治 TXA_2 參與病及 LTs 參與病，諸如過敏性疾病（如枝氣管氣喘，過敏性鼻炎，蕁麻疹等），絕血性心腦疾病，血栓症，狹心症，炎症消化性潰瘍及肝病，尤其兩仲介物參與之過敏性疾病（如枝氣管氣喘，過敏性鼻炎，蕁麻疹等），絕血性心腦疾病，血栓症。

本發明化合物之有用性由下列示 TXA_2 及 LTs 拮抗作用經口投予時之效果之實驗例來確認。

實驗例

(1) 對起因於 U-46619 之血小板凝集之抑制試驗

方法：

從體重約 800 克之雄 Hartley 系天竺鼠之腹主靜脈以裝有 3.8% 檸檬酸鈉水 1 容量之塑膠注射筒採血 9 容量，而以 $270 \times g$ 離心 10 分，得富血小板血漿 (PRP)，將剩餘之血液以 $1100 \times g$ 離心 10 分，得貧血小板血漿 (PPP)，將 PRP 以 PPP 稀釋至血小板數為 50 萬個 / μl 後，由於 TXA_2 之安定之同類物 U-46619 (化學名：9, 11-二去氧-9 α , 11 α -甲環氧基-前列腺素 $F_2 \alpha$) 之血小板凝集乃依波

五、發明說明(42)

恩及克羅斯「J. of Physiology, 第168卷, 第178-195頁(1963)」之方法來測定。

即用 NBS hematracer 測定由於 U-46619 (10^{-6} M) 之 PRP 之光透過度之變化。化合物乃於 U-46619 添加之 2 分前加入, 從對在對照由於 U-46619 之最大光透過度之抑制率求出 IC_{50} 值 (50% 抑制濃度), 結果如表 1。

(2) 由於 LTD₄ 之天竺鼠回腸之收縮之抑制試驗方法:

將體重 500~700 克之雄 Hartley 系天竺鼠從頭部打死, 摘出回腸在 37°C 通以 95% O₂ + 5% CO₂ 混合氣之 10ml 泰洛氏液之 Magnus 槽內以 1.0 克張力懸垂, 組織所發生之張力以司列東計傳動機作等長測定。對 LTD₄ (10^{-9} M) 回腸之收縮反應在無藥物下, 次在種種濃度之試驗化合物之存在下測定。令藥物之保溫時間為 20 分。結果如表 1。

(3) 由經口投予之 U-46619 誘發天竺鼠氣道抵抗上昇之抑制

試驗方法:

將 Hartley 系雄天竺鼠 (500~800 克) 以胺甲酸酯 (1.2 克/kg, i.p.) 麻醉後, 背位固定而插入管管導管。以加拉民 (gellamine) (1mg/kg, i.v.) 使自發呼吸停止, 而按 60 呼吸/分, 容量 1ml/100 克體重/循環之比。

五、發明說明 (43)

率施行人工呼吸。從總頸靜脈投予U-46619 ($3\mu\text{g/kg}$)，所上昇之氣道抵抗以呼吸機能測定裝置 (Model 6, Buxco電子公司) 測定。在U-46619投予之1小時前，將藥物作成二甲亞碲溶液或甲基纖維素懸浮液經口投予。

結果以藥物 10mg/kg 投予時之氣道抵抗之抑制率求出，代表性化合物之結果如表2。

(4) 由經口投予之 LTD_4 誘發血管透過性亢進之抑制試驗
於實驗前日剃除背毛之Hartley系雄天竺鼠靜脈投予1% Evans藍水溶液 (每隻1ml)。2分後在背部皮內投予 LTD_4 (每部位5ng)。30分後斷頭致死。回收 LTD_4 皮內投予部位之皮膚，萃取向皮內漏出之色素。由620nm吸光度測定算出漏出色素量，作為血管透過性之指標。被驗藥乃於 LTD_4 皮內投之1小時前以二甲亞碲溶液經口投予。結果以藥物 10mg/kg 投予時之抑制率求出。代表性化合物之結果如表2。

(5) 對能動起敏天竺鼠抗原誘發氣道抵抗上昇之抑制試驗
在Hartley雄天竺鼠作為抗原將蛋白蛋白素(OA)及 $\text{Al}(\text{OH})_3$ 以2週間隔腹腔內投予3次來予以能動起敏。起敏之天竺鼠從最後起敏之1~2週後，在胺甲酸酯麻醉人工呼吸下靜脈投予抗原(OA)，而經時測定氣管抵抗。抗原投予10分前投予加拉民 1mg/kg ，3分前投予吲哚美灑辛 2mg/kg ，2分前 mepyramine 2mg/kg 及 propranolol 0.3mg/kg 在靜脈內。被驗藥乃在抗原投予之1小時前經

五、發明說明 (44)

口投予。將抗原投予後之氣道抵抗之變化率算出，以對氣道抵抗上昇之抑制作用為指標檢討被驗藥之效果。在本試驗，本發明化合物呈現良好之氣道抵抗上升之抑制作用。

表 1

實施例編號	試驗(1) , IC_{50} , μM	試驗(2) , IC_{50} , nM
6	0.45	0.81
13	0.055	0.45
15	0.063	0.85
26	0.079	0.54
27	0.21	0.67
28	0.074	0.98
29	0.11	0.61
31	0.13	0.28
39	0.22	0.57
42	0.42	0.93
74	0.54	0.24
79	0.89	4.2
106	1.2	0.92
107	0.67	3.7
111	0.38	0.26

五、發明說明(45)

表 2

	試驗(3), 抑制率(%)	試驗(4), 抑制率(%)
比較化合物	27(DMSO), 21(MC)	35(DMSO)
實施例 31	72(DMSO)	40(DMSO)

比較化合物：4-[3-(4-氯苯磺醯基)丙基]-2-[3-(2-噁啉甲氧基)苄醯胺基]苯氧基乙酸
(特開平4-154766號，實施例2之化合物)

DMSO：作成二甲亞砜溶液投予，

MC：作成甲基纖維素懸浮液投予。

含有1種或2種以上式(I)所示化合物或其製藥容許鹽做為有效成分之醫藥組成物為使用通常所用製劑用之載體和賦形劑，其他之添加劑，調製成錠劑，散劑，細粒劑，顆粒劑，膠囊劑，丸劑，液劑，注射劑，坐劑，軟膏，貼劑等，並以經口或非經口投予。

臨床投予量雖然為考慮投予對象之年齡，性別，體重，症狀而適當決定，但通常對成人1天以0.1~500mg，1天1次至分成數次經口投予，或對成人1天以0.01~100mg，1天1次至分成數次非經口投予，因前述投予量為依各種條件而變動，因此以較上述投予量範圍少的

五、發明說明(46)

量於有些情況亦足夠。

根據本發明之經口投予用固體組成物，可使用錠劑，散劑，顆粒劑等。於此類固體組成物中，一種或其以上之活性物質為與至少一種惰性稀釋劑，例如乳糖，甘露醇，葡萄糖，羥丙基纖維素，微結晶纖維素，澱粉，聚乙炔吡咯啉酮，偏矽酸，鋁酸鎂混合。組成物為依常法，亦可含有惰性稀釋劑以外之添加劑，例如，如硬脂酸鎂之潤滑劑和如纖維乙醇酸鈣之崩散劑，如乳糖之安定劑，如麩胺酸或天冬胺酸之可溶至溶解輔助劑。錠劑或丸劑視需要亦可覆被以蔗糖，明膠，羥丙基纖維素，羥丙基甲基纖維素酞酸酯等之胃溶性或腸溶性物質之薄膜。

經口投予用液體組成物，可含有製藥容許乳懸劑，溶液劑，懸浮劑，糖漿劑，酏劑等，和含有一般所用之惰性稀釋劑，例如精製水，乙醇。此組成物除了惰性稀釋劑以外，亦可含有如可溶化至溶解輔助劑，濕潤劑，懸浮劑之輔助劑，甘味劑，風味劑，芳香劑，防腐劑。

非經口投予注射劑包含有無菌之水性或非水性溶液劑，懸浮劑，乳劑。做為水性溶液劑，懸浮劑之稀釋劑例如包含有注射劑用蒸餾水及生理食鹽水。做為非水溶性溶液劑，懸浮劑之稀釋劑例如有如丙二醇，聚乙二醇，橄欖油之植物油，如乙醇之醇類，聚山梨酸酯80（商品名）等。此類組成物亦可再含有如等張劑，防腐劑，濕潤劑，乳化劑，分散劑，安定劑（例如乳糖），可溶化至溶解輔助劑之添加劑。其例如以使菌體保留之濾紙通

五、發明說明(47)

過過濾，配合殺菌劑或照射而無菌化。其亦可製備無菌之固體組成物，並於使用前以無菌水或無菌之注射用溶劑溶解供使用。

若本發明化合物之溶解性低時，可予以可溶化處理，可為適用於醫製劑之習知方法，例如加界面活性劑（聚氧乙烯硬化蓖麻油類，聚氧乙烯花楸糖高碳脂肪酸酯類，聚氧乙烯聚氧丙二醇類，蔗糖脂肪酸酯類等）之方法，形成藥物與可溶化劑，如高分子（羥丙基甲基纖維素 HPMC），聚乙基吡咯啉酮（PVP），聚乙二醇（PEG）等水溶性高分子，羧甲基纖維素（CMC），羥丙基甲基纖維素酞酸酯（HPMCP），甲基丙烯酸甲酯-甲基丙烯酸共聚物（Euclragit L, S, 商品名，Rohm & Haas公司製造）等溶性高分子）之固體分散體之方法。必要時亦可採用作成可溶性鹽之方法，用環糊精等來形成包接化合物之方法等。可溶化之手段可應目的藥物而適宜地變更〔「最近之製藥技術及其應用 I」，內海勇等，醫藥雜誌 157-159 (1983)及「藥學軍報 No.1, 生物學の利用能」，永井恆司等，Soft Science社，78-82 (1988)〕。

其中宜採用形成藥物與可溶化劑之固體分散體，以改善溶解性之方法（特開昭 56-49314號，FR2460667號）。

實施發明之最佳形態

次舉實施例說明本發明之目的物及製法，但不限於此。

參考例 1

(i) 將 3- (4-羥基-3-硝苯基) 丙酸 (J. Hetrocycl.

五、發明說明 (48)

Chem, 9(3), 681, (1972)) 之酚性羟基以甲氧甲基保護，所得羧酸以適當醇來酯化後，此酯還原為醇，羟基予以甲磺酰基化，得 3-(4-甲氧甲氧基-3-硝苯基)丙基甲磺酸酯。

(2) 將 60% NaH (4.47克, 0.11莫耳) 懸浮於四氫呋喃 200ml, 在冰冷攪拌下滴加 4-氯苯硫酚 (15.85克, 0.11莫耳)。

冰冷下再攪拌 30 分後，以 1 小時滴加溶在四氫呋喃 100ml 之 (1) 之產物 (35.00克, 0.11莫耳)。在冰冷下 1 小時及室溫 1 小時之攪拌後，減壓濃縮而加水，以氯仿萃取 2 次，依序以 5% 碳酸鉀水及飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鎂乾燥，減壓濃縮，在矽膠柱層析 (氯仿：己烷 = 1:4~7:3)，得 4-氯苯基-3-(4-甲氧甲氧基-3-硝苯基)丙基硫 (40.30克, 100%)，油狀。

質量分析值 (m/z): 367 (M^+)

NMR ($CDCl_3$, TMS 內部標準)

δ : 1.95~2.01 (2H, m), 2.79 (2H, br-t, $J = 7.9\text{Hz}$),
2.94 (2H, br-t, $J = 7.3\text{Hz}$), 3.52 (3H, s), 5.26 (2H, s),
7.26~7.44 (6H, m), 7.68 (1H, br-d, $J = 2.4\text{Hz}$)

(3) 將 (2) 之產物 (40.00克, 108.87mmol) 溶在二氯甲烷 800ml, 保持 0°C 以下並分少量添加 80% 3-氯過苯甲酸 (49.32克, 228.63mmol)。在同溫 1 小時及室溫 1 小時之攪拌後，加冰及 5% 碳酸鉀水。分取有機層，先後以 5%

五、發明說明(49)

碳酸鉀水及飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鎂乾燥，減壓濃縮，從氯仿-己烷結，得4-氯苯基-3-(4-甲氧甲氧基-3-硝苯基)丙磺(42.60克，98%)。

質量分析值(m/z): 388 (M^-)

NMR ($CDCl_3$, TMS內部標準)

δ : 2.02~2.08 (2H, m), 2.74 (2H, t, $J = 7.3\text{Hz}$), 3.08 (2H, br-t, $J = 7.3\text{Hz}$), 3.52 (3H, s), 5.26 (2H, s), 7.24 (1H, br-d, $J = 8.5\text{Hz}$), 7.29 (1H, dd, $J = 8.5, 1.8\text{Hz}$), 7.55 (2H, d, $J = 7.8\text{Hz}$), 7.56 (1H, br-s), 7.55 (2H, d, $J = 7.8\text{Hz}$)

(4) 將(3)之產物(42.50克，106.29mmol)懸浮於四氫呋喃200ml，加6N鹽酸水200ml，在室溫攪拌2小時後，減壓濃縮，以氯仿萃取2次而以飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鎂乾燥，減壓濃縮，從氯仿-乙醚結晶，得4-[3-(4-氯苯磺醯基)丙基]-2-硝酚(35.90克，95%)。

質量分析值(m/z): 356 ($M+1$)⁺

NMR ($CDCl_3$, TMS內部標準)

δ : 2.02~2.09 (2H, m), 2.74 (2H, br-t, $J = 7.3\text{Hz}$), 3.09 (2H, br-t, $J = 7.3\text{Hz}$), 7.09 (1H, d, $J = 8.5\text{Hz}$), 7.38 (1H, dd, $J = 8.5, 2.4\text{Hz}$), 7.55 (2H, d, $J = 8.5\text{Hz}$), 7.82~7.86 (3H, m), 10.44 (1H, s)

(5) 將(4)之產物(10.00克，28.11mmol)溶在1,4-二噁烷100ml，而加4N鹽酸，1,4-二噁烷溶液(8.43ml, 33.73mmol)及10% Pd-C(1.0克)，在氫1大氣壓下攪拌

五、發明說明 (50)

4 小時後，加甲醇使析出之結晶溶解後，過濾而減壓濃縮，從乙腈-乙醚結晶，得 2-胺基-4-[3-(4-氯苯磺醯基)丙基]酚鹽酸鹽 (9.71克，95%)。

質量分析值 (m/z): 326 ($M-HCl+1$)⁺

NMR ($DMSO-d_6$, TMS 內部標準)

δ : 1.74~1.80 (2H, m), 2.57 (2H, br-t, $J = 7.3\text{Hz}$),
3.33 (2H, br-t, $J = 7.3\text{Hz}$), 6.99 (2H, s), 7.17 (1H,
br-s), 7.75 (2H, d, $J = 8.5\text{Hz}$), 7.75 (2H, d, $J = 8.5\text{Hz}$), 9.33 (2H, br), 10.60 (1H, br-s)

參考例 2

於 3-[2-(4-苯基-2-噻唑基)乙烯基]苯甲酸 (0.45 克, 1.46 mmol) 加亞磺醯氯 2 ml, 加熱回流攪拌 30 分後，減壓濃縮而加甲苯，反復減壓濃縮操作 2 次後，真空乾燥，在冰冷攪拌下加入 2-胺基-4-[3-(4-氯苯磺醯基)丙基]酚鹽酸鹽 (0.50 克, 1.38 mmol)，吡啶 3 ml 及二氯甲烷 2 ml 之混合物中，在室溫反應 12 小時後，注入冰及 1N 鹽酸中。濾集固體而以乙醇洗淨，得 5'-[3-(4-氯苯磺醯基)丙基]-2'-羥基-3-[2-(4-苯基-2-噻唑基)乙烯基]苯磺苯胺 (0.79 克, 1.28 mmol, 93%)，固體。

仿參考例 2 合成參考例 3~17 之化合物，其名稱及物性值如下表 3~6。

五、發明說明 (57)

表 3

參考例 編號	化 合 物 名	物 理 化 學 的 性 質
2	5'-[3-(4-氯苯磺醯基)丙基]-2'-羥基-3-[2-(4-苯基-2-噻唑基)乙烯基]苄醯苯胺	MS:m/Z 615(M ⁺) NMR δ =(DMSO-d ₆), 1.78-1.86(2H, m), 2.59(2H, br-t, J=7.3Hz), 3.35(2H, br-t, J=7.8Hz), 6.86(2H, s), 7.38(1H, t, J=7.3Hz), 7.46-7.52(3H, m), 7.59(1H, t, J=7.8Hz), 7.65-7.70(4H, m), 7.91-7.96(4H, m), 8.05(2H, d, J=7.3Hz), 8.13(1H, s), 8.41(1H, br-s), 9.56(1H, br-s), 9.67(1H, br-s)
3	5'-[3-(4-氯苯磺醯基)丙基]-2'-羥基-3-[2-(4-(4-甲苯基-2-噻唑基)乙烯基)苄醯苯胺	MS:m/Z 629(M ⁺) NMR δ =(DMSO-d ₆), 1.80-1.86(2H, m), 2.35(3H, s), 2.60(2H, br-t, J=7.6Hz), 3.33-3.37(2H, m), 6.86(2H, s), 7.28(2H, d, J=8.6Hz), 7.47(1H, br-s), 7.54-7.75(6H, m), 7.90-8.04(6H, m), 8.40(1H, s), 9.57(1H, br-s), 9.67(1H, br-s)
4	5'-[3-(4-氯苯磺醯基)丙基]-2'-羥基-3-[2-(4-異丙基-2-噻唑基)乙烯基]苄醯苯胺	MS:m/Z 581(M ⁺) NMR δ =(DMSO-d ₆), 1.28(6H, d, J=6.8Hz), 1.78-1.84(2H, m), 2.56-2.60(2H, m), 3.06(1H, sep, J=6.8Hz), 3.32-3.36(2H, m), 6.85(2H, br-s), 7.27(1H, br-s), 7.43(1H, br-s), 7.52(1H, d, J=16.1Hz), 7.54-7.58(1H, m), 7.65(1H, d, J=16.1Hz), 7.74(2H, d, J=8.8Hz), 7.90-7.92(4H, m), 8.35(1H, br-s), 9.64(1H, br-s)
5	5'-[3-(4-氯苯磺醯基)丙基]-2'-羥基-3-[2-(4-第三丁基-2-噻唑基)乙烯基]苄醯苯胺	MS:m/Z 595(M ⁺) NMR δ =(DMSO-d ₆), 1.39(9H, s), 1.94-2.02(2H, m), 2.60(2H, br-t, J=7.3Hz), 3.00-3.05(2H, m), 6.84(1H, dd, J=8.3, 2.0Hz), 6.88(1H, s), 6.95(1H, d, J=7.8Hz), 7.19(1H, d, J=2.0Hz), 7.34(2H, s), 7.47-7.51(3H, m), 7.69(1H, br-d, J=7.8Hz), 7.78(2H, dd, J=6.3, 2.0Hz), 7.84(1H, br-d, J=8.3Hz), 8.00(1H, br-s), 8.49(1H, br-s), 8.72(1H, br-s)
6	5'-[3-(4-氯苯磺醯基)丙基]-2'-羥基-3-(4-苯基-2-噻唑甲氧基)苄醯苯胺	MS:m/Z 619(M ⁺) NMR δ =(DMSO-d ₆), 1.76-1.83(2H, m), 2.56(2H, br-t, J=7.3Hz), 3.28-3.34(2H, m), 5.61(2H, s), 6.83(2H, s), 7.32-7.37(2H, m), 7.44-7.51(4H, m), 7.60(1H, br-d, J=7.9Hz), 7.72-7.74(3H, m), 7.90(2H, dd, J=6.7, 1.8Hz), 7.96(2H, d, J=7.3Hz), 8.17(1H, s), 9.53(1H, br-s), 9.55(1H, br-s)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (52)

表 4

參考例 編號	化合物名	物理化學的性質
7	3-(4-第三丁基-2-噻唑 甲氧基)-5'-[3-(4-氯 苯磺醯基)丙基]-2'-羥 基苄醯苯胺	MS:m/Z 599(M ⁺) NMR δ =(DMSO-d ₆), 1.31(9H, s), 1.79-1.85(2H, m), 2.58(2H, br-t, J=7.3Hz), 3.33, 3.36(2H, m), 5.51(2H, s), 6.84(2H, br-s), 7.29-7.32(2H, m), 7.46(1H, br-s), 7.48(1H, br-t, J=7.8Hz), 7.60(1H, br-d, J=7.8Hz), 7.72(1H, br-s), 7.73(2H, d, J=6.8Hz), 7.91(2H, dd, J=6.8, 2.0Hz), 9.54(2H, br-s)
8	5'-[3-(4-氯苯磺醯基) 丙基]-2'-羥基-3-[2-(4-環丙基-2-噻唑基)乙 烯基]苄醯苯胺	MS:m/Z 579(M ⁺) NMR δ =(DMSO-d ₆), 0.85-0.95(4H, m), 1.78-1.85(2H, m), 2.08-2.13(1H, m), 2.25(2H, br-t, J=7.3Hz), 3.36(2H, br-t, J=7.9Hz), 6.95(2H, s), 7.27(1H, s), 7.43(1H, br-s), 7.49(1H, d, J=16.2Hz), 7.55(1H, t, J=7.9Hz), 7.59(1H, d, J=16.2Hz), 7.74(2H, dd, J=6.7, 1.8Hz), 7.87-7.92(4H, m), 8.34(1H, br-s), 9.53(1H, br-s), 9.64(1H, br-s)
9	5'-[3-(4-氯苯磺醯基) 丙基]-3-[4-環丙基-2- 噻唑基]甲氧基-2'-羥 基苄醯苯胺	MS:m/Z 583(M ⁺) NMR δ =(DMSO-d ₆), 0.82-0.93(4H, m), 1.47-1.84(2H, m), 2.07-2.12(1H, m), 2.57(2H, br-t, J=7.3Hz), 3.33(2H, br-t, J=7.9Hz), 5.45(2H, s), 6.83(2H, s), 7.27(1H, dd, J=7.9, 2.4Hz), 7.31(1H, s), 7.44(1H, br-s), 7.47(1H, br-t, J=7.9Hz), 7.59(1H, br-d, J=7.9Hz), 7.65(1H, br-s), 7.73(2H, dd, J=8.9, 2.1Hz), 7.90(2H, dd, J=8.9, 2.1Hz), 9.52(1H, s), 9.53(1H, s)
10	3-[(4-第三丁基-2-噻唑 基)甲硫基]-5'-[3-(4- 氯苯磺醯基)丙基]-2'- 羥基苄醯苯胺	MS:m/Z 615(M ⁺) NMR δ =(DMSO-d ₆), 1.22(9H, s), 1.77-1.81(2H, m), 2.56(br-t, J=7.3Hz), 3.33(2H, br-t, J=7.6Hz), 4.67(2H, s), 6.82(2H, s), 7.13(1H, s), 7.40(1H, s), 7.45(1H, br-t, J=7.8Hz), 7.60(1H, br-s), 7.73(2H, dd, J=6.4, 2.0Hz), 7.76(1H, br-d, J=9.3Hz), 7.90(2H, dd, J=6.4, 2.0Hz), 7.98(1H, br-s), 9.51(1H, br-s), 9.54(1H, br-s)
11	3-[2-(4-第三丁基-2-噻 唑基)乙基]-5'-[3-(4- 氯苯磺醯基)丙基]-2'-羥 基苄醯苯基	MS:m/Z 597(M ⁺) NMR δ =(DMSO-d ₆), 1.26(9H, s), 1.76-1.83(2H, m), 2.57(2H, br-t, J=7.3Hz), 2.96-3.35(4H, m), 3.12(2H, br-t, J=7.3Hz), 6.82(2H, s), 7.05(1H, s), 7.40-7.49(3H, m), 7.73(2H, br-d, J=8.8Hz), 7.77(1H, br-d, J=8.8Hz), 7.88-7.91(3H, m), 9.48(1H, br-s), 9.55(1H, br-s)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (53)

表 5

參考例 編號	化合物名	物理化學的性質
12	5'-[3-(4-氯苯磺醯基)丙基]-3-[(4-環己基-2-噻唑基)甲氧基]-2'-羥基苄醯苯胺	MS:m/Z 625(M ⁺) NMR δ =(DMSO-d ₆). 1.17-1.25(2H, m), 1.31-1.46(4H, m), 1.66 1.69(1H, m), 1.74-1.83(4H, m), 1.87-1.99(2H, m), 2.67(2H, br-t, J=7.3Hz), 2.68-2.73(1H, m), 3.30-3.35(2H, m), 5.48(2H, s), 6.82(2H, s), 7.28-7.30(1H, m), 7.45-7.49(2H, m), 7.59(1H, br-d, J=7.3Hz), 7.66(1H, br-s), 7.73(2H, dd, J=8.6, 2.4Hz), 7.90(2H, dd, J=8.6, 2.4Hz), 9.51(1H, br-s), 9.54(1H, s)
13	5'-[3-(4-氯苯磺醯基)丙基]-3-[(4-環戊基-2-噻唑基)甲氧基]-2'-羥基苄醯苯胺	MS:m/Z 611(M ⁺) NMR δ =(DMSO-d ₆). 1.60-1.74(6H, m), 1.76-1.83(2H, m), 1.96-2.05(2H, m), 2.57(2H, br-t, J=7.3Hz), 3.15-3.21(1H, m), 3.31-3.35(2H, m), 5.48(2H, s), 6.83(2H, s), 7.29(1H, dd, J=7.9, 2.4Hz), 7.32(1H, s), 7.44(1H, br-s), 7.47(1H, t, J=7.9Hz), 7.59(1H, br-d, J=7.9Hz), 7.66(1H, br-s), 7.73(2H, dd, J=9.2, 2.4Hz), 7.90(2H, dd, J=9.2, 2.4Hz), 9.51(1H, s), 9.53(1H, s)
14	5'-[3-(4-氯苯磺醯基)丙基]-3-[(4-環丁基-2-噻唑基)甲氧基]-2'-羥基苄醯苯胺	MS:m/Z 597(M ⁺) NMR δ =(DMSO-d ₆). 1.75-1.89(3H, m), 1.92-2.02(1H, m), 2.18-2.30(4H, m), 2.56(2H, t, J=7.3Hz), 3.28-3.34(2H, m), 3.60-3.67(1H, m), 5.50(2H, s), 6.82(2H, s), 7.29(1H, dd, J=8.5, 2.4Hz), 7.35(1H, s), 7.44(1H, br-d, J=9.2Hz), 7.47(1H, t, J=7.9Hz), 7.58(1H, br-d, J=7.9Hz), 7.66(1H, br-s), 7.73(2H, d, J=8.6Hz), 7.90(2H, d, J=8.6Hz), 9.51(1H, br-s), 9.53(1H, br-s)
15	3-[1-(4-第三丁基-2-噻唑基)乙氧基]-5'-[3-(4-氯苯磺醯基)丙基]-2'-羥基苄醯苯胺	MS:m/Z 613(M ⁺) NMR δ =(CDCl ₃) 1.33(9H, s), 1.80(3H, d, J=6.4Hz), 1.96-2.04(2H, m), 2.62(2H, t, J=7.4Hz), 3.01-3.04(2H, m), 5.78(1H, q, J=6.4Hz), 6.85-7.01(3H, m), 7.18-7.22(1H, m), 7.38(1H, t, J=8.0Hz), 7.49-7.56(4H, m), 7.79(2H, d, J=8.8Hz), 8.33(1H, br-s)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (54)

表 6

參考例 編號	化合物名	物理化學的性質
16	3-[1-(4-第三丁基-2-噻唑基)甲氧基]-2'-羟基-5'-[3-(4-氯苯磺醯基)丙基]-5-(4-硝基氧羰胺基)苄醯苯胺	MS:m/Z 793(M ⁺) NMR δ =(DMSO-d ₆), 1.35(9H, s), 2.00-2.06(2H, m), 2.65(2H, t, J=7.3Hz), 3.02-3.06(2H, m), 5.31(2H, s), 5.39(2H, s), 6.88(1H, dd, J=8.3, 2.4Hz), 6.95(1H, s), 6.95(1H, br-d, J=8.3Hz), 7.00(1H, br-s), 7.05(1H, br-s), 7.39(1H, br-s), 7.41(1H, br-s), 7.52-7.58(4H, m), 7.81(2H, dd, J=6.8, 1.9Hz), 8.24(2H, d, J=8.8Hz), 8.36(1H, br-s), 8.38(1H, br-s)
17	5'-[3-(4-氯苯磺醯基)丙基]-3-[2-(4-環丁基-2-噻唑基)乙基]-2'-羟基苄醯苯胺	MS:m/Z 595(M ⁺) NMR δ =(CDCl ₃), 1.88-1.92(1H, m), 1.99-2.04(3H, m), 2.18-2.25(2H, m), 2.32-2.37(2H, m), 2.63(2H, br-t, J=7.3Hz), 3.04(2H, br-t, J=7.9Hz), 3.17(2H, br-t, J=7.3Hz), 3.33(2H, br-t, J=7.3Hz), 3.62-3.66(1H, m), 6.77(1H, s), 6.86(1H, br-d, J=8.6Hz), 6.94(1H, br-d, J=7.9Hz), 7.13(1H, s), 7.42(2H, br-t, J=7.3Hz), 7.52(2H, br-d, J=8.6Hz), 7.73(1H, s), 7.74(1H, br-d, J=7.3Hz), 7.80(2H, br-d, J=7.9Hz), 8.36(1H, s), 8.78(1H, s)

參考例 18

將 3-[2-(4-第三丁基-2-噻唑基)乙基]-5'-[3-(4-氯苯磺醯基)丙基]-2'-羟基苄醯苯胺 (0.60克, 1.0mmol) 溶在 DMF 6.0ml, 在冰冷下依序加碳酸鉀 (0.21克, 1.5mmo), 觸媒量溴化丁基銨, 溴乙腈 (0.080 ml, 1.2mmol), 在室溫攪拌 12 小時後, 加冰水, 以苯-乙酸乙酯 (1:1) 萃取, 依序以 5% 碳酸鉀水及飽和食鹽水

五、發明說明 (55)

