

# 公告本

316895

|      |                       |
|------|-----------------------|
| 申請日期 | 84.9.13               |
| 案 號  | 84109562              |
| 類 別  | C07C 233/02 A61K31/16 |

316895

A4  
C4

(以上各欄由本局填註)

Int.·Cl<sup>6</sup>

## 發明專利說明書

|            |               |                                                                                      |
|------------|---------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 一、發明<br>名稱 | 中 文           | 苯并環烯化合物，其製法及用途                                                                       |
|            | 英 文           | BENZOCYCLOALKENE COMPOUNDS, THEIR PRODUCTION AND USE                                 |
| 二、發明<br>人  | 姓 名           | 1. 大川滋紀 2. 內川 治 3. 宮本政臣                                                              |
|            | 國 籍           | 日本國                                                                                  |
| 三、申請人      | 住、居所          | 1. 日本國大阪府高槻市真上町6丁目45番20號<br>2. 日本國兵庫縣神戶市垂水區小東山2丁目15番地之16<br>3. 日本國兵庫縣寶塚市御殿山4丁目12番11號 |
|            | 姓 名<br>(名稱)   | 日商・武田藥品工業股份有限公司                                                                      |
|            | 國 籍           | 日本國                                                                                  |
|            | 住、居所<br>(事務所) | 日本國大阪府中央區道修町4丁目1番1號                                                                  |
|            | 代 表 人<br>姓 名  | 武田國男                                                                                 |

裝

訂

線

316895

(由本局填寫)

|           |
|-----------|
| 承辦人代碼：    |
| 大 類：      |
| I P C 分類： |

A6

B6

本案已向：

日 本 國 ( 地 區 ) 申請專利，申請日期： 案號： ☐有 ☐無主張優先權

1994年9月12日 217188/1994

有關微生物已寄存於： 寄存日期： 寄存號碼：

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

裝

訂

線

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

## 五、發明說明(3)

技術領域

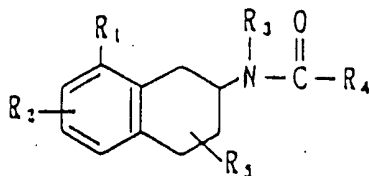
本發明為有關一種具有優異之褪黑激素結合親和性之新穎苯并環烯衍生物，其製法及用途。

背景技術

褪黑激素(N-乙醯基-5-甲氧色胺)，乃主要在松果腺合成及分泌之激素，於暗處會增加，而於亮處會減少。再則，褪黑激素對色素細胞或雌性生殖腺有制約作用，並作為參與光週期規則傳導之生物鐘之協同因子。因此，咸認褪黑激素可用以治療與褪黑激素活性有關之疾病，例如，生殖及內分泌障礙，睡一醒節律障礙，迅速一遲滯徵候及各種與衰老有關之障礙。近來，紐約科學院記事(Ann.N.Y. Acad. Sci.)，719卷，456~460頁(1994年)報導，褪黑激素之產生隨著年老而漸降，且補充褪黑激素能再建身體之衰老時鐘。然而，於“生物有機與醫藥化學通訊(Bioorganic&Medicinal Chemistry Letters)，4卷，1485頁(1994年)”記述，褪黑激素若期以對中樞神經系統有作用，卻會於周圍神經系統失活性。

作為具有褪黑激素受體親和性之化合物，

1)EP-A-420064記述，於四氫化茶之第2位上具有醯胺基之下式化合物，



(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

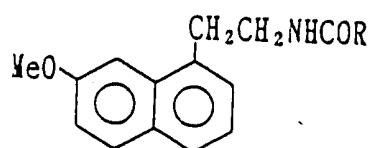
訂

線

## 五、發明說明(4)

(式中， $R_1$ 及 $R_2$ 各為H，烷氧基等， $R_3$ 及 $R_4$ 為H等， $R_4$ 為芳基， $C_{1-4}$ 烷基等)。

2)“醫藥化學雜誌(Journal of Medicinal Chemistry), 35期, 1484~1486頁(1992年)”記述, 於茶之第1位上具有醯胺乙基之下式化合物,

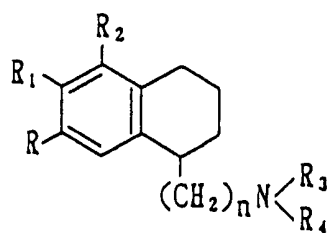


(式中， $R$ 為丙基，丁基，環丙基等)，及

3)EP-A-530087記述之(茶乙基)脲。

此外，作為具有苯并環烯構造式之化合物，

1)GB 2093837記述，具有腎上腺素活性且用作治療高血壓之治療劑之下式化合物，



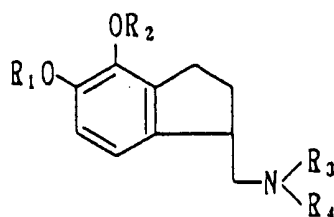
(式中， $R$ ， $R_1$ 及 $R_2$ 各為H，低級烷氧基等， $R_3$ 及 $R_4$ 各為H，低級醯基(-CO- $R^5$ )等， $R^5$ 為低級烷基， $n$ 為1至4)，

2)CA 1221639記述，具有 $\alpha_2$ -腎上腺素激導性受體拮抗活性且可用於高血壓方面之下式化合物，

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

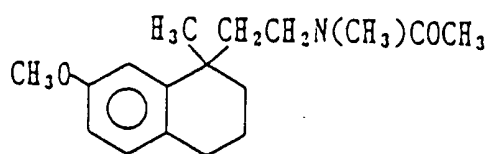
訂

## 五、發明說明(5)

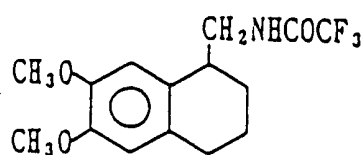


(式中， $R_1$ ， $R_2$ ， $R_3$ 及 $R_4$ 各為H，低級烷基)，

3) EP-A-384917記述，用作埃若辛(eptazocin)溴酸鹽之中間物之下式化合物，此埃若辛溴酸鹽乃用作緩解術後疼痛之拮抗麻醉劑之鎮痛藥，



4) “醫藥化學雜誌，26期，813頁，(1983年)”記述，用作具有多巴胺(dopamine)活性之四氯化苯(tetralin)之起始物之下式化合物，



此等化合物均未提及褪黑激素受體親和性。

一種褪黑激素拮抗劑，在構造上與褪黑激素不同，活性比褪黑激素更強，代謝性安定，進入腦之轉移力優異，治療效果預期比褪黑激素更卓越。而且，若企望褪黑激素之拮抗活性，則需要創造新穎之褪黑激素拮抗劑。

目前，在褪黑激素受體活性，代謝安定性及進入腦之轉移力方面，尚未發現完全令人滿意之化合物。因此，

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

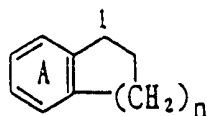
訂

## 五、發明說明(6)

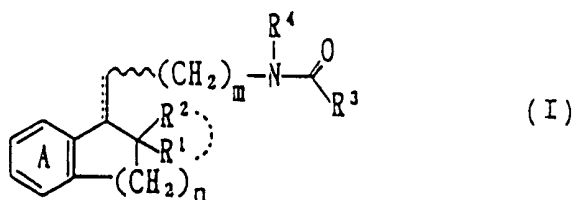
開發在化學構造上與上述已知化合物不同而具有優異之褪黑激素受體親和性且作為藥物完全令人滿意之此種化合物是為所盼。

發明詳述

本發明人經深入廣泛研究結果，創造出新穎之化合物或其鹽，其特徵在下式苯并環烯之第1位上具有 $R^3CO$ -胺基-C2-5烷基或 $R^3CO$ -胺基-C2-5亞烷基( $R^3$ 之定義如下述)。



(式中，所有符號之定義悉如下述)，且以下式表示，



式中， $R^1$ 及 $R^2$ 各示氫原子，任意經取代之烴基或任意經取代之雜環基，或 $R^1$ 及 $R^2$ 與相鄰之碳原子，聯合形成任意經取代之螺環；

$R^3$ 示任意經取代之烴基，任意經取代之胺基，

經取代之羥基或任意經取代之雜環基；

$R^4$ 示氫原子或任意經取代之低級烷基；

A環示經取代之苯環；

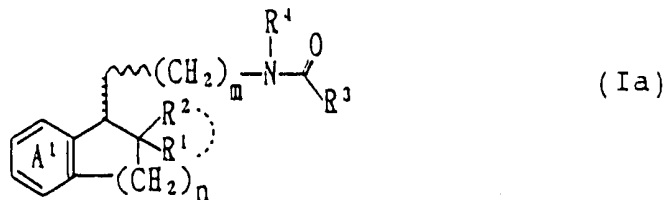
m及n各示1至4之整數；及-----示單鍵或雙鍵；並發現此化

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

## 五、發明說明(7)

物(I)或其鹽，及含有化合物(I)之下式化合物(Ia)或其鹽，



(式中，A<sup>1</sup>示任意經取代之苯環，其他符號之定義悉如上述)，作褪黑激素拮抗劑，對褪黑激素受體之親和性優異，作藥物，亦令人滿意。基於此等發現，本發明人乃完成本發明。

詳言之，本發明為有關：

- (1) 化合物(I)或其鹽，
- (2) 上述(1)之化合物，其中R<sup>1</sup>及R<sup>2</sup>各示氫原子或任意經取代之烴基，或R<sup>1</sup>及R<sup>2</sup>，與相鄰之碳原子，聯合形成螺環，R<sup>3</sup>示任意經取代之烴基，任意經取代之胺基，或經取代之烴基，
- (3) 上述(1)之化合物，其中烴基為C<sub>1-6</sub>脂族烴基，C<sub>3-6</sub>單環飽和烴基或C<sub>6-10</sub>芳族烴基，
- (4) 上述(1)之化合物，其中雜環為具有選自氮，氧及硫中之1至3個雜原子之5至7員雜環基，
- (5) 上述(1)之化合物，其中螺環為3至8員環，
- (6) 上述(1)之化合物，其中胺基之取代基為任意經取代之低級烷基或任意經取代之芳基，
- (7) 上述(1)之化合物，其中經取代之烴基為任意經取代之

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

## 五、發明說明(8)

低級烷氧基，

(8) 上述(1)之化合物，其中 $R^1$ 及 $R^2$ 各為氫原子，低級烷基或芳基，

(9) 上述(1)之化合物，其中 $R^1$ 及 $R^2$ 各為氫原子或低級烷基

(10) 上述(1)之化合物，其中 $R^3$ 為 (i) 任意經取代之低級烷基，(ii) 任意經取代之低級環烷基，(iii) 任意經取代之低級烯基，(iv) 任意經取代之芳基，(v) 任意經取代之低級烷基胺基，(vi) 任意經取代之芳胺基，(vii) 任意經取代之5或6含氮雜環或(viii) 任意經取代之低級烷氧基，

(11) 上述(1)之化合物，其中 $R^3$ 為任意經鹵化之 $C_{1-3}$ 烷基，

(12) 上述(1)之化合物，其中 $R^4$ 為氫原子，

(13) 上述(1)之化合物，其中-----為單鍵，

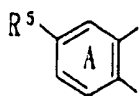
(14) 上述(1)之化合物，其中 $n$ 為1至3之整數，

(15) 上述(1)之化合物，其中 $n$ 為1，

(16) 上述(1)之化合物，其中 $m$ 為1或2，

(17) 上述(1)之化合物，其中A環為苯環而具有選自下述之群中之1至3個取代基：(i) 鹵原子，(ii) 低級烷基，(iii) 低級烷氧基而任意經芳基取代，(iv) 經基及(v) 單-低級烷基胺基，

(18) 上述(1)之化合物，其中A環以下式表示，



(式中， $R^5$ 為任意經取代之低級烷氧基)，

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

製

## 五、發明說明(9)

(19) 上述(1)之化合物，其中  $m$  為 1， $n$  為 2 及  $\text{-----}$  為單鍵，

(20) 上述(1)之化合物，其中  $m$  為 1， $n$  為 2 及  $\text{-----}$  為雙鍵，

(21) 上述(1)之化合物，其中  $m$  為 1 或 2， $n$  為 1 及  $\text{-----}$  為單鍵，

(22) 上述(1)之化合物，其中  $m$  為 1， $n$  為 3 及  $\text{-----}$  為單鍵，

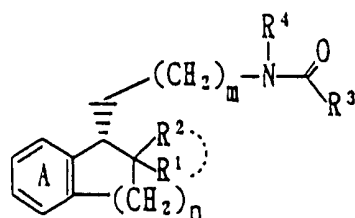
(23) 上述(1)之化合物，其中  $R^1, R^2$  及  $R^4$  均為氫原子，

(24) 上述(23)之化合物，其中  $R^3$  為任意經鹵化之低級烷基，

(25) 上述(23)之化合物，其中  $R^3$  為低級環烷基，

(26) 上述(18)之化合物，其中  $R^1, R^2$  及  $R^4$  均為氫原子， $R^3$  為任意經鹵化之低級烷基，及  $m$  和  $n$  均為 1，

(27) 上述(1)之化合物，係下式之化合物，



(式中，符號之定義悉如上述)，

(28) 上述(1)之化合物，係 (S)-1-[2-(乙醯胺基)乙基]-6-甲氧氫茛，(S)-6-甲氧基-1-[2-(三氟乙醯胺基)乙基]氫茛，(S)-1-[2-(環丙胺基)乙基]-6-甲氧氫茛，(S)-1-[2-(丙醯胺基)乙基]-6-甲氧氫茛，(S)-1-[2-(異丁醯胺基)乙基]-6-甲氧氫茛，(S)-1-[2-(乙醯胺基)乙基]-7-甲氧基-1,2,3,4-四氫化茶，(S)-7-甲氧基-1-[2-(三氟乙醯胺基)乙基]-1,2,3,4-四氫化茶或 (S)-1-[2-(環丙胺基)乙基]-7-甲氧基-1,2

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

## 五、發明說明(10)

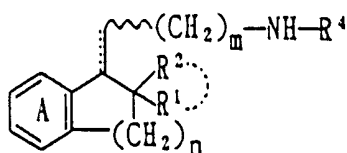
， 3， 4-四氫化萘，

(29) 上述(1)之化合物，係(S)-1-[2-(三氟乙醯胺基)乙基]-6-甲氧氫茛，

(30) 上述(1)之化合物，係(S)-1-[2-(丙醯胺基)乙基]-6-甲氧氫茛，

(31) (S)-1-(2-乙胺基)-6-甲氧氫茛或其鹽，

(32) 一種製造上述(1)之化合物之方法，包括：使下式之化合物或其鹽，



(式中，所有符號之定義悉如上述)，與式  $R^3\text{COOH}$  ( $R^3$  之定義如上述) 之羧酸，其鹽或反應衍生物，或與式  $R^{3'}\text{N}=\text{C}=\text{O}$  ( $R^{3'}$  之定義如上述  $R^3$  處所述，但  $-\text{NH}$  除外) 之異氰酸酯衍生物相反應，

(33) 一種醫藥組成物，包括上述(1)之化合物，及若需要之醫藥上可接受之載劑，

(34) 上述(33)之組成物，具有褪黑激素受體之結合親和性，

(35) 上述(34)之組成物，係晝夜性節律之調節劑，

(36) 上述(35)之組成物，係睡一醒節律之調節劑，

(37) 上述(36)之組成物，係時區變化徵候之調節劑，

(38) 上述(35)之組成物，係睡眠障礙之治療劑，

(39) 一種具有褪黑激素受體之結合親和性之組成物，包括

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

## 五、發明說明(11)

化合物(Ia)或其鹽及醫藥上可接受之載劑，及  
(40)上述(39)之組成物，係褪黑激素受體拮抗組成物。

於本說明書，“任意經取代之烴基”一詞中之“烴基”，其中包含脂族烴基，單環飽和烴基及芳族烴基。此烴基之碳數，宜為1至16個。例如，烷基，烯基，炔基，環烷基及芳基。

“烷基”宜為低級烷基，例如C<sub>1-6</sub>烷基如甲基，乙基，丙基，異丙基，丁基，異丁基，第二丁基，第三丁基，戊基及己基。

“烯基”宜為低級烯基，例如C<sub>2-6</sub>烯基，如乙烯基，1-丙烯基，烯丙基，異丙烯基，丁烯基及異丁烯基。

“炔基”宜為低級炔基，例如C<sub>3-6</sub>炔基，如乙炔基及1-丙炔基。

“環烷基”宜為低級環烷基，例如C<sub>3-6</sub>環烷基，如環丙基，環丁基，環戊基及環己基。

“芳基”宜為C<sub>6-14</sub>芳基，例如苯基，二甲苯基，1-萘基，2-萘基，聯苯基，2-萘基及2-萘基。其中，可使用如苯基。

“任意經取代之烴基”中之“烴基”可任意具有之取代基之實例，包含鹵原子(如，氟，氯，溴及碘)，硝基，氨基，羥基，任意經鹵化之C<sub>1-6</sub>烷基(如，甲基，氯甲基，二氟甲基，三氯甲基，三氟甲基，乙基，2-溴乙基，2,2,2-三氟乙基，五氟乙基，丙基，3,3,3-三氟丙基，異丙基，丁基，4,4,4-三氟丁基，異丁基，第二丁基，第三

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

## 五、發明說明(12)

丁基，戊基，異戊基，新戊基，5,5,5-三氟戊基，己基及6,6,6-三氟己基，低級烷氧基，（例如，C<sub>1-6</sub>烷氧基，如甲氧基，乙氧基，丙氧基，異丙氧基，丁氧基，異丁氧基，戊氧基及己氧基），胺基，單-低級烷胺基（例如，單-C<sub>1-6</sub>胺基，如甲胺基及乙胺基），二-低級烷胺基（例如，二-C<sub>1-6</sub>烷胺基，如二甲胺基及二乙胺基），羧基，低級烷羧基（C<sub>1-6</sub>烷基-羧基，如乙醯基及丙醯基），低級烷氧羧基（例如，C<sub>1-6</sub>烷氧基-羧基，如甲氧羧基，乙氧羧基，丙氧羧基及丁氧羧基），胺甲醯基，單-低級烷胺甲醯基（例如，單-C<sub>1-6</sub>烷胺甲醯基，如甲胺甲醯基及乙胺甲醯基），二-低級烷胺甲醯基（例如，二-C<sub>1-6</sub>烷胺甲醯基，如二甲胺甲醯基及二乙胺甲醯基），芳胺甲醯基（例如，C<sub>6-10</sub>芳胺甲醯基，如苯胺甲醯基及萘胺甲醯基），芳基（例如，C<sub>6-10</sub>芳基，如苯基及萘基）及芳氧基（例如，C<sub>6-10</sub>芳氧基，如苯氧基及萘氧基），任意經鹵化之低級烷羧胺基（例如，任意經鹵化之C<sub>1-6</sub>烷基-羧胺基，如乙醯胺基，三氟乙醯胺基）。

“任意經取代之烴基”中之“烴基”可任意具有1至5個（宜1至3個）此等取基。若取代基數為二個以上，則彼此可相同或不同。

於本說明書中“任意經取代之雜環基”一詞中之“雜環基”包含例如，除了碘原子以外尚含有選自氟原子，氯原子及硫原子中之1至4個（宜1至3個）雜原子之5至14員（宜5至10員）（單一，二或三環，宜單環或二環）雜環基

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

訂

## 五、發明說明(13)

。至於“雜環基”，可使用除了碳原子以外尚含有選自氧原子，硫原子及氮原子中之1至4個雜原子之5員環基，例如，2-或3-噁吩基，2-或3-呋喃基，1-，2-或3-吡咯基，1-，2-或3-吡咯啉基，2-，4-或5-噁唑基，3-，4-或5-異噁唑基，2-，4-或5-噻唑基，3-，4-或5-異噻唑基，3-，4-或5-吡唑基，2-，3-或4-吡唑啉基，2-，4-或5-咪唑基，1,2,3-三唑基，1,2,4-三唑基，及1H-或2H-四唑基；除了碳原子以外，尚含有選自氧原子，硫原子及氮原子中之1至4個雜原子之6員環基，例如，2-，3-或4-n比啉基，N-氧離子基-2，3-或4-吡啉基，2-，4-或5-嘧啉基，N-氧離子基-2，4-或5-嘧啉基，硫嗎啉基，嗎啉基，六氫吡啉基，2-，3-或4-六氫吡啉基，吡喃基，硫吡喃基，1,4-噁吡基，1,4-噻吡基，1,3-噁吡基，六氫-吡吡基，三吡基，3-或4-噻吡基，吡吡基及N-氧離子基-3-或4-噻吡基；二環或三環縮合環基（宜為由上述5至6員環基，與除了碳原子以外尚含有選自氧原子，硫原子及氮原子中之1至4個雜原子之一或二個5至6員環基，經縮合形成之基），例如，吲哚基，苯并呋喃基，苯并噻吩基，苯并噁唑基，苯并咪唑基，喹啉基，異喹啉基，吡啶基，喹啉基，喹啉基，吡啶基，-噻吡基，1,8-噻啉基，二苯并呋喃基，吡啶基，吡啶基，吡啶基，吡啶基（Chromanyl），吡啶基及吡啶基。其中，以具有選自氮原子，氧原子及硫原子中之1至3個雜原子之5至7員雜環基為宜。此“任意經取代之雜環基”中之“雜環基”，可任意具有之取代基，實例包含

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

訂

## 五、發明說明(14)

，鹵原子(如，氟，氯，溴及碘)，低級烷基(例如，C<sub>1-6</sub>烷基，如甲基，乙基，丙基，異丙基，丁基，異丁基，第二丁基，第三丁基，戊基及己基)，環烷基(例如，C<sub>3-6</sub>環烷基，如環丙基，環丁基，環戊基及環己基)，低級炔基(例如，C<sub>2-6</sub>炔基，如乙炔基，丙炔基及炔丙基)，低級烯基(例如，C<sub>2-6</sub>烯基，如乙烯基，烯丙基，異丙烯基，丁烯基及異丁烯基)，芳烷基(例如，C<sub>7-11</sub>芳烷基，如苯甲基， $\alpha$ -甲苯甲基及苯乙基)，芳基(例如，C<sub>6-10</sub>芳基，如苯基及萘基，宜為苯基)，低級烷氧基(例如，C<sub>1-6</sub>烷氧基，如甲氧基，乙氧基，丙氧基，異丙氧基，丁氧基，異丁氧基，第二丁氧基及第三丁氧基)，芳氧基(例如，C<sub>6-10</sub>芳氧基，如苯氧基)，低級烷醯基(例如，C<sub>1-6</sub>烷醯基，如甲醯基，乙醯基，丙醯基，丁醯基及異丁醯基)，苯甲醯基，萘甲醯基，低級烷醯氧基(例如，C<sub>1-6</sub>烷醯氧基，如甲醯氧基，乙醯氧基，丙醯氧基，丁醯氧基及異丁醯氧基)，芳羧氧基(例如，C<sub>6-10</sub>芳基-羧氧基，如苯甲醯氧基及萘甲醯氧基)，羧基，低級烷氧羧基(例如，C<sub>1-6</sub>烷氧羧基，如甲氧羧基，乙氧羧基，丙氧羧基，異丙氧羧基，丁氧羧基，異丁氧羧基及第三丁氧羧基)，芳烷氧羧基(例如，C<sub>7-11</sub>芳烷氧羧基，如苯甲氧羧基)，胺甲醯基，單-，二-或三-鹵代-低級烷基(例如，單-，二-或三-鹵代-C<sub>1-4</sub>烷基，如氯甲基，二氯甲基，三氯甲基及2,2,2-三氯乙基)，氧代基，脞基，亞胺基，胺基，單-低級烷胺基(例如，單-C<sub>1-4</sub>烷胺基，如甲胺基，乙胺基，丙胺基，異

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

## 五、發明說明(15)

丙胺基及丁胺基)，二-低級烷胺基(例如，二-C<sub>1-4</sub>烷胺基，如二甲胺基，二乙胺基，二丙胺基，二異丙胺基及二丁胺基)，除了碘原子及一個氮原子外尚任意含有選自氧原子，硫原子及氮原子中之一至三個雜原子之3至6員環狀胺基(例如，3至6員環狀胺基，如氮丙啶基，吡啶基，吡咯啶基，吡咯啉基，咪咯基，吡啶基，吡啶基，咪啶基，六氫吡啶基，嗎啉基，二氫吡啶基，吡啶基，N-甲基六氫吡啶基及N-乙基六氫吡啶基)，伸烷二氧基(例如，C<sub>1-3</sub>伸烷二氧基，如亞甲二氧基及伸乙二氧基)，羥基，硝基，氰基，巯基，磺基，亞磺基，磷酸基，胺磺醯基，單烷胺磺醯基(例如，C<sub>1-6</sub>單烷胺磺醯基，如N-甲基胺磺醯基，N-乙基胺磺醯基，N-丙基胺磺醯基，N-異丙基胺磺醯基及N-丁基胺磺醯基)，二烷胺磺醯基(例如，二-C<sub>1-6</sub>烷胺磺醯基，如N,N-二甲胺磺醯基，N,N-二乙胺磺醯基，N,N-二丙胺磺醯基及N,N-二丁胺磺醯基)，烷硫基(例如，C<sub>1-6</sub>烷硫基，如甲硫基，乙硫基，丙硫基，異丙硫基，丁硫基，第二丁硫基及第三丁硫基)，芳硫基(例如，C<sub>6-10</sub>芳硫基，如苯硫基，萘硫基)，低級烷亞磺醯基(例如，C<sub>1-6</sub>烷亞磺醯基，如甲亞磺醯基，乙亞磺醯基，丙亞磺醯基及丁亞磺醯基)，芳亞磺醯基(例如，C<sub>6-10</sub>芳亞磺醯基，如苯亞磺醯基及萘亞磺醯基)，低級烷磺醯基(例如，C<sub>1-6</sub>烷磺醯基，如甲磺醯基，乙磺醯基，丙磺醯基及丁磺醯基)及芳磺醯基(例如，C<sub>6-10</sub>芳磺醯基，如苯磺醯基及萘磺醯基)。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

## 五、發明說明(16)

“任意經取代之雜環基”中之“雜環基”可於任何可能位置。具有1至5(宜1至3個)上述取代基，若取代基數為二個以上，則彼此可相同或不同。

於本說明書，所用“任意經取代之胺基”一詞，指胺基而可任意具有例如上述“任意經取代之烴基”中之一或二基作取代基者。“胺基”可任意具有之此取代基較宜之實例，包含任意經取代之 $C_{1-6}$ 烷基及任意經取代之 $C_{6-10}$ 芳基。此烷基或芳基之取代基，乃例如上述“烴基”可任意具有之相同取代基。

於本說明書，所用“經取代之烴基”一詞，指具有一個上述之“任意經取代之烴基”以代替烴基中之氫原子之烴基。此“經取代之烴基”，較宜之實例包含，經一個低級烷基取代之烴基。此“低級烷基”之實例，包含 $C_{1-6}$ 烷基，如甲基，乙基，丙基，異丙基，丁基，異丁基，第二丁基及第三丁基。而此“低級烷基”可任意具有之取代基，乃例如上述“烴基”可任意具有之相同取代基。

於本說明書，所用“任意經取代之低級烷基”一詞中之“低級烷基”，包含例如 $C_{1-6}$ 烷基，如甲基，乙基，丙基，異丙基，丁基，異丁基，第二丁基及第三丁基，而可任意具有1至3個取代基，此取代基例如上述“烴基”可任意具有之取代基。

於本說明書，“任意經取代之螺環”一詞中之“螺環”包含例如由 $R^1$ 及 $R^2$ 與作螺原子之相鄰碳原子聯合形成之3至8員環，例如，低級環烷(例如， $C_{3-8}$ 環烷，如環丙烷，

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

東

## 五、發明說明(17)

環丁烷，環戊烷及環己烷)及低級環烯(例如，C<sub>3-8</sub>環烯，如環丙烯，環丁烯，環己烯)。宜為C<sub>3-8</sub>環烷。

“螺環”可任意具有之取代基及其數目，乃例如上述“雜環基”可任意具有之相同取代基及其數目。此“螺環”可與芳族環，例如6員芳族環如苯及吡啶縮合之。

於本說明書，所用“經取代之苯環”一詞，指於任何何能位置具有選自下列之1至3個取代基之苯環：鹵原子(如，氟，氯，溴及碘)，任意經取代之烴基，經取代之羥基(宜為任意經取代之低級(C<sub>1-6</sub>)烷氧基，如甲氧基，乙氧基，丙氧基及異丙氧基)，羥基，任意經取代之胺基醯胺基(例如，C<sub>1-6</sub>醯胺基，如乙醯胺基)，及低級伸烷二氧基(例如，C<sub>1-6</sub>伸烷二氧基，如亞甲二氧基，伸乙二氧基)。此等“任意經取代之烴基”，“經取代之羥基”及“任意經取代之胺基”，使用如上述之相同基者。若取代基之數目為二個以上，則彼此可相同或不同。上述“經取代之苯環”較宜之實例包含，具有選自下列之1至3個取代基之苯環：鹵原子(如，氟及氯)，C<sub>1-6</sub>烷氧基(如甲氧基及乙氧基)其可具有C<sub>6-10</sub>芳基，羥基及單-C<sub>1-6</sub>烷胺基，尤宜為例如，經如C<sub>1-6</sub>烷氧基(如，甲氧基)取代之苯環。

於本說明書，“任意經取代之苯環”一詞，包含例如，可任意具有上述“經取代之苯環”所具有之1至3個取代基之苯環。

上述化學式中，R<sup>1</sup>及R<sup>2</sup>各為氫原子，任意經取代之烴基或任意經取代之雜環基。R<sup>1</sup>及R<sup>2</sup>可與相鄰之碳原子，聯

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

## 五、發明說明(18)

何形成任意經取代之螺環。 $R^1$ 及 $R^2$ 各宜為氫原子，低級烷基（例如， $C_{1-6}$ 烷基，如甲基，乙基，丙基及異丙基）或芳基（例如， $C_{6-10}$ 芳基，如苯基，1-萘基及2-萘基），特別是氫原子及低級烷基。此外，若 $R^1$ 及 $R^2$ 與相鄰之碳原子聯合形成可與芳族環，例如，6員芳族環（如苯）縮合之基時，則以例如下列者為宜：



其中， $R^1$ 及 $R^2$ 宜分別為氫原子。

上述化學式中， $R^3$ 為任意經取代之烴基，任意經取代之胺基，經取代之羥基或任意經取代之雜環基。

$R^3$ 所示之“任意經取代之烴基”中之“烴基”，較宜之實例包含，烷基（例如， $C_{1-6}$ 烷基，如甲基，乙基，丙基及異丙基），烯基（例如， $C_{2-6}$ 烯基，如乙烯基），炔基（例如， $C_{2-6}$ 炔基，如乙炔基），環烷基（例如， $C_{3-6}$ 環烷基，如環丙基，環丁基，環戊基及環己基）及芳基（例如， $C_{6-14}$ 芳基，如苯基）。其中，宜用烷基（例如， $C_{1-6}$ 烷基，如甲基）及環烷基（例如， $C_{3-6}$ 環烷基，如環丙基）。此“烷基”，“烯基”，“炔基”，“環烷基”及“芳基”可任意具有，例如，1至5個（宜1至3個）上述“烴基”可任意具有之取代基（宜為鹵原子，如氟）。

$R_3$ 所示“任意經取代之胺基”之取代基，較宜之實例包含，一或二個任意經取代之低級烷基及任意經取代之芳

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

訂

## 五、發明說明(19)

基。特別是，使用一個可任意具有取代基之低級烷基。“低級烷基”之實例包含C<sub>1-6</sub>烷基，如甲基，乙基，丙基，異丙基，丁基，異丁基，第二丁基及第三丁基。“低級烷基”可任意具有例如上述“烴基”可任意具有之1至3個取代基。“芳基”之實例包含C<sub>6-10</sub>芳基，如苯基。“芳基”可具有例如1至5個(宜1至3個)上述“烴基”可任意具有之取代基(宜為鹵原子，如氟及氯，及C<sub>1-6</sub>烷氧基，如甲氧基及乙氧基)。“任意經取代之胺基”之實例包含，苯胺基而經1至3個低級烷氧基(如，甲氧基)取代，及胺基而經低級烷基(如，甲基，乙基，丙基，異丙基，丁基，異丁基，第二丁基及第三丁基)單取代。其中，以單-C<sub>1-6</sub>烷胺基為宜。

R<sup>3</sup>所示之“經取代之烴基”可具有之取代基之實例包含，任意經取代之低級烷基。此“低級烷基”之實例包含C<sub>1-6</sub>烷基，如甲基，乙基，丙基，異丙基，丁基，異丁基，第二丁基及第三丁基。“低級烷基”可任意具有，例如，上述“烴基”可任意具有之1至3個取代基。“經取代之烴基”較宜之實例，包含任意經取代之低級烷氧基(例如，C<sub>1-6</sub>烷氧基，如甲氧基，乙氧基，丙氧基，異丙氧基及丁氧基)。“低級烷氧基”之取代基實例包含上述“烴基”可任意具有之取代基。

R<sup>3</sup>所示之“任意經取代之雜環基”中之“雜環基”，較宜之實例包含，除了碳原子以外尚含有選自氮原子，氧原子及硫原子中之1至3個雜原子之5或6員雜環基，例如，

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

## 五、發明說明(20)

1-, 2-或3-吡咯啉基, 2-或4-咪唑啉基, 2-, 3-或4-吡啶基, 六氫吡啶基, 2-, 3-或4-六氫吡啶基, 1-或2-六氫吡啶基, 嗎啉基, 2-或3-噁吩基, 2-, 3-或4-吡啶基, 2-或3-呋喃基, 吡啶基, 2-噻啶基, 3-吡咯基, 3-噻吩基, 3-異噻唑基或3-異噁唑基。特別是, 宜用6-員含氮雜環基, 如吡啶基。

R<sub>3</sub>所示之“任意經取代之雜環基”中之取代基, 較宜之實例包含例如鹵原子, C<sub>1-6</sub>烷基, C<sub>1-6</sub>烷氧基及芳烷氧基。