洗淨，以無水硫酸鈉乾燥，減壓濃縮，在矽膠柱層析（氯仿），從乙腈結晶，得 3-[2-(4-第三丁基-2-噻唑基)乙基]-5'-[3-(4-氯苯磺醯基)丙基]-2'-氟甲氧基苄醯苯胺（0.60克，0.94mmol，94%）無色結晶。

仿參考例 18 合成參考例 19~21 之化合物，其名稱及物性值如下表 7~8。

表 7

參考例編號	化合物名	物理化學的性質
18	3-[2-(4-第三丁基-2-噻唑基)乙基]-5'-[3-(4-氯苯磺醯基)丙基]-2'-氟甲氧基苄醯苯胺	MS:m/Z 636(M ⁺) NMR δ : (CDCl ₃) 1.33(9H, s), 2.01-2.09(2H, m), 2.72(2H, t, J=7.3Hz), 3.07-3.11(2H, m), 3.20(2H, br-t, J=6.8Hz), 3.34(2H, dd, J=8.8, 6.8Hz), 4.88(2H, s), 6.72(1H, s), 6.89(1H, dd, J=8.8, 1.9Hz), 6.93(1H, d, J=8.3Hz), 7.41(2H, d, J=4.4Hz), 7.53(2H, d, J=8.3Hz), 7.68(1H, m), 7.75(1H, br-s), 7.82(2H, dd, J=6.8, 1.9Hz), 8.27(1H, br-s), 8.33(1H, br-s)
19	3-[(4-第三丁基-2-噻唑基)甲氧基]-5'-[3-(4-氯苯磺醯基)丙基]-2'-氟甲氧基苄醯苯胺	MS:m/Z 638(M ⁺) NMR δ : (CDCl ₃) 1.36(9H, s), 2.02-2.08(2H, m), 2.72(2H, br-t, J=7.3Hz), 3.07-3.11(2H, m), 4.87(2H, s), 5.41(2H, s), 6.88-6.94(2H, m), 7.22(1H, dt, J=6.8, 2.4Hz), 7.43-7.45(2H, m), 7.53(2H, dd, J=8.8, 1.9Hz), 7.55(1H, br-s), 7.83(2H, dd, J=8.8, 1.9Hz), 8.28(1H, br-s), 8.31(1H, br-s)
20	3-[(4-第三丁基-2-噻唑基)甲硫基]-5'-[3-(4-氯苯磺醯基)丙基]-2'-氟甲氧基苄醯苯胺	MS:m/Z 654(M ⁺) NMR δ : (CDCl ₃) 1.29(9H, br-s), 2.01-2.09(2H, m), 2.72(1H, t, J=7.3Hz), 3.09(2H, t, 7.8Hz), 4.48(2H, s), 4.87(2H, s), 6.80(1H, s), 6.91-6.95(2H, m), 7.40(1H, t, J=7.8Hz), 7.53-7.57(3H, m), 7.66(1H, d, J=7.8Hz), 7.83(2H, d, J=8.8Hz), 7.89(1H, s), 8.24(1H, s), 8.30(1H, s)

五、發明說明 (56)

表 8

參考例 編號	化合物名	物理化學的性質
21	3-[2-(4-環丁基-2-噻唑基)乙基]-5'-[3-(4-氯苯磺醯基)丙基]-2'-氧甲氧基苄醯苯胺	MS:m/z 634(M ⁺) NMR δ : (CDCl ₃) 1.89-1.93(1H, m), 1.99-2.09(3H, m), 2.19-2.27(2H, m), 2.33-2.38(2H, m), 2.72(2H, t, J=7.3Hz), 3.09(2H, br-t, J=7.3Hz), 3.20(2H, br-t, J=7.9Hz), 3.34(2H, br-t, J=7.9Hz), 3.63-3.66(1H, m), 6.76(1H, s), 6.89-6.94(3H, m), 7.42-7.45(2H, m), 7.54(2H, d, J=8.0Hz), 7.68-7.69(1H, m), 7.75(1H, s), 7.83(2H, d, J=8.6Hz), 8.27(1H, s), 8.33(1H, s)

參考例 22

將 4-[3-(4-氯苯磺醯基)丙基]-2-硝酚 (1.5克, 4.2mmol) 溶在無水四氫呋喃 30ml, 在冰浴依序加 N-(2-羥乙基)醯醯亞胺 (970mg, 5.1mmol), 三苯膦 (1.3克, 5.1mmol), 滴加偶氮二羧酸二乙酯 (800 μ l, 5.1mmol), 在冰浴中攪拌一夜後, 濃縮而在矽膠柱層析 (氯仿: 乙酸乙酯 = 20:1), 以氯仿-乙醚結晶, 得 N-[2-[4-[3-(4-氯苯磺醯基)丙基]-2-硝苯氧基]乙基]醯醯亞胺 (2.1克, 4.1mmol, 96%), 白色結晶。

質量分析值 (m/z): 529 (M⁺)

NMR (CDCl₃, TMS內部標準)

δ : 1.99-2.06 (2H, m), 2.71 (2H, br-t, J=7.6Hz),
3.04 (2H, br-t, J=7.6Hz), 4.15 (2H, t, J=6.1Hz),
4.37 (2H, t, J=6.1Hz), 7.02 (1H, d, J=8.5Hz), 7.
29 (1H, d, J=8.6Hz), 7.54 (1H, s), 7.54 (2H, d, J

五、發明說明 (57)

= 8.5Hz), 7.72 - 7.75 (2H,m), 7.81 (2H,d,J = 8.5Hz), 7.86 - 7.90 (2H,m)

參考例 23

混合 2- [4- [3- (4-氯苯磺醯基) 丙基] -2-硝苯氧基] 乙基酞醯亞胺 (2.1克, 3.9mmol), 乙醇 20ml 及 二噁烷 20ml, 依序加 4N 鹽酸 / 二噁烷 (1.2ml) 及 10% Pd-C, 在氬大氣室溫攪拌 4 小時後, 濾經矽藻土, 濃縮而以氯仿-乙醚結晶, 得 N- [2- [2-胺基-4- [3- (4-氯苯磺醯基) 丙基] 苯氧基] 乙基] 酞醯亞胺鹽酸鹽 (1.4克, 2.6mmol, 66%), 白色結晶。

質量分析值 (m/z): 499 (M⁺)

NMR (CDCl₃, TMS 內部標準)

δ: 1.98 - 2.05 (2H,m), 2.61 - 2.73 (2H,m), 3.03 (2H,t,J = 7.8Hz), 4.15 - 4.17 (2H,m), 4.23 - 4.24 (2H,m), 6.74 - 6.82 (2H,m), 7.50 (1H,d,J = 8.3Hz), 7.53 - 7.55 (1H,m), 7.71 - 7.75 (2H,m), 7.82 (2H,d,J = 8.3Hz), 7.84 - 7.89 (2H,m)

仿參考例 2 合成下列化合物。

參考例 24

N- [2- [2- [3- [(4-第三丁基-2-噻唑基) 甲氧基] 苄醯胺基] -4- [3- (4-氯苯磺醯基) 丙基] 苯氧基] 乙基] 酞醯亞胺

質量分析值 (m/z): 772 (M⁺)

NMR (CDCl₃, TMS 內部標準)

五、發明說明 (58)

δ : 1.35 (9H,s) , 1.98 - 2.03 (2H,m) , 2.65 (2H,t,J = 7.3Hz) , 3.03 - 3.07 (2H,m) , 4.19 - 4.24 (4H,m) , 5.50 (2H,s) , 6.73 - 6.79 (2H,m) , 6.93 (1H,s) , 7.49 - 7.54 (3H,m) , 7.63 - 7.71 (7H,m) , 7.80 (2H, d,J = 8.8Hz) , 8.27 (1H,s) , 8.58 (1H,s)

參考例 25

(1) 於甲醇 150ml 將亞磺醯氯 75ml 在 -30°C 以下冷卻下滴加後，在 -30°C 加 3- (4-羥基-3-硝苯基) 丙酸 (26.20 克，0.12 莫耳)。在室溫攪拌 1 小時後，在 $40 \sim 50^{\circ}\text{C}$ 攪拌 3 小時。減壓濃縮而加甲苯 100ml，如此操作重複 2 次後，以乙醚-己烷結晶，得 3- (4-羥基-3-硝苯基) 丙酸甲酯 (26.20 克，94%)。

(2) 將 (1) 之產物 (26.10 克，0.12 莫耳) 溶在二氯甲烷 260ml，在冰冷下加二異丙基乙胺 (24.23ml，0.14 莫耳)。次在同溫滴加氯甲基甲醚 (9.68ml，0.13 莫耳)，在室溫反應 4 小時後，加水 200ml 而激烈攪拌。分取有機層，依序以 5% 碳酸鉀水及飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鎂乾燥，減壓濃縮，得油狀物 31.20 克，此不經精製供下一反應。

混合所得油狀物 (30.00 克，0.11 莫耳)，硼氫化鈉 (8.43 克，0.22 莫耳) 及四氫呋喃 446ml，保持 $50 \sim 60^{\circ}\text{C}$ 而以 1 小時滴加甲醇 89.14ml。在同溫攪拌 30 分後，減壓濃縮而加冰水，以氯仿萃取 3 次，依序以 5% 碳酸鉀水及飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鎂乾燥，減壓濃縮，

五、發明說明 (59)

得 3- (4-甲氧甲氧基-3-硝苯基) 丙醇 (26.00克 , 97%) 油狀物質。

(3) 將 (2) 之產物 (26.8克 , 0.11莫耳) 溶在二氯甲烷 270ml, 在冰冷下加三乙胺 (18.28ml, 0.13莫耳) 後, 將溶在二氯甲烷 27ml 之甲磺醯氯 (9.03ml, 0.12莫耳) 在冰冷下以 2 小時滴加。在室溫攪拌 30 分後, 加冰及 10 % 檸檬酸水。分取有機層而以飽和碳酸氫鈉水及飽和食鹽水依序洗淨, 以無水硫酸鎂乾燥, 減壓濃縮, 得 3- (4-甲氧甲氧基-3-硝苯基) 丙基甲磺酸酯 (35.10克 , 99 %) 。

參考例 26

混合 4- [2- (2-苯駢噻唑基) 乙烯基] 苯甲酸 (247 mg, 0.88mmol) , 二甲基甲醯胺 1 滴及二氯甲烷 10ml, 在 -78℃ 加草醯氯 (135mg, 1.06mmol) , 在室溫攪拌 2 小時後, 減壓濃縮, 而在冰冷下徐徐投入 2-胺基-4- [3- (4-氯苯磺醯基) 丙基] 酚鹽酸鹽 (320mg, 0.88 mmol) , 吡啶 3ml 及二氯甲烷 10ml 之混合物中。在室溫攪拌 12 小時後, 減壓濃縮而加水, 加熱至回流後, 冷卻而濾集固體, 減壓乾燥。所得固體中加乙醇 10ml, 加熱至回流後, 冷卻而濾集結晶, 減壓乾燥, 得 4- [2- (2-苯駢噻唑基) 乙烯基] -5'- [3- (4-氯苯磺醯基) 丙基] -2'-羥基苄醯苯胺 (335mg, 0.57mmol, 65%) , 無色結晶。

仿參考例 26 合成參考例 27 ~ 36 之化合物, 其名稱及物性值如表 9 ~ 11。

五、發明說明(60)

表 9

參考例 編號	化 合 物 名	物 理 化 學 的 性 質
26	4-[2-(2-苯駢噻唑基)乙烯基]-5'- [3-(4-氯苯磺醯基)丙基]-2'-羥基 苯磺苯胺	MS:(m/z) 589 (M ⁺) NMR (DMSO-d ₆) δ: 1.77-1.83(2H, m), 2.57(2H, t, J=7.5Hz), 3.29-3.35(2H, m), 6.83(2H, br), 7.72-7.78(4H, m); 7.88-8.10(8H, m), 8.13(1H, d, J=8.0Hz), 9.57(1H, br)
27	3-(2-苯駢噻唑甲氧基)-5'-[3-(4-氯苯磺醯基)丙基]-2'-羥基 苯磺苯胺	MS:(m/z) 593 (M ⁺) NMR (DMSO-d ₆) δ: 1.75-1.82(2H, m), 2.56(2H, t, J=7.4Hz), 3.31-3.35(2H, m), 5.71(2H, s), 6.82(2H, br), 7.32-7.35(1H, m), 7.43-7.62(5H, m), 7.69-7.74(3H, m), 7.89(2H, d, J=8.4Hz), 8.03(1H, d, J=8.0Hz), 8.13(1H, d, J=7.6Hz), 9.52-9.54(2H, m)
28	3-[2-(2-苯駢噻唑基)乙烯基]-5'- [3-(4-氯苯磺醯基)丙基]-2'-羥基 苯磺苯胺	MS:(m/z) 589 (M ⁺) NMR (DMSO-d ₆) δ: 1.69-1.75(2H, m), 2.58(2H, t, J=7.7Hz), 3.32-3.36(2H, m), 6.85(2H, br), 7.43-8.40(15H, m), 9.55-9.56(2H, m),
29	3-[(2-苯駢噻唑基)硫甲基]-5'- [3-(4-氯苯磺醯基)丙基]-2'-羥基 苯磺苯胺	MS:(m/z) 609 (M ⁺) NMR (DMSO-d ₆) δ: 1.74-1.83(2H, m), 2.56(2H, t, J=7.4Hz), 3.32-3.35(2H, m), 4.75(2H, s), 6.82(2H, br), 7.35-7.39(1H, m), 7.46-7.54(3H, m), 7.71-7.76(3H, m), 7.86-7.93(4H, m), 8.01(1H, d, J=8.0Hz), 8.12(1H, br), 9.49(1H, br), 9.57-9.59(1H, m)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (61)

表 10

參考例 編號	化 合 物 名	物 理 化 學 的 性 質
30	3-[2-(5-氯-2-苯駢噻唑基)乙 基]-5'-[3-(4-氯苯磺醯基)丙基]-2'-羥基苯醯苯胺	MS: (m/z) 6 2 3 (M ⁺) NMR (DMSO-d ₆) δ: 1.78-1.84(2H, m), 2.58(2H, t, J=7.5Hz), 3.33-3.36(2H, m), 6.82(2H, br), 7.43-8.41(14H, m), 9.55-9.57(1H, m), 9.64(1H, br)
31	3-(2-苯駢噻唑甲氧基)-5'-[3- (4-氯苯磺醯基)丙基]-2'-羥基 苯醯苯胺	MS: (m/z) 5 7 7 (M ⁺) NMR (DMSO-d ₆) δ: 1.73-1.82(2H, m), 2.57(2H, t, J=7.6Hz), 3.31-3.35(2H, m), 5.58(2H, s), 6.83(2H, br), 7.23-7.90(13H, m), 9.50(1H, br), 9.55-9.57(1H, m)
32	3-(5-氯-2-苯駢噻唑甲氧基)-5'- [3-(4-氯苯磺醯基)丙基]-2'-羥 基苯醯苯胺	MS: (m/z) 6 2 7 (M ⁺) NMR (DMSO-d ₆) δ: 1.76-1.83(2H, m), 2.57(2H, t, J=7.5Hz), 3.30-3.34(2H, m), 5.72(2H, s), 6.83(2H, br), 7.32-7.36(1H, m), 7.42-7.55(2H, m), 7.58-7.62(1H, m), 7.69(1H, br), 7.73(2H, d, J=8.5Hz), 7.90(2H, d, J=8.5Hz), 8.13(1H, br), 8.16-8.19(1H, m), 9.52-9.55(2H, m)
33	5'-[3-(4-氯苯磺醯基)丙基]-3- (5-三氟甲基-2-苯駢噻唑甲氧 基)-2'-羥基苯醯苯胺	MS: (m/z) 6 6 1 (M ⁺) NMR (DMSO-d ₆) δ: 1.77-1.83(2H, m), 2.57(2H, t, J=7.8Hz), 3.31-3.34(2H, m), 5.77(2H, s), 6.83(2H, br), 7.35(1H, dd, J=8.8, 2.3Hz), 7.44-7.46(1H, m), 7.50(1H, t, J=8.0Hz), 7.62(1H, d, J=8.0Hz), 7.66-7.74(3H, m), 7.80-7.82(1H, m), 7.90(2H, d, J=8.5Hz), 8.40-8.42(2H, m), 9.52-9.56(2H, m)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (62)

表 11

參考例 編號	化 合 物 名	物 理 化 學 的 性 質
34	3-(6-氯-2-苯駢噻唑甲氧基)-5'- [3-(4-氯苯磺醯基)丙基]-2'-羥 基苯醯苯胺	MS: (m/z) 627 (M ⁺) NMR (DMSO-d ₆) δ: 1.77-1.83(2H, m), 2.56(2H, t, J=7.5Hz), 3.31-3.42(2H, m), 5.71(2H, s), 6.30(2H, br), 7.34(1H, dd, J=8.0, 2.0Hz), 7.44(1H, br), 7.50(1H, t, J=8.0Hz), 7.57-7.62(2H, m), 7.69-7.74(3H, m), 7.90(2H, d, J=8.5Hz), 8.03(1H, d, J=9.0Hz), 8.30(1H, d, J=2.0Hz), 9.52(1H, br), 9.54(1H, br)
35	3-[2-(2-苯駢噻唑基)乙基]-5'- [3-(4-氯苯磺醯基)丙基]-2'-羥 基苯醯苯胺	MS: (m/z) 591 (M ⁺) NMR (DMSO-d ₆) δ: 1.76-1.82(2H, m), 2.56(2H, t, J=8.3Hz), 3.24-3.43(4H, m), 3.51(2H, t, J=7.8Hz), 6.82(2H, br), 7.38-7.54(4H, m), 7.73(2H, d, J=8.0Hz), 7.79(1H, d, J=8.0Hz), 7.87-7.90(3H, m), 7.94-7.95(2H, m), 8.04(1H, d, J=8.0Hz), 9.48(1H, br), 9.55(1H, br)
36	3-[(2-苯駢噻唑基) 甲硫基]-5'- [3-(4-氯苯磺醯基) 丙基]-2'-羥 基苯醯苯胺	MS: (m/z) 609 (M ⁺) NMR (DMSO-d ₆) δ: 1.70-1.85(2H, m), 2.50-2.63(2H, m), 3.30-3.40(2H, m), 4.87(2H, s), 6.82(2H, s), 7.35-8.20(9H, m), 7.72(2H, d, J=8.5Hz), 7.90(2H, d, J=8.6Hz), 9.51(1H, br-s), 9.55(1H, br-s)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明(63)

參考例 37

混合 4-第三丁基-2-(羥甲基)噻唑 (441mg, 2.57 mmol), 第三丁醇鉀 (580mg, 5.17mmol), 氯化三癸醯甲基銨 100mg, 6-氯吡啶-2-羧酸甲酯 (660mg, 3.85 mmol), 在 120°C 攪拌 2 小時後, 加水而以乙酸乙酯萃取, 依序以水及飽和食鹽水洗淨, 以無水硫酸鈉乾燥, 減壓濃縮, 在矽膠柱層析 (己烷: 乙酸乙酯 = 20: 1~10: 1), 得 6-(4-第三丁基-2-噻唑甲氧基) 吡啶-2-羧酸甲酯 (198mg, 0.65mmol, 25%)。

NMR (CDCl₃, TMS 內部標準)

δ : 1.36 (9H,s), 3.96 (3H,s), 5.75 (2H,s), 6.89 (1H,s), 6.98-7.09 (1H,m), 7.71-7.78 (2H,m)

參考例 38

將 4-[3-(4-氯苯磺醯基)丙基]-2-胺基酚鹽酸鹽 (2.0克, 5.52mmol) 懸浮於二氯甲烷 20ml, 在冰冷攪拌下依序加吡啶 (1.79ml, 22.08mmol) 及乙酐 (1.00 ml, 13.80mmol)。在室溫攪拌 12 小時後, 加冰及 5% 硫酸氫鈉水。分離有機層, 水層以二氯甲烷萃取。合併有機層而依序以 5% 硫酸氫鈉水, 5% 碳酸鉀水及飽和食鹽水洗淨, 以無水硫酸鎂乾燥, 減壓濃縮, 溶在四氫呋喃 20 ml 及甲醇 20ml, 加 1N NaOH 水 6.62ml。在室溫反應 2 小時後, 加冰及 5% 硫酸氫鈉水使呈酸性。次以氯仿萃取而以飽和食鹽水洗淨後, 以無水硫酸鎂乾燥, 減壓濃縮, 從

五、發明說明 (64)

氯仿-乙醚結晶，得5-[3-(4-氯苯磺醯基)丙基]-2-羥基-乙醯苯胺(1.69克，83%)，無色結晶。

NMR (CDCl₃，TMS內部標準)

δ : 1.67-2.14 (2H,m), 2.14 (3H,s), 2.48-2.64 (2H,m), 3.07-3.30 (2H,m), 6.60-6.90 (2H,m), 7.40 (1H,br-s), 7.61 (2H,br-d, J = 8.5Hz), 7.86 (2H,br-d, J = 8.5Hz), 9.20-9.40 (1H,br), 9.30-9.60 (1H,br)

參考例 39

混合5-[3-(4-氯苯磺醯基)丙基]-2-羥基乙醯苯胺(1.00克，2.72mmol)及N-氯丁二醯亞胺(0.44克，3.26mmol)，加二甲基甲醯胺10ml，在50℃ 1小時及80℃ 2小時之反應後，加冰及水，以乙酸乙酯萃取，依序以水及飽和食鹽水洗淨，以硫酸美乾燥，減壓濃縮，加2-丙醇10ml及3N鹽酸10ml，加熱回流6小時後，冷卻而減壓濃縮，以乙腈結晶，得6-氯-4-[3-(4-氯苯磺醯基)丙基]-2-胺基酚鹽酸鹽(0.47克，44%)，白色固體。

NMR (DMSO-d₆，TMS內部標準)

δ : 1.60-1.90 (2H,m), 2.40-2.80 (2H,m), 3.15-3.50 (2H,m), 6.90-7.30 (2H,m), 7.72 (2H,br-d, J = 8.8Hz), 7.91 (2H,br-d, J = 8.8Hz)

參考例 40

混合5-[3-(4-氯苯磺醯基)丙基]-2-羥基-乙醯苯

五、發明說明 (65)

胺 (1.65克, 4.49mmol) 及 N-氯丁二醯亞胺 (1.32克, 9.88mmol), 加二甲基甲醯胺 25ml), 在 50°C 1小時及 80°C 1小時之反應後, 加冰及水, 以乙酸乙酯萃取, 依序以水及飽和食鹽水洗淨, 以無水硫酸鎂乾燥, 減壓濃縮, 從氯仿結晶, 得白色固體 0.95克。將此取出 0.90克, 加 2-丙醇 30ml 及 3N 鹽酸 30ml, 加熱回流 3 小時後, 冷卻而減壓濃縮, 以乙腈結晶, 得 4-[3-(4-氯苯磺醯基) 丙基]-5, 6-二氯-2-胺基酚鹽酸鹽 (0.75克, 38%), 白色固體。

NMR (DMSO-d₆, TMS 內部標準)

δ : 1.60-1.90 (2H, m), 2.40-2.80 (2H, m), 3.15-3.50 (2H, m), 6.90-7.30 (2H, m), 7.72 (2H, br-d, J = 8.8Hz), 7.91 (2H, br-d, J = 8.8Hz)

參考例 41

混合 2-溴環己酮 (865mg, 4.9mmol), 3-(硫胺甲醯甲氧基) 苯甲酸甲酯 (1.00克, 4.4mmol) 及 1, 4-二噁烷 10ml, 在室溫 5 小時及 80°C 12 小時之攪拌後, 冷卻而減壓濃縮, 加飽和重碳酸鈉水, 以乙酸乙酯萃取, 依序以水及飽和食鹽水洗淨, 以無水硫酸鈉乾燥, 減壓濃縮, 在矽膠柱層析 (己烷: 乙酸乙酯 = 4: 1), 得 3-(4, 5, 6, 7-四氫苯駢噻唑-2-基甲氧基) 苯甲酸甲酯 (369mg, 1.2mmol, 27%)。

NMR (CDCl₃, TMS 內部標準)

五、發明說明 (44)

δ : 1.84 - 1.89 (4H,m) , 2.73 - 2.80 (4H,m) , 3.91 (3H,s) , 5.76 (2H,s) , 7.18 - 7.20 (1H,m) , 7.36 (1H,t,J = 8.0Hz) , 7.66 - 7.68 (2H,m)

參考例 42

混合參考例 41 之產物 (361mg, 1.2mmol) , 四氫呋喃 2ml, 甲醇 2ml 及 1N NaOH 2ml, 在室溫攪拌 12 小時後, 減壓濃縮, 加水來溶解後, 加 10% 檸檬酸水來調為 pH 3, 濾集固體而水洗後, 減壓乾燥, 得 3- (4, 5, 6, 7-四氫苯駢噻唑 -2-基甲氧基) 苯甲酸 (257mg, 0.89mmol, 75%) 。

NMR (DMSO- d_6 , TMS 內部標準)

δ : 1.74 - 1.82 (4H,m) , 2.67 - 2.78 (4H,m) , 5.39 (2H,s) , 7.29 (1H,d,J = 8.0Hz) , 7.44 (1H,t,J = 8.0Hz) , 7.53 - 7.58 (2H,m) , 13.0 (1H,s)

仿參考例 42 得下列參考例 43 ~ 50 之化合物。

參考例 43

6- (4-第三丁基 -2-噻唑甲氧基) 吡啶 -2-羧酸

NMR ($CDCl_3$, TMS 內部標準)

δ : 1.35 (9H,s) , 5.68 (2H,s) , 6.93 (1H,s) , 7.08 - 7.18 (1H,m) , 7.82 - 7.88 (2H,m)

參考例 44

3- [(4-第三丁基 -2-噻唑基) 甲氧基] -5-氯苯甲酸

NMR (DMSO- d_6 , TMS 內部標準)

五、發明說明 (b7)

δ : 1.37 (9H,s) , 5.42 (2H,s) , 6.95 (1H,s) , 7.29 (1H, br - t, J = 2.0Hz) , 7.64 - 7.74 (2H,m) , 9.10 - 9.60 (1H,br)

參考例 45

5- [(4-第三丁基 -2-噻唑基) 甲氧基] -2-氯苯甲酸

質量分析值 (m/z) : 326 [(M+H)⁺]

NMR (DMSO-d₆ , TMS內部標準)

δ : 1.30 (9H,s) , 5.45 (2H,s) , 7.23 (1H,dd, J = 8.8, 3.4Hz) , 7.31 (1H,s) , 7.45~7.48 (2H,m) , 13.43 (1H,s)

參考例 46

3- [(4-第三丁基 -2-噻唑基) 甲氧基] -4-甲氧基苯甲酸

質量分析值 (m/z) : 322 (M⁺)

NMR (DMSO-d₆ , TMS內部標準)

δ : 1.30 (9H,s) , 3.86 (3H,s) , 5.41 (2H,s) , 7.09 (1H, d, J = 8.3Hz) , 7.29 (1H,s) , 7.61 (1H,d, J = 8.3Hz) , 7.62 (1H,s) , 12.64 (1H,s)

參考例 47

3- [(4-第三丁基 -2-噻唑基) 甲氧基] -4-氯苯甲酸

質量分析值 (m/z) : 326 [(M+H)⁺]

NMR (DMSO-d₆ , TMS內部標準)

δ : 1.30 (9H,s) , 5.59 (2H,s) , 7.32 (1H,s) , 7.55~7.61 (2H,m) , 7.81 (1H,d, J = 1.5Hz) , 13.18 (1H,s)

五、發明說明 (63)

參考例 48

3- [(4-第三丁基-2-噻唑基) 甲氧基] -4-甲基苯甲
酸

質量分析值 (m/z) : 306 (M⁺)

NMR (DMSO-d₆, TMS內部標準)

δ : 1.30 (9H,s), 2.28 (3H,s), 5.48 (2H,s), 7.29 (1H,
s), 7.30 (1H,d,J = 8.3Hz), 7.50 (1H,d,J = 8.3Hz),
7.60 (1H,s), 12.80 (1H,s)

參考例 49

3- [(4-第三丁基-2-噻唑基) 甲氧基] -4-硝基苯甲
酸

質量分析值 (m/z) : 337 (M⁺)

NMR (DMSO-d₆, TMS內部標準)

δ : 1.29 (9H,s), 5.69 (2H,s), 7.33 (1H,s), 7.68 (1H,
dd,J = 8.3,1.5Hz), 7.99 (1H,br - d,J = 8.3Hz), 8.
00 (1H,s), 13.62 (1H,s)

參考例 50

3- [(4-第三丁基-5-甲基-2-噻唑基) 甲氧基] 苯甲
酸

質量分析值 (m/z) : 306 [(M+H)⁺]

NMR (DMSO-d₆, TMS內部標準)

δ : 1.35 (9H,s), 2.47 (3H,s), 5.34 (2H,s), 7.28 (1H,
br - d,J = 8.3Hz), 7.43 (1H,t,J = 8.3Hz), 7.56 (1H,
br - d,J = 8.3Hz), 7.57 (1H,br - s), 13.0 (1H,s)

五、發明說明 (69)

仿參考例 41 得下列參考例 51 ~ 58 之化合物。

參考例 51

3 - [(4 - 第三丁基 - 2 - 噻唑基) 甲氧基] - 5 - 氯苯甲酸
甲酯

NMR (CDCl₃ , TMS 內部標準)

δ : 1.36 (9H,s) , 3.91 (3H,s) , 5.37 (2H,s) , 6.93 (1H,
s) , 7.23 (1H,br - t, J = 2.0Hz) , 7.56 - 7.67 (2H,
m)

參考例 52

3 - [(4 - 第三丁基 - 2 - 噻唑基) 甲氧基] - 2 - 氯苯甲酸
甲酯

NMR (CDCl₃ , TMS 內部標準)

δ : 1.35 (9H,s) , 3.92 (3H,s) , 5.35 (2H,s) , 6.93 (1H,
s) , 7.08 (1H,dd, J = 8.8, 2.9Hz) , 7.35 (1H,d, J = 8.
8Hz) , 7.51 (1H,d, J = 2.9Hz)

參考例 53

3 - [(4 - 第三丁基 - 2 - 噻唑基) 甲氧基] - 4 - 甲氧基苯
甲酸甲酯

NMR (CDCl₃ , TMS 內部標準)

δ : 1.35 (9H,s) , 3.86 (3H,s) , 3.93 (3H,s) , 5.44 (2H,
s) , 6.91 (1H,d, J = 8.3Hz) , 7.71 (1H,d, J = 2.0Hz) ,
7.72 (1H,br - d, J = 8.3Hz)

參考例 54

3 - [(4 - 第三丁基 - 2 - 噻唑基) 甲氧基] - 4 - 氯苯甲酸

五、發明說明 (70)

甲 酯

NMR (CDCl₃ , TMS內部標準)

δ : 1.36 (9H,s) , 3.90 (3H,s) , 5.47 (2H,s) , 6.94 (1H,s) , 7.45 (1H,d,J = 8.3Hz) , 7.63 (1H,dd,J = 8.3, 2.0Hz) , 7.77 (1H,d,J = 2.0Hz)

參考例 55

3- [(4-第三丁基 -2-噻唑基) 甲氧基] -4-甲基苯甲酸甲酯

NMR (CDCl₃ , TMS內部標準)

δ : 1.36 (9H,s) , 2.35 (3H,s) , 3.89 (3H,s) , 5.40 (2H,s) , 6.91 (1H,s) , 7.22 (1H,d,J = 7.3Hz) , 7.60~7.62 (2H,m)

參考例 56

3- [(4-第三丁基 -2-噻唑基) 甲氧基] -4-硝基苯甲酸甲酯

NMR (CDCl₃ , TMS內部標準)

δ : 1.35 (9H,s) , 3.95 (3H,s) , 5.54 (2H,s) , 6.96 (1H,s) , 7.74 (1H,dd,J = 8.3,1.5Hz) , 7.86 (1H,d,J = 8.3Hz) , 7.99 (1H,d,J = 1.5Hz)

參考例 57

3- [(4-第三丁基 -5-甲基 -2-噻唑基) 甲氧基] 苯甲酸甲酯

NMR (CDCl₃ , TMS內部標準)

五、發明說明 (7)

δ : 1.38 (9H,s) , 2.50 (3H,s) , 3.91 (3H,s) , 5.27 (2H,s) , 7.23 - 7.45 (2H,m) , 7.63 - 7.72 (2H,m)

參考例 58

3 - [2 - (4 - 第三丁基 - 2 - 噻唑基) 乙氧基] 苯甲酸甲酯氫溴酸鹽

NMR(DMSO- d_6 , TMS內部標準)

δ : 1.28 (9H,s) , 3.39 - 3.57 (2H,m) , 4.40 (2H,t, $J = 6.3\text{Hz}$) , 7.18 (1H,s) , 7.23 - 7.62 (4H,m)

參考例 59

混合 3 - [2 - (4 - 第三丁基 - 2 - 噻唑基) 乙氧基] 苯甲酸甲酯氫溴酸鹽 (102mg , 0.25mmol) , 甲醇 1ml 及 6N 鹽酸 , 在 60°C 攪拌 2 小時後 , 加 6N 鹽酸 1ml , 在 110°C 攪拌 2 小時。冷卻後 , 減壓濃縮 , 濾集固體 , 依序以乙腈及乙醚洗淨 , 得 3 - [2 - (4 - 第三丁基 - 2 - 噻唑基) 乙氧基] 苯甲酸鹽酸鹽 (69mg , 0.20mmol , 80%) 。

NMR(DMSO- d_6 , TMS內部標準)

δ : 1.30 (9H,s) , 3.53 (2H,t, $J = 5.8\text{Hz}$) , 4.40 (2H,t, $J = 5.8\text{Hz}$) , 7.21 - 7.25 (2H,m) , 7.40 - 7.46 (2H,m) , 7.55 (1H,d, $J = 8.0\text{Hz}$)

仿參考例 2 得下列參考例 60 ~ 73 之化合物。

參考例 60

5' - [3 - (4 - 氯苯磺醯基) 丙基] - 2' - 羥基 - 3 - (6 - 甲

五、發明說明 (ㄞ)

氧基 - 2 - 苯 駢 噻 唑 甲 氧 基) 苄 醯 苯 胺

NMR(DMSO-d₆, TMS內部標準)

δ : 1.76 - 1.82 (2H,m), 2.56 (2H,t, J = 7.3Hz), 3.31 - 3.34 (2H,m), 3.83 (3H,s), 5.64 (2H,s), 6.82 (2H,s), 7.13 (1H,d, J = 8.5Hz), 7.32 (1H,d, J = 8.0Hz), 7.43 (1H,s), 7.48 (1H,t, J = 8.0Hz), 7.60 (1H,d, J = 7.5Hz), 7.68 - 7.74 (4H,m), 7.88 - 7.92 (3H,m), 9.51 (1H,s), 9.53 (1H,s)

參考例 61

5' - [3 - (4 - 氯 苯 磺 醯 基) 丙 基] - 2' - 羥 基 - 3 - (4, 5, 6, 7 - 四 氫 - 2 - 苯 駢 噻 唑 甲 氧 基) 苄 醯 苯 胺

NMR(DMSO-d₆, TMS內部標準)

δ : 1.73 - 1.83 (6H,m), 2.56 (2H,t, J = 7.5Hz), 2.63 - 2.78 (4H,m), 3.31 - 3.42 (2H,m), 5.42 (2H,s), 6.82 (2H,s), 7.23 - 7.32 (1H,m), 7.42 - 7.50 (2H,m), 7.54 - 7.63 (2H,m), 7.73 (2H,d, J = 8.0Hz), 7.89 (2H,d, J = 8.0Hz), 9.49 (1H,s), 9.54 (1H,s)

參考例 62

3 - [(4 - 第三 丁 基 - 2 - 噻 唑 基) 甲 氧 基] - 5 - 氯 - 5' - [3 - (4 - 氯 苯 磺 醯 基) 丙 基] - 2' - 羥 基 苄 醯 苯 胺

NMR(DMSO-d₆, TMS內部標準)

δ : 1.30 (9H,s), 1.73 - 1.85 (2H,m), 2.56 (2H,br - t, J = 7.6Hz), 3.30 - 3.36 (2H,m), 5.53 (2H,s), 6.83 (2H,s), 7.32 (1H,br - s), 7.33 (1H,s), 7.44 (1H,br - s), 7.62 (2H,br - s), 7.73 (2H,br -

五、發明說明(73)

d, $J = 8.8\text{Hz}$), 7.89 (2H, br - d, $J = 8.8\text{Hz}$), 9.46 (1H, br - s), 9.65 (1H, br - s)

參考例 63

5 - [(4-第三丁基-2-噻唑基) 甲氧基] -2-氯-5'-[3-(4-氯苯磺醯基) 丙基] -2'-羥基苄醯苯胺

質量分析值 (m/z): 633 [$(M+H)^+$]

NMR (CDCl_3 , TMS內部標準)

δ : 1.35 (9H, s), 1.99~2.04 (2H, m), 2.64 (2H, br - t, $J = 7.3\text{Hz}$), 3.03~3.07 (2H, m), 5.35 (2H, s), 6.88 (1H, br - d, $J = 8.3\text{Hz}$), 6.94 (1H, br - s), 6.95 (1H, br - d, $J = 8.3\text{Hz}$), 7.09 (1H, br - d, $J = 8.8\text{Hz}$), 7.10 (1H, s), 7.37 (1H, d, $J = 8.8\text{Hz}$), 7.50 (1H, br - s), 7.52 (1H, br - d, $J = 8.8\text{Hz}$), 7.80 (2H, br - d, $J = 8.8\text{Hz}$), 8.32 (1H, br - s), 8.49 (1H, s)

參考例 64

3 - [(4-第三丁基-2-噻唑基) 甲氧基] -5'-[3-(4-氯苯磺醯基) 丙基] -2'-羥基-4-甲氧基苄醯苯胺

質量分析值 (m/z): 629 (M)⁺

NMR (CDCl_3 , TMS內部標準)

δ : 1.33 (9H, s), 1.95~2.04 (2H, m), 2.62 (2H, br - t, $J = 7.3\text{Hz}$), 3.01~3.09 (2H, m), 3.96 (3H, s), 5.46 (2H, s), 6.85 (1H, dd, $J = 8.3, 2.0\text{Hz}$), 6.88~6.98 (3H, m), 7.00 (1H, d, $J = 2.0\text{Hz}$), 7.52 (2H,

五、發明說明 (74)

br - d, $J = 8.8\text{Hz}$), 7.59 (1H, dd, $J = 8.3, 2.0\text{Hz}$), 7.65 (1H, d, $J = 2.0\text{Hz}$), 7.79 (2H, br - d, $J = 8.3\text{Hz}$), 8.26 (1H, s), 8.75 (1H, br - s)

參考例 65

3 - [(4 - 第三丁基 - 2 - 噻唑基) 甲氧基] - 4 - 氯 - 5' - [3 - (4 - 氯苯磺醯基) 丙基] - 2' - 羥基苄醯苯胺

質量分析值 (m/z): 633 [$(M+H)^+$]

NMR (CDCl_3 , TMS 內部標準)

δ : 1.35 (9H, s), 1.98~2.01 (2H, m), 2.63 (2H, br - t, $J = 7.3\text{Hz}$), 3.01~3.05 (2H, m), 5.47 (2H, s), 6.87 (1H, br - d, $J = 8.3\text{Hz}$), 6.95 (1H, d, $J = 8.3\text{Hz}$), 6.96 (1H, s), 7.10 (1H, d, $J = 2.0\text{Hz}$), 7.47 (1H, br - d, $J = 8.3\text{Hz}$), 7.51 (1H, d, $J = 8.3\text{Hz}$), 7.52 (2H, br - d, $J = 8.8\text{Hz}$), 7.68 (1H, d, $J = 2.0\text{Hz}$), 7.79 (2H, br - d, $J = 8.8\text{Hz}$), 8.34 (1H, s), 8.35 (1H, s)

參考例 66

3 - [(4 - 第三丁基 - 2 - 噻唑基) 甲氧基] - 5' - [3 - (4 - 氯苯磺醯基) 丙基] - 2' - 羥基 - 4 - 甲基苄醯苯胺

質量分析值 (m/z): 613 (M)⁺

NMR (CDCl_3 , TMS 內部標準)

δ : 1.36 (9H, s), 1.91~1.99 (2H, m), 2.35 (3H, s), 2.57 (2H, br - t, $J = 7.3\text{Hz}$), 2.99~3.03 (2H, m), 5.35 (2H, s), 6.82 (1H, dd, $J = 8.3, 2.0\text{Hz}$), 6.91~6.94 (2H, m), 7.13 (1H, br - s), 7.25 (1H, br - d,

五、發明說明 (75)

$J = 8.3\text{Hz}$) , 7.44 (1H, br - d, $J = 8.3\text{Hz}$) , 7.47 (1H, s) , 7.49 (2H, br - d, $J = 8.3\text{Hz}$) , 7.76 (2H, br - d, $J = 8.3\text{Hz}$) , 8.49 (1H, s) , 8.87 (1H, s)

參考例 67

3 - [(4 - 第三丁基 - 2 - 噻唑基) 甲氧基] - 5' - [3 - (4 - 氯苯磺醯基) 丙基] - 2' - 羥基 - 4 - 硝基苄醯苯胺

質量分析值 (m/z) : 644 (M)⁺

NMR (CDCl_3 , TMS 內部標準)

δ : 1.32 (9H, s) , 1.95~1.99 (2H, m) , 2.60 (2H, br - t, $J = 7.6\text{Hz}$) , 3.03 (2H, m) , 5.51 (2H, s) , 6.85 (1H, dd, $J = 8.3, 2.0\text{Hz}$) , 6.91 (1H, d, $J = 8.3\text{Hz}$) , 6.99 (1H, s) , 7.29 (1H, d, $J = 2.0\text{Hz}$) , 7.52 (2H, br - d, $J = 8.3\text{Hz}$) , 7.58 (1H, dd, $J = 8.3, 1.5\text{Hz}$) , 7.78 (2H, br - d, $J = 8.3\text{Hz}$) , 7.84 (1H, s) , 7.89 (1H, d, $J = 8.3\text{Hz}$) , 8.30 (1H, br - s) , 8.67 (1H, s)

參考例 68

3 - [(4 - 第三丁基 - 5 - 甲基 - 2 - 噻唑基) 甲氧基] - 5' - [3 - (4 - 氯苯磺醯基) 丙基] - 2' - 羥基 - 4 - 硝基苄醯苯胺

質量分析值 (m/z) : 613 [$(M+H)^+$]

NMR ($\text{DMSO}-d_6$, TMS 內部標準)

δ : 1.36 (9H, s) , 1.77~1.81 (2H, m) , 2.49 (3H, s) , 2.56 (2H, br - t, $J = 7.3\text{Hz}$) , 3.32~3.35 (2H, m) , 5.37 (2H, s) , 6.82 (2H, br - s) , 7.27 (1H, dd, $J = 7.8, 2.0\text{Hz}$) , 7.42 (1H, br - s) , 7.46 (1H, t, $J = 7.8\text{Hz}$) ,

五、發明說明 (76)

7.57 (1H,d,J = 7.8Hz) , 7.64 (1H,br - s) , 7.74 (2H,
br - d,J = 8.8Hz) , 7.89 (2H,br - d,J = 8.8Hz) , 9.
51 (1H,s) , 9.53 (1H,s)

參考例 69

6 - [(4 - 第三丁基 - 2 - 噻唑甲氧基) - N - [5 - [3 - (4 -
氯苯磺醯基) 丙基] - 2 - 羥苯基] 吡啶 - 2 - 羧醯胺

NMR(DMSO-d₆ , TMS內部標準)

δ : 1.30 (9H,s) , 2.01 - 2.08 (2H,m) , 2.67 (2H,t,J =
7.2Hz) , 3.04 - 3.09 (2H,m) , 5.76 (2H,s) , 6.88
- 6.98 (3H,m) , 7.04 (1H,s) , 7.12 (1H,d,J = 8.0Hz) ,
7.52 (2H,d,J = 8.4Hz) , 7.80 - 7.88 (3H,m) , 7.94
(1H,d,J = 7.2Hz) , 9.06 (1H,br) , 9.91 (1H,s)

參考例 70

3 - [2 - (4 - 第三丁基 - 2 - 噻唑基) 乙氧基] - 5' - [3 -
(4 - 氯苯磺醯基) 丙基] - 2' - 羥基苄醯苯胺

NMR(DMSO-d₆ , TMS內部標準)

δ : 1.28 (9H,s) , 1.70 - 1.83 (2H,m) , 2.56 (2H,t,J =
7.3Hz) , 3.31 - 3.35 (2H,m) , 3.44 (2H,t,J = 5.9Hz) ,
4.41 (2H,t,J = 5.9Hz) , 6.82 (2H,s) , 7.12 (1H,s) ,
7.18 (1H,d,J = 8.0Hz) , 7.42 - 7.46 (2H,m) , 7.53
- 7.55 (2H,m) , 7.73 (2H,d,J = 8.8Hz) , 7.90 (2H,
d,J = 8.8Hz) , 9.51 (1H,s) , 9.52 (1H,s)

參考例 71

3 - (4 - 第三丁基 - 2 - 噻唑甲氧基) - 2' - 羥基 - 5' - [3 -

五、發明說明 (77)

(3-苯磺醯丙基) 苄醯苯胺

NMR(DMSO-d₆, TMS內部標準)

δ : 1.31 (9H,s), 1.75 - 1.83 (2H,m), 2.56 (2H,t, J = 7.2Hz), 3.27 - 3.32 (2H,m), 5.50 (2H,s), 6.82 (2H,s), 7.28 - 7.32 (2H,m), 7.42 (1H,s), 7.47 (1H,t, J = 8.4Hz), 7.59 (1H,d, J = 7.6Hz), 7.64 - 7.67 (3H,m), 7.45 (1H,t, J = 6.8Hz), 7.89 (2H,d, J = 8.0Hz), 9.52 (2H,br)

參考例 72

3- [(4-第三丁基 -2-噻唑基) 甲氧基] -5'- [3- (4-氯苯磺醯基) 丙基] -3', 4'-二氯-2'-羥基苄醯苯胺

NMR(DMSO-d₆, TMS內部標準)

δ : 1.31 (9H,s), 1.76 - 1.86 (2H,m), 2.72 - 2.77 (2H,m), 3.39 - 3.44 (2H,m), 5.50 (2H,s), 7.32 - 7.33 (2H,m), 7.38 (1H,s), 7.49 (1H,br - t, J = 7.8Hz), 7.63 (1H,br - d, J = 7.8Hz), 7.71 - 7.74 (3H,m), 7.91 (2H,d, J = 8.8Hz), 9.97 (1H,br - s), 10.08 (1H,br - s)

參考例 73

3- [(4-第三丁基 -2-噻唑基) 甲氧基] -3'-氯-5'-

[3- (4-氯苯磺醯基) 丙基] -2'-羥基苄醯苯胺

NMR(DMSO-d₆, TMS內部標準)

五、發明說明 (78)

δ : 1.31 (9H,s), 1.76 - 1.85 (2H,m), 2.55 - 2.60 (2H,m), 3.31 - 3.35 (2H,m), 5.50 (2H,s), 7.70 (1H,br - s), 7.24 (1H,br - s), 7.32 - 7.34 (2H,m), 7.49 (1H,br - t, $J = 7.8\text{Hz}$), 7.62 (1H,br - d, $J = 7.8\text{Hz}$), 7.70 - 7.74 (1H,m), 7.73 (2H,d, $J = 8.8\text{Hz}$), 7.90 (2H,d, $J = 8.8\text{Hz}$), 9.58 (1H,br - s), 9.96 (1H,br - s)

參考例 74

將 5'-[3-(4-氯苯磺醯基)丙基]-2'-羥基-3-[(4-第三丁基-2-噻唑基)甲氧基]苄醯苯胺 (1.60克, 2.67mmol) 溶在二甲基甲醯胺 16ml, 在冰冷下依序加碳酸鉀 (0.55克, 4.00mmol), 觸媒量溴化四丁基銨, 溴乙腈 (0.22ml, 3.20mmol), 在室溫攪拌一夜後, 加冰水, 以苯-乙酸乙酯 (1:1) 萃取 2 次, 依序以 5% 碳酸鉀水及飽和食鹽水洗淨, 以無水硫酸鎂乾燥, 減壓濃縮, 從乙腈結晶, 得 3-[(4-第三丁基-2-噻唑基)甲氧基]-5'-[3-(4-氯苯磺醯基)丙基]-2'-氯甲氧基苄醯苯胺 (1.34克, 79%), 無色結晶。

NMR (CDCl_3 , TMS 內部標準)

δ : 1.36 (9H,s), 2.02 - 2.08 (2H,m), 2.72 (2H,br - t, $J = 7.3\text{Hz}$), 3.07 - 3.11 (2H,m), 4.87 (2H,s), 5.41 (2H,s), 6.88 - 6.94 (3H,m), 7.22 (1H,dt, $J = 6.8, 2.4\text{Hz}$), 7.43 - 7.45 (2H,m), 7.53 (2H,dd, $J = 8.8, 1.9\text{Hz}$), 7.55 (1H,br - s), 7.83 (2H,dd, $J = 8.8, 1.9\text{Hz}$), 8.28 (1H,br - s), 8.31 (1H,br - s)

- 80 -

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (79)

仿參考例 74 得下列參考例 75~76 之化合物。

參考例 75

3- [(4-第三丁基-2-噻唑基) 甲氧基] -2'- (氰甲
氧基) -5'- [3- (苯磺基) 丙基] 苄醯苯胺

質量分析值 (m/z): 604 [$(M+H)^+$]

NMR ($CDCl_3$, TMS 內部標準)

δ : 1.36 (9H,s), 2.02-2.10 (2H,m), 2.71 (2H,t, $J = 7.3\text{Hz}$), 3.07-3.12 (2H,m), 4.67 (2H,s), 5.41 (2H,s), 6.88-6.94 (3H,m), 7.20-7.23 (1H,m), 7.41-7.45 (2H,m), 7.54-7.59 (3H,m), 7.62-7.67 (1H,m), 7.90 (2H,d, $J = 8.0\text{Hz}$), 8.27 (1H,s), 8.32 (1H,s)

參考例 76

5'- [3- (4-氯苯磺基) 丙基] -2'- (氰甲氧基)
-3- [(4-環丁基-2-噻唑基) 甲氧基] 苄醯苯胺

質量分析值 (m/z): 636 [$(M+H)^+$]

NMR ($CDCl_3$, TMS 內部標準)

δ : 1.89~1.95 (1H,m), 2.00~2.09 (3H,m), 2.23~2.31 (2H,m), 2.34~2.41 (2H,m), 2.70~2.73 (2H,m), 2.88~3.10 (2H,m), 3.65~3.72 (1H,m), 4.87 (2H,s), 5.41 (2H,s), 6.89 (1H,dd, $J = 8.6, 1.8\text{Hz}$), 6.93 (1H,d, $J = 8.6\text{Hz}$), 6.95 (1H,s), 7.21 (1H,dd, $J = 7.3\text{Hz}, 1.8\text{Hz}$), 7.43 (1H,t, $J = 7.3\text{Hz}$), 7.46 (1H,

五、發明說明(80)

br-d, $J = 7.3\text{Hz}$), 7.53 (2H, d, $J = 8.3\text{Hz}$), 7.54 (1H, s), 7.83 (2H, d, $J = 8.3\text{Hz}$), 8.28 (1H, s), 8.32 (1H, d, $J = 1.8\text{Hz}$)

參考例 77

將 3-羥基苯甲酸甲酯 (10.00克, 65.72mmol) 溶在二甲基甲醯胺 100ml, 在冰冷下加碳酸鉀 (13.63克, 98.58mmol) 後加氯乙腈 (4.99ml, 78.86mmol)。次在室溫攪拌 12 小時後, 注入冰水中, 濾集結晶, 溶在氯仿, 依序以 5% 碳酸鉀水, 10% 檸檬酸水及飽和食鹽水洗淨, 以無水硫酸鎂乾燥, 減壓濃縮, 從乙醚-己烷結晶, 得 3-氟甲氧基苯甲酸甲酯 (11.80克, 94%)。

NMR (CDCl_3 , TMS 內部標準)

δ : 3.93 (3H, s), 4.82 (2H, s), 7.11-7.25 (1H, m), 7.43 (1H, br-t, $J = 7.5\text{Hz}$), 7.61-7.66 (1H, m), 7.79 (1H, dt, $J = 7.5, 1.3\text{Hz}$)

參考例 78

於 3-氟甲氧基苯甲酸甲酯 (5.00克, 26.15mmol) 依序加 4N HCl-乙酸乙酯 (50ml), 二硫代磷酸 0, 0-二乙酯 (4.47ml, 26.67mmol)。在室溫攪拌 12 小時後, 濾集結晶, 以乙醚洗淨, 得 3-硫胺甲醯甲氧基苯甲酸甲酯 (4.60克, 78%)。

NMR (CDCl_3 , TMS 內部標準)

五、發明說明 (81)

δ : 3.86 (3H,s) , 4.83 (2H,s) , 7.27 (1H,dd,J = 7.9,2.4Hz) , 7.46 (1H,br - t,J = 7.9Hz) , 7.54 (1H,br - s) , 7.59 (1H,br - d,J = 7.9Hz) , 9.43 (1H,br - s) , 10.01 (1H,br - s)

仿參考例 78 合成以下參考例 79 之化合物。

參考例 79

3- (2-硫胺甲乙氧基) 苯甲酸甲酯

NMR(DMSO- d_6 , TMS 內部標準)

δ : 2.92 (2H,t,J = 6.2Hz) , 3.85 (3H,s) , 4.39 (2H,t,J = 6.2Hz) , 7.14 - 7.60 (4H,m) , 9.20 - 9.70 (2H,br)

參考例 80

將環戊基甲基酮 (0.20 克 , 1.78mmol) 溶在甲醇 (5ml) , 在冰冷下加觸媒量 33% HBr-乙酸 , 滴加溴 (0.34 克 , 2.14mmol) 。加碳酸鉀 (0.15 克 , 1.07mmol) , 在室溫攪拌 10 分後 , 加 3-硫胺甲醯甲氧基苯甲酸甲酯 (0.40 克 , 1.78mmol) , 加熱回流 1 小時。冷卻後 , 減壓濃縮 , 加冰水及 5% 碳酸鉀水 , 以氯仿萃取 , 依序以 5% 碳酸鉀水 , 10% 檸檬酸水及飽和食鹽水洗淨 , 以無水硫酸鎂乾燥 , 減壓濃縮 , 加四氫呋喃 5ml , 甲醇 5ml 及 1N NaOH 水 2ml , 在室溫攪拌 12 小時後 , 減壓濃縮 , 加 10% 檸檬水 , 以氯仿萃取 , 以飽和食鹽水洗淨 , 以無水硫酸鎂乾燥 , 減壓濃縮 , 從乙醚-己烷結晶 , 得 3- (4-環戊基 -2-噻唑基) 甲氧基苯甲酸 (0.15 克 , 28%) 。

五、發明說明 (82)

NMR (CDCl₃ , TMS內部標準)

δ : 1.66 - 1.81 (6H,m) , 2.06 - 2.16 (2H,m) , 3.22 -
3.31 (1H,m) , 5.43 (2H,s) , 6.93 (1H,s) , 7.23 -
7.26 (1H,m) , 7.40 (1H,br - t, J = 8.3Hz) , 7.75 -
7.78 (2H,m) , 8.5 - 9.5 (1H,br)

仿參考例 80 得下列參考例 81 ~ 85 之化合物。

參考例 81

3 - (4 - 環乙基 - 2 - 噻唑基) 甲氧基苯甲酸

NMR (CDCl₃ , TMS內部標準)

δ : 1.20 - 1.31 (1H,m) , 1.37 - 1.49 (4H,m) , 1.72 -
1.76 (1H,m) , 1.81 - 1.87 (2H,m) , 2.05 - 2.12 (2H,
m) , 2.78 - 2.84 (1H,m) , 5.43 (2H,s) , 6.90 (1H,
s) , 7.23 - 7.26 (1H,m) , 7.38 - 7.41 (1H,m) , 7.
75 - 7.80 (2H,m) , 10.6 - 11.2 (1H,br)

參考例 82

3 - (4 - 環丁基 - 2 - 噻唑基) 甲氧基苯甲酸

NMR (CDCl₃ , TMS內部標準)

δ : 1.8 - 2.2 (6H,m) , 3.54 - 3.91 (1H,m) , 5.43 (2H,
s) , 6.94 (1H,d, J = 0.8Hz) , 7.16 - 7.42 (2H,m) ,
7.70 - 7.84 (2H,m)

參考例 83

3 - (4 - 苯基 - 2 - 噻唑基) 甲氧基苯甲酸

NMR (CDCl₃ , TMS內部標準)

五、發明說明 (33)

δ : 5.49 (2H,s) , 7.20 - 7.57 (6H,m) , 7.72 - 7.97 (4H,m)

參考例 84

3- (4-環丙基 -2-噻唑基) 甲氧基苯甲酸
NMR (CDCl₃ , TMS內部標準)

δ : 0.87 - 1.02 (4H,m) , 1.95 - 2.26 (1H,m) , 5.38 (2H,s) , 6.86 (1H,s) , 7.16 - 7.49 (2H,m) , 7.72 - 7.81 (2H,m) , 8.8 - 9.3 (1H,br)

參考例 85

3- (4-第三丁基 -2-噻唑基) 甲氧基苯甲酸
NMR (CDCl₃ , TMS內部標準)

δ : 1.03 (9H,s) , 5.46 (2H,s) , 7.30 (1H,s) , 7.31 - 7.34 (1H,m) , 7.44 (1H,br - t, J = 8.3Hz) , 7.57 - 7.59 (2H,m) , 13.01 (1H,br - s)

參考例 86

將 3- [2- (4-第三丁基 -2-噻唑基) 乙基] 苯甲酸 (1.20克 , 4.18mmol) 溶在四氫呋喃 24ml , 加 10% Pd-C 粉末 0.2克 , 在氫大氣下於室溫攪拌 3 小時。過濾後 , 減壓濃縮 , 從乙醚 - 己烷結晶 , 得 3- [2- (4-第三丁基 - 噻唑基) 乙基] 苯甲酸 (1.12克 , 93%) 。

NMR (CDCl₃ , TMS內部標準)

δ : 1.34 (9H,s) , 3.05 - 3.48 (4H,m) , 6.74 (1H,s) , 7.32 - 7.40 (2H,m) , 7.85 - 8.01 (2H,m)

仿參考例 86 得下列參考例 87 之化合物。

五、發明說明 (84)

參考例 87

3- [2- (4-環丁基 -2-噻唑基) 乙基] 苯甲酸

NMR (CDCl₃ , TMS內部標準)

δ : 1.85 - 1.94 (1H,m) , 1.98 - 2.08 (1H,m) , 2.18 - 2.27 (2H,m) , 2.33 - 2.41 (2H,m) , 3.16 (2H,t,J = 8.5Hz) , 3.36 (2H,t,J = 8.5Hz) , 3.67 - 3.75 (1H,m) , 6.78 (1H,s) , 7.34 - 7.39 (2H,m) , 7.95 - 7.97 (1H,m) , 8.03 (1H,br - s)

參考例 88

3-氫硫基苯甲酸甲酯 (0.50克 , 2.97mmol) 及 2-溴甲基 -4-第三丁基噻唑 (0.50克 , 3.27mmol) 溶在 2-丁烷 10ml , 在冰冷下加碳酸鉀 (0.41克 , 4.46mmol) , 在室溫攪拌 12 小時後 , 加冰及 5%碳酸鉀水 , 以氯仿萃取 , 依序以 5%碳酸鉀水 , 10%檸檬酸水及飽和食鹽水洗淨 , 以無水硫酸鎂乾燥 , 減壓濃縮 , 加四氫呋喃 10ml , 甲醇 5ml , 1N NaOH水 4.46ml。在室溫攪拌 7 小時後 , 減壓濃縮 , 加 10%檸檬酸水 , 以氯仿萃取 , 以飽和食鹽水洗淨 , 以無水硫酸鎂乾燥 , 減壓濃縮 , 從氯仿-乙醚結晶 , 得 3- (4-第三丁基 -2-噻唑基) 甲硫基苯甲酸 (0.81克 , 83%) 。