R<sup>3</sup>較宜之實例, 包含(i)任意經取代之低級烷基, (ii)任意經取代之低級環烷基, (iii)任意經取代之低級烯基, (iv)任意經取代之芳基, (v)任意經取代之低級烷胺基, (vi)任意經取代之芳胺基, (vii)任意經取代之5或6員含氮雜環基, 或(viii)任意經取代之低級烷氧基。“低級烷基”較宜之實例, 包含C<sub>1-6</sub>烷基, 如甲基, 乙基, 丙基, 異丙基, 丁基, 戊基及己基。“低級環烷基”較宜之實例, 包含C<sub>2-6</sub>環烷基, 如環丙基, 環丁基, 環戊基及環己基。“低級烯基”較宜之實例, 包含C<sub>2-6</sub>烯基, 如乙烯基, 1-丙烯基及丁烯基。“芳基”較宜之實例, 包含C<sub>6-10</sub>芳基, 如苯基, 1-萘基及2-萘基。“低級烷胺基”較宜之實例, 包含單-或二-C<sub>1-6</sub>烷胺基, 如甲胺基, 乙胺基, 丙胺基, 丁胺基, 第三丁胺基, 二甲胺基, 二乙胺基及甲乙胺基。“芳胺基”較宜之實例, 包含C<sub>6-10</sub>芳胺基, 如苯胺基。“5或6員含氮雜環基”較宜之實例, 包含5或6員含氮雜

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

象

## 五、發明說明(21)

環基，如2-，3-或4-吡啶基。“低級烷氧基”較宜之實例，包含C<sub>1-6</sub>烷氧基，如甲氧基，乙氧基，丙氧基及異丙氧基。此等基可任意具有之取代基為例如上述“烴基”可任意具有之1至5個取代基。其中，宜用 i) C<sub>1-6</sub>烷基而任意經鹵原子或C<sub>1-6</sub>烷氧基取代，ii) C<sub>3-6</sub>環烷基，iii) C<sub>2-6</sub>烯基，iv) C<sub>6-10</sub>芳基而任意經 a) C<sub>1-6</sub>烷氧基，b) 硝基，c) 鹵代-C<sub>1-6</sub>烷胺基或 d) 鹵原子所取代，v) 單-或二-C<sub>1-6</sub>烷基，vi) C<sub>6-10</sub>芳胺基而任意經1至3個C<sub>1-6</sub>烷氧基取代，vii) 6員含氮雜環基而任意經C<sub>7-11</sub>芳烷氧基-胺基取代及viii) C<sub>1-6</sub>烷氧基。特別是，例如，使用任意經鹵化之C<sub>1-6</sub>烷基(如，甲基，氟甲基，二氟甲基，三氟甲基，三氟甲基，乙基，2-溴乙基，2,2,2-三氟乙基，五氟乙基，丙基，3,3,3-三氟丙基，異丙基，丁基，4,4,4-三氟丁基，異丁基，第二丁基，第三丁基，戊基，異戊基，新戊基，5,5,5-三氟戊基，己基及6,6,6-三氟己基)，C<sub>3-6</sub>環烷基(如，環丙基，環丁基，環戊基及環己基)及單-C<sub>1-6</sub>烷胺基(如，甲胺基，乙胺基，丙胺基，異丙胺基，丁胺基及第三丁胺基)。典型上，宜用任意經鹵化之C<sub>1-6</sub>烷基及單-C<sub>1-6</sub>烷胺基，特別是，鹵化C<sub>1-13</sub>烷基。

上述化學式中，R<sup>4</sup>為氫原子或任意經取代之低級烷基。R<sup>4</sup>宜為氫原子或C<sub>1-4</sub>烷基(如，甲基)，特別是氫原子。

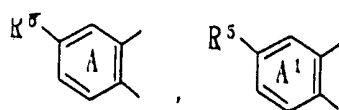
上述化學式中，A環為經取代之苯環，及A<sup>1</sup>環為經取代之苯環。A環及A<sup>1</sup>環較宜之實例，包含

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

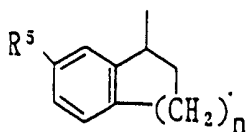
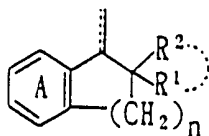
訂

錄

## 五、發明說明(22)



式中， $R^5$ 為任意經取代之低級烷氧基（例如， $C_{1-6}$ 氧基，如甲氧基及乙氧基）。 $R^5$ 較宜之實例，包含 $C_{1-6}$ 氧基而任意經 $C_{6-10}$ 芳基取代。特別是，宜為 $C_{1-6}$ 烷氧基（如，甲氧基）。下式較宜之實例，包含：



（式中，符號之定義悉如上述）。

$m$ 及 $n$ 各示1至4之整數，宜1至3之整數。較宜， $m$ 為1或2，特別是1。較宜， $n$ 為1或2，特別是1。

上述化學式中， $----$ 示單鍵或雙鍵，較宜為單鍵，及，若 $----$ 為雙鍵，則 $\text{W}$ 示E-異構物，Z-異構物，或其混合物。

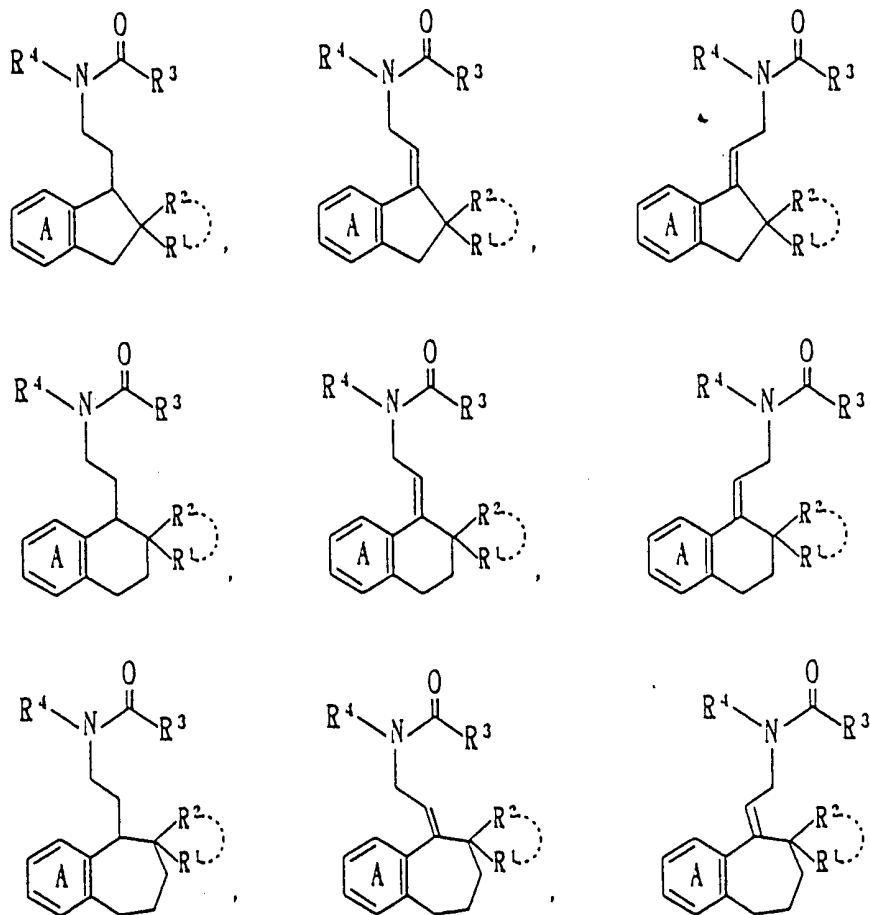
本發明之化合物(I)之實例包含具有下列構造式之化合物，

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

訂

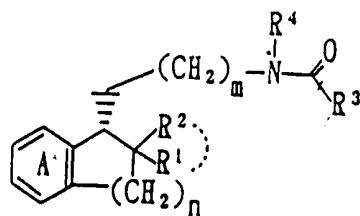
原

## 五、發明說明 ( 23 )



(式 中 , 所 有 符 號 之 定 義 悉 如 上 述 )

化 合 物 (I) 較 宜 之 實 例 , 包 含 下 式 化 合 物 ,



(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

## 五、發明說明(24)

式中，所有符號之定義悉如上述； $R^1$ 及 $R^2$ 宜為氫。

詳言之，上述化學式中，(i)式中 $m$ 為1， $n$ 為2，及 $----$ 為單鍵之化合物，(ii)式中 $m$ 為1， $n$ 為2，及 $=====$ 為雙鍵之化合物，(iii)式中 $m$ 為1或2， $n$ 為1，及 $----$ 為單鍵之化合物，及(iv)式中 $m$ 為1， $n$ 為3，及 $=====$ 為雙鍵之化合物。

化合物(I)及(Ia)中，較宜之化合物為下列：式中 $R^1$ 及 $R^2$ 各為氫原子，低級烷基，或 $C_6-10$ 芳基，或 $R^1$ 及 $R^2$ 與相鄰之碳原子聯合而形成可與6員芳族環縮合之 $C_3-8$ 螺環； $R^3$ 為(i)任意經取代之低級烷基，(ii)任意經取代之低級環烷基，(iii)任意經取代之低級烯基，(iv)任意經取代之芳基，(v)任意經取代之低級烷胺基，(vi)任意經取代之芳胺基，(vii)任意經取代之5或6員含氮雜環基，或(viii)任意經取代之低級烷氧基，此等基可任意具有之取代基，乃上述“烴基”可任意具有之1至5個取代基。

$R^4$ 為氫原子或低級烷基；

A環或 $A^1$ 環為經取代之苯環；

$m$ 為1或2；及

$n$ 為1至3之整數。

更宜之化合物為式中， $R^1$ 及 $R^2$ 各為氫原子， $C_1-3$ 烷基，或 $C_6-10$ 芳基。

$R^3$ 為 i)  $C_1-6$ 烷基而任意經鹵原子或 $C_1-6$ 烷氧基取代， ii)  $C_3-6$ 環烷基， iii)  $C_2-6$ 烯基， iv)  $C_6-10$ 芳基而任意經 a)  $C_1-6$ 烷氧基， b) 硝基， c) 鹵化- $C_1-6$ 烷基-胺胺基或 d)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

東

## 五、發明說明(25)

鹵素取代，v)單-或二-C<sub>1-6</sub>烷胺基，vi)C<sub>6-10</sub>芳胺基而任意經1至3個C<sub>1-6</sub>烷氧基取代，vii)6員含氮雜環基而任意經C<sub>7-11</sub>芳烷氧基-羰基取代，或viii)C<sub>1-6</sub>烷氧基；R<sup>4</sup>為氫原子或C<sub>1-4</sub>烷基；

A環或A<sup>1</sup>環為苯環而經可具有C<sub>6-10</sub>芳基之低級烷氧基取代；及m及n分別為1。

特佳之化合物為式中，R<sup>1</sup>，R<sup>2</sup>及R<sup>4</sup>分別為氫原子；R<sup>3</sup>為C<sub>1-6</sub>烷基而任意經鹵原子或單-C<sub>1-6</sub>烷胺基取代；A環或A<sup>1</sup>環為苯環而經C<sub>1-3</sub>烷氧基取代；及m和n分別為1。

本發明之目的化合物(I)，及化合物(Ia)，較宜之實例包含，(E)-1-[2-(乙醯胺基)亞乙基]-7-甲氧基-1,2,3,4-四氫化萘，(E)-7-甲氧基-1-[2-(三氟乙醯胺基)亞乙基]-1,2,3,4-四氫化萘，(E)-1-[2-(環丙羰胺基)亞乙基]-7-甲氧基-1,2,3,4-四氫化萘，1-[2-(乙醯胺基)乙基]-6-甲氧氫茛，1-[2-(三氟乙醯胺基)乙基]-6-甲氧氫茛，1-[2-(環丙羰胺基)乙基]-6-甲氧氫茛，1-[2-(丙醯胺基)乙基]-6-甲氧氫茛，1-[2-(異丁醯胺基)乙基]-6-甲氧氫茛，(E)-1-[2-(三氟乙醯胺基)亞乙基]-6-甲氧氫茛，(E)-1-[2-(環丙羰胺基)亞乙基]-6-甲氧氫茛，1-[2-(乙醯胺基)乙基]-7-甲氧基-1,2,3,4-四氫化萘，7-甲氧基-1-[2-(三氟乙醯胺基)乙基]-1,2,3,4-四氫化萘及1-[2-(環丙羰胺基)乙基]-7-甲氧基-1,2,3,4-四氫化萘。

更宜為(S)-1-[2-(乙醯胺基)乙基]-6-甲氧氫茛，(S)-1-[2-(三氟乙醯胺基)乙基]-6-甲氧氫茛，(S)-1-[2-(環

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

東

## 五、發明說明(26)

丙酰胺基)乙基]-6-甲氧氫茛, (S)-1-[2-(丙酰胺基)乙基]-6-甲氧氫茛, (S)-1-[2-(異丁酰胺基)乙基]-6-甲氧氫茛, (S)-1-[2-(乙酰胺基)乙基]-7-甲氧基-1,2,3,4-四氫化萘, (S)-7-甲氧基-1-[2-(三氟乙酰胺基)乙基]-1,2,3,4-四氫化萘及(S)-1-[2-(環丙酰胺基)乙基]-7-甲氧基-1,2,3,4-四氫化萘。

化合物(I)及(Ia)之鹽之實例包含醫藥上可接受之鹽, 例如, 與無機鹼形成之鹽, 與有機鹼形成之鹽, 與無機酸形成之鹽, 與有機酸形成之鹽, 及與鹼性或酸性胺基酸形成之鹽。與無機鹼形成之鹽, 宜包含鹼金屬鹽, 如鈉鹽及鉀鹽; 鹼土金屬鹽, 如鈣鹽及鎂鹽; 以及鋁鹽及鉍鹽。與有機鹼形成之鹽, 宜包含, 與例如三甲胺, 三乙胺, 吡啶, 甲基吡啶, 2,6-二甲吡啶, 乙醇胺, 二乙醇胺, 三乙醇胺, 環己胺, 二環己胺及N,N'-二苯甲伸乙二胺形成之鹽。與無機酸形成之鹽, 宜包含與例如鹽酸, 氫溴酸, 硝酸, 硫酸及磷酸形成之鹽。與有機酸形成之鹽, 宜包含與例如甲酸, 乙酸, 三氟乙酸, 酞酸, 反丁烯二酸, 草酸, 酒石酸, 順丁烯二酸, 檸檬酸, 丁二酸, 蘋果酸, 甲磺酸, 苯磺酸及對一甲苯磺酸形成之鹽。與鹼性胺基酸形成之鹽, 宜包含與例如精胺酸, 離胺酸及鳥胺酸形成之鹽。與酸性胺基酸形成之鹽, 宜包含與例如天冬胺酸及麩胺酸形成之鹽。

其中, 以醫藥上可接受之鹽為宜, 例如, 若化合物

(I)或(Ia)具有鹼性官能基時, 如與無機酸, 如鹽酸, 氫

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

## 五、發明說明(27)

溴酸，硝酸，硫酸或磷酸形成之鹽，及與有機酸，如乙酸，酞酸，反丁烯二酸，酒石酸，順丁烯二酸，檸檬酸，丁二酸，甲磺酸及對-甲苯磺酸形成之鹽，及，若化合物(I)或(Ia)具有酸性官能基時，如與鹼金屬鹽，如鈉鹽及鉀鹽，與鹼土金屬鹽，如鈣鹽及鎂鹽，及與銨鹽形成之鹽。