NMR (CDCl₃ , TMS內部標準)

δ : 1.29 (9H,s) , 5.41 (2H,s) , 6.80 (1H,s) , 7.33 (1H,br - t,J = 7.8Hz) , 7.56 (1H,dt,J = 7.8,1.6Hz) , 7.93 (1H,dt,J = 7.8,1.6Hz) , 8.14 (1H,br - t,J = 1.6Hz)

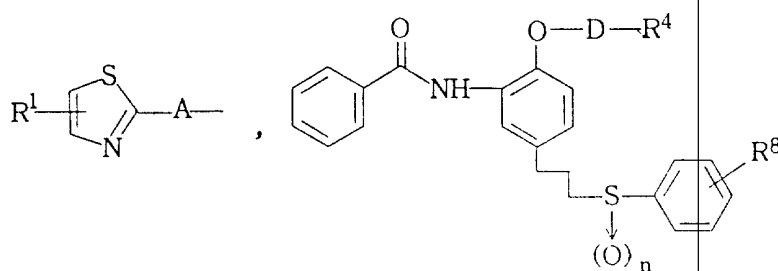
五、發明說明 (85)

實施例 1

將 5'-[3-(4-氯苯磺醯基)丙基]-2'-羥基-3-[2-(4-苯基-2-噻唑基)乙烯基]苄醯苯胺(0.60克, 0.98 mmol)溶在二甲基甲醯胺(6ml)在冰冷下依序加碳酸鉀(0.20克, 1.45 mmol), 觸媒量溴化四丁基銨, 溴乙酸乙酯(0.13ml, 1.17 mmol)。在室溫攪拌 12 小時後, 加冰水, 以苯:乙酸乙酯(1:1)萃取 2 次, 依序以 5%碳酸鉀水及飽和食鹽水洗淨, 以無水硫酸鎂乾燥, 減壓濃縮, 在矽膠柱層析(丙酮:氯仿=1:100), 從乙腈結晶, 得 4-[3-(4-氯苯磺醯基)丙基]-2-[3-[2-(4-苯基-2-噻唑基)乙烯基]苄醯胺基]苯氧基乙酸乙酯(0.36克, 0.51 mmol, 53%), 無色結晶。

仿實施例 1 合成實施例 2~7 之化合物, 其構造及理化性狀如下表 12~13。

表中「結合位置」乃示如下式(I)之鍵結位置,



「與噻唑環之結合位置」乃示 R^1 鍵結噻唑環之位置, 以下同。

實施例 2

4-[3-(4-氯苯磺醯基)丙基]-2-[3-[2-(4-甲

五、發明說明 (86)

苯基 - 2 - 噻唑基) 乙烯基] 苄醯胺基] 乙酸乙酯

實施例 3

4 - [3 - (4 - 氯苯磺醯基) 丙基] - 2 - [3 - [2 - (4 - 異丙基 - 2 - 噻唑基) 乙烯基] 苄醯胺基] 苯氧基乙酸乙酯

實施例 4

2 - [3 - [2 - (4 - 第三丁基 - 2 - 噻唑基) 乙烯基] 苄醯胺基] - 4 - [3 - (4 - 氯苯磺醯基) 丙基] 苯氧基乙酸乙酯

實施例 5

4 - [3 - (4 - 氯苯磺醯基) 丙基] - 2 - [3 - [(4 - 苯基 - 2 - 噻唑基) 甲氧基] 苄醯胺基] 苯氧基乙酸乙酯

實施例 6

2 - [3 - [(4 - 第三丁基 - 2 - 噻唑基) 甲氧基] 苄醯胺基] - 4 - [3 - (4 - 氯苯磺醯基) 丙基] 苯氧基乙酸乙酯

實施例 7

4 - [3 - (4 - 氯苯磺醯基) 丙基] - 2 - [3 - [2 - (4 - 環丙基 - 2 - 噻唑基) 乙烯基] 苄醯胺基] 苯氧基乙酸乙酯

實施例 8

將 4 - [3 - (4 - 氯苯磺醯基) 丙基] - 2 - [3 - [2 - (4 - 苯基 - 2 - 噻唑基) 乙烯基] 苄醯胺基] 苯氧基乙酸乙酯 (0.30 克 , 0.43 mmol) 溶在四氫呋喃 10 ml 及甲醇 5 ml 之混液 , 加 1N NaOH 水 1.0 ml , 反應 12 小時後 , 以 10% 檸檬酸水調為酸性 , 以氯仿萃取 3 次 , 合併以飽和食鹽水洗淨 , 以無水硫酸鎂乾燥 , 減壓濃縮 , 從氯仿 - 乙腈結晶

五、發明說明(87)

，得4-[3-(4-氯苯磺醯基)丙基]-2-[3-[2-(4-苯基-2-噻唑基)乙烯基]苄醯胺基]苯氧基乙酸(0.24克，0.36mmol，83%)，無色結晶。

仿實施例8合成實施例9~14之化合物，其構造及理化性狀如表14。

實施例9

4-[3-(4-氯苯磺醯基)丙基]-2-[3-[2-[4-(4-甲基)-2-噻唑基)乙烯基]苄醯胺基]苯氧基乙酸

實施例10

4-[3-(4-氯苯磺醯基)丙基]-2-[3-[2-(4-異丙基-2-噻唑基)乙烯基]苄醯胺基]苯氧基乙酸

實施例11

2-[3-[2-(4-第三丁基-2-噻唑基)乙烯基]苄醯胺基]-4-[3-(4-氯苯磺醯基)丙基]苯氧基乙酸

實施例12

4-[3-(4-氯苯磺醯基)丙基]-2-[3-[(4-苯基-2-噻唑基)甲氧基]苄醯胺基]苯氧基乙酸

實施例13

2-[3-[(4-第三丁基-2-噻唑基)甲氧基]苄醯胺基]-4-[3-(4-氯苯磺醯基)丙基]苯氧基乙酸

實施例14

4-[3-(4-氯苯磺醯基)丙基]-2-[3-[2-(4-環丙基-2-噻唑基)乙烯基]苄醯胺基]苯氧基乙酸

五、發明說明 (88)

仿實施例 1 合成實施例 15~21 之化合物，其構造及理化性如表 15 及 16。

實施例 15

4-〔3-〔4-氯苯磺醯基〕丙基〕-2-〔3-〔(4-環丙基-2-噻唑基)甲氧基〕苄醯胺基〕苯氧基乙酸乙酯

實施例 16

2-〔3-〔(4-第三丁基-2-噻唑基)甲硫基〕苄醯胺基〕-4-〔3-〔4-氯苯磺醯基〕丙基〕苯氧基乙酸乙酯

實施例 17

2-〔3-〔2-〔(4-第三丁基-2-噻唑基)乙基〕苄醯胺基〕-4-〔3-〔4-氯苯磺醯基〕丙基〕苯氧基乙酸乙酯

實施例 18

4-〔3-〔4-氯苯磺醯基〕丙基〕-2-〔3-〔(4-環己基-2-噻唑基)甲氧基〕苄醯胺基〕苯氧基乙酸乙酯

實施例 19

4-〔3-〔4-氯苯磺醯基〕丙基〕-2-〔3-〔(4-環戊基-2-噻唑基)甲氧基〕苄醯胺基〕苯氧基乙酸乙酯

實施例 20

4-〔3-〔4-氯苯磺醯基〕丙基〕-2-〔3-〔(4-環丁基-2-噻唑基)甲氧基〕苄醯胺基〕苯氧基乙酸乙酯

實施例 21

2-〔3-〔1-〔(4-第三丁基-2-噻唑基)乙氧基〕苄醯胺基〕-4-〔3-〔4-氯苯磺醯基〕丙基〕苯氧基乙酸乙酯

五、發明說明 (89)

實施例 22

1) 仿實施例 1 合成下列化合物。

2- [3- [(4-第三丁基-2-噻唑基) 甲氧基] -5- (4-硝基苄氧羰胺基) 苄醯胺基] -4- [3- (4-氯苯磺醯基) 丙基] 苯氧基乙酸乙酯

質量分析值 (m/z) : 879 (M)⁺

NMR ($CDCl_3$, TMS 內部標準)

δ : 1.27 (3H, t, $J = 7.3\text{Hz}$), 1.34 (9H, s), 1.98 - 2.06 (2H, m), 2.67 (2H, br - t, $J = 7.3\text{Hz}$), 3.06 - 3.10 (2H, m), 4.29 (2H, q, $J = 7.3\text{Hz}$), 4.70 (2H, s), 5.28 (2H, s), 5.43 (2H, s), 6.82 (2H, s), 6.92 (1H, s), 7.23 (1H, br - s), 7.42 (1H, br - s), 7.50 - 7.55 (4H, m), 7.67 (1H, br - s), 7.82 (2H, d, $J = 8.8\text{Hz}$), 8.20 (2H, d, $J = 8.8\text{Hz}$), 8.24 (1H, br - s), 9.30 (1H, br - s)

2) 2- [3- [(4-第三丁基-2-噻唑基) 甲氧基] -5- (4-硝基苄氧羰胺基) 苄醯胺基] -4- [3- (4-氯苯磺醯基) 丙基] 苯氧基乙酸乙酯 (0.50 克, 0.57 mmol) 溶在乙醇 10 ml 及四氫呋喃 10 ml 之混液, 加 10% Pd-C 0.10 克, 在氬大氣下於室溫攪拌 3 小時後, 過濾而減壓濃縮, 在矽膠柱層析 (丙酮 : 氯仿 = 3 : 100), 從乙腈結晶, 得 2- [3-胺基-5- [(4-第三丁基-2-噻唑基) 甲氧基] 苄醯胺基] -4- [3- (4-氯苯磺醯基) 丙基] 苯氧基乙酸乙酯 (0.17 克, 0.24 mmol, 43%), 淡黃色結晶。其

五、發明說明 (90)

構造如表 30。

質量分析值 (m/z) : 700 (M)⁺

NMR ($CDCl_3$, TMS 內部標準)

δ : 1.28 (3H, t, $J = 7.3$ Hz), 1.34 (9H, s), 1.99 - 2.07 (2H, m), 2.68 (2H, br - t, $J = 7.3$ Hz), 3.89 (2H, br - s), 4.29 (2H, q, $J = 7.3$ Hz), 4.70 (2H, s), 5.39 (2H, s), 6.52 (1H, br - t, $J = 1.9$ Hz), 6.81 (2H, s), 6.91 (1H, s), 6.99 (1H, br - s), 7.07 (1H, br - s), 7.53 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.82 (2H, d, $J = 8.3$ Hz), 8.27 (1H, br - s), 9.18 (1H, br - s)

仿實施例 1 合成實施例 23 ~ 25 之化合物，其構造及理化性狀如表 17。

實施例 23

4 - [2 - [3 - [(4 - 第三丁基 - 2 - 噻唑基) 甲氧基] 苄醯胺基] - 4 - [3 - (4 - 氯苯磺醯基) 丙基] 苯氧基] 丁酸乙酯

實施例 24

2 - [2 - [3 - [(4 - 第三丁基 - 2 - 噻唑基) 甲氧基] 苄醯胺基] - 4 - [3 - (4 - 氯苯磺醯基) 丙基] 苯氧基] - 2 - 甲基丙酸乙酯

實施例 25

2 - [2 - [3 - [(4 - 第三丁基 - 2 - 噻唑基) 甲氧基] 苄醯胺基] - 4 - [3 - (4 - 氯苯磺醯基) 丙基] 苯氧基] 丙酸乙酯

五、發明說明(91)

仿實施例 8 合成實施例 26~32 之化合物，其構造及理化性質如表 18。

實施例 26

4-[3-(4-氯苯磺醯基)丙基]-2-[3-[(4-環丙基-2-噻唑基)甲氧基]苄醯胺基]苯氧基乙酸

實施例 27

2-[3-[(4-第三丁基-2-噻唑基)甲硫基]苄醯胺基]-4-[3-(4-氯苯磺醯基)丙基]苯氧基乙酸

實施例 28

2-[3-[2-(4-第三丁基-2-噻唑基)乙基]苄醯胺基]-4-[3-(4-氯苯磺醯基)丙基]苯氧基乙酸

實施例 29

4-[3-(4-氯苯磺醯基)丙基]-2-[3-[(4-環己基-2-噻唑基)甲氧基]苄醯胺基]苯氧基乙酸

實施例 30

4-[3-(4-氯苯磺醯基)丙基]-2-[3-[(4-環戊基-2-噻唑基)甲氧基]苄醯胺基]苯氧基乙酸

實施例 31

4-[3-(4-氯苯磺醯基)丙基]-2-[3-[(4-環丁基-2-噻唑基)甲氧基]苄醯胺基]苯氧基乙酸

實施例 32

2-[3-[1-(4-第三丁基-2-噻唑基)乙氧基]苄醯胺基]-4-[3-(4-氯苯磺醯基)丙基]苯氧基乙酸

實施例 33

五、發明說明(9)

仿實施例 8 合成下列化合物，其構造如表 30。

2-[3-胺基-5-[(4-第三丁基-2-噻唑基)甲氧基]苄醯胺基]-4-[3-(4-氯苯磺醯基)丙基]苯氧基乙酸

融點：133-135℃

質量分析值(m/z)：672(M⁺)

元素分析值(C₃₂H₃₄N₃O₇S₂Cl)

	C (%)	H (%)	N (%)	S (%)	Cl (%)
理論值	55.68	5.26	6.09	9.29	5.14
實測值	55.47	5.02	6.06	9.10	4.92

仿實施例 8 合成實施例 34~36 之化合物，其構造及理化性質如表 19。

實施例 34

4-[2-[3-[(4-第三丁基-2-噻唑基)甲氧基]苄醯胺基]-4-[3-(4-氯苯磺醯基)丙基]苯氧基]丁酸

實施例 35

2-[2-[3-[(4-第三丁基-2-噻唑基)甲氧基]苄醯胺基]-4-[3-(4-氯苯磺醯基)丙基]苯氧基]-2-丙酸 0.5 水合物

實施例 36

2-[2-[3-[(4-第三丁基-2-噻唑基)甲氧基]苄醯胺基]-4-[3-(4-氯苯磺醯基)丙基]苯氧基]丙酸 0.5 水合物

實施例 37

五、發明說明(93)

將 2-[3-[(4-第三丁基-2-噻唑基)甲氧基]苄醯胺基]-4-[3-(4-氯苄磺醯基)丙基]苯氧基]乙酸乙酯(0.30克, 0.44mmol)溶在飽和氨之甲醇 10ml, 在室溫反應 12 小時後, 減壓濃縮, 從乙腈結晶, 得 2-[3-[(4-第三丁基-2-噻唑基)甲氧基]苄醯胺基]-4-[3-(4-氯苄磺醯基)丙基]苯氧基]乙醯胺(0.22克, 0.34mmol, 77%)無色結晶。其構造如表 30。

融點: 147-148°C

質量分析值(m/z): 656(M⁺)

元素分析值(C₃₂H₃₄N₃O₆S₂Cl)

	C (%)	H (%)	N (%)	S (%)	Cl (%)
理論值	58.57	5.22	6.40	9.77	5.40
實測值	58.39	5.13	6.38	9.65	5.30

實施例 38

混合 3-[2-(4-第三丁基-2-噻唑基)乙基]-5'-[3-(4-氯苄磺醯基)丙基]-2'-氟甲氧基苄醯苯胺(0.57克, 0.90mmol), 氯化銨(96mg, 1.8mmol), 疊氮化鈉(0.12克, 1.9mmol), 加二甲基甲醯胺 5.0ml, 在 70°C 攪拌 12 小時後, 加冰及 10%檸檬酸水, 以乙酸乙酯萃取, 依序以水及飽和食鹽水洗淨, 以無水硫酸鎂乾燥, 減壓濃縮, 在矽膠柱層析(甲醇:氯仿=3:100), 從乙腈結晶, 得 3-[2-(4-第三丁基-2-噻唑基)乙基]-5'-[3-(4-氯苄磺醯基)丙基]-2'-(1H-四唑-5-基甲氧基)苄醯苯胺(0.34克, 0.50mmol, 56%)無

五、發明說明 (94)

色結晶。其構造如表 30。

融點：152-153℃

質量分析值 (m/z): 679 (M^+)

仿實施例 38 合成實施例 39~41 之化合物，其構造及理化性質如表 20。

實施例 39

3-〔(4-第三丁基-2-噻唑基)甲氧基〕-5'-〔3-(4-氯苯磺醯基)丙基〕-2'-(1H-四唑-5-基)甲氧基〕苄醯苯胺

實施例 40

3-〔(4-第三丁基-2-噻唑基)甲硫基〕-5'-〔3-(4-氯苯磺醯基)丙基〕-2'-(1H-四唑-5-基)甲氧基〕苄醯苯胺 0.7 水合物

實施例 41

5'-〔3-(4-氯苯磺醯基)丙基〕-3-〔2-(4-環丁基-2-噻唑基)乙基〕-2'-(1H-四唑-5-基)甲氧基〕苄醯苯胺

實施例 42

於 2-〔3-〔(4-第三丁基-2-噻唑基)甲氧基〕苄醯胺基〕-4-〔3-(4-氯苯磺醯基)丙基〕苯氧基乙酸 (0.30 克, 0.46 mmol) 加乙醇 5.0 ml, 在室溫攪拌而加 0.1 N KOH-乙醇 4.6 ml 使呈均勻溶液後, 減壓濃縮, 真空乾燥, 溶在丙酮 10 ml, 冰冷下加 4-氯甲基-5-甲基-1, 3-二噁茂-2-酮 (0.10 克, 0.67 mmol) 及碘化鈉 (0.21 克,

五、發明說明 (95)

1.4mmol) 在室溫攪拌 12 小時後，加冰及飽和重酸鈉水，以乙酸乙酯萃取，依序以飽和重碳酸鈉水，10%檸檬酸水及飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鎂乾燥，減壓濃縮，在矽膠柱層析（丙酮：氯仿 = 3：100），從氯仿-乙醚結晶，得（5-甲基-2-氧基-1,3-二噁茂-4-基）甲基-2-[3-[(4-第三丁基-2-噻唑基)甲氧基]苄醯胺基]-4-[3-(4-氯苯磺醯基)丙基]苯氧基乙酸（0.15 克，0.19mmol，43%），無色結晶。其構造如表 30。

融點：114-116°C

質量分析值 (m/z)：769 (M⁺)

元素分析值 (C₃₇ H₃₇ N₂ O₁₀ S₂ Cl)

	C (%)	H (%)	N (%)	S (%)	Cl (%)
理論值	57.77	4.85	3.64	8.34	4.61
實測值	57.74	4.78	3.67	8.41	4.67

仿實施例 42 合成下列化合物。

實施例 43

特戊醯氧甲基-2-[3-[(4-第三丁基-2-噻唑基)甲氧基]苄醯胺基]-4-[3-(4-氯苯磺醯基)丙基]苯氧基乙酸酯

融點：98-100°C

質量分析值 (m/z)：771 (M⁺)

元素分析值 (C₃₈ H₃₇ N₂ O₉ S₂ Cl)

	C (%)	H (%)	N (%)	S (%)	Cl (%)
理論值	59.17	5.62	3.63	8.34	4.60

五、發明說明(96)

實測值 59.42 5.62 3.56 8.41 4.64

實施例 44

混合 N-[2-[2-[3-[(4-第三丁基-2-噻唑基)甲氧基]苄醯胺基]-4-[3-(4-氯苄磺醯基)丙基]苄氧基]乙基]酞醯亞胺(1.5克, 1.9mmol), 乙醇 5ml 及四氫呋喃 20ml, 在冰浴下加胍一水合物($190\mu\text{l}$, 3.8mmol), 在室溫攪拌一夜後, 加熱回流攪拌 3 小時。次加冰水, 以氯仿萃取, 依序以飽和重碳酸鈉水及蒸餾水洗淨, 以無水硫酸鎂乾燥, 濃縮而在矽膠柱層析(氯仿:丙酮=2:1), 以 4N 鹽酸/乙酸乙酯作成鹽酸鹽, 從乙醚結晶, 得 3-[(4-第三丁基-2-噻唑基)甲氧基]-5'-[3-(4-氯苄磺醯基)丙基]-2'-(2-胺乙氧基)苄醯胺 1.4 鹽酸鹽·0.7 水合物(160mg, 0.23mmol, 12%), 白色結晶。

融點: 93-96°C

質量分析值(m/z): 642 (M^+)

元素分析值($C_{32}H_{36}N_3O_5S_2Cl \cdot 1.4HCl \cdot 0.7H_2O$)

	C (%)	H (%)	N (%)	S (%)	Cl (%)
理論值	54.45	5.54	5.95	9.09	12.05
實測值	54.23	5.42	5.87	8.95	11.90

實施例 45

混合實施例 44 之產物(170mg, 0.24mmol), 二氯甲烷 2 ml 及吡啶($32\mu\text{l}$, 0.4mmol), 在冰浴下加乙酐($30\mu\text{l}$, 0.3mmol), 在室溫攪拌 3 小時後, 加冰水而攪

五、發明說明(97)

拌1小時。次以氯仿萃取而依序20%硫酸氫鉀水，飽和碳酸氫鈉水及蒸餾水洗淨，以無水硫酸鎂乾燥，濃縮而從氯仿-乙醚結晶，得3-〔(4-第三丁基-2-噻唑基)甲氧基〕-5'-〔3-(4-氯苯磺醯基)丙基〕-2'-(2-乙醯胺乙氧基)苄醯苯胺0.5水合物(97mg, 0.14mmol, 58%)，白色結晶。

融點：110.5~111.5℃

質量分析值(m/z)：684 (M⁺)

元素分析值(C₃₄H₃₈N₃O₆S₂Cl·0.5H₂O)

	C (%)	H (%)	N (%)	S (%)	Cl (%)
理論值	58.90	5.67	6.06	9.25	5.11
實測值	58.94	5.45	6.02	9.31	5.12

仿上述實施例45合成下列化合物。

實施例46

3-〔(4-第三丁基-2-噻唑基)甲氧基〕-5'-〔3-(4-氯苯磺醯基)丙基〕-2'-(2-甲磺醯胺乙氧基)苄醯苯胺

融點：125.5~126℃

質量分析值(m/z)：720 (M⁺)

元素分析值(C₃₃H₃₈N₃O₇S₃Cl)

	C (%)	H (%)	N (%)	S (%)	Cl (%)
理論值	55.03	5.32	5.83	13.35	4.92
實測值	54.97	5.32	5.77	13.54	4.84

仿實施例1得下列實施例47~59之化合物。

五、發明說明 (98)

實施例 47

2- [3- [(4-第三丁基-2-噻唑基) 甲氧基] -5-氯苯
醯胺基] -4- [3- (4-氯苯磺醯基) 丙基] 苯氧基乙酸
乙酯

質量分析值 (m/z) : 718 [M⁺]

NMR (CDCl₃, TMS內部標準)

δ : 1.29 (3H,t,J = 7.3Hz), 1.35 (9H,s), 2.00 - 2.07
(2H,m), 2.69 (2H,br - t,J = 7.3Hz), 3.06 - 3.10
(2H,m), 4.31 (2H,q,J = 7.3Hz), 4.71 (2H,s), 5.
43 (2H,s), 6.84 (2H,br - s), 6.94 (1H,s), 7.24
(1H,br - s), 7.53 (2H,br - d,J = 8.3Hz), 7.61 -
7.65 (2H,m), 7.82 (2H,br - d,J = 8.3Hz), 8.25 (1H,
br - s), 9.35 (1H,br - s)

實施例 48

2- [5- [(4-第三丁基-2-噻唑基) 甲氧基] -2-氯苯
醯胺基] -4- [3- (4-氯苯磺醯基) 丙基] 苯氧基乙酸
乙酯

質量分析值 (m/z) : 719 [(M+H)⁺]

NMR (CDCl₃, TMS內部標準)

δ : 1.25 (3H,t,J = 6.8Hz), 1.35 (9H,s), 2.02~2.08 (2H,
m), 2.70 (2H,br - t,J = 7.3Hz), 3.08~3.12 (2H,
m), 4.25 (2H,q,J = 6.8Hz), 4.66 (2H,s), 5.38 (2H,
s), 6.78 (1H,br - d,J = 8.3Hz), 6.84 (1H,br - d,

五、發明說明 (99)

$J = 8.3\text{Hz}$) , 6.93 (1H,s) , 7.07 (1H,dd, $J = 8.8, 2.0\text{Hz}$) , 7.37 (1H,br - d, $J = 8.8\text{Hz}$) , 7.49 (1H,d, $J = 2.0\text{Hz}$) , 7.54 (2H,br - d, $J = 8.8\text{Hz}$) , 7.83 (2H,br - d, $J = 8.8\text{Hz}$) , 8.33 (1H,d, $J = 2.0\text{Hz}$) , 9.01 (1H,s)

實施例 49

2- [3- [(4-第三丁基-2-噻唑基) 甲氧基] -4-甲氧苄醯胺基] -4- [3- (4-氯苯磺醯基) 丙基] 苯氧基乙酸乙酯

質量分析值 (m/z) : 715 (M^+)

NMR (CDCl_3 , TMS內部標準)

δ : 1.29 (3H,t, $J = 6.8\text{Hz}$) , 1.33 (9H,s) , 1.99~2.07 (2H,m) , 2.69 (2H,br - t, $J = 7.3\text{Hz}$) , 3.06~3.10 (2H,m) , 3.96 (3H,s) , 4.29 (2H,q, $J = 6.8\text{Hz}$) , 4.70 (2H,s) , 5.50 (2H,s) , 6.80 (1H,br - d, $J = 8.3\text{Hz}$) , 6.82 (1H,br - s) , 6.91 (1H,s) , 7.01 (1H,br - d, $J = 8.3\text{Hz}$) , 7.52 (2H,br - d, $J = 8.3\text{Hz}$) , 7.71 (1H,dd, $J = 8.3, 2.0\text{Hz}$) , 7.80 (1H,dd, $J = 8.3, 2.0\text{Hz}$) , 7.82 (2H,br - d, $J = 8.3\text{Hz}$) , 8.28 (1H,s) , 9.27 (1H,s)

實施例 50

2- [3- [(4-第三丁基-2-噻唑基) 甲氧基] -4-氯苄醯胺基] -4- [3- (4-氯苯磺醯基) 丙基] 苯氧基乙酸乙酯

質量分析值 (m/z) : 719 [$(M+H)^+$]

五、發明說明 (100)

NMR (CDCl_3 , TMS內部標準)

δ : 1.30 (3H, t, $J = 6.8\text{Hz}$), 1.34 (9H, s), 2.02~2.06 (2H, m), 2.70 (2H, br-t, $J = 7.3\text{Hz}$); 3.06~3.11 (2H, m), 4.32 (2H, q, $J = 6.8\text{Hz}$), 4.71 (2H, s), 5.55 (2H, s), 6.86 (2H, br-d, $J = 8.3\text{Hz}$), 6.94 (1H, s), 7.53 (2H, br-d, $J = 8.8\text{Hz}$), 7.54 (1H, s), 7.82 (2H, br-d, $J = 8.8\text{Hz}$), 7.85 (1H, d, $J = 2.0\text{Hz}$), 8.26 (1H, s), 9.47 (1H, s)

實施例 51

2-[3-[(4-第三丁基-2-噻唑基)甲氧基]-4-甲苄醯胺基]-4-[3-(4-氯苯磺醯基)丙基]苯氧基乙酸乙酯

質量分析值 (m/z): 699 (M^+)

NMR (CDCl_3 , TMS內部標準)

δ : 1.30 (3H, t, $J = 7.3\text{Hz}$), 1.35 (9H, s), 2.00~2.08 (2H, m), 2.38 (3H, s), 2.69 (2H, t, $J = 7.3\text{Hz}$), 3.07~3.11 (2H, m), 4.32 (2H, q, $J = 7.3\text{Hz}$), 4.71 (2H, s), 5.48 (2H, br-s), 6.85 (2H, br-s), 6.92 (1H, s), 7.30 (1H, d, $J = 7.8\text{Hz}$), 7.53 (2H, dd, $J = 8.3, 2.0\text{Hz}$), 7.58 (1H, d, $J = 7.8\text{Hz}$), 7.69 (1H, br-s), 7.82 (2H, br-d, $J = 8.3\text{Hz}$), 8.30 (1H, s), 9.35 (1H, s)

實施例 52

2-[3-[(4-第三丁基-2-噻唑基)甲氧基]-4-硝苄

五、發明說明(101)

醯胺基]-4-[3-(4-氯苯磺醯基)丙基]苯氧基乙酸
乙酯

質量分析值(m/z): 730 (M⁺)

NMR (CDCl₃, TMS內部標準)

δ: 1.31 (3H, t, J = 7.3Hz), 1.33 (9H, s), 2.01~2.08 (2H, m), 2.71 (2H, br-t, J = 7.3Hz), 3.07~3.11 (2H, m), 4.33 (2H, q, J = 7.3Hz), 4.73 (2H, s), 5.63 (2H, s), 6.89 (2H, s), 6.95 (1H, s), 7.54 (2H, br-d, J = 8.8Hz), 7.78 (1H, dd, J = 8.3, 1.5Hz), 7.83 (2H, br-d, J = 8.8Hz), 7.99 (1H, d, J = 8.3Hz), 8.05 (1H, d, J = 1.5Hz), 8.25 (1H, s), 9.67 (1H, s)

實施例 53

2-[3-[(4-第三丁基-5-甲基-2-噻唑基)甲氧基]苯
磺醯胺基]-4-[3-(4-氯苯磺醯基)丙基]苯氧基乙
酸乙酯

質量分析值(m/z): 699 [(M+H)⁺]

NMR (CDCl₃, TMS內部標準)

δ: 1.29 (3H, t, J = 7.3Hz), 1.40 (9H, s), 2.04~2.06 (2H, m), 2.51 (3H, s), 2.69 (2H, br-t, J = 7.3Hz), 3.07~3.11 (2H, m), 4.29 (2H, q, J = 7.3Hz), 4.71 (2H, s), 5.33 (2H, s), 6.82 (2H, br-s), 7.24 (1H, d, J = 7.8Hz), 7.42 (1H, t, J = 7.8Hz), 7.53 (2H, br-d, J = 8.3Hz), 7.62 (1H, d, J = 7.8Hz), 7.69 (1H, br-s), 7.82 (2H, br-d, J = 8.3Hz), 8.30 (1H, s), 9.25 (1H, s)

五、發明說明 (10)

實施例 54

2-〔6-〔(4-第三丁基-2-噻唑基)甲氧基]-2-吡啶
羧胺基〕-4-〔3-(4-氯苯磺醯基)丙基〕苯氧基乙酸
乙酯

質量分析值 (m/z): 686 (M^+)

NMR ($CDCl_3$, TMS內部標準)

δ : 1.21 (3H, t, $J = 7.2\text{Hz}$), 1.34 (9H, s), 2.01 - 2.08
(2H, m), 2.19 (2H, t, $J = 7.3\text{Hz}$), 3.06 - 3.10 (2H,
m), 4.18 (2H, q, $J = 7.2\text{Hz}$), 4.65 (2H, s), 5.83 (2H,
s), 7.76 (1H, d, 8.4Hz), 6.81 (1H, d, $J = 8.4\text{Hz}$),
6.90 (1H, s), 7.05 (1H, d, $J = 8.4\text{Hz}$), 7.52 (2H, d,
 $J = 8.4\text{Hz}$), 7.80 - 7.85 (3H, m), 7.92 (1H, d, $J =$
7.2Hz), 8.38 (1H, s), 10.6 (1H, s)

實施例 55

6-〔3-〔(4-第三丁基-2-噻唑基)甲氧基〕苯磺胺
基〕-4-〔3-(4-氯苯磺醯基)丙基〕-2, 3-二氯苯氧
基乙酸乙酯

質量分析值 (m/z): 755 [$(M+H)^+$]

NMR ($CDCl_3$, TMS內部標準)

δ : 1.28 (3H, t, $J = 7.3\text{Hz}$), 1.35 (9H, s), 2.03 - 2.12
(2H, m), 2.90 (2H, br - d, $J = 7.3\text{Hz}$), 3.12 - 3.17
(2H, m), 4.31 (2H, q, $J = 7.3\text{Hz}$), 4.78 (2H, s), 5.
47 (2H, s), 6.93 (1H, s), 7.24 (1H, br - d, $J = 8.3\text{Hz}$),
7.45 (1H, br - t, $J = 8.3\text{Hz}$), 7.54 (2H, d, $J = 8.8\text{Hz}$),

五、發明說明 (103)

7.85 (1H, br - s), 7.86 (2H, d, $J = 8.8$), 8.31 (1H, s), 10.14 (1H, br - s)

實施例 56

2- [3- [(4-第三丁基 -2-噻唑基) 甲氧基] 苄醯胺基] -6-氯 -4- [3- (4-氯苯磺醯基) 丙基] 苯氧基乙酸乙酯

質量分析值 (m/z): 719 [$(M+H)^+$]

NMR ($CDCl_3$, TMS 內部標準)

δ : 1.16 (3H, t, $J = 7.3$ Hz), 1.30 (9H, s), 1.78 - 1.87 (2H, m), 2.26 - 2.36 (2H, m), 3.33 - 3.38 (2H, m), 4.18 (2H, q, $J = 7.3$ Hz), 4.82 (2H, s), 5.52 (2H, s), 7.10 (1H, br - s), 7.32 - 7.34 (2H, m), 7.51 (1H, br - t, $J = 7.8$ Hz), 7.64 (1H, br - d, $J = 7.8$ Hz), 7.72 - 7.75 (3H, m), 7.91 (2H, dd, $J = 8.8, 2.0$ Hz), 10.14 (1H, br - s)

實施例 57

2- [2- [3- [(4-第三丁基 -2-噻唑基) 甲氧基] 苄醯胺基] -4- [3- (4-氯苯磺醯基) 丙基] -2-氟乙酸乙酯

質量分析值 (m/z): 703 [$(M+H)^+$]

NMR ($CDCl_3$, TMS 內部標準)

δ : 1.31 (3H, t, $J = 7.3$ Hz), 1.36 (9H, s), 2.02~2.10 (2H, m), 2.71~2.75 (2H, br - t, $J = 7.3$ Hz), 3.07~3.11 (2H, m), 4.36~4.43 (2H, m), 5.44 (2H, s), 5.83

五、發明說明 (104)

(1H,d,J = 58Hz) , 6.88 (1H,dd,J = 8.3,2.0Hz) , 6.93 (1H,s) , 7.15 (1H,br - d,J = 8.3Hz) , 7.22 (1H,dd,J = 8.3,2.0Hz) , 7.44 (1H,t,J = 8.3Hz) , 7.52~7.59 (3H,m) , 7.63 (1H,t,J = 2.0Hz) , 7.82~7.89 (2H,m) , 8.39 (1H,d,J = 2.0Hz) , 8.75 (1H,s)

實施例 58

4- [3- (4-氯苯磺醯基) 丙基] -2- [3- (4, 5, 6, 7-四氫-2-苯駢噻唑甲氧基) 苄醯胺基] 苯氧基乙酸乙酯

質量分析值 (m/z) : 683 (M⁺)

NMR (CDCl₃ , TMS內部標準)

δ : 1.28 (3H,t,J = 6.0Hz) , 1.83 - 1.90 (4H,m) , 2.01 - 2.07 (2H,m) , 2.69 (2H,t,J = 6.0Hz) , 2.78 - 2.81 (4H,m) , 3.07 - 3.10 (2H,m) , 4.28 (2H,q,J = 7.0Hz) , 4.70 (2H,s) , 5.37 (2H,s) , 6.82 (2H,s) , 7.19 (1H,d,J = 6.4Hz) , 7.42 (1H,t,J = 6.4Hz) , 7.53 (2H,d,J = 6.8Hz) , 7.62 (1H,d,J = 6.4Hz) , 7.68 (1H,s) , 7.82 (2H,d,J = 6.8Hz) , 8.30 (1H,s) . 9.22 (1H,s)

實施例 59

2- [3- [2- (4-第三丁基-2-噻唑基) 乙氧基] 苄醯胺基] -4- [3- (4-氯苯磺醯基) 丙基] 苯氧基乙酸第三丁酯

NMR (CDCl₃ , TMS內部標準)

五、發明說明(105)

δ : 1.34 (9H,s) , 1.48 (9H,s) , 1.98 - 2.07 (2H,m) ,
 2.69 (2H,t,J = 7.3Hz) , 3.06 - 3.10 (2H,m) , 3.49
 (2H,t,J = 6.4Hz) , 4.32 (2H,t,J = 6.4Hz) , 4.58 (2H,
 s) , 6.77 - 6.83 (3H,m) , 7.11 (1H,d,J = 8.6Hz) ,
 7.40 (1H,t,J = 8.0Hz) , 7.53 (2H,d,J = 8.4Hz) , 7.
 58 - 7.60 (2H,m) , 7.82 (2H,d,J = 8.4Hz) , 8.29 (1H,
 s) , 9.23 (1H,s)

仿實施例 8 得實施例 60 ~ 72 之化合物。

實施例 60

4 - [3 - (4 - 氯苯磺醯基) 丙基] - 2 - [3 - (4 , 5 , 6 ,
 7 - 四氫 - 2 - 苯駢噻唑甲氧基) 苄醯胺基] 苯氧基乙酸

融點 : 213°C

元素分析值 (C₃₂ H₃₁ N₂ S₂ O₇ Cl)

	C (%)	H (%)	N (%)	S (%)	Cl (%)
理論值	58.66	4.77	4.28	9.79	5.41
實驗值	58.50	4.75	4.19	9.80	5.22

實施例 61

2 - [3 - [(4 - 第三丁基 - 2 - 噻唑基) 甲氧基] - 5 - 氯苄
 醯胺基] - 4 - [3 - (4 - 氯苯磺醯基) 丙基] 苯氧基乙酸

融點 : 143 - 145°C

元素分析值 (C₃₂ H₃₂ N₂ O₇ S₂ Cl₂)

五、發明說明 (106)

	C (%)	H (%)	N (%)	S (%)	Cl (%)
理論值	55.57	4.66	4.05	9.27	10.25
實驗值	55.59	4.59	4.14	9.33	10.17

實施例 62

2-〔5-〔(4-第三丁基-2-噻唑基)甲氧基]-2-氮苄醯胺基〕-4-〔3-(4-氯苯磺醯基)丙基〕苯氧基乙酸
0.85水合物

元素分析值 ($C_{32}H_{32}N_2S_2O_7Cl_2 \cdot 0.85H_2O$)

	C (%)	H (%)	N (%)	S (%)	Cl (%)
理論值	54.37	4.80	3.96	9.07	10.03
實驗值	53.97	4.40	3.91	9.03	10.00

NMR (DMSO- d_6 , TMS內部標準)

δ : 1.30 (9H,s), 1.75~1.85 (2H,m), 2.58~2.63 (2H,m), 3.34~3.38 (2H,m), 4.21 (2H,s), 5.46 (2H,s), 6.85 (1H,br-d, $J=8.3$ Hz), 6.96 (1H,br-d, $J=8.3$ Hz), 7.18 (1H,dd, $J=8.8, 2.0$ Hz), 7.33 (1H,s), 7.38 (1H,d, $J=2.0$ Hz), 7.45 (1H,br-d, $J=8.8$ Hz), 7.67 (1H,br-s), 7.73 (2H,br-d, $J=8.3$ Hz), 7.90 (1H,br-s), 7.91 (2H,br-d, $J=8.3$ Hz), 11.95 (1H,br-s)

實施例 63

2-〔3-〔(4-第三丁基-2-噻唑基)甲氧基]-4-甲氧苄醯胺基〕-4-〔3-(4-氯苯磺醯基)丙基〕苯氧基乙酸
0.5水合物

五、發明說明 (107)

元素分析值 ($C_{33}H_{35}N_2S_2O_8Cl \cdot 0.5H_2O$)

	C (%)	H (%)	N (%)	S (%)	Cl (%)
理論值	56.93	5.21	4.02	9.21	5.09
實驗值	56.80	5.11	4.08	9.32	5.09

NMR ($DMSO-d_6$, TMS 內部標準)

δ : 1.30 (9H,s), 1.81~1.83 (2H,m), 2.61 (2H,br - t, $J = 7.8Hz$), 3.32~3.37 (2H,m), 3.88 (3H,s), 4.74 (2H,s), 5.45 (2H,s), 6.89 (1H,d, $J = 8.3Hz$), 6.99 (1H,d, $J = 8.3Hz$), 7.15 (1H,d, $J = 8.3Hz$), 7.31 (1H,s), 7.66 (1H,d, $J = 8.3Hz$), 7.73 (2H,br - d, $J = 8.3Hz$), 7.74 (1H,br - s), 7.78 (1H,d, $J = 1.5Hz$), 7.90 (2H,br - d, $J = 8.3Hz$), 9.50 (1H,s), 13.19 (1H,s)

實施例 64

2-〔3-〔(4-第三丁基-2-噻唑基)甲氧基]-4-氯苯醯胺基〕-4-〔3-(4-氯苯磺醯基)丙基〕苯氧基乙酸
融點：179.5-181.5°C

元素分析值 ($C_{32}H_{32}N_2S_2O_7Cl$)

	C (%)	H (%)	N (%)	S (%)	Cl (%)
理論值	55.47	4.66	4.05	9.27	10.25
實驗值	55.75	4.64	4.16	9.34	10.09

實施例 65

2-〔3-〔(4-第三丁基-2-噻唑基)甲氧基]-4-甲苯醯胺基〕-4-〔3-(4-氯苯磺醯基)丙基〕苯氧基乙酸

五、發明說明 (108)

水合物

元素分析值 ($C_{33}H_{35}N_2S_2O_7Cl \cdot H_2O$)

	C (%)	H (%)	N (%)	S (%)	Cl (%)
理論值	57.51	5.41	4.06	9.30	5.14
實驗值	57.79	5.33	4.05	9.34	4.99

NMR ($DMSO-d_6$, TMS內部標準)

δ : 1.30 (9H,s), 1.75~1.87 (2H,m), 2.30 (3H,s),
 2.61 (2H,br-t, $J=7.8Hz$), 3.32~3.37 (2H,m),
 4.74 (2H,s), 5.51 (2H,s), 6.91 (1H,d, $J=8.3Hz$),
 6.99 (1H,d, $J=8.3Hz$), 7.31 (1H,s), 7.35 (1H,d,
 $J=7.8Hz$), 7.53 (1H,d, $J=7.8Hz$), 7.68 (1H,s),
 7.73 (2H,br-d, $J=8.3Hz$), 7.78 (1H,s), 7.90 (2H,
 br-d, $J=8.3Hz$), 9.56 (1H,s), 13.20 (1H,s)

實施例 66

2-[3-[(4-第三丁基-2-噻唑基)甲氧基]-4-硝苄
 醯胺基]-4-[3-(4-氯苯磺醯基)丙基]苯氧基乙酸
 0.5水合物

融點 : 85.5-87.5°C

元素分析值 ($C_{32}H_{32}N_3S_2O_9Cl \cdot 0.5H_2O$)

	C (%)	H (%)	N (%)	S (%)	Cl (%)
理論值	54.04	4.68	5.91	9.02	4.98
實驗值	53.99	4.82	5.87	8.87	4.65

實施例 67

2-[6-(4-第三丁基-2-噻唑甲氧基)-2-吡啶羧胺基

五、發明說明(109)

] -4-[3-(4-氯苯磺醯基) 丙基] 苯氧基乙酸0.5水合物

融點：169-171°C

元素分析值 (C₃₁ H₃₂ N₃ S₂ O₇ Cl · 0.5H₂O)

	C (%)	H (%)	N (%)	S (%)	Cl (%)
理論值	55.81	4.99	6.30	9.61	5.31
實驗值	55.99	4.85	6.19	9.58	5.39

實施例 68

6-[3-[(4-第三丁基-2-噻唑基) 甲氧基] 苄醯胺基] -4-[3-(4-氯苯磺醯基) 丙基] -2, 3-二氯苯氧基乙酸

融點：191-193°C

元素分析值 (C₃₂ H₃₁ N₂ O₇ S₂ Cl₃)

	C (%)	H (%)	N (%)	S (%)	Cl (%)
理論值	52.93	4.30	3.86	8.83	14.65
實驗值	52.80	4.40	3.83	8.84	14.53

實施例 69

2-[3-[(4-第三丁基-2-噻唑基) 甲氧基] 苄醯胺基] -6-氯-4-[3-(4-氯苯磺醯基) 丙基] 苯氧基乙酸

融點：201-203°C

元素分析值 (C₃₂ H₃₂ N₂ O₇ S₂ Cl₂)

	C (%)	H (%)	N (%)	S (%)	Cl (%)
理論值	55.57	4.66	4.05	9.27	10.25
實驗值	55.32	4.65	4.27	9.19	10.43

五、發明說明(110)

實施例 70

2-[3-[(4-第三丁基-2-噻唑基)甲氧基]硫苄醯胺基]-4-[3-(4-氯苯磺醯基)丙基]苯氧基乙酸 0.5 水合物

元素分析值 ($C_{32}H_{33}N_2S_3O_6Cl_2 \cdot 0.5H_2O$)

	C (%)	H (%)	N (%)	S (%)	Cl (%)
理論值	56.33	5.02	4.11	14.10	5.20
實驗值	56.41	4.84	4.01	13.86	4.99

NMR (DMSO- d_6 , TMS 內部標準)

δ : 1.30 (9H, s), 1.79-1.83 (2H, m), 2.63 (2H, t, J = 7.3 Hz), 3.33-3.36 (2H, m), 4.68 (2H, s), 5.48 (2H, s), 7.00 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.07 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.24 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.32 (1H, s), 7.40 (1H, t, J = 8.0 Hz), 7.52-7.59 (3H, m), 7.73 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.89 (2H, d, J = 8.3 Hz), 11.2 (1H, s), 13.1 (1H, s)

實施例 71

2-[N-[3-[(4-第三丁基-2-噻唑基)甲氧基]苄醯基]-N-甲胺基]-4-[3-(4-氯苯磺醯基)丙基]苯氧基乙酸

元素分析值 ($C_{33}H_{35}N_2S_2O_7Cl \cdot H_2O$)

	C (%)	H (%)	N (%)	S (%)	Cl (%)
理論值	59.05	5.26	4.17	9.55	5.28
實驗值	58.67	5.19	4.13	9.45	5.12

五、發明說明()

NMR (DMSO-d₆, TMS內部標準)

δ : 1.29 (9H,s), 1.56 - 1.68 (2H,m), 2.35 - 2.60 (2H,m), 2.94 - 3.15 (2H,m), 3.23 (3H,s), 4.67 (2H,s), 5.23 (2H,m), 6.74 - 7.07 (7H,m), 7.28 (1H,m), 7.73 (2H,d,J = 8.3Hz), 7.84 (2H,d,J = 8.3Hz), 13.1 (1H,s)

實施例 72

2 - [3 - [(4 - 第三丁基 - 5 - 甲基 - 2 - 噻唑基) 甲氧基] 苄醯基] - 4 - [3 - (4 - 氯苯磺醯基) 丙基] 苯氧基乙酸 0.5 水合物

元素分析值 (C₃₃H₃₅N₂S₂O₇Cl · 0.5H₂O)

	C (%)	H (%)	N (%)	S (%)	Cl (%)
理論值	58.27	5.33	4.12	9.43	5.21
實驗值	58.66	5.34	4.07	9.09	5.00

NMR (DMSO-d₆, TMS內部標準)

δ : 1.36 (9H,s), 1.79 ~ 1.85 (2H,m), 2.51 (3H,s), 2.61 (2H,br - t,J = 7.3Hz), 3.32 ~ 3.37 (2H,m), 4.74 (2H,s), 5.37 (2H,s), 6.91 (1H,br - d,J = 7.3Hz), 7.00 (1H,d,J = 7.3Hz), 7.28 (1H,dd,J = 8.3,2.0Hz), 7.47 (1H,t,J = 8.3Hz), 7.59 (1H,br - d,J = 8.3Hz), 7.63 (1H,br - s), 7.73 (2H,d,J = 8.3Hz), 7.79 (1H,br - s), 7.90 (2H,d,J = 8.3Hz), 9.65 (1H,s), 13.20 (1H,br - s)

仿實施例 38 得下列實施例 73 ~ 74 之化合物。

五、發明說明(112)

實施例 73

3-(4-第三丁基-2-噻唑甲氧基)-5'-[3-(苯磺醯基)丙基]-2'-[1H-四唑-5-基甲氧基]苯醯苯胺

元素分析值(C₃₂H₃₄N₆S₂O₅)

	C (%)	H (%)	N (%)	S (%)
理論值	59.42	5.30	12.99	9.92
實驗值	59.02	5.28	12.85	10.01

NMR (DMSO-d₆, TMS內部標準)

δ: 1.30 (9H,s), 1.76-1.84 (2H,m), 2.61 (2H,t,J = 7.3Hz), 3.28-3.31 (2H,m), 5.47 (2H,s), 5.55 (2H,s), 6.95 (1H,d,J = 8.0Hz), 7.15 (1H,d,J = 8.8Hz), 7.28-7.33 (2H,m), 7.47 (1H,t,J = 8.0Hz), 7.55 (1H,d,J = 7.6Hz), 7.61 (1H,s), 7.64-7.69 (3H,m), 7.70-7.77 (1H,m), 7.89 (2H,d,J = 7.2Hz), 9.48 (1H,s)

實施例 74

5'-[3-(4-氯苯磺醯基)丙基]-3-[(4-環丁基-2-噻唑基)甲氧基]-2'-[1H-四唑-5-基甲氧基]苯醯苯胺

融點: 178.5~180.0°C

元素分析值(C₃₂H₃₁N₆S₂O₅Cl)

	C (%)	H (%)	N (%)	S (%)	Cl (%)
理論值	56.59	4.60	12.37	9.44	5.22
實驗值	56.62	4.60	12.39	9.54	5.14

實施例 75

混合 2-[3-[(4-第三丁基-2-噻唑基)甲氧基]-4-[3-[4-氯苯磺醯基)丙基]苯氧基乙酸乙酯 (176mg, 0.26mmol), P₂O₅ (69mg, 0.31mmol), 重碳酸鈉 (28mg, 0.33mmol) 及 1, 2-二甲氧乙烷 5ml, 加熱回流下攪拌 5 小時後, 濾除不溶物。濾液以乙酸乙酯稀釋, 依序以水及飽和食鹽水洗淨, 以無水硫酸鈉乾燥, 減壓濃

五、發明說明 (113)

縮，在矽膠柱層析（己烷：乙酸乙酯 = 3：1~2：1），得 2-〔3-〔（4-第三丁基-2-噻唑基）甲氧基〕苄醯胺基〕-4-〔3-〔4-氯苄磺醯基〕丙基〕苯氧基乙酸乙酯（143mg, 0.20mmol, 7.8%）。

質量分析值 (m/z)：701 (M⁺)

NMR (CDCl₃, TMS內部標準)

δ：1.25 (3H,s), 1.35 (9H,s), 2.02-2.12 (2H,m), 2.73 (2H,t,J = 7.2Hz), 3.11-3.15 (2H,m), 4.25 (2H,q,J = 7.2Hz), 4.71 (2H,s), 5.43 (2H,s), 6.88-6.98 (3H,m), 7.15 (1H,d,J = 8.4Hz), 7.37 (1H,t,J = 8.0Hz), 7.54 (2H,d,J = 8.8Hz), 7.61 (1H,d,J = 7.2Hz), 7.68 (1H,s), 7.84 (2H,d,J = 8.8Hz), 8.79 (1H,s), 10.4 (1H,s)

實施例 76

混合 2-〔3-〔2-（4-第三丁基-2-噻唑基）乙氧基〕苄醯胺基〕-4-〔3-〔4-氯苄磺醯基〕丙基〕苯氧基乙酸第三丁酯（185mg, 0.25 mmol）及二氯甲烷 2ml，在冰冷下加三氟乙酸 1.2ml，在室溫攪拌 3 小時後，減壓濃縮，加飽和重碳酸鈉水，以乙酸乙酯萃取，以飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鈉乾燥，減壓縮而溶在水，加 10% 檸檬酸水來調為 pH 2。濾集固體，在矽膠柱層析（氯仿：甲醇 = 50：1），得 2-〔3-〔2-（4-第三丁基-2-噻唑基）乙氧基〕苄醯胺基〕-4-〔3-〔4-氯苄磺醯基〕丙基〕苯氧基乙酸 0.5 水合物（58mg, 0.086mmol, 34%）。

五、發明說明 (114)

元素分析值 ($C_{33}H_{35}N_2S_2O_7Cl \cdot 0.5H_2O$)

	C (%)	H (%)	N (%)	S (%)	Cl (%)
理論值	58.27	5.33	4.12	9.43	5.21
實驗值	58.56	5.30	4.12	9.53	4.90

NMR ($DMSO-d_6$, TMS內部標準)

δ : 1.28 (9H,s), 1.78-1.87 (2H,m), 2.61 (2H,t,J = 7.2Hz), 3.30-3.35 (2H,m), 3.44 (2H,t,J = 5.8Hz), 4.41 (2H,t,J = 5.8Hz), 4.74 (2H,s), 6.91 (1H,d, J = 7.6Hz), 7.00 (1H,d,J = 8.4Hz), 7.12 (1H,s), 7.19 (1H,d,J = 8.0Hz), 7.45 (1H,t,J = 7.8Hz), 7.52-7.57 (2H,m), 7.73 (2H,d,J = 8.3Hz), 7.79-7.80 (1H,m), 7.89 (2H,d,J = 8.3Hz), 9.62 (1H,s), 13.2 (1H,s)

實施例 77

混合 60% NaH (19mg, 0.48mmol) 及二甲基甲醯胺 2ml, 在冰冷下加 2-[3-[(4-第三丁基-2-噻唑基)甲氧基]苄醯胺基]-4-[3-(4-氯苯磺醯基)丙基]苯氧基乙酸乙酯 (266mg, 0.39mmol), 在室溫攪拌 1 小時後, 再冰冷而加甲基碘 ($29\mu l$, 0.47mmol), 在室溫攪拌 2 小時後, 加水而以甲苯萃取, 依序以水及飽和食鹽水洗淨, 以無水硫酸鈉乾燥, 減壓濃縮, 在矽膠柱層析 (氯仿: 甲醇 = 50:1), 得 2-[N-[3-[(4-第三丁基-2-噻唑基)甲氧基]苄醯基]-N-甲胺基]-4-[3-(4-氯苯磺醯基)丙基]苯氧基乙酸乙酯 (213mg,

五、發明說明(115)

0.31mmol, 78%)。

質量分析值(m/z): 699 [(M+H)⁺]

NMR (CDCl₃, TMS內部標準)

δ: 1.29 (2H, t, J = 6.8Hz), 1.35 (9H, s), 1.75 - 1.85 (2H, m), 2.41 - 2.58 (2H, m), 2.69 - 2.86 (2H, m), 3.38 (3H, s), 4.26 (2H, q, J = 8.8Hz), 4.62 (2H, s), 5.18 (2H, br), 6.56 - 6.74 (2H, m), 6.80 - 7.10 (6H, m), 7.52 (2H, d, J = 8.3Hz), 7.57 (2H, d, J = 8.3Hz)

實施例 78

混合 3-[(4-第三丁基-2-噻唑基)甲氧基]-5'-[3-(4-氯苯磺醯基)丙基]-2'-氧甲氧基苄醯苯胺 (1.30克, 2.04mmol), 氯化銨 (0.20克, 4.08mmol) 及疊氮化鈉 (0.25克, 4.08mmol), 加二甲基甲醯胺 13ml, 在 70°C 攪拌 12 小時後, 加冰及 5% 硫酸氫鈉水, 以乙酸乙酯萃取, 依序以水及飽和食鹽水洗淨, 以無水硫酸鎂乾燥, 減壓濃縮, 在矽膠柱層析 (甲醇: 氯仿 = 5: 100), 從乙腈結晶, 得 3-[(4-第三丁基-2-噻唑基)甲氧基]-5'-[3-(4-氯苯磺醯基)丙基]-2'-(1H-四唑-5-基甲氧基)苄醯苯胺 (1.02克, 74%) 無色結晶。

融點: 161-163°C

元素分析值 (C₃₂H₃₃N₆O₅S₂)

	C (%)	H (%)	N (%)	S (%)	Cl (%)
理論值	56.42	4.88	12.34	9.41	5.20
實驗值	56.27	4.90	12.38	9.43	5.18

五、發明說明 (116)

仿實施例 8 得實施例 79 之化合物。

實施例 79

2-[2-[3-[(4-第三丁基-2-噻唑基)甲氧基]苄醯胺基]-4-[3-(4-氯苯磺醯基)丙基]苯氧基]-2-氟乙酸水合物

融點：88~90℃

元素分析值 (C₃₂H₃₂N₂FS₂O₇Cl·H₂O)

	C (%)	H (%)	N (%)	F (%)	S (%)
理論值	55.44	4.94	4.04	2.74	9.25
實驗值	55.55	5.00	4.02	2.54	9.28

實施例 80

混合 5'-[3-(4-氯苯磺醯基)丙基]-2'-羥基-3-(6-甲氧基-2-苯駢噻唑甲氧基)苄醯胺 (301mg, 0.48 mmol), 碳酸鉀 (135mg, 0.98 mmol), 溴乙酸乙酯 (81mg, 0.49 mmol) 及二甲基甲醯胺 5ml, 在室溫攪拌 12 小時後, 加水而以乙酸乙酯萃取, 依序以水及飽和食鹽水洗淨, 以無水硫酸鈉乾燥, 減壓濃縮, 加四氫呋喃 2 ml, 甲醇 1ml 及 1N NaOH 1ml, 在室溫攪拌 12 小時後, 濃縮而加水, 以 10% 檸檬酸水調為 pH 3, 濾集固體而以乙腈洗淨, 得 4-[3-(4-氯苯磺醯基)丙基]-2-[3-[(6-甲氧基-2-苯駢噻唑基)甲氧基]苄醯胺基]苯氧基乙酸 (145mg, 0.21 mmol, 44%)。

融點：187-189℃

元素分析值 (C₃₃H₂₉N₂S₂O₈)

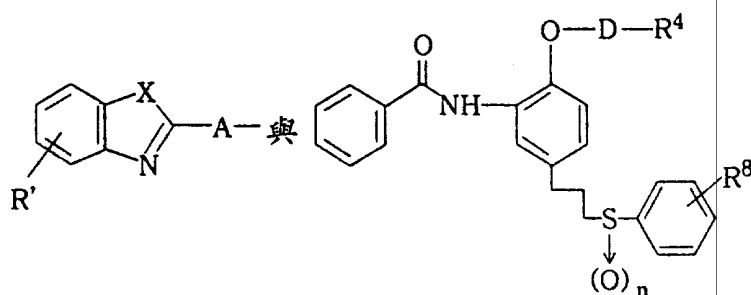
五、發明說明(17)

	C (%)	H (%)	N (%)	S (%)	Cl (%)
理論值	58.19	4.29	4.11	9.41	5.20
實驗值	58.09	4.48	4.12	9.46	5.00

實施例 81

混合 4-[2-(2-苯駢噻唑基) 乙烯基] -5'-[3-(4-氯苯磺醯基) 丙基] -2'-羥基苄醯苯胺 (307mg, 0.52 mmol), 磺酸鉀 (145mg, 105mmol) 及二甲基甲醯胺 10 ml, 在冰冷下滴加溴乙酸乙酯 (87mg, 0.52mmol), 在室溫攪拌 12 小時後, 加水而以乙酸乙酯萃取, 依序以水及飽和食鹽水洗淨, 以無水硫酸鈉乾燥, 減壓濃縮, 在矽膠柱層析 (己烷: 乙酸乙酯 = 4: 1), 得 2-[4-[2-(2-苯駢噻唑基) 乙烯基] 苄醯胺基] -4-[3-(4-氯苯磺醯基) 丙基] 苯氧基乙酸乙酯 (219mg, 0.32mmol, 62%), 無色固體。

仿實施例 81 合成實施例 82~89 之化合物, 其構造及理化性質如表 21~24。表中鍵結位置乃式 (I) 中



鍵結之位置, 以下同。

實施例 82

2-[3-(2-苯駢噻唑甲氧基) 苄醯胺基] -4-[3-(

五、發明說明(118)