本發明之化合物(I)或其鹽(後文簡稱作化合物(I))及化合物(Ia)或其鹽(後文簡稱作化合物(Ia))之製造，如下述：

化合物(I)及化合物(Ia)可依，例如，反應圖-1或2製造之。此等反應圖如下述。

反應圖中，所有化合物之符號定義悉如上述。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

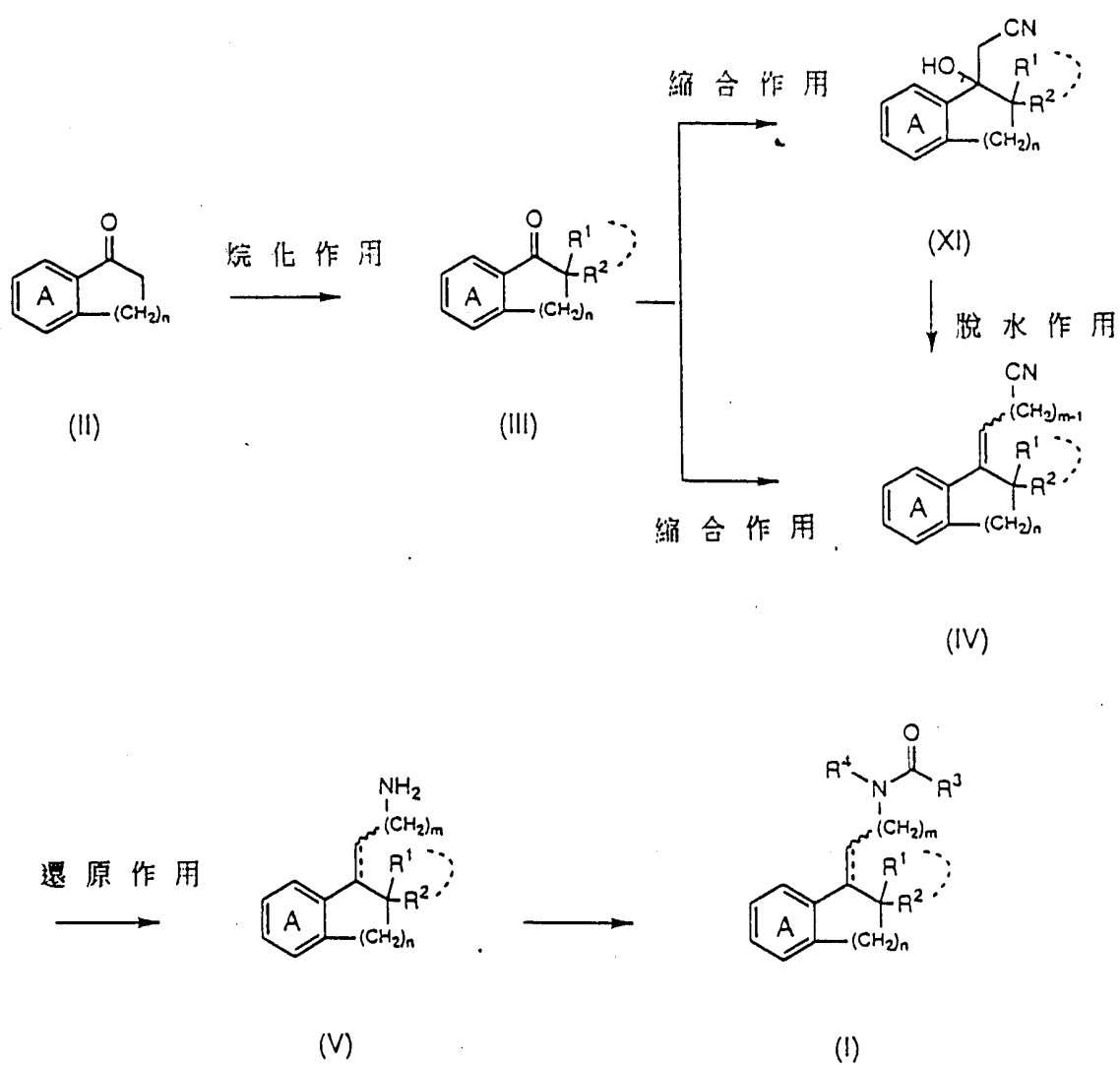
長

訂

泉

# 五、發明說明 (28 )

反應圖 - 1



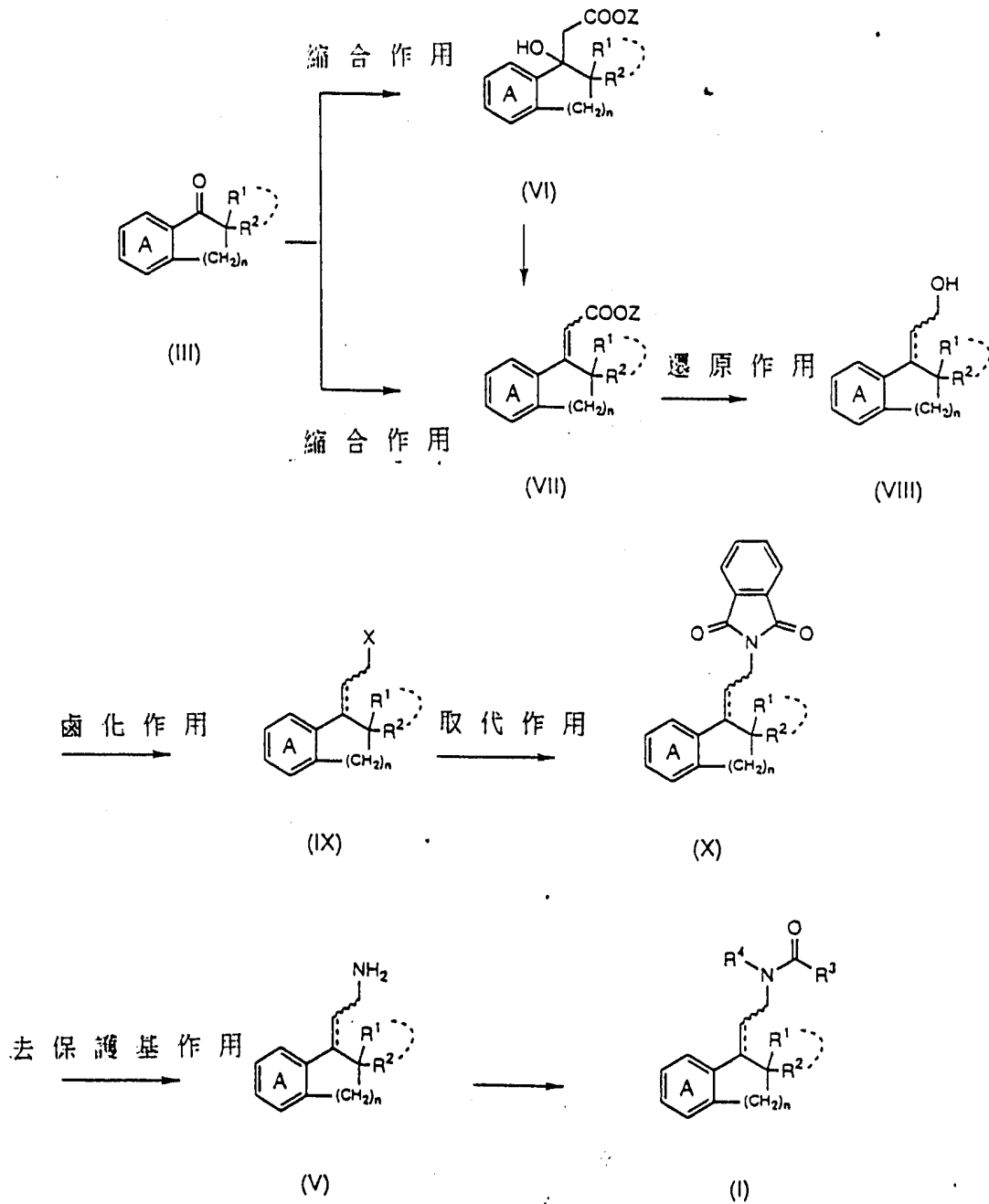
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

# 五、發明說明 (29)

反應圖-2



(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

表

## 五、發明說明(30)

依本發明，化合物(Ⅱ)可由本身已知之方法或其類似方法，例如以化學學會雜誌，(C)，990頁(1966年)所述之方法製造之。

化合物(Ⅲ)可由本身已知之方法或其類似方法，例如以有機化學雜誌，26期，27頁(1961年)及55期，1874頁(1990年)，美國化學學會雜誌，105期，3992頁(1983年)，化學學會雜誌 Perkin Trans I (Journal of the Chemical Society Perkin Trans. I)，3399頁(1988年)，化學學會雜誌(C)，217頁(1969年)及利比克化學紀事(Liebigs Annalen Chemie)，263頁(1987年)所述之方法或其類似方法製造之。

化合物(V)可由本身已知之方法或其類似方法，例如以加拿大化學雜誌(Canadian Journal of Chemistry)，53期，3681頁(1975年)所述之方法製造之。

化合物(Ⅳ)，可使磷酸碳陰離子(由烷基磷酸二酯與鹼製得之)，與化合物(Ⅲ)(單一組態異構物或E-及Z-異構物之混合物)，以每1莫耳化合物(Ⅲ)，用約1至3莫耳(宜約1至1.5莫耳)烷基磷酸二酯，相反應製得之。此鹼可使用氫化鈉，醯胺鈉或金屬醇鹽，例如，每1莫耳烷基磷酸二酯用約1至3莫耳(宜約1至1.5莫耳)。反應於惰性溶劑存在下順利進行。至於溶劑，除了對反應進行有礙以外，任何溶劑均可使用。溶劑較宜之實例包含醇類(如，甲醇，乙醇及丙醇)，芳族烴類(如，苯，甲苯及二甲苯)，醚類(如，四氫呋喃，二噁烷，1,2-二甲氧乙烷，二乙醚及二異丙醚

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

### 五、發明說明(31)

), 及醯胺類(如, N,N-二甲基甲醯胺, N,N-二甲基乙醯胺及六甲磷醯三胺), 及亞礬類(如, 二甲亞礬)。反應時間通常為1至24小時, 宜1至6小時。反應溫度通常為0至150℃, 宜0至100℃。此外, 化合物(IV), 亦可使碳陰離子(由乙腈與鹼製得之), 與化合物(II)相反應, 然後, 使反應混合物進行脫水作用而製得之。每1莫耳化合物(II), 用乙腈約1至1.5莫耳, 宜等量莫耳。至於鹼可用醯胺鋰(如, 二異丙醯胺鋰及1,1,1,3,3,3-六甲二矽烷疊氮鋰), 每1莫耳化合物(II), 用約1至1.5莫耳, 宜約1至1.1莫耳。此反應於惰性溶劑存在下順利進行。溶劑則只要反應能進行, 任何溶劑均可使用, 例如宜用醚類(如, 四氫呋喃, 二噁烷, 1,2-二甲氧乙烷, 二乙醚及二異丙醚)。反應時間通常為30分鐘至2小時。反應溫度通常為-78至50℃, 宜-78至0℃, 脫水作用之催化劑, 可用例如酸(如, 鹽酸, 硫酸, 磷酸, 硫酸氫鉀, 草酸, 對-甲苯磺酸, 三氟化硼-乙醚複合物), 及鹼(如, 氫氧化鈉及氫氧化鉀)。脫水作用亦可使用例如脫水劑(如, N,N-二環己癩二醯亞胺), 或, 氧化鋁, 二氧化鈉, 磷醯氯, 亞硫醯氯, 碘, 無水硫酸銅及甲磺醯氯進行之。此反應於無溶劑中, 或於對反應呈惰性之溶劑存在下順利進行之。溶劑則只要反應能進行, 任何溶劑均可使用。溶劑較宜之實例包含, 醇類(如, 甲醇, 乙醇及丙醇), 醚類(如, 四氫呋喃, 二噁烷, 1,2-二甲氧乙烷, 二乙醚及二異丙醚), 及芳族胺類(如, 吡啶)。反應時間通常為30分鐘至6小時, 宜30分鐘至2小時。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

東

## 五、發明說明(32)

反應溫度通常為0至300℃，宜10至100℃。化合物(IV)之異構混合物，可由一般之分離方法，如再結晶，蒸餾及層析法予以單離及純化，分別獲得E-及Z-異構物之混合物，或E-異構物或Z-異構物之單純物質。

化合物(V)可使化合物(IV)或其鹽，經過原作用獲得之。此反應用氫化金屬(如，氫化鋰或氫化二異丁鋁)，氫化金屬複合物(如，氫化鋁鋰或硼氫化鈉)或阮尼鎳催化劑或阮尼鈷催化劑進行氫化作用。每1莫耳化合物(IV)，使用氫化金屬約0.5至10莫耳，宜約1.0至3.0莫耳。每1莫耳化合物(IV)，用氫化金屬複合物約0.5至10莫耳，宜1.0至3.0莫耳。阮尼催化劑用量為化合物(IV)之10至1000w/w%，宜50至300w/w%。反應可利用惰性溶劑順利進行。溶劑則只要對反應進行無礙，任何溶劑均可使用。溶劑較宜之實例，包含醇類(如，甲醇，乙醇及丙醇)，脂族烴類(如，環己烷及己烷)，羧酸類(如，甲酸及乙酸)，醚類(如，四氫呋喃，二噁烷，1,2-二甲氧乙烷，二乙醚及二異丙醚)，及醯胺類(如，N,N-二甲基甲醯胺，N,N-二甲基乙醯胺，及六甲磷醯三胺)。使用阮尼鎳催化劑或阮尼鈷催化劑時，有時宜補充例如氬或肼，以制止不需要之副反應。反應時間通常為1至24小時，宜1至6小時，依後來所用之還原劑之活性及用量而不同。反應溫度通常為0至100℃，宜20至50℃。壓力通常為1至100kgf/cm<sup>2</sup>。化合物(V)可由一般之分離方法，例如蒸餾及層析予以單離及純化，而分別獲得E-及Z-異構物之混合物，或E-異構物或Z-異構物之單純

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

## 五、發明說明(33)

物質。此外，於合宜條件下，雙鍵隨著臍之還原作用，可同時還原成單鍵。再則，E-及Z-異構物之混合物中，只有E-異構物或Z-異構物二者之一之臍，經選擇性還原，會選擇性獲得E-異構物或Z-異構物二者之一之胺化合物。

化合物(I)乃使化合物(V)與 $R^3COOH$ ( $R^3$ 之定義如上述)所示之羧酸或其鹽或反應衍生物相反應而製造之。此鹽之實例，包含鹼金屬鹽(如，鈉鹽及鉀鹽)，鹼土金屬鹽(如，鈣鹽及鎂鹽)，銨鹽及有機鹼(如，三甲胺，三乙胺，吡啶及甲基吡啶)之鹽。羧酸之反應衍生物之實例，包含醯鹵類(如，醯氯及醯溴)，醯胺類(如，咪唑胺)，酸酐類，醯基疊氮類，活性酯類(如，N-酞醯亞胺酯及N-丁二醯亞胺酯)。此外，可用羧酸代替反應性衍生物，與化合物(V)直接相反應。依此例，宜使反應於偶合劑[如，N,N'-二環己基二醯亞胺或1-乙基-3-(3-二甲胺丙基)羧二亞胺鹽酸鹽(WSC)]之存在下進行之。每1莫耳化合物(V)，使用羧酸或其反應衍生物約1至3莫耳，宜約1至1.2莫耳。此反應於惰性溶劑之存在下順利進行之。溶劑只要對反應進行無礙，任何溶劑均可使用。溶劑較宜之實例，包含醚類(如，四氫呋喃，二噁烷，1,2-二甲氧乙烷，二乙醚及二異丙醚)；醯胺類(如，N,N-二甲基甲醯胺，N,N-二甲基乙醯胺及六甲磷醯三胺)；及鹵化烴類(如，二氯甲烷，氯仿，四氯甲烷及1,2-二氯乙烷)。若用醯鹵作羧酸之反應衍生物，則胺如三乙胺，吡啶或4-二甲胺吡啶，宜事先加至反應系統。反應時間雖依所用試劑或溶劑而不同，通常為30分鐘

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

### 五、發明說明(34)

至24小時，宜30分鐘至4小時。反應溫度通常為0至100℃，宜0至70℃。若化合物(I)為脲化合物，亦可使化合物(V)與 $R^3'N=C=O$ ( $R^3'$ 之定義如前述 $R^3$ 處所述，但-NH除外)所示之異氰酸酯化合物進行縮合作用而製得之。通常，每1莫耳化合物(V)，用1至1.5莫耳(宜等莫耳)之異氰酸酯化合物。溶劑則只要對反應進行無礙，任何溶劑均可使用。溶劑較宜之實例，包含芳族烴類(如，苯，甲苯及二甲苯)，醚類(如，四氫呋喃，二噁烷，1,2-二甲氧乙烷，二乙醚及二異丙醚)，醯胺類(如，N,N-二甲基甲醯胺，N,N-二甲基乙醯胺及六甲磷醯三胺)，鹵化烴類(如，二氯甲烷，氯仿，四氯化碳及1,2-二氯乙烷)，及酮類(如，丙酮及甲基乙基酮)。反應時間依所用試劑及溶劑而不同，通常為30分鐘至24小時，宜30分鐘至4小時。反應溫度通常為0至100℃，宜0至70℃。化合物(I)之異構混合物，可依一般方法，例如，再結晶，蒸餾或層析予以單離及純化，而分別獲得E-及Z-異構物之混合物，或E-異構物或Z-異構物之單純物質。

反應圖-2中所示之化合物(VI)，可使碳陰離子[由 $CH_3COOZ$ (Z示任意經取代之烴基)所示之化合物以鹼處理製得之]，與化合物(II)相反應製得之。Z所示之“任意經取代之烴基”包含，例如，上述“任意經取代之烴基”。每1莫耳化合物(II)，用 $CH_3COOZ$ 化合物約1至1.5莫耳，宜等莫耳。每1莫耳化合物(II)，用醯胺鎂(如，二異丙醯胺鎂及1,1,1,3,3,3-六甲二矽烷疊氮)作鹼，約1至1.5莫耳，宜

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

原

## 五、發明說明(35)

約1至1.1莫耳。此反應作用對反應呈惰性之溶劑能順利進行。溶劑則只要對反應進行無礙，任何溶劑均可使用，例如，宜用醚類如四氫呋喃，二噁烷，二乙醚及二異丙醚。反應時間通常為30分至6小時，宜30分鐘至2小時。反應溫度通常為 $-78$ 至 $50^{\circ}\text{C}$ ，宜 $-78$ 至 $0^{\circ}\text{C}$ 。