4-氯苯磺醯基) 丙基] 苯氧基乙酸乙酯

實施例 83

2-[3-[2-(2-苯駢噻唑基) 乙烯基] 苄醯基] 胺基
-4-[3-[4-氯苯磺醯基) 丙基] 苯氧基乙酸乙酯

實施例 84

2-[3-[(2-苯駢噻唑基) 硫甲基] 苄醯胺基] -4-
[3-[4-氯苯磺醯基) 丙基] 苯氧基乙酸乙酯

實施例 85

2-[3-[2-(5-苯駢噻唑基) 乙烯基] 苄醯胺基] -4-
-[3-[4-氯苯磺醯基) 丙基] 苯氧基乙酸乙酯

實施例 86

2-[3-(2-苯駢噻唑甲氧基) 苄醯胺基] -4-[3-[
(4-氯苯磺醯基) 丙基] 苯氧基乙酸乙酯

實施例 87

2-[3-(5-氯-2-苯駢噻唑甲氧基) 苄醯胺基] -4-[
3-[4-氯苯磺醯基) 丙基] 苯氧基乙酸乙酯

實施例 88

4-[3-(4-氯苯磺醯基) 丙基] -2-[3-(5-三氟甲
基-2-苯駢噻唑甲氧基) 苄醯胺基] 苯氧基乙酸乙酯 0.5

水合物

實施例 89

2-[3-(2-苯駢噻唑甲氧基) 苄醯胺基] -4-[3-[
(4-氯苯磺醯基) 丙基] 苯氧基乙酸 1, 1-二甲基乙酯

實施例 90

五、發明說明 (119)

混合 2-[4-[2-(2-苯駢噻唑基) 乙烯基] 苄醯胺基]-4-[3-(4-氯苯磺醯基) 丙基] 苯氧基乙酸乙酯 (196 mg, 0.29 mmol) 及四氫呋喃 10 ml, 在室溫加 10% NaOH 水 6 ml。在室溫攪拌 2 小時後, 減壓濃縮而加水, 以濃鹽酸調為 pH 1。濾集固體, 依序以水及乙醚洗淨, 減壓乾燥, 從乙醇 50 ml 再結晶, 得 2-[4-[2-(2-苯駢噻唑基) 乙烯基] 苄醯胺基]-4-[3-[4-氯苯磺醯基) 丙基] 苯氧基乙酸 (156 mg, 0.24 mmol, 83%) 無色結晶。

仿實施例 90 合成實施例 91~97 之化合物 (I), 其構造及理化性質如表 25 及 26。

實施例 91

2-[3-(2-苯駢噻唑甲氧基) 苄醯胺基]-4-[3-[4-氯苯磺醯基) 丙基] 苯氧基乙酸·0.3 水合物

實施例 92

2-[3-[2-(2-苯駢噻唑基) 乙烯基] 苄醯基] 胺基-4-[3-[4-氯苯磺醯基) 丙基] 苯氧基乙酸·0.5 水合物

實施例 93

2-[3-[(2-苯駢噻唑基) 硫甲基] 苄醯胺基]-4-[3-[4-氯苯磺醯基) 丙基] 苯氧基乙酸

實施例 94

2-[3-[2-(5-氯-2-苯駢噻唑基) 乙烯基] 苄醯基胺基]-4-[3-(4-氯苯磺醯基) 丙基] 苯氧基乙酸·0.5 水合物

五、發明說明(120)

實施例 95

2-[3-(2-苯駢噻唑甲氧基)苄醯基胺基]-4-[3-(4-氯苯磺醯基)丙基]苯氧基乙酸

實施例 96

2-[3-(5-氯-2-苯駢噻唑甲氧基)苄醯胺基]-4-[3-(4-氯苯磺醯基)丙基]苯氧基乙酸

實施例 97

4-[3-(4-氯苯磺醯基)丙基]-2-[3-(5-三氟甲基-2-苯駢噻唑基甲氧基)苄醯基胺基]苯氧基乙酸·水合物

仿實施例 81 合成實施例 98~102 之化合物，其構造及理化性質如表 27 及 28。

實施例 98

2-[3-(6-氯-2-苯駢噻唑甲氧基)苄醯基胺基]-4-[3-(4-氯苯磺醯基)丙基]苯氧基乙酸乙酯

實施例 99

2-[3-[2-(2-苯駢噻唑基)乙基]苄醯基胺基]-4-[3-(4-氯苯磺醯基)丙基]苯氧基乙酸乙酯

實施例 100

2-[2-[3-(2-苯駢噻唑甲氧基)苄醯胺基]-4-[3-(4-氯苯磺醯基)丙基]苯氧基]乙醯胺

實施例 101

3-[2-(2-苯駢噻唑甲氧基)苄醯胺基]-5'-[3-(4-氯苯磺醯基)丙基]-2'-(氟甲氧基)苄醯苯胺

五、發明說明(一)

實施例 102

2-[3-(2-苯駢噻唑甲硫基)苄醯胺基]-4-[3-(4-氯苯磺醯基)丙基]苯氧基乙酸乙酯

仿實施例 90 合成實施例 103~106 之化合物，其構造及理化性質如表 29。

實施例 103

2-[3-(6-氯-2-苯駢噻唑甲氧基)苄醯胺基]-4-[3-(4-氯苯磺醯基)丙基]苯氧基乙酸 0.5 水合物

實施例 104

2-[3-[2-(2-苯駢噻唑基)乙基]苄醯胺基]-4-[3-(4-氯苯磺醯基)丙基]苯氧基乙酸 0.3 水合物

實施例 105

2-[3-(2-苯駢噻唑甲硫基)苄醯胺基]-4-[3-(4-氯苯磺醯基)丙基]苯氧基乙酸

實施例 106

N-[[2-[3-(2-苯駢噻唑甲氧基)苄醯胺基]-4-[3-(4-氯苯磺醯基)丙基]苯氧基]乙醯基]甘胺酸

實施例 107

混合 2-[3-(2-苯駢噻唑甲氧基)苄醯胺基]-4-[3-(4-氯苯磺醯基)丙基]苯氧基乙酸 (200mg, 0.31 mmol)，甲磺醯胺 31mg，4-二甲胺基吡啶 45mg，1-乙基-3-(3-二甲胺丙基)-磺化二亞胺鹽酸鹽 125mg 及二氯甲烷 10ml，在室溫攪拌 3 日後，依序以 1N 鹽酸，水及飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鈉乾燥，減壓濃縮，從乙腈

五、發明說明(12)

2ml再結晶，得2-[2-[3-(2-苯駢噻唑甲氧基)苄醯胺基]-4-[3-(4-氯苯磺醯基)丙基]苯氧基]-N-(甲磺醯基)乙醯胺0.5水合物(70mg, 0.096mmol, 31%)，無色結晶。

融點：153°C

元素分析值(C₃₃H₃₀N₃O₈S₃Cl·0.5H₂O)

	C (%)	H (%)	N (%)	S (%)	Cl (%)
理論值	53.76	4.24	5.70	13.05	4.81
實驗值	53.95	4.11	5.82	13.00	4.85

仿實施例107合成下列化合物。

實施例108

2-[2-[3-(2-苯駢噻唑甲氧基)苄醯胺基]-4-[3-(4-氯苯磺醯基)丙基]苯氧基]-N-(2-甲苯磺醯基)乙醯胺

融點：157°C

元素分析值(C₃₉H₃₄N₃O₈S₃Cl)

	C (%)	H (%)	N (%)	S (%)	Cl (%)
理論值	58.24	4.26	5.22	11.96	4.41
實驗值	58.26	4.25	5.22	12.04	4.59

實施例109

混合2-[3-(2-苯駢噻唑甲氧基)苄醯胺基]-4-[3-(4-氯苯磺醯基)丙基]苯氧基乙酸(400mg, 0.62mmol)，甘胺醯胺鹽酸鹽86mg，1-羥基苯駢三唑125mg，1-乙基-3-(3-二甲胺丙基)磺化二亞胺鹽酸鹽130mg

五、發明說明 (13)

及 N, N-二甲基甲醯胺 10ml, 在冰冷下加三乙胺 220 μ l, 在室溫攪拌 12 小時後, 加水及乙酸乙酯。濾集不溶之固體, 依序以乙酸乙酯, 水, 1N 鹽酸, 水, 乙醚, 1N NaOH 水, 水, 乙醚洗淨, 減壓乾涸, 加乙腈 13ml, 加熱回流下攪拌 5 分後, 冷卻而濾集, 得 N^{α} -[[2- [3- (2-苯駢噻唑甲氧基) 苄醯胺基] -4- [3- (4-氯苯磺醯基) 丙基] 苯氧基] 乙醯基] 甘胺醯胺 (170mg, 0.24 mmol, 39%), 無色結晶。

融點: 186-188°C

元素分析值 ($C_{34}H_{31}N_4O_7S_2Cl$)

	C (%)	H (%)	N (%)	S (%)	Cl (%)
理論值	57.74	4.42	7.92	9.07	5.01
實驗值	57.57	4.32	7.91	9.29	4.89

仿實施例 109 合成下列化合物。

實施例 110

N- [[2- [3- (2-苯駢噻唑甲氧基) 苄醯胺基] -4- [3- (4-氯苯磺醯基) 丙基] 苯氧基] 乙醯基] 甘胺酸乙酯·水合物

融點: 132-133°C

元素分析值 ($C_{36}H_{34}N_3O_8S_2Cl \cdot Cl \cdot H_2O$)

	C (%)	H (%)	N (%)	S (%)
理論值	57.33	4.81	5.57	8.50
實驗值	57.68	4.54	5.55	8.60

實施例 111

五、發明說明(124)

混合 3-[2-(2-苯駢噻唑甲氧基)苄醯胺基]-5'-[3-(4-氯苯磺醯基)丙基]-2'-(氟甲氧基)苄醯苯胺 (390mg, 0.62mmol), 疊氮化三丁基錫 4.2克及甲苯 6ml, 加熱回流下攪拌 2 小時。冷卻後減壓濃縮, 加甲醇 15ml 及 1N 鹽酸 15ml, 在室溫攪拌 30 分後, 減壓濃縮, 加水及己烷。濾集不溶之固體, 以 1N 鹽酸及己烷洗淨, 加己烷 70ml, 加熱回流攪拌 5 分後, 冷卻而濾集固體, 加乙醇 60ml, 加熱回流下攪拌 5 分後, 冷卻而濾集, 得 3-(2-苯駢噻唑甲氧基)-5'-[3-(4-氯苯磺醯基)丙基]-2'-(1H-四唑-5-基甲氧基)苄醯苯胺 (270mg, 0.39mmol, 63%) 無色結晶。

融點: 189-191°C

元素分析值 (C₃₂H₂₇N₆O₅S₂Cl)

	C (%)	H (%)	N (%)	S (%)	Cl (%)
理論值	56.93	4.03	12.45	9.50	5.25
實驗值	56.64	3.94	12.31	9.42	5.28

仿實施例 107~111 化合物之構造如表 38~39。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

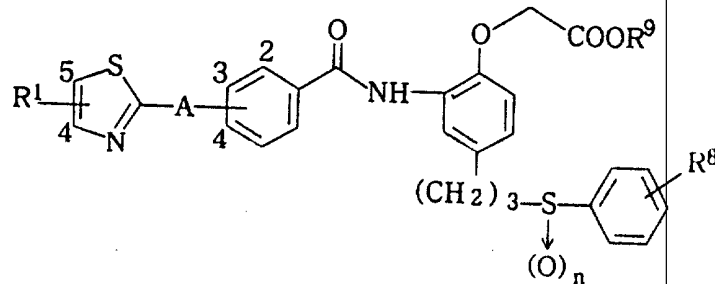
裝

訂

線

五、發明說明 (15)

表 12



實施例 編號	-A-	結合 位置	R ¹	與噻唑之 結合位置	R ⁸	n	R ⁹	物理化學的性質
1	-CH-CH-	3		4	4-Cl	2	C ₂ H ₅	MS: (m/z) 701 (M ⁺) NMR (CDCl ₃) δ: 1.28 (3H, t, J=7.3 Hz), 2.00-2.09 (2H, m), 2.71 (2H, br-t, J=7.3 Hz), 3.07-3.12 (2H, m), 4.35 (2H, q, J=7.3 Hz), 4.73 (2H, s), 6.85 (2H, s), 7.34 (1H, br-t, J=7.3 Hz), 7.37-7.50 (3H, m), 7.51-7.56 (5H, m), 7.71 (1H, br-d, J=7.8 Hz), 7.68 (2H, dd, J=6.9, 2.0 Hz), 7.93 (2H, d, J=7.3 Hz), 7.99 (1H, d, J=7.8 Hz), 8.32 (2H, d, J=8.3 Hz), 9.43 (1H, br-s)
2	-CH-CH-	3		4	4-Cl	2	C ₂ H ₅	MS: (m/z) 715 (M ⁺) NMR (CDCl ₃) δ: 1.28 (3H, t, J=7.3 Hz), 2.00-2.09 (2H, m), 2.39 (3H, s), 2.67-2.73 (2H, m), 3.07-3.12 (2H, m), 4.35 (2H, q, J=7.3 Hz), 4.72 (2H, s), 6.84 (2H, s), 7.24 (2H, d, J=7.7 Hz), 7.37 (1H, s), 7.50-7.55 (5H, m), 7.75 (1H, br-d, J=7.8 Hz), 7.80-7.84 (4H, m), 7.98 (1H, br-d, J=7.8 Hz), 8.32 (2H, br-d, J=5.9 Hz), 9.43 (1H, br-s)
3	-CH-CH-	3		4	4-Cl	2	C ₂ H ₅	MS: (m/z) 667 (M ⁺) NMR (CDCl ₃) δ: 1.30 (3H, t, J=7.3 Hz), 1.34 (6H, d, J=7.3 Hz), 2.00-2.09 (2H, m), 2.70 (2H, br-t, J=7.3 Hz), 3.07-3.13 (3H, m), 4.34 (2H, q, J=7.3 Hz), 4.73 (2H, s), 6.84 (3H, br-s), 7.44 (1H, d, J=16.1 Hz), 7.47-7.54 (4H, m), 7.68 (1H, br-d, J=7.8 Hz), 7.88 (2H, dd, J=6.8, 2.0 Hz), 7.96 (1H, br-d, J=7.8 Hz), 8.28 (1H, br-s), 8.31 (1H, br-s), 9.40 (1H, br-s)
4	-CH-CH-	3		4	4-Cl	2	C ₂ H ₅	MS: (m/z) 681 (M ⁺) NMR (CDCl ₃) δ: 1.30 (3H, t, J=7.3 Hz), 1.38 (9H, s), 2.00-2.09 (2H, m), 2.70 (2H, br-t, J=7.3 Hz), 3.07-3.12 (2H, m), 4.35 (2H, q, J=7.3 Hz), 4.73 (2H, s), 6.84 (3H, br-s), 7.43 (1H, d, J=16.1 Hz), 7.48-7.54 (4H, m), 7.69 (1H, br-d, J=7.8 Hz), 7.83 (2H, d, J=8.3 Hz), 7.96 (1H, br-d, J=7.8 Hz), 8.29 (1H, br-s), 8.31 (1H, br-s), 9.40 (1H, br-s)

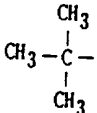
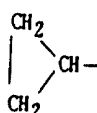
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (126)
表 13

實施例 編號	-A-	結合 位置	R ¹	與噁唑之 結合位置	R ⁸	n	R ⁹	物理化學的性質
5	-CH ₂ -O-	3		4	4-Cl	2	C ₂ H ₅	MS: (m/z) 705 (M ⁺) NMR (CDCl ₃) δ: 1.28 (3H, t, J=7.3 Hz), 1.99 (2H, m), 2.69 (2H, br-t, J=7.3 Hz), 3.06-3.11 (2H, m), 4.29 (2H, q, J=7.3 Hz), 4.69 (2H, s), 5.53 (2H, s), 6.82 (2H, br-s), 7.24 (1H, dd, J=8.3, 2.0 Hz), 7.34 (1H, m), 7.41-7.47 (3H, m), 7.50-7.53 (4H, m), 7.66 (1H, br-d, J=7.8 Hz), 7.60 (1H, br-s), 7.82 (2H, dt, J=8.8, 2.0 Hz), 7.89 (1H, br-s), 7.91 (1H, br-s), 8.30 (1H, br-s), 9.29 (1H, br-s)
6	-CH ₂ -O-	3		4	4-Cl	2	C ₂ H ₅	MS: (m/z) 685 (M ⁺) NMR (CDCl ₃) δ: 1.28 (3H, t, J=7.3 Hz), 1.35 (9H, s), 2.00-2.08 (2H, m), 2.69 (2H, br-t, J=7.3 Hz), 3.06-3.11 (2H, m), 4.29 (2H, q, J=7.3 Hz), 4.71 (2H, s), 5.44 (2H, s), 6.82 (2H, s), 6.93 (1H, s), 7.21 (1H, dd, J=8.3, 2.4 Hz), 7.43 (1H, t, J=8.3 Hz), 7.52 (2H, d, J=8.3 Hz), 7.64 (1H, br-d, J=8.3 Hz), 7.72 (1H, br-s), 7.82 (2H, d, J=8.3 Hz), 8.30 (1H, br-s), 9.28 (1H, br-s)
7	-CH=CH-	3		4	4-Cl	2	C ₂ H ₅	MS: (m/z) 665 (M ⁺) NMR (CDCl ₃) δ: 0.89-0.98 (4H, m), 1.30 (3H, t, J=7.3 Hz), 2.00-2.08 (3H, m), 2.70 (2H, br-t, J=7.3 Hz), 3.07-3.12 (2H, m), 4.72 (2H, s), 6.78 (1H, s), 6.84 (2H, br-s), 7.43 (2H, br-s), 7.50 (1H, br-t, J=7.8 Hz), 7.53 (2H, dd, J=6.8, 1.9 Hz), 7.67 (1H, br-d, J=7.8 Hz), 7.83 (2H, dd, J=6.8, 1.9 Hz), 7.96 (1H, br-d, J=7.8 Hz), 7.83 (2H, dd, J=6.8, 1.9 Hz), 7.96 (1H, br-d, J=7.8 Hz), 8.27 (1H, br-s), 8.30 (1H, br-s), 9.39 (1H, br-s)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

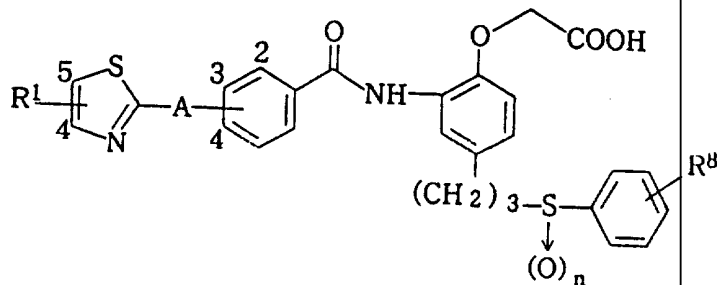
裝

訂

線

五、發明說明 (127)

表 14



實施例 編號	-A-	結合 位置	R ¹	與噻唑之 結合位置	R ⁸	n	融點 (°C)	物理化學的性質
8	-CH-CH-	3		4	4-Cl	2	192~ 193	(C ₃₅ H ₂₉ N ₂ O ₆ S ₂ Cl) C(%) H(%) N(%) S(%) Cl(%) 理論值 62.44 4.34 4.16 9.53 5.27 實驗值 62.48 4.37 4.08 9.47 5.53
9	-CH-CH-	3		4	4-Cl	2	198~ 200	(C ₃₆ H ₃₁ N ₂ O ₆ S ₂ Cl) C(%) H(%) N(%) S(%) Cl(%) 理論值 62.92 4.55 4.08 9.33 5.13 實驗值 62.84 4.53 4.06 9.21 5.38
10	-CH-CH-	3		4	4-Cl	2	212~ 214	(C ₃₂ H ₃₁ N ₂ O ₆ S ₂ Cl) C(%) H(%) N(%) S(%) Cl(%) 理論值 60.14 4.89 4.38 10.03 5.55 實驗值 60.03 4.81 4.33 10.13 5.82
11	-CH-CH-	3		4	4-Cl	2	207~ 209	(C ₃₃ H ₃₃ N ₂ O ₆ S ₂ Cl) C(%) H(%) N(%) S(%) Cl(%) 理論值 60.68 5.09 4.29 9.82 5.43 實驗值 60.61 5.07 4.40 9.73 5.43
12	-CH ₂ -O-	3		4	4-Cl	2	175~ 177	(C ₃₄ H ₂₉ N ₂ O ₇ S ₂ Cl) C(%) H(%) N(%) S(%) Cl(%) 理論值 60.30 4.32 4.14 9.47 5.24 實驗值 60.32 4.24 4.12 9.28 5.46
13	-CH ₂ -O-	3		4	4-Cl	2	143~ 145	(C ₃₂ H ₃₃ N ₂ O ₇ S ₂ Cl) C(%) H(%) N(%) S(%) Cl(%) 理論值 58.48 5.06 4.26 9.76 5.39 實驗值 58.59 4.93 4.34 9.58 5.53
14	-CH-CH-	3		4	4-Cl	2	217~ 219	NMR(DMSO-d ₆) δ: 0.84-0.96(4H, m), 1.79-1.87(2H, m), 2.08-2.13(1H, m), 2.62(2H, br-t, J=7.8Hz), 3.36(2H, br-t, J=7.8Hz), 4.76(2H, s), 6.93(1H, dd, J=8.3, 2.0Hz), 7.00(1H, d, J=8.3Hz), 7.28(1H, s), 7.49(1H, d, J=16.1Hz), 7.54-7.59(3H, m), 7.73-7.79(3H, m), 7.90-7.92(4H, m), 8.28(1H, br-s), 9.69(1H, br-s), 13.18(1H, br-s)

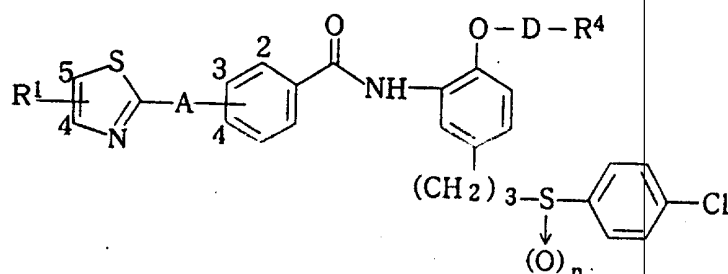
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (128)

表 1 5



實施例 編號	-A-	結合 位置	R ¹	與噻唑之 結合位置	D	R ⁴	n	融點 (°C)	物理化學的性質
15	-CH ₂ O-	3		4	CH ₂	COOC ₂ H ₅	2	-	MS: (m/z) 669 (M ⁺) NMR δ: (CDCl ₃) 0.87-0.96 (4H, m), 1.28 (3H, t, J=7.3 Hz), 2.00-2.08 (2H, m), 2.69 (2H, br-t, J=7.3 Hz), 3.08 (2H, br-t, J=7.9 Hz), 4.28 (2H, q, J=7.3 Hz), 4.70 (2H, s), 5.39 (2H, s), 6.82 (2H, s), 6.86 (1H, s), 7.19 (1H, dd, J=8.5, 2.4 Hz), 7.43 (1H, t, J=7.9 Hz), 7.52 (2H, br-d, J=8.6 Hz), 7.64 (1H, br-d, J=7.9 Hz), 7.70 (1H, br-s), 7.82 (2H, br-d, J=8.6 Hz), 8.30 (1H, br-s), 9.26 (1H, br-s)
16	-CH ₂ S-	3		4	CH ₂	COOC ₂ H ₅	2	-	MS: (m/z) 701 (M ⁺) NMR δ: (CDCl ₃) 1.27 (9H, s), 1.28 (3H, t, J=7.3 Hz), 2.01-2.05 (1H, m), 2.69 (2H, br-t, J=7.3 Hz), 3.06-3.11 (2H, m), 4.28 (2H, q, J=7.3 Hz), 4.51 (2H, s), 4.70 (2H, s), 6.78 (1H, s), 6.82 (2H, s), 7.39 (1H, t, J=7.8 Hz), 7.53 (2H, dd, J=6.4, 2.0 Hz), 7.53 (1H, br-d, J=6.4 Hz), 7.82 (2H, dd, J=6.8, 2.0 Hz), 7.82 (1H, br-d, J=6.8 Hz), 8.06 (1H, br-s), 8.27 (1H, br-s), 9.24 (1H, br-s)
17	-CH ₂ -CH ₂ -	3		4	CH ₂	COOC ₂ H ₅	2	-	MS: (m/z) 683 (M ⁺) NMR δ: (CDCl ₃) 1.28 (3H, t, J=7.3 Hz), 1.33 (9H, s), 2.02-2.08 (2H, m), 2.69 (2H, t, J=7.3 Hz), 3.07-3.11 (2H, m), 3.20 (2H, br-t, J=9.3 Hz), 3.36 (2H, dd, J=9.3, 7.3 Hz), 4.27 (2H, q, J=7.3 Hz), 4.70 (2H, s), 6.71 (1H, s), 6.81 (2H, s), 7.38-7.43 (2H, m), 7.53 (2H, d, J=8.3 Hz), 7.79-7.88 (3H, m), 7.93 (1H, br-s), 8.30 (1H, br-s), 9.23 (1H, br-s)
18	-CH ₂ O-	3		4	CH ₂	COOC ₂ H ₅	2	-	MS: (m/z) 711 (M ⁺) NMR δ: (CDCl ₃) 1.28 (3H, t, J=7.3 Hz), 1.35-1.48 (4H, m), 1.72-1.75 (1H, m), 1.75-1.84 (2H, m), 2.00-2.09 (4H, m), 2.69 (2H, t, J=7.3 Hz), 2.74-2.79 (1H, m), 3.07-3.10 (2H, m), 4.28 (2H, q, J=7.3 Hz), 4.70 (2H, s), 5.43 (2H, s), 6.82 (2H, s), 6.89 (1H, s), 6.89 (1H, s), 7.20 (1H, dd, J=7.9, 2.4 Hz), 7.43 (1H, t, J=7.9 Hz), 7.53 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.64 (1H, br-d, J=7.9 Hz), 7.71 (1H, br-s), 7.82 (2H, d, J=8.5 Hz), 8.30 (1H, br-s), 9.25 (br-s)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

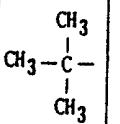
裝

訂

泉

五、發明說明(129)

表 1 6

實施例 編號	-A-	結合 位置	R ¹	與噁唑之 結合位置	D	R ⁴	n	融點 (°C)	物理化學的性質
19	-CH ₂ O-	3		4	CH ₂	COOC ₂ H ₅	2	-	MS: (m/z) 697 (M ⁺) NMR δ: (CDCl ₃) 1.28 (3H, t, J=7.3 Hz), 1.65 1.82 (6H, m), 1.99 2.12 (4H, m), 2.69 (2H, br-t, J=7.3 Hz), 3.06-3.11 (2H, m), 3.18-3.25 (1H, m), 4.28 (2H, q, J=7.3 Hz), 4.71 (2H, s), 5.43 (2H, s), 6.83 (2H, s), 6.92 (1H, s), 7.20 (1H, dd, J=8.3, 2.4 Hz), 7.26 (1H, br-s), 7.43 (1H, t, J=8.3 Hz), 7.53 (2H, d, J=8.3 Hz), 7.71 (1H, br-s), 7.82 (2H, d, J=8.3 Hz), 8.30 (1H, br-s), 9.26 (1H, br-s)
20	-CH ₂ O-	3		4	CH ₂	COOC ₂ H ₅	2	-	MS: (m/z) 683 (M ⁺) NMR δ: (CDCl ₃) 1.29 (3H, t, J=7.3 Hz), 1.88-1.95 (1H, m), 1.99-2.08 (3H, m), 2.23-2.31 (2H, m), 2.34-2.40 (2H, m), 2.70 (2H, t, J=7.3 Hz), 3.07-3.10 (2H, m), 3.64-3.70 (1H, m), 4.29 (2H, q, J=7.3 Hz), 4.71 (2H, s), 5.44 (2H, s), 6.82 (2H, s), 6.93 (1H, s), 7.20 (1H, dd, J=7.9, 2.4 Hz), 7.43 (1H, t, J=7.9 Hz), 7.53 (2H, dd, J=8.6, 2.4 Hz), 7.64 (1H, br-d, J=7.3 Hz), 7.70 (1H, t, J=1.9 Hz), 7.82 (2H, dd, J=8.5, 2.4 Hz), 8.30 (1H, br-s), 9.25 (1H, br-s)
21	-CH-O- CH ₃	3		4	CH ₂	COOC ₂ H ₅	2	-	MS: (m/z) 699 (M ⁺) NMR δ: (CDCl ₃) 1.28-1.33 (12H, m), 1.79 (3H, d, J=6.4 Hz), 2.01-2.06 (2H, m), 2.69 (2H, t, J=7.2 Hz), 3.06-3.10 (2H, m), 4.30 (2H, q, J=6.8 Hz), 4.70 (2H, s), 5.80 (1H, q, J=6.4 Hz), 6.81-6.83 (3H, m), 7.17 (1H, dd, J=8.1, 2.2 Hz), 7.38 (1H, t, J=7.8 Hz), 7.52-7.58 (3H, m), 7.67 (1H, br-s), 7.82 (2H, d, J=8.0 Hz), 8.28 (1H, br-s), 9.17 (1H, br-s)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

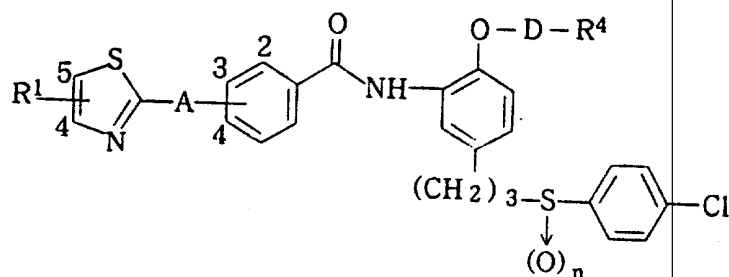
裝

訂

線

五、發明說明 (170)

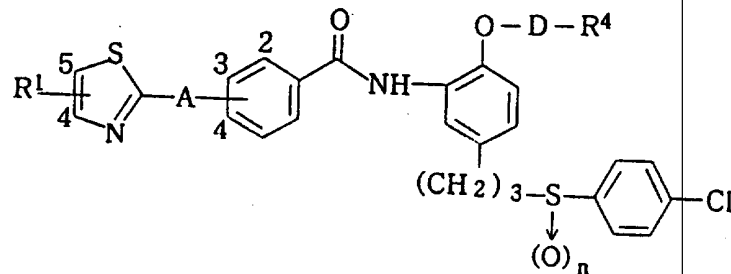
表 1 7



實施例 編號	-A-	結合 位置	R ¹	與噻唑之 結合位置	D	R ⁴	n	融點 (°C)	物理化學的性質
23	-CH ₂ O-	3	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{CH}_3-\text{C}- \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	4	(CH ₂) ₃	COOC ₂ H ₅	2	-	MS: (m/z) 713 (M ⁺) NMR (CDCl ₃) δ: 1.18 (3H, t, J=7.0 Hz), 1.35 (9H, s), 1.99-2.07 (2H, m), 2.17-2.23 (2H, m), 2.52 (2H, br-t, J=7.0 Hz), 2.68 (2H, t, J=7.3 Hz), 3.07-3.11 (2H, m), 4.05 (2H, br-q, J=7.0 Hz), 4.11 (2H, br-t, J=6.1 Hz), 5.42 (2H, s), 6.81 (2H, br-s), 6.93 (1H, s), 7.22 (1H, br-dd, J=7.8, 2.4 Hz), 7.43 (1H, br-t, J=8.0 Hz), 7.49 (1H, br-d, J=7.8 Hz), 7.53 (2H, br-d, J=8.3 Hz), 7.61 (1H, s), 7.82 (2H, br-d, J=8.8 Hz), 8.29 (1H, s), 8.55 (1H, s)
24	-CH ₂ O-	3	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{CH}_3-\text{C}- \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	4	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ -\text{C}- \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	COOC ₂ H ₅	2	-	MS: (m/z) 712 (M ⁺) NMR δ: (CDCl ₃) 1.22 (3H, br-t, J=7.0 Hz), 1.35 (9H, s), 1.62 (6H, s), 2.01-2.07 (2H, m), 2.69 (2H, br-t, J=7.3 Hz), 3.08-3.11 (2H, m), 4.21-4.25 (2H, m), 5.44 (2H, s), 6.74 (1H, br-d, J=1.8 Hz), 6.76 (1H, br-d, J=2.5 Hz), 6.93 (1H, s), 7.21 (1H, br-dd, J=7.9, 2.4 Hz), 7.43 (1H, t, J=7.9 Hz), 7.53 (2H, br-d, J=8.6 Hz), 7.65 (1H, d, J=7.9 Hz), 7.69 (1H, s), 7.83 (2H, br-d, J=8.5 Hz), 8.37 (1H, br-s), 9.25 (1H, s)
25	-CH ₂ O-	3	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{CH}_3-\text{C}- \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	4	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ -\text{CH}- \end{array}$	COOC ₂ H ₅	2	-	MS: (m/z) 698 (M ⁺) NMR δ: (CDCl ₃) 1.25 (3H, br-t, J=7.3 Hz), 1.35 (9H, br-s), 1.71 (3H, br-d, J=7.3 Hz), 2.00-2.06 (2H, m), 2.67-2.70 (2H, m), 3.07-3.10 (2H, m), 4.19-4.27 (2H, m), 4.75-4.79 (1H, m), 5.44 (2H, s), 6.79-6.84 (2H, m), 6.92 (1H, s), 7.20-7.22 (1H, m), 7.43 (1H, t, J=8.6 Hz), 7.52-7.54 (2H, m), 7.62 (1H, d, J=7.9 Hz), 7.73 (1H, br-s), 7.81-7.83 (2H, m), 8.28 (1H, br-s), 9.29 (1H, br-s)

五、發明說明 (131)

表 18



實施例 編號	-A-	結合 位置	R1	與噻唑之 結合位置	D	R4	n	融點 (°C)	物理化學的性質
26	-CH ₂ O-	3		4	CH ₂	COOH	2	165~ 167	MS: (m/z) 541 (M ⁺) (C ₃₁ H ₂₉ N ₂ O ₇ S ₂ Cl) C(%) H(%) N(%) S(%) Cl(%) 理論值 58.07 4.56 4.37 10.00 5.53 實驗值 57.77 4.51 4.37 10.10 5.82
27	-CH ₂ S-	3		4	CH ₂	COOH	2	158~ 159	MS: (m/z) 673 (M ⁺) (C ₃₂ H ₃₃ N ₂ O ₆ S ₃ Cl) C(%) H(%) N(%) S(%) Cl(%) 理論值 57.09 4.94 4.16 14.29 5.27 實驗值 57.01 4.85 4.14 14.50 5.33
28	-CH ₂ CH ₂ -	3		4	CH ₂	COOH	2	153~ 155	MS: (m/z) 655 (M ⁺) (C ₃₃ H ₃₅ N ₂ O ₆ S ₂ Cl) C(%) H(%) N(%) S(%) Cl(%) 理論值 60.49 5.38 4.28 9.79 5.41 實驗值 60.50 5.31 4.24 9.85 5.51
29	-CH ₂ O-	3		4	CH ₂	COOH	2	169~ 171	MS: (m/z) 683 (M ⁺) (C ₃₄ H ₃₅ N ₂ O ₇ S ₂ Cl) C(%) H(%) N(%) S(%) Cl(%) 理論值 59.77 5.16 4.10 9.39 5.19 實驗值 59.77 5.08 4.11 9.48 5.27
30	-CH ₂ O-	3		4	CH ₂	COOH	2	162~ 164	MS: (m/z) 669 (M ⁺) (C ₃₃ H ₃₃ N ₂ O ₇ S ₂ Cl) C(%) H(%) N(%) S(%) Cl(%) 理論值 59.23 4.97 4.19 9.58 5.30 實驗值 59.27 4.92 4.21 9.63 5.24
31	-CH ₂ O-	3		4	CH ₂	COOH	2	194~ 195	MS: (m/z) 655 (M ⁺) (C ₃₂ H ₃₁ N ₂ O ₇ S ₂ Cl) C(%) H(%) N(%) S(%) Cl(%) 理論值 58.66 4.77 4.28 9.79 5.41 實驗值 58.62 4.72 4.31 9.79 5.57
32	 -CH-O-	3		4	CH ₂	COOH	2	70	(C ₃₃ H ₃₅ N ₂ O ₇ S ₂ Cl) C(%) H(%) N(%) S(%) Cl(%) 理論值 59.05 5.26 4.17 9.55 5.28 實驗值 58.74 5.28 4.11 9.76 5.47

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

錄

五、發明說明 (18)

N-烷基化，N-醯基化，N-烷磺醯基化，得本發明化合物 (If)，(Ig)。

第 1 製程乃含酚衍生物 (IV a) i) 由化合物 (XI) 之醚化，ii) 將硝基還原，得胺衍生物 (IV b)。

R¹² 所示之可衍生為胺基之基可為酞醯亞胺基等。

i) 之醚化在 P² 為鹵素或有機磺酸殘基時，可仿第 1 製法之第 2 製程。

P² 為經基時，有呈式 R₃P 之磷化合物及呈式 R¹³OCO-N=N-COOR¹³ (式中 R 為低烷基或芳基，R¹³ 為低烷基) 之化合物之存在下，於四氫呋喃 (THF)，乙醚，二噁烷，苯，甲苯，二甲苯，N，N-二甲基甲醯胺，乙腈，乙酸乙酯等溶劑中，在冰冷～加熱回流下反應。

ii) 之硝基之還原可依常法進行。

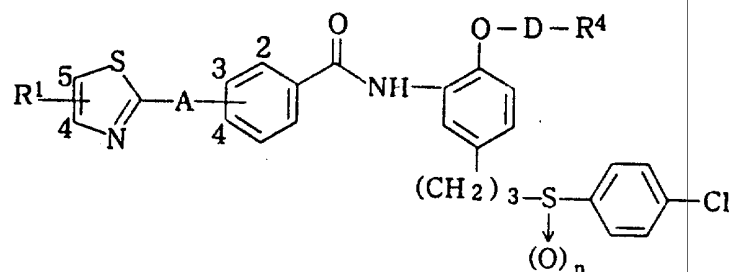
第 2 製程為胺化合物 (IV b) 與前述化合物 (III) 之醯胺化而得化合物 (XII)，可仿第 1 製法第 1 製程進行。

第 3 製程乃令化合物 (XII) 與肼，苯肼，低烷胺等反應，使可衍生為胺基之基轉換為胺基而得本發明化合物 (If)。此反應可在如甲醇，乙醇，2-丙醇，四氫呋喃 (THF)，二噁烷，乙醚，N，N-二甲基甲醯胺，苯，甲苯，二甲苯等對反應惰性之有機溶劑中，令化合物 (XII) 與肼，苯肼，低烷胺用等莫耳或一方稍過莫耳量，在冰冷～回流下進行。

第 4 製程乃將化合物 (If) 予以常法之 N-烷基化，醯基化或磺醯基化而得本發明化合物 (Ig)。本製程也可適用

五、發明說明 (132)

表 1 9



實施例 編號	-A-	結合 位置	R ¹	與噻唑之 結合位置	D	R ⁴	n	融點 (°C)	物理化學的性質
34	-CH ₂ O-	3	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{CH}_3 - \text{C} - \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	4	-(CH ₂) ₃ -	COOH	2	138.5~ 139.5	MS: (m/z) 685 (M ⁺) (C ₃₄ H ₃₇ N ₂ O ₇ S ₂ Cl ₁ Et ₁) C(%) H(%) N(%) S(%) Cl(%) 理論值 59.59 5.44 4.09 9.36 5.17 實驗值 59.40 5.35 4.16 9.31 5.33
35	-CH ₂ O-	3	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{CH}_3 - \text{C} - \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	4	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ - \text{C} - \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	COOH	2	-	MS: (m/z) 685 (M ⁺) (C ₃₄ H ₃₇ N ₂ O ₇ S ₂ Cl ₁ ·0.5H ₂ OEt ₁) C(%) H(%) N(%) S(%) Cl(%) 理論值 58.82 5.52 4.03 9.24 5.11 實驗值 58.77 5.49 3.89 9.02 5.11
36	-CH ₂ O-	3	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{CH}_3 - \text{C} - \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	4	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ - \text{CH} - \end{array}$	COOH	2	-	MS: (m/z) 671 (M ⁺) (C ₃₃ H ₃₅ N ₂ O ₇ S ₂ Cl ₁ ·0.5H ₂ OEt ₁) C(%) H(%) N(%) S(%) Cl(%) 理論值 58.27 5.33 4.12 9.43 5.21 實驗值 58.26 5.33 3.97 9.41 5.11

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

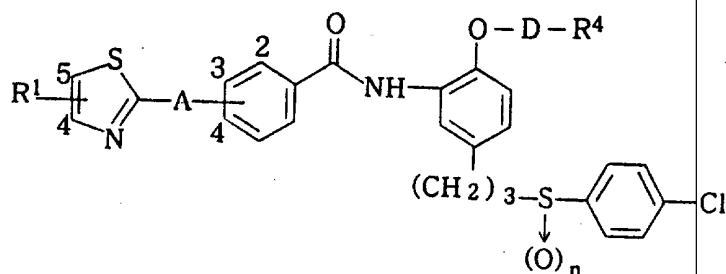
裝

訂

線

五、發明說明 (133)

表 20



實施例 編號	-A-	結合 位置	R ¹	與噻唑之 結合位置	D	R ⁴	n	融點 (°C)	物理化學的性質
39	-CH ₂ O-	3	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{CH}_3 - \text{C} - \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	4	CH ₂	$\begin{array}{c} \text{N} - \text{N} \\ // \quad // \\ \text{N} - \text{N} \\ \\ \text{H} \end{array}$	2	161~ 163	MS: (m/z) 681 (M ⁺) (C ₃₂ H ₃₃ N ₆ O ₅ S ₂ Cl ₁ Et ₁) C(%) H(%) N(%) S(%) Cl(%) 理論值 56.42 4.88 12.34 9.41 5.20 實驗值 56.27 4.90 12.38 9.43 5.18
40	-CH ₂ S-	3	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{CH}_3 - \text{C} - \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	4	CH ₂	$\begin{array}{c} \text{N} - \text{N} \\ // \quad // \\ \text{N} - \text{N} \\ \\ \text{H} \end{array}$	2	-	MS: (m/z) 697 (M ⁺) (C ₃₂ H ₃₃ N ₆ O ₄ S ₃ Cl ₁ ·0.7H ₂ OEt ₁) C(%) H(%) N(%) S(%) Cl(%) 理論值 54.14 4.88 11.84 13.55 4.99 實驗值 54.50 4.91 11.83 13.15 4.99
41	-CH ₂ CH ₂ -	3		4	CH ₂	$\begin{array}{c} \text{N} - \text{N} \\ // \quad // \\ \text{N} - \text{N} \\ \\ \text{H} \end{array}$	2	187.5~ 188.5	MS: (m/z) 677 (M ⁺) (C ₃₃ H ₃₃ N ₆ O ₄ S ₂ Cl ₁ Et ₁) C(%) H(%) N(%) S(%) Cl(%) 理論值 58.53 4.91 12.41 9.47 5.23 實驗值 58.26 4.82 12.37 9.45 5.53

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

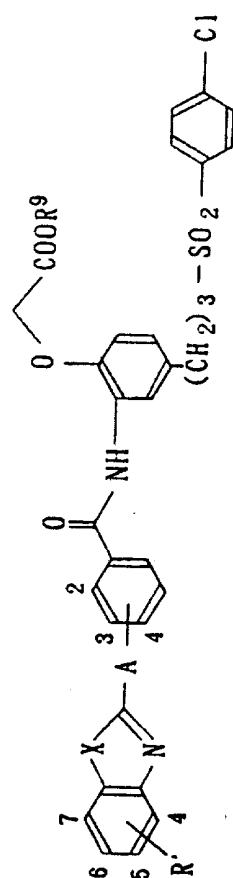
裝

訂

線

五、發明說明 (134)

表 21



實施例 編號	X	-A-	結合 位置	R'	R ⁹	物理化學的性質
81	S	-CH=CH-	4	H	CH ₂ CH ₃	融點: 127 ~ 129 °C 元素分析值 (C ₃₅ H ₃₁ N ₂ O ₆ S ₂ Cl) 理論值 C(%) 62.26 H(%) 4.63 N(%) 4.15 S(%) 9.50 Cl(%) 5.25 實驗值 C(%) 62.22 H(%) 4.55 N(%) 3.93 S(%) 9.48 Cl(%) 5.38
82	S	-CH ₂ -O-	3	H	CH ₂ CH ₃	融點: 92 ~ 95 °C 元素分析值 (C ₃₄ H ₃₁ N ₂ O ₇ S ₂ Cl) 理論值 C(%) 60.12 H(%) 4.60 N(%) 4.12 S(%) 9.44 Cl(%) 5.22 實驗值 C(%) 59.96 H(%) 4.63 N(%) 3.98 S(%) 9.39 Cl(%) 5.47

五、發明說明 (135)

表 22

實施例 編號	X	-A-	結合 位置	R'	R ⁹	物理化學的性質
83	S	-CH=CH-	3	H	CH ₂ CH ₃	MS: (m/z) 675 (M ⁺) NMR (CDCl ₃) δ: 1.33(3H, t, J=7.1Hz), 2.01-2.09(2H, m), 2.71(2H, t, J=7.2Hz), 3.08-3.12(2H, m), 4.39(2H, q, J=7.1Hz), 4.74(2H, s), 6.86(2H, br), 7.37-7.41(1H, m), 7.47-7.58(4H, m), 7.63(2H, br), 7.74(1H, d, J=8.0Hz), 7.82-7.89 (3H, m), 7.98-8.03(2H, m), 8.32(1H, br), 8.37(1H, br), 9.47(1H, s)
84	S	-S-CH ₂ -	3	H	CH ₂ CH ₃	融點: 94 °C 元素分析值 (C ₃₄ H ₃₁ N ₂ O ₆ S ₂ Cl) C(%) H(%) N(%) S(%) Cl(%) 理論值 58.74 4.49 4.03 13.84 5.10 實驗值 58.83 4.46 3.77 13.51 4.99

五、發明說明 (136)

表 23

實施例 編號	X	-A-	結合 位置	R'	R ⁹	物理化學的性質
85	S	-CH=CH-	3	5-Cl	CH ₂ CH ₃	MS: (m/z) 709 (M ⁺) NMR (CDCl ₃) δ: 1.33(3H, t, J=6.9Hz), 2.04-2.09(2H, m), 2.72(2H, t, J=7.3Hz), 3.08-3.11(2H, m), 3.38(2H, q, J=6.9Hz), 4.74(2H, s), 6.86(2H, br), 7.37(1H, dd, J=8.5, 2.0Hz), 7.52-7.58(3H, m), 7.61-7.62(2H, m), 7.73(1H, d, J=7.5Hz), 7.78(1H, d, J=8.5Hz), 7.82-7.85(2H, m), 7.96(1H, d, J=1.5Hz), 8.03(1H, d, J=8.0Hz), 8.31(1H, br), 8.38(1H, br), 9.47(1H, s)
86	O	-CH ₂ -O-	3	H	CH ₂ CH ₃	MS: (m/z) 663 (M ⁺) NMR (CDCl ₃) δ: 1.27(3H, t, J=7.1Hz), 2.00-2.07(2H, m), 2.69(2H, t, J=7.4Hz), 3.06-3.10(2H, m), 4.26(2H, q, J=7.1Hz), 4.69(2H, s), 5.44(2H, s), 6.82(2H, br), 7.26-7.28(1H, m), 7.35-7.40(2H, m), 7.45(1H, t, J=7.8Hz), 7.53-7.58(3H, m), 7.66(1H, d, J=8.0Hz), 7.75-7.78(2H, m), 7.81-7.83(2H, m), 8.30(1H, br), 9.25(1H, s)

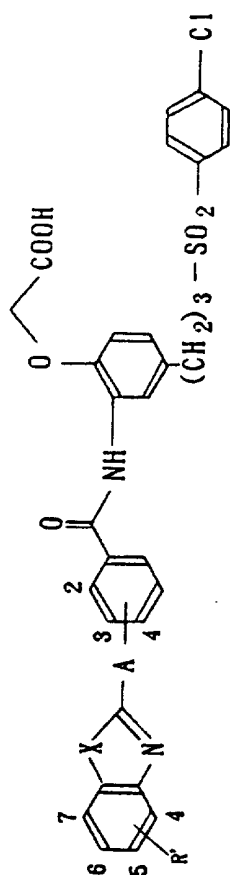
五、發明說明(127)

表 24

實施例 編號	X	-A-	結合 位置	R'	R ⁹	物理化學的性質
87	S	-CH ₂ -O-	3	5-Cl	CH ₂ CH ₃	MS:(m/z) 713 (M ⁺) NMR (CDCl ₃) δ: 1.30(3H, t, J=7.1Hz), 2.00-2.07(2H, m), 2.69(2H, t, J=7.4Hz), 3.06-3.10(2H, m), 4.29(2H, q, J=7.1Hz), 4.70(2H, s), 5.58(2H, s), 6.83(2H, br), 7.22-7.26(1H, m), 7.39(1H, dd, J= 8.8, 2.0Hz), 7.46(1H, t, J=8.0Hz), 7.53(1H, d, J= 8.4Hz), 7.67(1H, d, J=7.6Hz), 7.75(1H, br), 7.81-7.83(3H, m), 8.01(1H, d, J=2.0Hz), 8.29(1H, br), 9.30(1H, s)
88	S	-CH ₂ -O-	3	5-CF ₃	CH ₂ CH ₃	融點: 140 °C 元素分析值(C ₃₅ H ₃₀ N ₂ O ₇ S ₂ ClF ₃ ·0.5H ₂ O) 理論值 C(%) 55.59 H(%) 4.13 N(%) 3.70 S(%) 8.48 P(%) 7.54 實驗值 C(%) 55.61 H(%) 4.09 N(%) 3.67 S(%) 8.72 P(%) 7.54
89	S	-CH ₂ -O-	3	H	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{CH}_3-\text{C}- \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	融點: 81~83 °C 元素分析值(C ₃₆ H ₃₅ N ₂ O ₇ S ₂ Cl) 理論值 C(%) 61.14 H(%) 4.99 N(%) 3.96 S(%) 9.07 Cl(%) 5.01 實驗值 C(%) 60.98 H(%) 4.85 N(%) 3.88 S(%) 9.24 Cl(%) 5.07

五、發明說明 (138)

表 25



實施例 編號	X	-A-	結合 位置	R'	融 點	元 素 分 析 值							
90	S	-CH=CH-	4	H	202	C ₃₃ H ₂₇ N ₂ O ₆ S ₂ Cl·H ₂ O)							
						理論值	C(%)	H(%)	N(%)	S(%)	Cl(%)		
						實驗值	59.59	4.39	4.21	9.64	5.33		
91	S	-CH ₂ -O-	3	H	207~209	C ₃₂ H ₂₇ N ₂ O ₇ S ₂ Cl·0.3H ₂ O)							
						理論值	C(%)	H(%)	N(%)	Cl(%)			
						實驗值	58.54	4.24	4.27	5.40			
92	S	-CH=CH-	3	H	246	C ₃₃ H ₂₇ N ₂ O ₆ S ₂ Cl·0.5H ₂ O)							
						理論值	C(%)	H(%)	N(%)	S(%)	Cl(%)		
						實驗值	60.40	4.30	4.27	9.77	5.40		
							60.60	4.25	4.19	9.68	5.35		

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

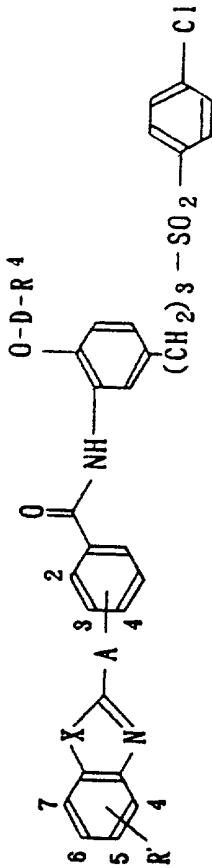
線

五、發明說明 (129)

實施例 編號	X	- A -	結 合 位 置	R'	融 點	元 素 分 析 值
93	S	- S - CH ₂ -	3	H	213	C ₃₂ H ₂₇ N ₂ O ₆ S ₃ Cl ₁ 理論值 C(%) 57.60 H(%) 4.08 N(%) 4.20 S(%) 14.42 Cl(%) 5.31 實驗值 C(%) 57.60 H(%) 4.06 N(%) 4.17 S(%) 14.11 Cl(%) 5.48
94	S	- CH = CH -	3	5-Cl	223~224	C ₃₃ H ₂₆ N ₂ O ₆ S ₂ Cl ₂ · 0.5H ₂ O 理論值 C(%) 57.39 H(%) 3.94 N(%) 4.06 S(%) 9.29 Cl(%) 10.27 實驗值 C(%) 57.61 H(%) 3.75 N(%) 3.90 S(%) 9.04 Cl(%) 10.45
95	O	- CH ₂ - O -	3	H	172	C ₃₂ H ₂₇ N ₂ O ₈ SCl ₁ · 0.5H ₂ O 理論值 C(%) 59.67 H(%) 4.38 N(%) 4.35 S(%) 4.98 Cl(%) 5.50 實驗值 C(%) 59.77 H(%) 4.33 N(%) 4.31 S(%) 4.90 Cl(%) 5.50
96	S	- CH ₂ - O -	3	5-Cl	204~206	C ₃₂ H ₂₆ N ₂ O ₇ S ₂ Cl ₂ 理論值 C(%) 56.06 H(%) 3.82 N(%) 4.09 S(%) 9.35 Cl(%) 10.34 實驗值 C(%) 56.00 H(%) 3.82 N(%) 4.08 S(%) 9.12 Cl(%) 10.48
97	S	- CH ₂ - O -	3	5-CP ₃	195~196	C ₃₃ H ₂₆ N ₂ O ₇ S ₂ Cl ₁ F ₃ · H ₂ O 理論值 C(%) 53.77 H(%) 3.83 N(%) 3.80 S(%) 8.70 Cl(%) 4.81 F(%) 7.73 實驗值 C(%) 53.98 H(%) 3.91 N(%) 3.65 S(%) 8.64 Cl(%) 4.66 F(%) 7.58

五、發明說明(140)

表 27



實施例編號	X	-A-	結合位置	R'	D	R ⁴	融點(°C)	物理化學的性質
98	S	-CH ₂ O-	3	6-Cl	CH ₂	COOC ₂ H ₅	146 148	元素分析值(C ₃₄ H ₃₀ N ₂ O ₇ S ₂ Cl ₂) 理論值 C(%) 57.22 H(%) 4.24 N(%) 3.93 S(%) 8.99 Cl(%) 9.94 實驗值 C(%) 57.25 H(%) 4.15 N(%) 3.99 S(%) 8.86 Cl(%) 9.86 MS:(m/z) 6 7 7 (M ⁺) NMR(CDCl ₃) δ: 1.26(3H, t, J=7.0Hz), 2.01-2.07(2H, m), 2.70(2H, t, J=7.5Hz), 3.07-3.10(2H, m), 3.22(2H, t, J=8.3Hz), 3.50-3.53(2H, m), 4.26(2H, q, J=7.0Hz), 4.69(2H, s), 6.82(2H, br), 7.36(2H, t, J=7.8Hz), 7.42-7.48(3H, m), 7.52(2H, d, J=8.6Hz), 7.80-7.87(4H, m), 7.98-8.00(3H, m), 8.31(1H, br), 9.25(1H, br)
99	S	-CH ₂ CH ₂ -	3	H	CH ₂	COOC ₂ H ₅	—	元素分析值(C ₃₂ H ₂₈ N ₃ O ₆ S ₂ Cl) 理論值 C(%) 59.12 H(%) 4.34 N(%) 6.46 S(%) 9.86 Cl(%) 5.45 實驗值 C(%) 58.84 H(%) 4.28 N(%) 6.38 S(%) 9.82 Cl(%) 5.50
100	S	-CH ₂ O-	3	H	CH ₂	CONH ₂	179	

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (41)

表 28

實施例 編號	X	-A-	結合 位置	R'	D	R ⁴	融 點 (°C)	物 理 化 學 的 性 質
101	S	-CH ₂ O-	3	H	CH ₂	CN	105 107	元素分析值 (C ₃₂ H ₂₆ N ₃ O ₅ S ₂ Cl) 理 論 值 C(%) 60.80 H(%) 4.15 N(%) 6.65 S(%) 10.14 Cl(%) 5.61 實 驗 值 C(%) 60.83 H(%) 4.08 N(%) 6.68 S(%) 10.15 Cl(%) 5.74
102	S	-CH ₂ S-	3	H	CH ₂	COOC ₂ H ₅	—	MS: (m/z) 695 (M ⁺) NMR (CDCl ₃) δ: 1.26(3H, t, J=7.3Hz), 1.99-2.06(2H, m), 2.69(2H, t, J=7.3Hz), 3.06-3.10(2H, m), 4.25(2H, q, J=7.3Hz), 4.63(2H, s), 4.67(2H, s), 6.82(2H, s), 7.34-7.46(3H, m), 7.52(2H, d, J= 8.6Hz), 7.56(1H, br-d, J=7.9Hz), 7.80-7.84 (2H, m), 7.83(2H, d, J=8.5Hz), 7.95(1H, br-d, J=7.9Hz), 8.12(1H, s), 8.26(1H, s), 9.25(br-s)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

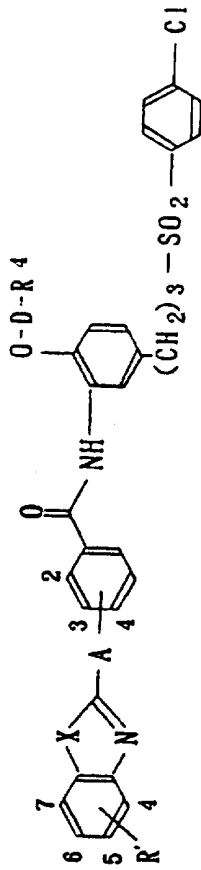
裝

訂

線

五、發明說明 (142)

表 29



實施例編號	X	-A-	結合位置	R'	D	R ⁴	融點 (°C)	物理化學的性質
103	S	-CH ₂ O-	3	6-Cl	CH ₂	COOH	212	元素分析值 (C ₃₂ H ₂₆ N ₂ O ₇ S ₂ Cl ₂ · 0.5H ₂ O) 理論值 C(%) 55.33 H(%) 3.92 N(%) 4.03 S(%) 9.23 Cl(%) 10.21 實驗值 C(%) 55.37 H(%) 3.69 N(%) 3.98 S(%) 9.33 Cl(%) 10.13
104	S	-CH ₂ CH ₂ -	3	H	CH ₂	COOH	176 178	元素分析值 (C ₃₃ H ₂₉ N ₂ O ₆ S ₂ Cl · 0.3H ₂ O) 理論值 C(%) 60.55 H(%) 4.56 N(%) 4.28 S(%) 9.80 Cl(%) 5.42 實驗值 C(%) 60.63 H(%) 4.45 N(%) 4.27 S(%) 9.90 Cl(%) 5.52
105	S	-CH ₂ S-	3	H	CH ₂	COOH	80~ 82	MS: (m/z) 667 (M ⁺) 元素分析值 (C ₃₂ H ₂₇ N ₂ O ₆ S ₃ Cl) 理論值 C(%) 57.60 H(%) 4.08 N(%) 4.20 S(%) 14.42 Cl(%) 5.31 實驗值 C(%) 57.43 H(%) 4.05 N(%) 4.20 S(%) 14.14 Cl(%) 5.09
106	S	-CH ₂ O-	3	H	CH ₂	CNH-COH O	200	元素分析值 (C ₃₄ H ₃₀ N ₃ O ₈ S ₂ Cl) 理論值 C(%) 57.66 H(%) 4.27 N(%) 5.93 S(%) 9.06 Cl(%) 5.01 實驗值 C(%) 57.40 H(%) 4.21 N(%) 5.95 S(%) 9.03 Cl(%) 4.98

(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 3 0

實施例 編號	化學構造式
22	
33	
37	
38	
42	

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

原

五、發明說明 (144)