化合物(VII)可使化合物(VI)進行脫水作用而製得之。脫水作用之催化劑，用例如，酸(如，鹽酸，硫酸，磷酸，硫酸氫鉀，草酸，對-甲苯磺酸，10-樟腦磺酸及三氟化硼-乙醚複合物)及鹼(如，氫氧化鈉及氫氧化鉀)。此外，依情況，脫水作用亦可用脫水劑，如N,N-二環己胺二亞胺，或用氧化鋁，二氧化鈉，磷醯氯，亞硫醯氯，碘，無水硫酸銅及甲磺醯氯，進行之。此反應於無溶劑中或用對反應呈惰性之溶劑而順利進行。溶劑則只要對反應進行無礙，任何溶劑均可使用。溶劑較宜之實例，包含醇類(如，甲醇，乙醇及丙醇)，醚類(如，四氫呋喃，二噁烷，1,2-二甲氧乙烷，二乙醚及二異丙醚)，及芳族胺類(如，吡啶)。反應時間通常為30分鐘至6小時，宜30分鐘至2小時。反應溫度通常為室溫( $10\sim 35$ ) $^{\circ}\text{C}$ 至 $300^{\circ}\text{C}$ ，宜室溫至 $100^{\circ}\text{C}$ 。

此外，化合物(VII)，可使磷酸磺陰離子(烷基磷酸二酯以鹼處理製得之)與化合物(III)(分別成單一異構物，或E-及Z-異構物之混合物)相反應製得之。每1莫耳化合物(III)，用烷基磷酸二酯約1至3莫耳，宜約1至1.5莫耳。每1莫耳烷基磷酸二酯，用鹼例如氫化鈉，醯胺鈉及金屬醇鹽

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

象

## 五、發明說明(36)

，約1至3莫耳，宜約1至1.5莫耳。此反應用惰性溶劑順利進行。溶劑則只要對反應進行無礙，任何溶劑均可使用。溶劑較宜之實例，包含醇類(如，甲醇，乙醇及丙醇)，芳族烴類(如，苯，甲苯及二甲苯)，醚類(如，四氫呋喃，二噁烷，1,2-二甲氧乙烷，二乙醚及二異丙醚)，及亞砜類(如，二甲亞砜)。反應時間通常為1至24小時，宜1至6小時)。反應溫度通常為0至150℃，宜0至100℃。化合物(VI)之異構混合物，依一般之分離方法，例如再結晶，蒸餾及層析予以分離及純化，分別獲得E-及Z-異構物之混合物，或E-異構物或Z-異構物之單純物質。

化合物(VI)可使化合物(VI)進行還原作用而製得之。

化合物(VI)(式中，酯基經還原)，可使化合物(VI)以氫化金屬(如，氫化鋁及氫化二異丁鋁)或氫化金屬複合物(如，氫化鋁鋰及硼氫化鈉)，每1莫耳化合物(VI)用約1至3莫耳，宜約1至1.2莫耳，處理製得之。此反應用惰性溶劑能順利進行。溶劑則只要對反應進行無礙，任何溶劑均可使用。溶劑較宜之實例，包含醇類(如，甲醇，乙醇及丙醇)，芳族烴類(如，苯，甲苯及二甲苯)，脂族烴類(如，環己烷及己烷)，醚類(如，四氫呋喃，二噁烷，1,2-二甲氧乙烷，二乙醚及二異丙醚)，及鹵化烴類(如，二氯甲烷，氯仿，四氯化碳及1,2-二氯乙烷)。反應時間通常為30分鐘至12小時，宜30分鐘至4小時。反應溫度通常為-20至150℃，宜-20至80℃。化合物(VI)之異構混合物，可依一般之分離方法，例如，再結晶，蒸餾及層析予

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

## 五、發明說明(37)

以分離及純化，分別獲得E-及Z-異構物之混合物，或E-異構物或Z-異構物之單純物質。

化合物(IX)可使鹵化物與化合物(VII)相反應而製得之。鹵化物較宜之實例，包含鹵化氫(如，溴化氫及鹽酸)，鹵化磷(如，五氯化磷，三氯化磷及三溴化磷)，亞硫醯鹵(如，亞硫醯氯及亞硫醯溴)及鹵化物與磷(如，四溴化碳或四氯化碳與三苯磷)。每1莫耳化合物(VII)，用鹵化物0.2至5.0莫耳，宜0.5至2.0莫耳。溶劑較宜之實例，包含芳族烴類(如，苯，甲苯及二甲苯)，醚類(如，四氫呋喃，二噁烷，1,2-二甲氧乙烷，二乙醚及二異丙醚)及鹵化烴類(如，二氯甲烷，氯仿，四氯化碳及1,2-二氯乙烷)。反應時間通常為30分鐘至12小時，宜30分鐘至3小時。反應溫度通常為室溫至150℃，宜室溫至100℃。化合物(IX)之異構混合物，可依一般之分離方法，例如再結晶，蒸餾及層析予以單離及純化，分別獲得E-及Z-異構物之混合物，或E-異構物或Z-異構物之單純物質。

化合物(X)可使1莫耳化合物(IX)與約1至5莫耳(宜約1至1.2莫耳)之酞醯亞胺鉀進行縮合作用而製得之。此縮合作用，需要的話，於鹼之存在下，無溶劑或用惰性溶劑而順利進行。鹼較宜之實例，包含三乙胺，醯胺鈉，氫化鈉，烷氧化鈉及二異丙醯胺鋰。溶劑則只要對反應進行無礙，任何溶劑均可使用。溶劑較宜之實例，包含醇類(如，甲醇，乙醇及丙醇)，芳族烴類(如，苯，甲苯及二甲苯)，醚類(如，四氫呋喃，二噁烷，1,2-二甲氧乙烷，二乙醚

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

## 五、發明說明(38)

及二異丙醚)，及鹵化烴類(如，二氯甲烷，氯仿，四氯化碳及1,2-二氯乙烷)。反應時間通常為30分鐘至12小時，宜30分鐘至4小時。反應溫度通常為-5至150℃，宜5至80℃。化合物(DX)之異構混合物，可依一般之分離方法，例如再結晶，蒸餾及層析予以單離及純化，分別獲得E-及Z-異構物之混合物，或E-異構物或Z-異構物之單純物質。

化合物(V)可以每1莫耳化合物(X)，使用胺類(如，甲胺及乙胺)，胂類(如，胂，苯胂)，鹼金屬類(如，鈉及鉀)，及無機酸類(如，鹽酸及硫酸)，通常約1至20莫耳，宜約1至5莫耳，製得之。此反應宜用對反應呈惰性之溶劑進行之。溶劑則只要對反應進行無礙，任何溶劑均可使用。溶劑較宜之實例，包含醇類(如，甲醇，乙醇及丙醇)，及醚類(如，四氫呋喃，二噁烷，1,2-二甲氧乙烷，二乙醚及二異丙醚)。反應時間通常為30分鐘至12小時，宜30分鐘至4小時。反應溫度通常為室溫至150℃，宜室溫至100℃。化合物(V)之異構混合物，可依一般方法，例如蒸餾及層析予以單離及純化，分別獲得E-及Z-異構物之混合物，或E-異構物或Z-異構物之單純物質。

化合物(V)可依上述反應圖-1所述之實質相同程序轉化成化合物(I)。

此外，於上述各反應中，若起始化合物具有胺基，羧基或羟基作為取代基，此等基可以胜肽化學領域常用之保護基予以保護之。反應完成後，需要的話，此等保護基可移除成目的化合物。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

東

## 五、發明說明(39)

胺基-保護基之實例，包含甲醯基或任意經取代之 $C_{1-6}$ 烷羧基(如，乙醯基及丙醯基)，苯羧基， $C_{1-6}$ 烷氧羧基(如，甲氧羧基及乙氧羧基)，苯氧羧基， $C_{7-10}$ 芳烷基-氧羧基(如，苯甲羧基)，三苯甲基及肽醯基。此等取代基之實例，包含鹵原子(如，氟，氯，溴及碘)， $C_{1-6}$ 烷基-羧基(如，乙醯基，丙醯基及戊醯基)及硝基，且此等取代基之數目約為1至3個。

羧基-保護基之實例，包含任意經取代之 $C_{1-6}$ 烷基(如，甲基，乙基，丙基，異丙基，丁基及第三丁基)，苯基，三苯甲基及矽烷基。作此等取代基，例如，鹵原子(如，氟，氯，溴及碘)，甲醯基， $C_{1-6}$ 烷基-羧基(如，乙醯基，丙醯基及丁羧基)， $C_{1-6}$ 烷基(如，甲基，乙基及第三丁基)， $C_{6-10}$ 芳基(如，苯基及萘基)及硝基，且此等取代基之數目約為1至3個。

羟基-保護基之實例，包含任意經取代之 $C_{1-6}$ 烷基(如，甲基，乙基，丙基，異丙基，丁基及第三丁基)，苯基， $C_{7-10}$ 芳烷基(如，苯甲基)，甲醯基， $C_{1-6}$ 烷基-羧基(如，乙醯基及丙醯基)，苯氧羧基， $C_{7-11}$ 芳烷氧羧基(如，苯甲氧羧基)，四氫吡喃基，四氫呋喃基及矽烷基。作此等取代基，用例如，鹵原子(如，氟，氯，溴及碘)， $C_{1-6}$ 烷基(如，甲基，乙基及第三丁基)， $C_{7-11}$ 芳烷基(如，苯甲基)， $C_{6-10}$ 芳基(如，苯基及萘基)及硝基，且此等取代基之數目通常約為1至4個。

移除此等保護基時，用本身已知之方法或其類似方法

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

## 五、發明說明(40)

。例如，用酸，鹼，紫外線，肼，苯肼，N-甲基二硫胺甲  
酸鈉，氟化四丁銨及乙酸鈣之方法，或還原法。

本發明之上述化合物(I)之起始化合物，可成鹽之形式。  
對於鹽之種類未予特別限制，只要反應進行即可，例如，  
上述化合物(I)可形成之實質相同之鹽。

關於化合物(I)，(IV)，(V)，(VI)，(VII)，(IX)及(X)  
之組態異構物(E-及Z-異構物)，若發生異構作用，則異構  
物可依一般之分離方法，例如，萃取，再結晶，蒸餾及層  
析，予以單離及純化，獲得純化合物。此外，依“Shin  
Jikken Kagaku Koza”14(日本化學學會編輯)，251~253  
頁，“Fourth Edition Jikken Kagaku Koza”19(日本化  
學學會編輯)，273~274頁所述之方法及其類似方法，使  
雙鍵之異構作用，用酸催化劑，金屬催化劑，基催化劑，  
光照射，或用強鹼性催化劑，加熱進行，獲得對應之純異  
構物。

附帶一提，若化合物(I)依取代基之種類不同，產生立  
體異構物時，此等異構物單獨或成混合物形式，均包含於  
本發明中。

任何此等例中，需要的話，化合物(I)可由去保護基作  
用，醯化作用，烷化作用，氫化作用，氧化作用，還原作  
用，碳鏈延長作用，取代基交換反應等，單獨或二種以上  
，合成之。

若由上述反應獲得之目的化合物成游離態，可依一般  
方法轉化成對應之鹽，而若所得之目的化合物成鹽形式，

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

## 五、發明說明(41)

可轉化成自由型或任何其他鹽。所得之化合物(I)可依一般方法，例如，相轉移，濃縮，溶劑萃取，部分蒸餾，結晶，再結晶及層析，自反應混合物中予以單離，及予以純化。

再則，若化合物(I)呈例如組態異構物，非對映異構物或構形物，則若需要，可依上述單離及純化方式，予以分別單離之。而且，若化合物(I)為消旋化合物，可依光學解析法之一般方式，予以解析成d-異構物及l-異構物。

### 功效

化合物(I)及(Ia)，顯示對褪黑激素受體之高度親和性，毒性低微，無不期望之副作用，因而可作為藥物。

化合物(I)及(Ia)於哺乳類(如，小鼠，大鼠，倉鼠，兔，貓，狗，牛，羊，猴及人)中作為褪黑激素拮抗劑，因而，可用作具有褪黑激素受體(特別是褪黑激素拮抗劑)之結合親和性之醫藥組成物，以治療可能受褪黑激素影響之疾病，例如，睡-醒節律障礙，迅速-遲滯，三-移轉分娩系統引起之異常身體狀況，季節性憂鬱症，生殖及神經分泌障礙，老年性癡呆症包含阿滋海默症(Alzheimer's disease)，伴隨老化引起之各種障礙，大腦循環障礙，壓力，癲癇，搐搦，焦慮，巴金森氏徵候群(parkinsonism)，高血壓，青光眼，癌症及失眠症，或者可用作排卵控制劑。特別是，化合物(I)及(Ia)可用作失眠症及生理節律障礙包含睡-醒節律障礙(如，輪值工人之迅速-遲滯及失眠症)之治療劑。

化合物(I)及(Ia)可本身直接，或依本身已知之方法，

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

東

## 五、發明說明(42)

與醫藥上可接受之載劑，混合成醫藥製劑，經口或非經口安全給予，此等製劑例如，錠劑（包含糖衣錠劑及膜衣錠劑），粉末製劑，顆粒製劑，膠囊劑（含軟膠囊劑），液體製劑，注射製劑，栓劑，緩釋製劑，硬膏劑及嚼膠劑。

本發明之組成物中，化合物(I)及(Ia)之用量，為約0.01至100w/w%。日劑量依例如，給予個體，給予途徑及所治之疾病而不同，宜例如，對罹患睡眠障礙之成人病患，每日一次或分成數次給予，就有效成分（化合物(I)或(Ia)而言，約0.1mg/kg至20mg/kg體重，宜0.2mg/kg至10mg/kg體重，更宜0.5mg/kg至10mg/kg體重。

化合物(I)或(Ia)可與其他活性成分，例如，苯并二氮平(benzodiazepine)如三唑拉(triazolam)，睡眠節律調節劑如丁坦胺(butoctamide)及其鹽，睡眠誘發物質如順式-9, 10-十八碳烯醯胺，一起使用。化合物(I)或(Ia)可以醫藥組成物，例如，錠劑，粉末製劑，顆粒製劑，膠囊劑（含軟膠囊）使用。

作為醫藥上可接受之載劑，可使用調配醫藥製劑領域上常用之各種有機或無機載劑。此等載劑可以賦形劑，潤滑劑，黏合劑及崩解劑併於固體組成物中；及於液體組成物中，可以溶劑，增溶劑，懸浮劑，等張劑，緩衝劑及緩痛劑併入。此外，需要的話，又可補充添加物，如保存劑，抗氧化劑，著色劑及甜味劑。賦形劑較宜之實例，包含乳糖，蔗糖，D-甘露糖醇，澱粉，結晶纖維素及易揮發性二氧化矽。潤滑劑較宜之實例，包含硬脂酸鎂，滑石及膠

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

東

## 五、發明說明(43)

體氧化矽。黏合劑較宜之實例，包含結晶纖維素，蔗糖，D-甘露糖醇，糊精，羥丙基纖維素，羥丙甲基纖維素及聚乙烯吡咯酮。崩解劑較宜之實例，包含澱粉，羧甲基纖維素，羧甲基纖維素鈣，羧甲基纖維素鈉及羧甲基澱粉鈉。溶劑較宜之實例，包含注射用水，乙醇，丙二醇，聚乙二醇，芝麻油及玉米油。增溶劑較宜之實例，包含聚乙二醇，丙二醇，D-甘露糖醇，苯甲酸苯甲酯，乙醇，參-胺基甲烷，膽固醇，三乙醇胺，碳酸鈉及檸檬酸鈉。懸浮劑較宜之實例，包含表面活性劑，如硬脂醯三乙醇胺，月桂基硫酸鈉，月桂胺丙酸，卵磷脂，氯化苯甲烴銨，氯化苯齊松(benzethonium chloride)及單硬脂酸甘油酯；及親水性聚合物如聚乙烯醇，聚乙烯吡咯酮，羧甲基纖維素鈉，甲基纖維素，羥甲基纖維素，羥乙基纖維素及羥丙基纖維素。等張劑較宜之實例，包含氯化鈉，甘油及D-甘露糖醇。緩衝劑較宜之實例，包含緩衝溶液，如磷酸鹽，乙酸鹽，碳酸鹽及檸檬酸鹽。緩痛劑較宜之實例，包含苯甲醇。保存劑較宜之實例，包含對羥苯甲酸酯，氯丁醇，苯甲醇，苯乙醇，脫氫乙酸及山梨酸。抗氧化劑較宜之實例，包含亞硫酸鹽，抗壞血酸及 $\alpha$ -生育酚。

### 實施本發明之最佳模式

#### 實施例

茲由下述參考例，實施例及試驗例詳述本發明，但此等僅是實例，並非用以限制本發明之範圍，且可在不遠離本發明之範圍內，加以變化之。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

東

## 五、發明說明 (44)

於下述實施例，參考例及試驗例中，“室溫”指0至30℃，及其他界定之意義如下：

s：單峰

d：雙峰

t：參峰

q：肆峰

m：多峰

br：寬峰

J：偶合常數

Hz：赫茲

CDCl<sub>3</sub>：氘氯仿

D<sub>2</sub>O：氧化氘

THF：四氫呋喃

DMF：N,N-二甲基甲醯胺

d<sub>6</sub>-DMSO：(二甲亞砜)-d<sub>6</sub>

NMR：質子-核磁共振

### 參考例 1

(1,2,3,4-四氫-7-甲氧基-1-亞茶基)乙腈

於含60%氫化鈉(6.24g, 156mmol)之四氫呋喃(100ml)溶液中，於冰冷卻下，逐滴加入氘甲基磷酸二乙酯(30.4g, 172mmol)。混合物予以攪拌15分鐘。然後，此反應混合物中，滴加入含7-甲氧基-1-四氫茶酮(25.2g, 143mmol)之THF(50ml)溶液。反應混合物予以回流加熱3小時。此反應混合物倒入水中，有機層以氯仿進行萃取。所得萃取

## 五、發明說明(45)

溶液以食鹽液及水洗滌，經無水硫酸鎂乾燥，接著減壓蒸餾去除溶劑。殘物以矽膠管柱層析(己烷：乙酸乙酯=9：1)進行純化，獲得上述標題化合物(異構混合物)(28g，產率98%，油)。上述標題化合物(異構混合物)又以矽膠管柱層析(己烷：乙酸乙酯=98：2)進行純化，區分精製各異構物。

## E-異構物

m.p. 59-61°C

NMR(CDC1<sub>3</sub>) δ : 1.85-2.00(2H, m), 2.76-2.91(4H, m), 3.81(3H, s), 5.70(1H, s), 6.91(1H, dd, J=2.6Hz, 8.4Hz), 7.03(1H, d, J=2.6Hz), 7.10(1H, d, J=8.4Hz)

## Z-異構物

油

NMR(CDC1<sub>3</sub>) δ : 1.87-2.02(2H, m), 2.54-2.64(2H, m), 2.83(2H, t, J=6.2Hz), 3.85(3H, s), 5.28(1H, s), 6.93(1H, dd, J=2.6Hz, 8.4Hz), 7.09(1H, d, J=2.6Hz), 7.86(1H, d, J=8.4Hz)

參考例 2

(Z)-(1,2,3,4-四氫-7-甲氧基-1-亞萘基)乙腈

於含(1,2,3,4-四氫-7-甲氧基-1-亞萘基)乙腈(4.0g, 20mmol)之乙醇(10ml)溶液中，加入飽和氫/乙醇溶液(5ml)及阮尼鈷(ODHT-60, 1g)。反應混合物於室溫及氫氣氛(約4kgf/cm<sup>2</sup>)中攪拌3.5小時。阮尼鈷經過濾去除，然後，減壓蒸餾去除溶劑。於此殘物中，加入稀鹽酸，然

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

## 五、發明說明(46)

後，有機層以乙酸乙酯進行萃取。所得萃取溶液以飽和碳酸氫鈉水溶液及水洗滌，經無水硫酸鎂乾燥，接著減壓蒸餾去除溶劑。殘物以矽膠管柱層析進行純化，獲得上述標題化合物(產量2.14g，油)。

NMR(CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 1.87-2.02(2H, m), 2.54-2.64(2H, m), 2.83(2H, t, J=6.2Hz), 3.85(3H, s), 5.28(1H, s), 6.93(1H, dd, J=2.6Hz, 8.4Hz), 7.09(1H, d, J=2.6Hz), 7.86(1H, d, J=8.4Hz)

參考例 3-A

1-(2-胺亞乙基)-7-甲氧基-1,2,3,4-四氫化萘

於含(1,2,3,4-四氫-7-甲氧基-1-亞萘基)乙腈(15.0g, 25mmol)之乙醇(100ml)溶液中，加入飽和氨/乙醇溶液(30ml)及阮尼鎳(W-2, 3g)。反應混合物於50℃及氫氣氛(3~4kgf/cm<sup>2</sup>)中攪拌8小時。阮尼鎳經過濾去除，然後，減壓蒸餾去除溶劑，獲得上述標題化合物(異構混合物)(20.4g, 產率80%，油)。此化合物直接用於接續之反應，毋需進一步純化。

參考例 3-B

1-(2-胺亞乙基)-7-甲氧基-1,2,3,4-四氫化萘

於含參考例2製得之(Z)-(1,2,3,4-四氫-7-甲氧基-1-亞萘基)乙腈之乙醇(10ml)溶液中，加入飽和氨/乙醇溶液(5ml)及阮尼鎳(ODHT-60, 1.8g)。混合物於室溫及氫氣氛(約4kgf/cm<sup>2</sup>)中攪拌3小時。阮尼鎳經過濾去除，然後，減壓蒸餾去除溶劑，獲得上述標題化合物(異構混

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

## 五、發明說明(47)

合物)(產量 1.46g, 78%, 油)。此化合物直接用於接續之反應，毋需進一步純化。

參考例 4

## (6-甲氧亞氫茛-1-基)乙腈

於含 60% 氫化鈉 (2.71g, 67.9mmol) 之 THF (150ml) 溶液中，於冰冷卻下，滴加入氰甲基磷酸二乙酯 (11.5g, 64.8mmol)。混合物經攪拌 15 小時，然後，滴加入含 6-甲氧基-1-二氫茛酮 (10.0g, 61.7mmol) 之 THF (30ml) 溶液。反應混合物於室溫攪拌 30 分鐘。所得反應混合物倒入水中，有機層以乙酸乙酯進行萃取。所得萃取溶液以食鹽液及水洗滌，接著經無水硫酸鎂乾燥。然後，減壓蒸餾去除溶劑。殘物以矽膠管柱層析 (己烷：乙酸乙酯 = 8：2) 進行純化，產物自乙酸乙酯/己烷中再結晶，獲得上述標題化合物 (6.00g, 產率 53%)。熔點 95~96℃ (自乙酸乙酯/己烷中再結晶)

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 3.01-3.18 (4H, m), 3.83 (3H, s), 5.61 (1H, t, J=2.4Hz), 6.96-7.03 (2H, m), 7.27 (1H, d, J=8.8Hz)

參考例 5

## 1-(2-胺乙基)-6-甲氧亞氫茛

於含 (6-甲氧亞氫茛-1-基)乙腈 (4.00g, 21.6mmol) 之乙醇 (80ml) 溶液中，加入飽和氨/乙醇溶液 (40ml) 及阮尼鎳 (W-2, 4g)。反應混合物於室溫及氫氣氛 (3kgf/cm<sup>2</sup>) 中攪拌 5 小時，然後，於 50℃ 攪拌 2 小時。阮尼鎳經過濾去除

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

## 五、發明說明(48)

，然後，減壓蒸餾去除溶劑。殘物以矽膠管柱層析(氯仿：甲醇=97:3至氯仿：甲醇：三乙胺=90:7:3)進行純化，獲得上述標題化合物(3.30g，產率80%，油)。

NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.50-1.76(2H, m), 1.90-2.08(1H, m), 1.22-1.34(1H, m), 2.65-3.20(5H, m), 3.79(3H, s), 6.71(1H, dd, J=2.6Hz, 8.2Hz), 6.76(1H, br s), 7.12(1H, d, J=8.2Hz)

參考例 6

1-氟甲基-1-羥基-7-甲氧基-2,2-二甲基-1,2,3,4-四氫化萘

於含1,1,1,3,3,3-六甲基二矽烷基胺(4.74g, 29.4mmol)之THF(30ml)溶液中，於-78℃緩慢滴加入丁鋰己烷溶液(1.56M己烷溶液，18.8ml, 29.4mmol)。混合物攪拌10分鐘，然後，加入乙腈(1.41ml, 26.9mmol)。反應混合物又攪拌20分鐘，然後，滴加入含7-甲氧基-2,2-二甲基-1-四氫萘酮(5.0g, 24.5mmol)之THF(10ml)溶液，接著又攪拌2小時。反應混合物倒入水中，有機層以氯仿進行萃取。所得萃取溶液以食鹽液及水洗滌，經無水硫酸鎂乾燥，接著減壓蒸餾去除溶劑。殘物以矽膠管柱層析(乙酸乙酯：己烷=2:8)進行純化，獲得上述標題化合物(5.3g, 產率88%)熔點107~108℃

NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ: 0.97(3H, s), 1.15(3H, s), 1.60-1.95(2H, m), 1.97(1H, s), 2.69-2.98(4H, m), 3.83(3H, s), 6.81(1H, dd, J=2.7Hz, 8.4Hz), 7.00(1H, d, J=8.4Hz),

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

## 五、發明說明(49)

7.34(1H, d, J=2.7Hz)

元素分析  $C_{15}H_{19}NO_2$ :

計算值: C, 73.44; H, 7.81; N, 5.71

實測值: C, 73.64; H, 7.74; N, 5.83

參考例 7

(1,2,3,4-四氫-7-甲氧基-2,2-二甲基-1-亞萘基)  
乙腈

於含 1-氧甲基-1-羟基-7-甲氧基-2,2-二甲基-1,2,3,4-四氫化萘(5.27g, 21.5mmol)之甲苯(50ml)溶液中, 加入樟腦磺酸(0.5g, 2.15mmol)。混合物經回流加熱 1 小時。反應混合物倒入飽和碳酸氫鈉水溶液, 有機層以氯仿進行萃取。所得萃取溶液以食鹽液及水洗滌, 經硫酸鎂乾燥, 接著減壓蒸餾去除溶劑。殘物以矽膠管柱層析(乙酸乙酯:己烷=2:8)進行純化, 獲得上述標題化合物(異構混合物)(4.88g, 定量)。

NMR( $CDCl_3$ )  $\delta$ : 1.16(4H, s, Z-異構物), 1.52(2H, s, E-異構物), 1.66(0.67H, t, J=6.6Hz, E-異構物), 1.75(1.33H, t, J=6.6Hz, Z-異構物), 2.70(0.67H, t, J=6.6Hz, E-異構物), 2.83(1.33H, t, J=6.6Hz, Z-異構物), 3.81(1H, s, E-異構物), 3.86(2H, s, Z-異構物), 5.37(0.67H, s, Z-異構物), 5.70(0.33H, s, E-異構物), 6.87-7.12(2.33H, m, E-異構物+Z-異構物), 7.64(0.67H, d, J=2.6Hz, Z-異構物)

參考例 8

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

## 五、發明說明(50)

(1-(2-胺亞乙基)-7-甲氧基-2,2-二甲基-1,2,3,4-四氫化萘

依參考例 3-B 之實質相同方式，自 (1,2,3,4-四氫-7-甲氧基-2,2-二甲基-1-亞萘基)乙腈，製得上述標題化合物之異構混合物(產率 99%)。

NMR(CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 1.11(4H, s, Z-異構物), 1.30(2H, s, E-異構物), 1.56(0.67H, t, J=6.9Hz, E-異構物), 1.66(1.33H, t, J=6.9Hz, Z-異構物), 2.61(0.67H, t, J=6.9Hz, E-異構物), 2.75(1.33H, t, J=6.9Hz, Z-異構物), 3.63(2H, d, J=6.8Hz, Z-異構物), 3.70(1H, d, J=6.8Hz, E-異構物), 3.80 及 3.81(3H, sX2, E-異構物 + Z-異構物), 5.54(0.67H, t, J=6.4Hz, Z-異構物), 5.89(0.33H, d, J=7.1Hz, E-異構物), 6.68-7.10(3H, m, E-異構物 + Z-異構物)

### 參考例 9

(2-甲氧基-6,7,8,9-四氫-5H-苯并環亞庚烯-9-基)乙腈

依參考例 1 之實質相同方式，自 2-甲氧基-6,7,8,9-四氫-5H-苯并環庚烯-9-酮製得上述標題化合物。此化合物直接用於接續之反應，毋需進一步純化。

### 參考例 10

(E)-9-(2-胺亞乙基)-2-甲氧基-6,7,8,9-四氫-5H-苯并環庚烯

於含 (2-甲氧基-6,7,8,9-四氫-5H-苯并環亞庚烯-9-基)乙腈 (2.00g, 9.38mmol) 之乙醇 (10ml) 溶液中，加入的

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

## 五、發明說明(51)

和氨/乙醇溶液(5ml)及阮尼鎳(W-2, 2g)。混合物於50℃及氫氣氛(4kgf/cm<sup>2</sup>)中攪拌4小時。阮尼鎳經過濾去除, 然後, 減壓蒸餾去除溶劑。殘物以矽膠管柱層析(氯仿: 甲醇=9:1至氯仿: 甲醇: 三乙胺=90:8:2)進行純化, 獲得上述標題化合物(1.50g, 產率74%, 油)。

NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.60-1.75(4H, m), 2.33-2.41(2H, m), 2.61-2.72(2H, m), 3.47(2H, d, J=7.0Hz), 3.79(3H, s), 5.53(1H, t, J=6.6Hz), 6.66-6.75(1H, m), 6.96-7.02(1H, m), 7.14-7.17(1H, m)

參考例 11

(E)-1-(2-胺亞乙基)-6-甲氧氫茛

於含(6-甲氧亞氫茛-1-基)乙腈(1.60g, 8.64mmol)之乙醇(80ml)溶液中, 加入2M氨/乙醇溶液(40ml)及阮尼鎳(1.6g)。混合物於40℃氫氣氛(4kgf/cm<sup>2</sup>)中攪拌32小時, 又於70℃攪拌8小時。阮尼鎳經過去除, 然後, 減壓蒸餾去除溶劑。殘物以矽膠管柱層析(氯仿: 甲醇=9:1至氯仿: 甲醇: 三乙胺=90:8:2)進行純化, 獲得上述標題化合物(產量1.40g, 86%, 油狀)。

NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ: 2.70-2.80(2H, m), 2.89-2.97(2H, m), 3.48(2H, d, J=6.6Hz), 3.81(3H, s), 5.91-6.01(1H, m), 6.77(1H, dd, J=2.4Hz, 8.2Hz), 6.96(1H, d, J=2.4Hz), 7.13(1H, d, J=8.2Hz)

參考例 12

(5,6-二甲氧亞氫茛-1-基)乙腈

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

## 五、發明說明(52)

依參考例1之實質相同方式，自5,6-二甲氧基-二氫茚酮製得上述標題化合物。此產物直接用於接續之反應，毋需進一步純化。

### 參考例13

#### 1-(2-胺乙基)-5,6-二甲氧基茚鹽酸鹽

於含(5,6-二甲氧基茚-1-基)乙腈(1.70g, 7.90mmol)及阮尼鎳(1.7g)之乙醇(80ml)溶液中，加入2M 氫/乙醇溶液(40ml)。混合物於50℃及氫氣氛(3.2kgf/cm<sup>2</sup>)中攪拌12小時。阮尼鎳經過濾去除，然後，蒸餾去除溶劑。殘物溶於乙醇(25ml)後，加入5%鈀-碳(1g，含量50%)。混合物於室溫及氫氣氛中攪拌1.5小時。鈀-碳經過濾去除，於濾液中加入10%鹽酸/乙醇，混合物予以濃縮。所得濃縮物自乙酸乙酯-異丙醚中再結晶，獲得上述標題化合物(0.90g，產率44%)。

熔點175~179℃(分解)

NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.59-1.97(2H, m), 2.18-2.40(2H, m), 2.77-2.86(2H, m), 3.05(2H, t, J=8.0Hz), 3.18(1H, br s), 3.84(3H, s), 3.85(3H, s), 6.73(1H, s), 6.75(1H, s)

### 參考例14

#### 1-(2-胺乙基)-7-甲氧基-2,2-二甲基-1,2,3,4-四氫化萘鹽酸鹽

於含1-(2-胺亞乙基)-7-甲氧基-2,2-二甲基-1,2,3,4-四氫化萘(10.2g, 44.1mmol)之乙醇(50ml)溶液中，加入5% Pd-C(50%含水, 1g)。混合物於室溫及氫氣氛(1atm)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

## 五、發明說明(53)

中進行催化還原作用。氫化達理論量完成後，Pd-C催化劑經過濾去除。自濾液中，蒸餾去除溶劑。殘物以鹽酸中和，獲得上述標題化合物(產量10.7g, 90%)，熔點141~143℃(自乙醇中再結晶之)。

NMR( $d_6$ -DMSO,  $D_2O$ )  $\delta$  : 0.83(3H, s), 1.01(3H, s), 1.30-1.80(5H, m), 1.90-2.10(1H, m), 2.25-2.40(1H, m), 2.60-2.96(4H, m), 3.72(3H, s), 6.63(1H, d,  $J=2.2$ Hz), 6.73(1H, dd,  $J=2.2$ Hz, 8.4Hz), 7.03(1H, d,  $J=8.4$ Hz)

元素分析  $C_{15}H_{23}NO \cdot HCl$ :

計算值: C, 66.77; H, 8.97; N, 5.19; Cl, 13.14

實測值: C, 66.61; H, 9.02; N, 5.20; Cl, 13.19

參考例 15

(1,2,3,4-四氫-5, 7-二甲基-1-亞萘基)乙腈

依參考例1之實質相同程序，自5,7-二甲基-1-四氫萘酮及氰甲基磷酸二乙酯，製得上述標題化合物之異構混合物(產率93%)，熔點71~73℃(自乙酸乙酯/己烷中再結晶之)。

NMR( $CDCl_3$ )  $\delta$  : 1.96(2H, m), 2.23(3H, s), 2.30(3H, s), 2.72(2H, t,  $J=6.2$ Hz), 2.79-2.88(2H, m), 5.69(1H, s), 7.06(1H, s), 7.22(1H, s)

元素分析  $C_{14}H_{15}N$ :

計算值: C, 85.24; H, 7.66; N, 7.10

實測值: C, 85.19; H, 7.59; N, 7.13

參考例 16

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

## 五、發明說明(54)

1-(2-胺亞乙基)-5,7-二甲基-1,2,3,4-四氫化萘

依參考例 3-B 之實質相同程序，自 (1,2,3,4-四氫-5,7-二甲基-1-亞萘基)乙腈，製得上述標題化合物之異構混合物 (產率 88%，油)。

NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.75-1.93(2H, m), 2.15-2.30(6H, m), 2.40-2.90(4H, m), 3.44-3.65(2H, m), 5.85-6.08(1H, m), 6.85-7.30(2H, m)