表 3 1

實施例 編號	化學構造式
43	
44	
45	
46	
47	

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

原

五、發明說明 (145)

表 3 2

實施例 編號	化學構造式
48	
49	
50	
51	
52	

五、發明說明 (146)

表 3 3

實施例 編號	化學構造式
53	
54	
55	
56	
57	

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

康

五、發明說明(147)

表 3 4

實施例 編號	化學構造式
58	
59	
60	
61	
62	

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (148)

表 3 5

實施例 編號	化學構造式
63	
64	
65	
66	
67	

五、發明說明 (149)

表 3 7

實施例 編號	化學構造式
73	
74	
75	
76	
77	

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

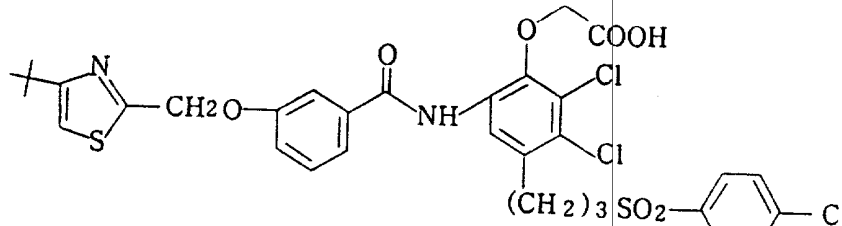
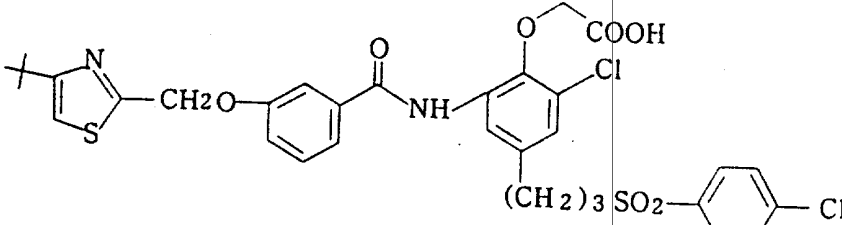
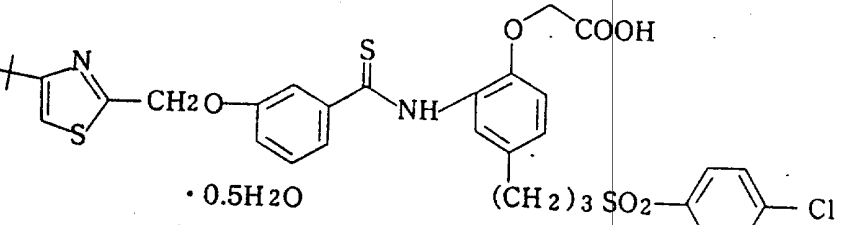
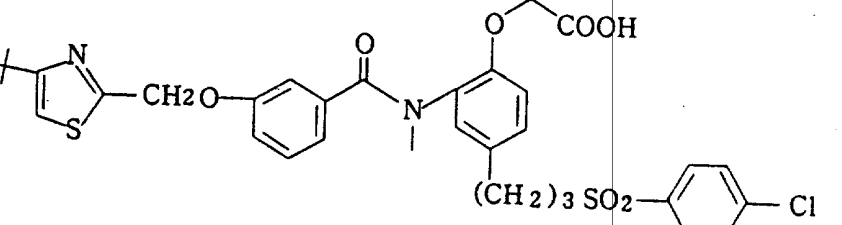
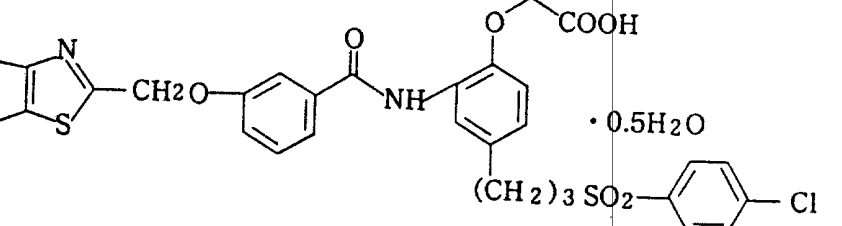
裝

訂

象

五、發明說明 (150)

表 3 6

實施例 編號	化學構造式
68	
69	
70	
71	
72	

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

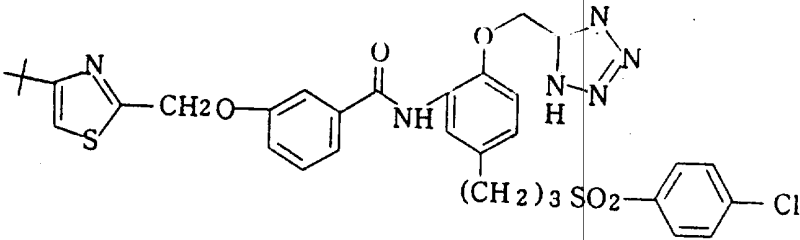
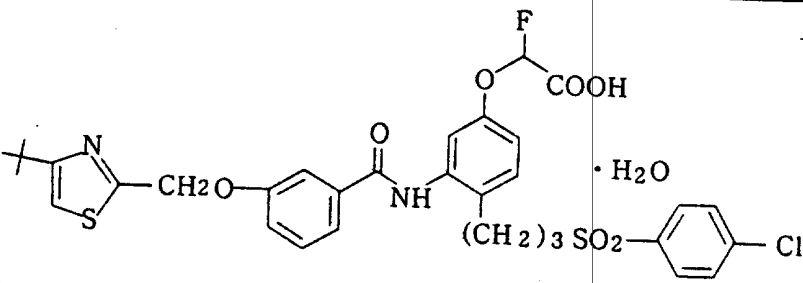
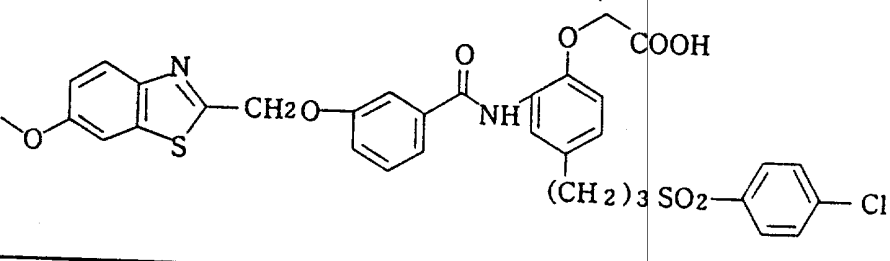
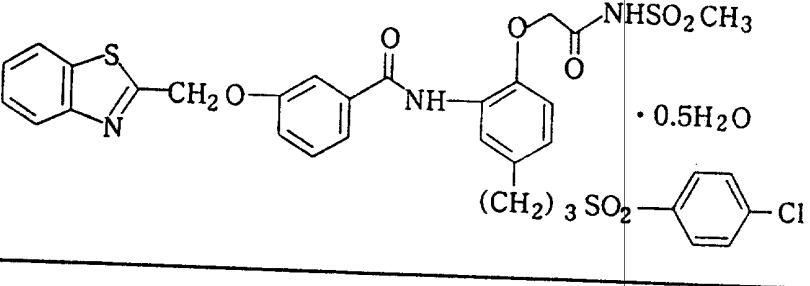
裝

訂

象

五、發明說明 (151)

表 3 8

實施例 編號	化學構造式
78	
79	
80	
107	

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

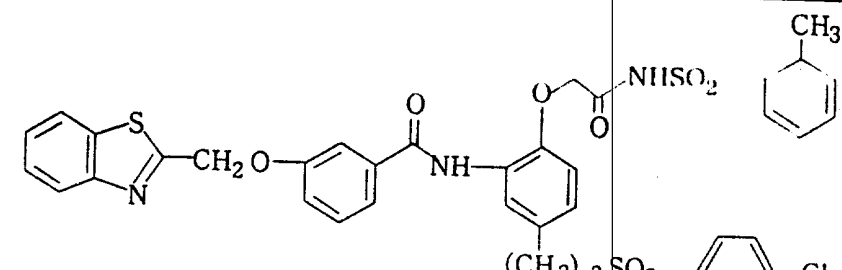
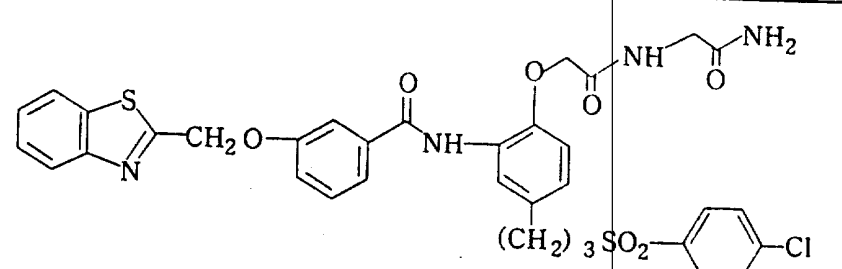
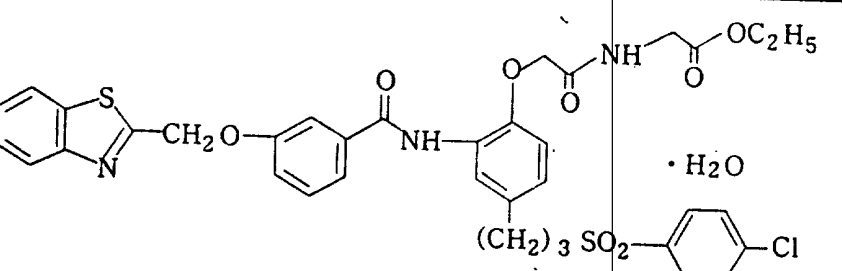
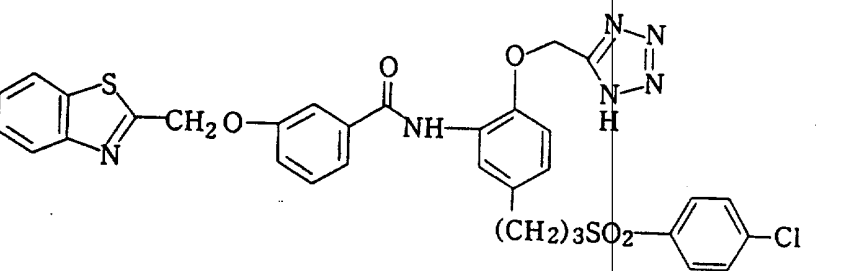
裝

訂

康

五、發明說明 (152)

表 3 9

實施例 編號	化學構造式
108	
109	
110	
111	

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

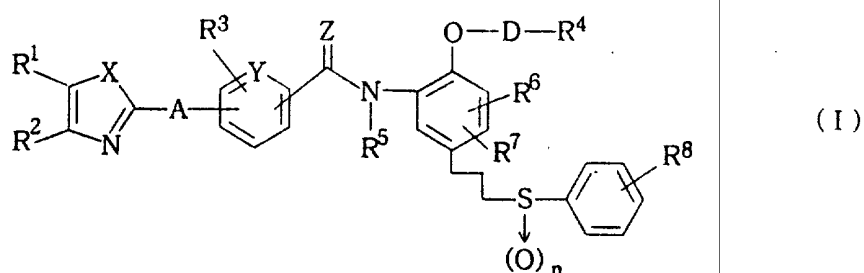
裝

訂

泉

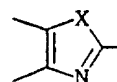
四、中文發明摘要 (發明之名稱： 吡嗪衍生物)

兼具白三烯素及前列凝素 A₂ 拮抗作用，可防治過敏性疾病，絕血性心疾病或絕血性腦疾病之如下式 (I) 吡嗪衍生物或其製藥容許鹽



(式中

R¹ , R² : 相同或相異，各為 H，環烷基，可有取代之低烷基，可有取代之芳基，或 R¹ 及 R² 與



共形成 或 ，這些稠合環可取代替可有取代之低烷基，胺基，氰基，硝基，經基，鹵素或低烷氧基，

R³ , R⁶ , R⁷ , R⁸ : 相同或相異，各為 H，胺基，氰基，硝基，經基，鹵素，低烷氧基，或可有取代之低烷基，

R⁴ : 氰基，四唑基，-COOR⁹ 或 -E-NH-F-R¹⁰，其中

R⁹ : H 或酯殘基，

E : 單鍵或羰基，

F : 單鍵或低伸烷基，

四、中文發明摘要 (發明之名稱：

)

R^{10} : H, 胺甲醯基, 一或二低烷胺甲醯基, 羧基,
低烷氧羰基, 可取代著低烷基之芳羰基, 低
烷醯基, 低烷磺醯基, 或可取代著低烷基之
芳磺醯基,

R^5 : H 或低烷基,

D : 可有取代之低伸烷基,

X, Z : 相同或相異, 各為 0 或 S,

Y : -N= 或 -CH=

A : -O-B, -B-O-, -S-B-, -B-S-, 或 -B-

B : 低伸烷基或低伸烯基,

n : 0, 1 或 2) 。

英文發明摘要 (發明之名稱：

)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

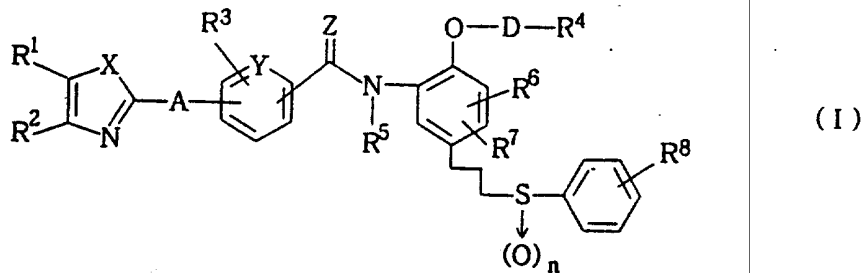
裝

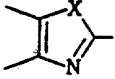
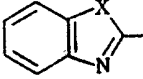
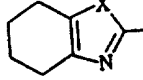
訂

線

四、英文發明摘要 (發明之名稱: Azole Derivative)

Azole derivative of the following formula (I)



(wherein R^1 , R^2 : H, cycloalkyl, unsubstituted or substituted lower alkyl, unsubstituted or substituted aryl, or R^1 and R^2 together with  forming  or  which may be substituted with unsubstituted or substituted lower alkyl, amino, cyano, nitro, hydroxyl, halogen, or lower alkoxy,

R^3 , R^6 , R^7 , R^8 : H, amino, cyano, nitro, hydroxyl, halogen, lower alkoxy, or unsubstituted or substituted lower alkyl.

R^4 : cyano, tetrazolyl, $-\text{COOR}$ or $-\text{E-NH-F-R}$,

R^9 : H or ester residue

E: single bond or carbonyl

F: single bond or lower alkylene

R^{10} : H, carbamoyl, mono- or di-lower alkylcarbonyl, carboxyl, lower alkoxy carbonyl, arylcarbonyl unsubstituted or substituted with lower alkyl, lower alkanoyl, lower alkyl sulfonyl, or arylsulfonyl unsubstituted or substituted with lower alkyl,

R^5 : H or lower alkyl

D: unsubstituted or substituted lower alkylene

X, Z: O or S

Y: $-\text{N}=\text{}$ or $-\text{CH}=\text{}$,

A: $-\text{O}-\text{B}$, $-\text{B}-\text{O}-$, $-\text{S}-\text{B}-$, $-\text{B}-\text{S}-$, or $-\text{B}-$

- 2 b -

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

裝

訂

線

四、英文發明摘要 (發明之名稱：

B : lower alkylene or lowe alkenylene,
n : 0,1 or 2)

or the phaormaceutically acceptable salt thereof
having both the beukotienes and the thromboxane A₂
antagonism activity, useful as prventing and treating
agent for allergic disease, ischemic heart disease or
ischemic brain disease.

英文發明摘要 (發明之名稱：

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

裝

訂

線

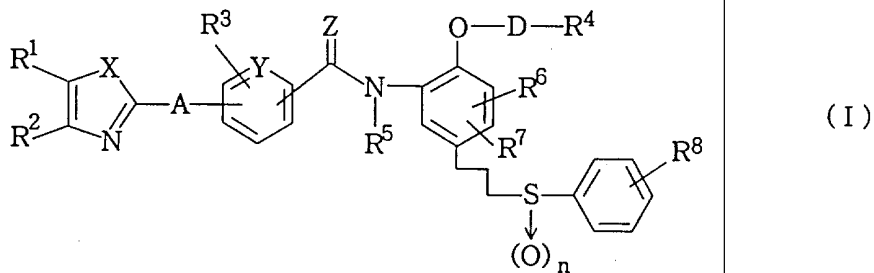
六、申請專利範圍

第 84110701 號「吡啉衍生物」專利案

(86年5月24日修正)

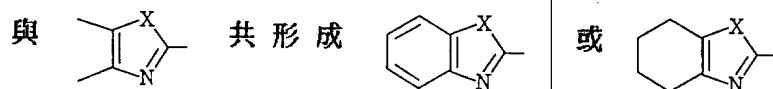
六 申請專利範圍：

1. 一種如下式 (I) 吡啉衍生物，其製藥容許鹽，水合物或媒合物：



(式中)

R^1 , R^2 : 至少有一為 H, 另一為 $C_3 - 7$ 環烷基, 低烷基, 可有低烷基取代之苯基, 或 R^1 及 R^2



, 這些稠合環可取代替可有鹵素之低烷基, 鹵素或低烷氧基,

R^3 為 H, 胺基, 硝基, 鹵素, 低烷氧基, 或低烷基,

R^6 , R^7 , R^8 : H 或 鹵素 ;

R^4 : 氰基, 四唑基, $-COOR^9$ 或 $-E-NH-F-R^{10}$, 其中

R^9 : H 或 酯殘基,

E : 單鍵或羰基,

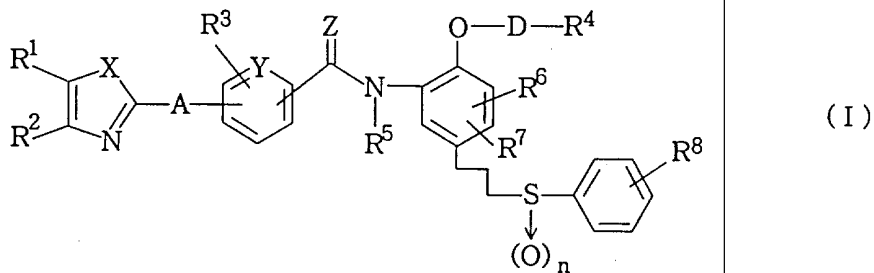
六、申請專利範圍

第 84110701 號「吡啉衍生物」專利案

(86年5月24日修正)

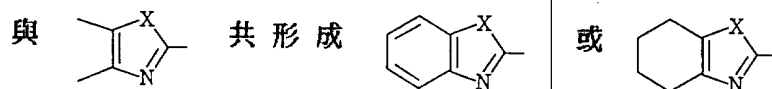
六 申請專利範圍：

1. 一種如下式 (I) 吡啉衍生物，其製藥容許鹽，水合物或媒合物：



(式中)

R^1 , R^2 : 至少有一為 H, 另一為 $C_3 - 7$ 環烷基, 低烷基, 可有低烷基取代之苯基, 或 R^1 及 R^2



, 這些稠合環可取代替可有鹵素之低烷基, 鹵素或低烷氧基,

R^3 為 H, 胺基, 硝基, 鹵素, 低烷氧基, 或低烷基,

R^6 , R^7 , R^8 : H 或 鹵素 ;

R^4 : 氰基, 四唑基, $-COOR^9$ 或 $-E-NH-F-R^{10}$, 其中

R^9 : H 或 酯殘基,

E : 單鍵或羰基,

381086



六、申請專利範圍

F : 單鍵或低伸烷基,

R¹⁰ : H, 胺甲醯基, 羧基, 低烷氧羰基, 低烷醯基, 低烷磺醯基, 或可取代替低烷基之苯磺醯基,

R⁵ : H 或低烷基,

D : 可有鹵素取代之低伸烷基,

X, Z : 相同或相異, 各為 O 或 S,

Y : -N= 或 -CH=

A : -B-O-, -S-B-, -B-S-, 或低伸烯基,

B : 低伸烷基,

n : 2) 。

2. 如申請專利範圍第 1 項之吡啶衍生物, 其製藥容許鹽, 其水合物或其媒合物, 其中 R⁴ 為

1) 四唑基,

2) -COOR⁹ (R⁹ 為 H 或酯殘基), 或

3) -E-NH-F-R¹⁰ (E 為單鍵或羰基, F 為單鍵或低伸烷基,

R¹⁰ 為 H, 胺甲醯基, 羧基或低烷氧羰基, 低烷醯基, 低烷磺醯基, 或可取代替低烷基之苯磺醯基) 。

3. 如申請專利範圍第 1 項之吡啶衍生物, 其製藥容許鹽, 其水合物或其媒合物, 其中 X 為 S。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

381086



六、申請專利範圍

F : 單鍵或低伸烷基,

R¹⁰ : H, 胺甲醯基, 羧基, 低烷氧羰基, 低烷醯基, 低烷磺醯基, 或可取代替低烷基之苯磺醯基,

R⁵ : H 或低烷基,

D : 可有鹵素取代之低伸烷基,

X, Z : 相同或相異, 各為 O 或 S,

Y : -N= 或 -CH=

A : -B-O-, -S-B-, -B-S-, 或低伸烯基,

B : 低伸烷基,

n : 2) 。

2. 如申請專利範圍第 1 項之吡啶衍生物, 其製藥容許鹽, 其水合物或其媒合物, 其中 R⁴ 為

1) 四唑基,

2) -COOR⁹ (R⁹ 為 H 或酯殘基), 或

3) -E-NH-F-R¹⁰ (E 為單鍵或羰基, F 為單鍵或低伸烷基,

R¹⁰ 為 H, 胺甲醯基, 羧基或低烷氧羰基, 低烷醯基, 低烷磺醯基, 或可取代替低烷基之苯磺醯基) 。

3. 如申請專利範圍第 1 項之吡啶衍生物, 其製藥容許鹽, 其水合物或其媒合物, 其中 X 為 S。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

六、申請專利範圍

4. 如申請專利範圍第1項之吡啉衍生物，其製藥容許鹽，其水合物或其媒合物，其中Y為 $-\text{CH}=\text{}$ 。
5. 如申請專利範圍第2項之吡啉衍生物，其製藥容許鹽，其水合物或其媒合物，式中
- R^1 ， R^2 至少有一為H，另一為 $\text{C}_3 - 7$ 環烷基，低烷基或可有低烷基取代之苯基， R^3 ， R^6 ， R^7 為H， R^8 為鹵素， R^5 為H，D為亞甲基，X為S，Y為 $-\text{CH}=\text{}$ ，Z為O，A為 $-\text{CH}_2\text{O}-$ ，且n為2。
6. 如申請專利範圍第1項之吡啉衍生物，係選自下列任一者：
- 2-[3-(4-第三丁基-2-噻唑甲氧基)苄醯胺基]-4-[3-(4-氯苯磺醯基)丙基]苯氧基乙酸，
- 4-[3-(4-氯苯磺醯基)丙基]-2-[3-[(4-環丁基-2-噻唑基)甲氧基]苄醯胺基]苯氧基乙酸，
- 3-[(4-第三丁基-2-噻唑基)甲氧基]-5'-[3-(4-氯苯磺醯基)丙基]-2'-(1H-四唑-5-基甲氧基)苄醯苯胺，及
- 3-(2-苯駢噻唑甲氧基)-5'-[3-(4-氯苯磺醯基)丙基]-2'-(1H-四唑-5-基甲氧基)苄醯苯胺，
- 或這些之製藥容許鹽，其水合物或其媒合物。
7. 一種如下式(IVc)2-羟基苯胺衍生物或其製藥容許鹽

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

六、申請專利範圍

4. 如申請專利範圍第1項之吡啉衍生物，其製藥容許鹽，其水合物或其媒合物，其中Y為 $-\text{CH}=\text{}$ 。
5. 如申請專利範圍第2項之吡啉衍生物，其製藥容許鹽，其水合物或其媒合物，式中
- R^1 ， R^2 至少有一為H，另一為 $\text{C}_3 - 7$ 環烷基，低烷基或可有低烷基取代之苯基， R^3 ， R^6 ， R^7 為H， R^8 為鹵素， R^5 為H，D為亞甲基，X為S，Y為 $-\text{CH}=\text{}$ ，Z為O，A為 $-\text{CH}_2\text{O}-$ ，且n為2。
6. 如申請專利範圍第1項之吡啉衍生物，係選自下列任一者：
- 2-[3-(4-第三丁基-2-噻唑甲氧基)苄醯胺基]-4-[3-(4-氯苯磺醯基)丙基]苯氧基乙酸，
- 4-[3-(4-氯苯磺醯基)丙基]-2-[3-[(4-環丁基-2-噻唑基)甲氧基]苄醯胺基]苯氧基乙酸，
- 3-[(4-第三丁基-2-噻唑基)甲氧基]-5'-[3-(4-氯苯磺醯基)丙基]-2'-(1H-四唑-5-基甲氧基)苄醯苯胺，及
- 3-(2-苯駢噻唑甲氧基)-5'-[3-(4-氯苯磺醯基)丙基]-2'-(1H-四唑-5-基甲氧基)苄醯苯胺，
- 或這些之製藥容許鹽，其水合物或其媒合物。
7. 一種如下式(IVc)2-羟基苯胺衍生物或其製藥容許鹽

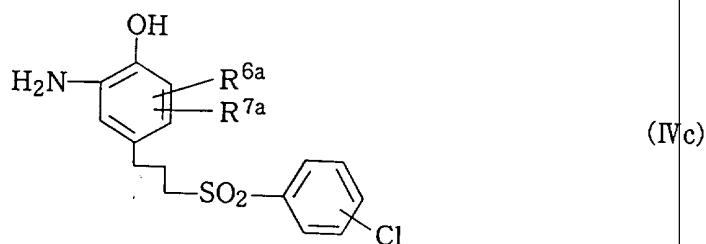
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

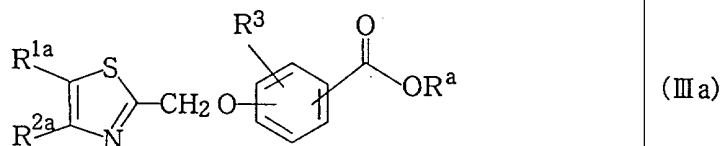
線

六、申請專利範圍

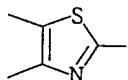
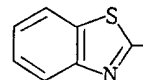
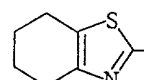


(式中 R^{6a} , R^{7a} 相同或相異, 各為 H, 鹵素)。

8. 一種如下式 (III a) 羧酸衍生物或其製藥容許鹽



(式中 R^{1a} , R^{2a} : 至少有一為 H, 另一為 $C_3 - 7$ 環烷基, 低烷基, 可有低烷基之苯基, 或 R^{1a} 及 R^{2a}

與  共形成  或  ,

這些稠合環可取代著可有 1~3 個鹵素之低烷基, 鹵素或低烷氧基,

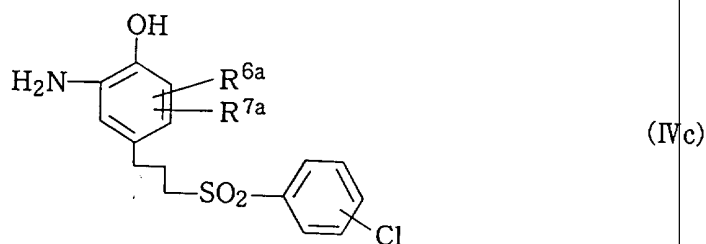
R^3 : H, 胺基, 硝基, 鹵素, 低烷氧基或低烷基,

R^a : H 或低烷基)。

9. 一種用於白三烯素及前列凝素 A_2 兩拮抗劑醫藥組成物, 係以如申請專利範圍第 1~6 項之吡啶衍生物, 其製藥容許鹽, 水合物或媒合物為有效成分。

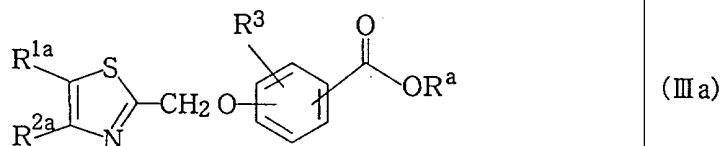
10. 如申請專利範圍第 9 項之拮抗劑醫藥組成物, 係過敏性疾病之防治劑。

六、申請專利範圍

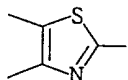
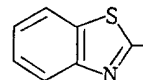
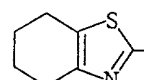


(式中 R^{6a} , R^{7a} 相同或相異, 各為 H, 鹵素)。

8. 一種如下式 (III a) 羧酸衍生物或其製藥容許鹽



(式中 R^{1a} , R^{2a} : 至少有一為 H, 另一為 $C_3 - 7$ 環烷基, 低烷基, 可有低烷基之苯基, 或 R^{1a} 及 R^{2a}

與  共形成  或  ,

這些稠合環可取代著可有 1~3 個鹵素之低烷基, 鹵素或低烷氧基,

R^3 : H, 胺基, 硝基, 鹵素, 低烷氧基或低烷基,

R^a : H 或低烷基)。

9. 一種用於白三烯素及前列凝素 A_2 兩拮抗劑醫藥組成物, 係以如申請專利範圍第 1~6 項之吡啶衍生物, 其製藥容許鹽, 水合物或媒合物為有效成分。

10. 如申請專利範圍第 9 項之拮抗劑醫藥組成物, 係過敏性疾病之防治劑。

381088

86. 5. 24

修正

A8
B8
C8
D8

六、申請專利範圍

11. 如申請專利範圍第10項之拮抗劑醫藥組成物，其中過敏性疾病為枝氣管氣喘，過敏性鼻炎或蕁麻疹。
12. 如申請專利範圍第9項之拮抗劑醫藥組成物，係絕血性心疾或絕血性腦疾。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

381088

86. 5. 24

修正

A8
B8
C8
D8

六、申請專利範圍

11. 如申請專利範圍第10項之拮抗劑醫藥組成物，其中過敏性疾病為枝氣管氣喘，過敏性鼻炎或蕁麻疹。
12. 如申請專利範圍第9項之拮抗劑醫藥組成物，係絕血性心疾或絕血性腦疾。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線