### 參考例 17

(1,2,3,4-四氫-6,7-二甲氧基-1-亞萘基)乙腈

依參考例 1 之實質相同程序，自 6,7-二甲氧基-1-四氫萘酮及氰甲基磷酸二乙酯，製得上述標題化合物 (產率 95%，油)。

NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.85-2.00(2H, m), 2.80-3.00(4H, m), 3.89(3H, s), 3.90(3H, s), 5.57(1H, s), 6.63(1H, s), 6.99(1H, s)

### 參考例 18

1-(2-胺亞乙基)-6,7-二甲氧基-1,2,3,4-四氫化萘

依參考例 3-B 之實質相同程序，自 (1,2,3,4-四氫-6,7-二甲氧基-1-亞萘基)乙腈，製得上述標題化合物之異構混合物 (產率 65%，油)。

NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.75-1.95(2H, m), 2.20-2.90(4H, m), 3.44-3.60(2H, m), 3.80-4.00(6H, m), 5.77-6.00(1H, m), 6.55-7.20(2H, m)

### 參考例 19

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

## 五、發明說明(55)

2-異丙氧基-6,7,8,9-四氫-5H-苯并環庚烯-9-酮

於含 2-羥基-6,7,8,9-四氫-5H-苯并環庚烯-9-酮 (9.69g, 56.3mmol) 及 碳酸鉀 (23.3g, 0.17mol) 之 DMF (60ml) 懸浮液中，於冰冷卻下，滴加入異丙基溴 (34.6g, 0.28mol)。反應混合物於 100℃ 攪拌 1 小時，倒入水中，接著以乙酸乙酯萃取有機物質。所得萃取溶液以食鹽液及水洗滌，經無水硫酸鎂乾燥，接著蒸餾去除溶劑。殘物以矽膠管柱層析 (己烷：乙酸乙酯 = 9:1) 進行純化，獲得上述標題化合物 (11.4g, 產率 93%，油)。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.33 (6H, d, J = 5.7 Hz), 1.70-1.92 (4H, m), 2.71 (2H, t, J = 5.9 Hz), 2.87 (2H, d, J = 5.9 Hz), 4.58 (1H, m), 6.95 (1H, dd, J = 2.7 Hz, 8.2 Hz), 7.10 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.26 (1H, d, J = 2.7 Hz)

參考例 20

(2-異丙氧基-6,7,8,9-四氫-5H-苯并環亞庚烯-9-基) 乙腈

依參考例 1 之實質相同程序，自 2-異丙氧基-6,7,8,9-四氫-5H-苯并環庚烯-5-酮及氰甲基磷酸二乙酯，製得上述標題化合物之異構混合物 (產率 94%，油)。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.20-1.43 (6H, m), 1.60-2.20 (4H, m), 2.40-2.80 (4H, m), 4.40-4.60 (1H, m), 5.30-5.43 (1H, m), 6.60-7.20 (3H, m)

參考例 21

9-(2-胺亞乙基)-2-異丙氧基-6,7,8,9-四氫-5H-苯并

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

東

## 五、發明說明(56)

### 環庚烯

依參考例 3-B 之實質相同程序，自 (2-異丙氧基-6,7,8,9-四氫-5H-苯并環亞庚烯-9-基)乙腈，製得上述標題化合物之異構混合物 (產率 91%，油)。

NMR(CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 1.20-1.43(6H, m), 1.60-1.85(4H, m), 2.20-2.80(4H, m), 3.18-3.50(2H, m), 4.40-4.60(1H, m), 5.47-5.65(1H, m), 6.55-7.10(3H, m)

### 參考例 22

#### 6-甲氧基-2,2-二甲基-1-二氫茚酮

於含 60% 氫化鈉 (2.22g, 55.5mmol) 之 1,2-二甲氧乙烷 (20ml) 之懸浮液中，於冰冷卻下，加入含 6-甲氧基-1-二氫茚酮 (3.00g, 18.5mmol) 之 1,2-二甲氧乙烷 (10ml) 之懸浮液。混合物攪拌 5 分鐘，滴加入甲基碘 (4.61ml, 74.0mmol)，及混合物攪拌 20 分鐘。於此反應混合物中加入水，混合物以乙酸乙酯萃取。所得萃取溶液以鹽液洗滌，經無水硫酸鎂乾燥，接著減壓蒸餾去除溶劑。殘物以矽膠管柱層析 (己烷  $\rightarrow$  己烷/乙酸乙酯，9:1) 進行純化，獲得 3.15g (產率 90%) 上述標題化合物，為油狀產物。

NMR(CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 1.23(6H, s), 2.92(2H, s), 3.84(3H, s), 7.16-7.34(3H, m)

### 參考例 23

(Z)-(6-甲氧基-2,2-二甲基亞氫茚-1-基)乙腈及 (E)-(6-甲氧基-2,2-二甲基亞氫茚-1-基)乙腈

於含 1,1,1,3,3,3-六甲二矽烷基胺 (4.13ml, 19.6mmol)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

## 五、發明說明(57)

)之 THF(80ml)溶液中，於  $-78^{\circ}\text{C}$  及氬氣氛中，滴加入 1.56M 正丁基鋰己烷溶液(12.5ml, 19.6mmol)。混合物攪拌 10 分鐘，加入乙腈(0.94ml, 17.9mmol)，混合物又攪拌 15 分鐘。於此混合物中，加入含 6-甲氧基-2,2-二甲基-1-二氫茚酮(3.00g, 16.3mmol)之 THF(10ml)溶液，予以攪拌 15 分鐘。於此反應混合物中，加水使溫度緩慢回至室溫。反應混合物以乙酸乙酯進行萃取，所得萃取溶液以食鹽液洗滌，經無水硫酸鎂乾燥，接著減壓蒸餾去除溶劑。殘物溶於甲苯(100ml)。於此溶液中，加入 10-樟腦磺酸(0.5g)，混合物經回流加熱 1.5 小時。反應混合物予以冷卻，於其中加入水。混合物以乙酸乙酯進行萃取。所得萃取溶液以食鹽液洗滌，經無水硫酸鎂乾燥，接著減壓蒸餾去除溶劑。殘物進行矽膠管柱層析(己烷/乙酸乙酯，97:3 $\rightarrow$ 9:1)，獲得 1.03g(產率 30%)之 (Z)-(6-甲氧基-2,2-二甲基亞氫茚-1-基)乙腈，為油狀產物。

NMR( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.26(6H,s), 2.83(2H,s), 3.86(3H,s), 5.17(1H,s), 7.01(1H,dd,  $J=2.4\text{Hz}, 8.2\text{Hz}$ ), 7.20(1H,d,  $J=8.2\text{Hz}$ ), 7.88(1H,d,  $J=2.4\text{Hz}$ )

又繼續進行矽膠管柱層析之溶離步驟，獲得 1.78g(產率 52%)之 (E)-(6-甲氧基-2,2-二甲基亞氫茚-1-基)乙腈，為油狀產物。

NMR( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.51(6H,s), 2.91(2H,s), 3.83(3H,s), 5.65(1H,s), 6.92(1H,d,  $J=2.4\text{Hz}$ ), 7.10(1H,dd,  $J=2.4\text{Hz}, 8.4\text{Hz}$ ), 7.19(1H,d,  $J=8.4\text{Hz}$ )

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

## 五、發明說明(58)

### 參考例 24

1-(2-胺乙基)-6-甲氧基-2,2-二甲氫茛鹽酸鹽

依參考例 3-A 之實質相同程序，自 (E)-(6-甲氧基-2,2-二甲基亞氫茛-1-基)乙腈，製得上述標題化合物之游離鹼。此鹼以鹽酸之乙醇溶液轉化成鹽酸鹽，獲得上述標題化合物(產率 74%)，熔點 194~195℃(自乙醇/異丙醚中再結晶)。

NMR( $\delta$ -DMSO, )  $\delta$  : 0.93(3H, s), 1.07(3H, s), 1.59-1.94(2H, m), 2.55-2.69(3H, m), 2.91(2H, t, J=8.0 Hz), 3.72(3H, s), 6.69(1H, dd, J=2.4 Hz, 8.2 Hz), 6.78(1H, d, J=2.4 Hz), 7.08(1H, d, J=8.2 Hz), 7.94(2H, br s)

### 參考例 25

(E)-1-(2-胺亞乙基)-6-甲氧基-2,2-二甲氫茛

依參考例 3-B 之實質相同程序，自 (E)-(6-甲氧基-2,2-二甲基亞氫茛-1-基)乙腈，製得上述標題化合物(產率 96%)，為油狀產物。

NMR(CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 1.34(6H, s), 2.79(2H, s), 3.64(2H, d, J=7.4 Hz), 3.80(3H, s), 5.95(1H, t, J=7.4 Hz), 6.78(1H, dd, J=2.4 Hz, 8.2 Hz), 6.92(1H, d, J=2.4 Hz), 7.04(1H, d, J=8.2 Hz)

### 參考例 26

(Z)-1-(2-胺亞乙基)-6-甲氧基-2,2-二甲氫茛

依參考例 3-B 之實質相同方式，自 (Z)-(6-甲氧基-2,2-二甲基亞氫茛-1-基)乙腈，製得上述標題化合物(產率

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

## 五、發明說明 (59)

98%), 為油狀產物。

NMR(CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 1.18(6H, s), 2.73(2H, s), 3.76-3.84(2H, m), 3.81(3H, s), 5.46(1H, t, J=6.2Hz), 6.79(1H, dd, J=2.4Hz, 8.2Hz), 7.00(1H, d, J=2.4Hz), 7.14(1H, d, J=8.2Hz)

### 參考例 27

#### (6-甲氧基氫茛-1-基)乙酸乙酯

於含 60% 氫化鈉 (1.84g, 46.0mmol) 之 THF (200ml) 懸浮液中, 於冰冷卻下, 滴加入磷酸乙酸三乙酯 (10.3g, 46.0mmol)。混合物經攪拌至反應混合物成均質溶液。於此溶液中, 加入含 6-甲氧基-1-二氫茛酮 (7.10g, 43.8mmol) 之 THF (30ml) 懸浮液。混合物於室溫攪拌 2 小時, 又於 70℃ 攪拌 12 小時。於此反應混合物中加入水, 以乙酸乙酯進行萃取。所得萃取溶液以鹽液洗滌, 經無水硫酸鎂乾燥, 接著減壓濃縮之。所得濃縮物, 溶於乙醇 (200ml), 於其中加入 5% Pd-C (50% 含水, 2.5g)。混合物於 50℃ 及氫氣氛中攪拌 1.5 小時。反應混合物予以過濾, 所得濾液經減壓濃縮。所得濃縮物以矽膠管柱層析 (己烷/乙酸乙酯, 97:3 $\rightarrow$ 4:1) 進行純化, 獲得 6.55g (產率 64%) 之上述標題化合物, 為油狀產物。

NMR(CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 1.28(3H, t, J=7.2Hz), 1.67-1.83(1H, m), 2.30-2.47(2H, m), 2.69-2.95(3H, m), 3.47-3.62(1H, m), 3.78(3H, s), 4.18(2H, q, J=7.2Hz), 6.69-6.75(2H, m), 7.11(1H, d, J=8.6Hz)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

表

訂

## 五、發明說明(60)

### 參考例 28

#### 1-(2-羥乙基)-6-甲氧氫茛

於含氫化鋁鋰(1.06g, 27.9mmol)之THF(150ml)懸浮液中, 於冰冷卻下, 滴加入含(6-甲氧氫茛-1-基)乙酸乙酯(6.53g, 27.9mmol)之THF(20ml)溶液, 混合物予以攪拌15分鐘。於此反應混合物中加入水, 又加入乙酸乙酯, 無水硫酸鎂及矽藻土。混合物予以過濾, 所得濾液經減壓濃縮, 獲得4.96g(產率93%)之上述標題化合物, 為油狀產物。

NMR(CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.35(1H, br s), 1.60-1.82(2H, m), 2.06-2.41(2H, m), 2.69-2.96(2H, m), 3.15-3.28(1H, m), 3.75-7.12(1H, d, J=8.0Hz)

### 參考例 29

#### 1-(2-溴乙基)-6-甲氧氫茛

於含1-(2-羥乙基)-6-甲氧氫茛(4.95g, 25.7mmol)之二氯甲烷(100ml)溶液中, 於-5℃下滴加入三溴化磷(0.86, 27.0mmol)。混合物予以攪拌30分鐘。於此反應混合物中加入水, 以氯仿進行萃取。所得萃取溶液以食鹽液洗滌, 經無水硫酸鎂乾燥, 接著減壓蒸餾去除溶劑。殘物以矽膠管柱層析(己烷/乙酸乙酯, 7:3 $\rightarrow$ 1:1)進行純化, 獲得1.80g(產率27%)之上述標題化合物, 為油狀產物。

NMR(CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.60-1.78(1H, m), 1.88-2.06(1H, m), 2.24-2.41(2H, m), 2.70-2.96(2H, m), 3.21-3.38(1H, m), 3.41-7.12(1H, d, J=7.6Hz)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

## 五、發明說明(61)

參考例 30

## 1-(2-氰乙基)-6-甲氧氫茛

於含 1-(2-溴乙基)-6-甲氧氫茛 (1.75g, 6.86mmol) 之二甲亞砜 (80ml) 溶液中，加入氰化鈉 (0.35g, 7.20mmol)。此混合物於 60℃ 攪拌 40 分鐘。於此反應混合物中加入水，以乙酸乙酯萃取。所得萃取溶液以食鹽液洗滌，經無水硫酸鎂乾燥，接著減壓蒸餾去除溶劑。殘物以矽膠管柱層析 (己烷/乙酸乙酯, 85:15) 進行純化，獲得 1.28g (產率 93%) 之上述標題化合物，為油狀產物。

NMR(CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 1.62-1.89(2H, m), 2.03-2.48(4H, m), 2.71-2.96(2H, m), 3.18-3.33(1H, m), 3.80(3H, s), 6.72-6.78(2H, m), 7.13(1H, d, J=9.0Hz)

參考例 31

## 1-(3-胺丙基)-6-甲氧氫茛

依參考例 3-A 之實質相同程序，自 1-(2-氰乙基)-6-甲氧氫茛，獲得上述標題化合物 (產物 96%) 為油狀產物。

NMR(CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 1.20-1.95(8H, m), 2.20-2.38(1H, m), 2.68-2.94(3H, m), 3.01-3.15(1H, m), 3.79(3H, s), 6.67-6.78(2H, m), 7.04-7.14(1H, m)。

參考例 32

## (E)-1-(2-胺亞乙基)氫茛

依參考例 1 之實質相同方式自 1-二氫茛酮製得 (亞氫茛-1-基) 乙腈，為其異構混合物 (產率 76%)。依參考例 3-B 之實質相同程序，使氰基還原，獲得上述標題化合物 (產

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

表

訂

## 五、發明說明(62)

率 47%) 為油狀產物。

NMR(CDC1<sub>3</sub>) δ : 2.70-2.82(2H, m), 2.96-3.05(2H, m),  
3.48(2H, d, J=7.0Hz), 5.96-6.07(1H, m), 7.16-7.30  
(3H, m), 7.42-7.51(1H, m)

### 參考例 33

5, 6, 7-三甲氧基-1-二氫茛酮

3-(3, 4, 5-三甲氧苯基)丙酸(9.40g, 39.1mmol)及  
聚磷酸(50g)之混合物, 於 80℃ 攪拌 2 小時。於此反應混合  
物中加入水, 以乙酸乙酯萃取。所得萃取溶液以食鹽液洗  
滌, 經無水硫酸鎂乾燥, 接著減壓蒸除溶劑。殘物自乙酸  
乙酯/異丙醚中再結晶之, 獲得 7.71g(產率 89%)之上述標  
題化合物, 熔點 114~115℃

NMR(CDC1<sub>3</sub>) δ : 2.61-2.70(2H, m), 2.99-3.08(2H, m),  
3.86(3H, s), 3.94(3H, s), 4.05(3H, s), 6.68(1H, s)

### 參考例 34

(E)-(5, 6, 7-三甲氧亞氫茛-1-基)乙腈

依參考例 1 之實質相同方式, 自 5, 6, 7-三甲氧基-1-  
二氫茛酮, 製得上述標題化合物(產率 57%)。此化合物直  
接用於接續之反應, 毋需進一步純化。

### 參考例 35

(E)-1-(2-胺亞乙基)-5, 6, 7-三甲氧亞氫茛

依參考例 3-B 之實質相同方式, 自 (E)-(5, 6, 7-三甲  
氧亞氫茛-1-基)乙腈, 製得上述標題化合物(產率 97%)。  
為油狀產物。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

表

訂

## 五、發明說明(63)

NMR(CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 1.46(2H, br s), 2.68-2.80(2H, m),  
2.87-2.98(2H, m), 3.44(2H, d, J=6.8 Hz), 3.85(6H, s),  
3.92(3H, s), 6.25-6.38(1H, m), 6.56(1H, s)

### 參考例 36

#### 3-(4-甲氧基-3-甲基苯基)丙烯酸(E)-乙酯

依參考例 27 之實質相同方式，自 4-甲氧基-3-甲基苯  
甲醛，製得上述標題化合物。此化合物直接用於接續之反  
應，毋需進一步純化。

### 參考例 37

#### 3-(4-甲氧基-3-甲基苯基)丙酸乙酯

依參考例 14 之實質相同方式，自 3-(4-甲氧基-3-甲基  
苯基)丙烯酸(E)-乙酯，製得上述標題化合物。此化合物  
直接用於接續之反應，毋需進一步純化。

### 參考例 38

#### 3-(3-溴-4-甲氧基-5-甲基苯基)丙酸乙酯

於含 3-(4-甲氧基-3-甲基苯基)丙酸乙酯(得自 10.0 g(  
66.6 mmol)之 4-甲氧基-3-甲基苯甲醛)之氯仿(200 ml)溶液  
中，滴加入溴(10.6 g, 66.6 mmol)。混合物於室溫攪拌 12  
小時。反應混合物以水及硫代硫酸鈉水溶液予以洗滌，經  
無水硫酸鎂乾燥，接著減壓蒸餾去除溶劑。殘物以矽膠管  
柱層析(己烷 $\rightarrow$ 己烷/乙酸乙酯, 9:1)進行純化，獲得  
17.0 g(產率 85%; 3 步驟)之上述標題化合物，為油狀產物。  
NMR(CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 1.24(3H, t, J=7.2 Hz), 2.29(3H, s),  
2.57(2H, t, J=7.0 Hz), 2.84(2H, t, J=7.0 Hz), 3.78(3H, s)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

表

訂

## 五、發明說明(64)

4.12(2H, q, J=7.2 Hz), 6.95(1H, d, J=1.6 Hz),  
7.21(1H, d, J=1.6 Hz)

### 參考例 39

3-(3-溴-4-甲氧基-5-甲基苯基)丙酸

於含 17.0 g (56.4 mmol) 之 3-(3-溴-4-甲氧基-5-甲基苯基)丙酸乙酯之甲醇 (30 ml) 溶液中，加入 8N 氫氧化鈉水溶液 (200 ml)。混合物於室溫攪拌 18 小時。反應混合物以 5N 鹽酸調成酸性，以氯仿萃取。所得萃取溶液以食鹽液洗滌，經無水硫酸鎂乾燥。減壓蒸餾去除溶劑，獲得 14.8 g (產率 96%) 之上述標題化合物，為油狀產物。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 2.30 (3H, s), 2.60-2.68 (2H, m), 2.81-2.89 (2H, m), 3.78 (3H, s), 6.95 (1H, d, J=1.8 Hz),  
7.22 (1H, d, J=1.8 Hz)

### 參考例 40

5-溴-6-甲氧基-7-甲基-1-二氫茚酮及 7-溴-6-甲氧基-5-甲基-1-二氫茚酮

3-(3-溴-4-甲氧基-5-甲基苯基)丙酸 (14.8 g, 54.2 mmol) 及聚磷酸 (75 g) 之混合物，於 80℃ 攪拌 1 小時。反應混合物予以冷卻，於其中加入水。混合物以乙酸乙酯萃取。所得萃取溶液以食鹽液洗滌，經無水硫酸鎂乾燥，接著減壓蒸餾去除溶劑。殘物以矽膠管柱層析 (己烷/乙酸乙酯，9:1 → 4:1) 進行純化，獲得 6.06 g (產率 44%) 之 5-溴-6-甲氧基-7-甲基-1-二氫茚酮，熔點 76~77℃ (自乙酸乙酯/異丙醚中再結晶之)。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

## 五、發明說明(65)

NMR(CDC1<sub>3</sub>)  $\delta$  : 2.62(3H, s), 2.64-2.71(2H, m), 2.99-3.06(2H, m), 3.80(3H, s), 7.51(1H, s)

繼續進行矽膠管柱層析之溶離步驟，獲得4.00g(產率29%)之7-溴-6-甲氧基-5-甲基-1-二氫茚酮，熔點108~109℃

(自乙酸乙酯/異丙醚中再結晶之)。

NMR(CDC1<sub>3</sub>)  $\delta$  : 2.41(3H, s), 2.69-2.76(2H, m), 2.96-3.03(2H, m), 3.83(3H, s), 7.22(1H, s)

參考例 41

(E)-(5-溴-6-甲氧基-7-甲基亞氫茚-1-基)乙腈

依參考例1之實質相同程序，自5-溴-6-甲氧基-7-甲基-1-二氫茚酮，製得上述標題化合物(產率34%)，熔點126~128℃(自乙酸乙酯/異丙醚中再結晶之)。

NMR(CDC1<sub>3</sub>)  $\delta$  : 2.45(3H, s), 2.99-3.07(2H, m), 3.10-3.20(2H, m), 3.78(3H, s), 5.69-5.72(1H, m), 7.43(1H, s)

參考例 42

(E)-1-(2-胺亞乙基)-5-溴-6-甲氧基-7-甲基亞氫茚

依參考例3-B之實質相同程序，自(E)-(5-溴-6-甲氧基-7-甲基亞氫茚-1-基)乙腈，製得上述標題化合物(產率97%)，為油狀產物。

NMR(CDC1<sub>3</sub>)  $\delta$  : 2.47(3H, s), 2.70-2.80(2H, m), 2.85-2.93(2H, m), 3.50(2H, d, J=7.0Hz), 3.76(3H, s), 6.00-6.08(1H, m), 7.29(1H, s)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

表

訂

## 五、發明說明(66)

### 參考例 43

(E)-(7-溴-6-甲氧基-5-甲基亞氫茛-1-基)乙腈

依參考例 1 之實質相同方式，自 7-溴-6-甲氧基-5-甲基-1-二氫茛酮，製得上述標題化合物(產率 73%)，熔點 124~125℃(自乙酸乙酯/己烷中再結晶之)。

NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ: 2.37(3H, s), 2.98-3.05(2H, m), 3.10-3.20(2H, m), 3.80(3H, s), 6.70(1H, t, J=2.4 Hz), 7.13(1H, s)

### 參考例 44

(E)-1-(2-胺亞乙基)-7-溴-6-甲氧基-5-甲基亞氫茛

依參考例 3-B 之實質相同方式，自 (E)-(7-溴-6-甲氧基-5-甲基亞氫茛-1-基)乙腈，製得上述標題化合物(產率 96%)，為油狀產物。

NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ: 2.31(3H, s), 2.73-2.82(2H, m), 2.85-2.96(2H, m), 3.50(2H, d, J=6.8 Hz), 3.78(3H, s), 6.90-7.00(2H, m)

### 參考例 45

1-(2-胺乙基)-6-乙氧基亞氫茛

於含 1-[2-(乙醯胺基)乙基]-6-羥基亞氫茛 (1.00 g, 4.56 mmol)，乙醇 (0.32 ml, 5.47 mmol) 及三苯膦 (1.32 g, 5.02 mmol) 之 THF (20 ml) 溶液中，於冰冷卻下，滴加入偶氮二羧酸二乙酯 (0.87 g, 5.02 mmol)。混合物於室溫攪拌 15 小時。反應混合物予以減壓濃縮。於所得濃縮物中加入水，混合物以乙酸乙酯萃取。所得萃取溶液以食鹽液洗滌，

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

表

訂

## 五、發明說明(67)

經無水硫酸鎂乾燥。減壓蒸除溶劑。殘物進行矽膠管柱層析(乙酸乙酯→乙酸乙酯/甲醇, 95:5), 獲得1-[2-(乙醯胺基)乙基]-6-乙氧氫茛。於此化合物中, 加入胼水合物(20ml)。混合物於氫氣氛中回流加熱15小時。反應混合物予以冷卻, 於其中加入水。混合物以乙酸乙酯萃取。所得萃取溶液以食鹽液洗滌, 經無水硫酸鎂乾燥。減壓蒸餾去除溶劑, 獲得0.34g(產率36%)之上述標題化合物, 為油狀產物。

NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.40(3H, t, J=7.0Hz), 1.52-1.78(2H, m), 1.95-2.22(1H, m), 2.23-2.39(1H, m), 2.50-2.60(3H, m), 2.72-2.96(3H, m), 3.06-3.20(1H, m), 4.01(2H, q, J=7.0Hz), 6.66-6.76(2H, m), 7.10(1H, d, J=8.0Hz)

參考例 46

1-(2-胺乙基)-6-(2-苯乙氧基)氫茛

依參考例45之實質相同方式, 自-[2-(乙醯胺基)乙基]-6-經氫茛及β-苯乙醇, 製得1-[2-(乙醯胺基)乙基]-6-(2-苯乙氧基)氫茛。此產物依參考例45之實質相同程度進行, 獲得上述標題化合物(產率36%), 為油狀產物。

NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.55-1.82(2H, m), 2.20-2.37(2H, m), 2.65-2.85(2H, m), 2.90-3.20(5H, m), 4.13(2H, t, J=7.2Hz), 4.87(2H, br s), 6.68-6.76(2H, m), 7.07(1H, d, J=8.2Hz), 7.16-7.32(5H, m)

參考例 47

7-胺基-1-四氫萘酮

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

表

訂

## 五、發明說明(68)

於冰冷卻下，1-四氫萘酮(15.0g, 0.103mol)緩慢滴加至發煙硝酸(100ml)中。反應混合物予以攪拌30分鐘，倒入水中。過濾收集所得之結晶沈澱物，以水洗滌，溶於乙酸乙酯。溶液以食鹽液洗滌，經無水硫酸鎂乾燥，予以減壓濃縮之。殘物自乙酸乙酯/異丙醚中結晶之，獲得7-硝基-1-四氫萘酮。此化合物溶於乙醇(100ml)，於其中加入5% Pd-c(50% 含水, 1g)。混合物於室溫及氫氣氛中攪拌2小時。反應混合物予以過濾，所得濾液予以濃縮。而濃縮物以矽膠管柱層析(己烷/乙酸乙酯, 3:2)進行純化，接著自乙酸乙酯/異丙醚中再結晶之，獲得1.70g(自四氫萘酮產生, 10%)之上述標題化合物，熔點141~143℃。NMR(CDC1<sub>3</sub>) δ: 2.09(2H, 五峰, J=6.0Hz), 2.61(2H, t, J=6.0Hz), 2.85(2H, t, J=3.0Hz), 3.70(2H, br s), 6.83(1H, dd, J=2.6Hz, 8.2Hz), 7.06(1H, d, J=8.2Hz), 7.32(1H, d, J=2.6Hz)

參考例 48

## 7-甲醯胺基-1-四氫萘酮

於含7-胺基-1-四氫萘酮(1.70g, 10.5mmol)之甲酸(3ml)溶液中，加入甲酸(8ml)及乙酸酐(3ml)之混合液，接著於室溫攪拌10分鐘。反應混合物予以減壓濃縮之。所得濃縮物以飽和碳酸氫鈉水溶液中和，以乙酸乙酯萃取。所得萃取溶液以食鹽液洗滌，經無水硫酸鎂乾燥，接著減壓蒸餾去除溶劑。殘物自乙酸乙酯/異丙醚中再結晶之，獲得1.80g(產率91%)之上述標題化合物，熔點137~138℃。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

表

訂

## 五、發明說明(69)

NMR(CDC1<sub>3</sub>)  $\delta$  : 2.08-2.20(2H, m), 2.62-2.71(2H, m),  
2.91-2.99(2H, m), 7.21-7.30(1H, m), 7.75-7.88(1.5H,  
m), 8.00-8.17(1.5H, m), 8.42(0.5H, d, J=1.4Hz),  
8.73(0.5H, d, J=11.4Hz)

### 參考例 49

1-(2-胺乙基)-7-甲醯胺基-1,2,3,4-四氫化萘

依參考例 1 之實質相同程序，自 7-甲醯胺基-1-四氫化萘，製得氰基化合物，為雙鍵成異構物之混合物。此氰基化合物之氰基，依參考例 3-B 之實質相同方式，獲得對應之胺基化合物。此胺基化合物之雙鍵，依參考例 14 之實質相同方式予以氫化，獲得上述標題化合物。產率 99%。所得之化合物直接用於接續之反應，毋需進一步純化。

### 參考例 50

(E)-1-[(2-三氟乙醯胺基)亞乙基]-1,2,3,4-四氫化萘

依實施例 1 之實質相同程序，自 1-(2-胺亞乙基)-1,2,3,4-四氫化萘及三氟乙酸酐，製得上述標題化合物(產率 62%)。此混合物進行矽膠管柱層析及再結晶，以分離上述標題化合物成純態(產率 24%)，熔點 99~102℃(自己烷中再結晶之)。

NMR(CDC1<sub>3</sub>)  $\delta$  : 1.86(2H, m), 2.57(2H, t, J=6.3Hz),  
2.80(2H, t, J=6.1Hz), 4.18(2H, t, J=6.3Hz), 5.96(1H,  
br t, J=7.1Hz), 6.37(1H, br s), 7.05-7.30(3H, m),  
7.50-7.60(1H, m)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

## 五、發明說明(70)

元素分析  $C_{14}H_{14}F_3NO$  :

計算值 : C, 62.45; H, 5.24; N, 5.20; F, 21.17

實測值 : C, 62.34; H, 5.24; N, 5.22; F, 21.29

### 參考例 51

1-[(2-乙醯胺基)亞乙基]-1,2,3,4-四氫化萘

依實施例 1 之實質相同程序，自 1-(2-胺亞乙基)-1,2,3,4-四氫化萘及乙醯氯，製得上述標題化合物之異構混合物(產率 68%)，熔點 62~65℃(自乙酸乙酯/己烷中再結晶之)。

NMR( $CDCl_3$ )  $\delta$  : 1.75-2.05(5H, m), 2.50-2.80(4H, m), 3.30-4.10(2H, m), 5.65(1H, br s), 5.85-6.05(1H, m), 7.00-7.60(4H, m)

元素分析  $C_{14}H_{17}NO$  :

計算值 : C, 78.10; H, 7.96; N, 6.51

實測值 : C, 78.22; H, 7.91; N, 6.66

### 參考例 52

1-[2-(4-硝基苯甲醯胺基)亞乙基]-1,2,3,4-四氫化萘

依實施例 1 之實質相同程序，自 1-(2-胺亞乙基)-1,2,3,4-四氫化萘及對-硝基苯甲醯氯，製得上述標題化合物之異構混合物(產率 78%)，熔點 138~139℃(自乙酸乙酯/己烷中再結晶之)。

NMR( $CDCl_3$ )  $\delta$  : 1.80-2.00(2H, m), 2.50-2.90(4H, m), 3.60-4.40(2H, m), 5.90-6.20(1H, m), 6.25-6.45(1H,

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

## 五、發明說明(71)

br s), 7.10-8.40(8H, m)

元素分析  $C_{19}H_{18}N_2O_3$ :

計算值: C, 70.79; H, 5.63; N, 8.69

實測值: C, 70.76; H, 5.59; N, 8.70

### 參考例 53

1-[2-(4-三氟乙醯胺苯甲醯胺基)乙基]-1,2,3,4-四  
氫化萘

依參考例 11 及實施例 1 之實質相同程序, 自 1-(2-胺亞  
乙基)-1,2,3,4-四氫化萘及三氟乙酸酐, 製得上述標題化  
合物(產率 68%), 熔點 165~167°C (自乙酸乙酯中再結晶  
之)。

NMR( $CDCl_3$ )  $\delta$ : 1.60-2.10(6H, m), 2.70-2.80(2H, m),  
2.82-3.00(1H, m), 3.50-3.70(2H, m), 6.15-6.23(1H,  
br s), 7.02-7.20(4H, m), 7.60-7.78(4H, m), 8.52(1H,  
br s)

元素分析  $C_{21}H_{21}F_3N_2O_2$ :

計算值: C, 64.61; H, 5.42; N, 7.18; F, 14.60

實測值: C, 64.62; H, 5.39; N, 7.23; F, 14.58

### 參考例 54

(E)-1-[2-(三氟乙醯胺基)亞乙基]氫茛

依實施例 1 之實質相同程序, 自 (E)-1-(2-胺亞乙基)  
氫茛及三氟乙酸酐, 製得上述標題化合物(產率 22%), 熔  
點 101~103°C (自異丙醚/己烷中再結晶之)。

NMR( $CDCl_3$ )  $\delta$ : 2.76-2.85(2H, m), 3.01-3.09(2H, m),

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

## 五、發明說明(72)

4.15 (2H, t, J=6.4 Hz), 5.84-5.96 (1H, m), 6.39 (1H, br s),  
7.18-7.24 (3H, m), 7.41-7.50 (1H, m)

元素分析  $C_{13}H_{12}F_3NO$ :

計算值: C, 61.18; H, 4.74; N, 5.49

實測值: C, 61.21; H, 4.74; N, 5.54

參考例 56

1-[2-(三氟乙醯胺基)乙基]氫茛

依實施例 11 之實質相同程序，自 (E)-1-[2-(三氟乙醯胺基)亞乙基]氫茛，製得上述標題化合物 (產物 76%)，熔點 67~68℃ (自異丙醚/己烷中再結晶之)。

NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$ : 1.64-1.82 (2H, m), 2.07-2.42 (2H, m),  
2.79-3.06 (2H, m), 3.12-3.23 (1H, m), 3.51 (2H, q, J=  
7.0 Hz), 6.32 (1H, br s), 7.20 (4H, s)

元素分析  $C_{13}H_{14}F_3NO$ :

計算值: C, 60.70; H, 5.49; N, 5.44

實測值: C, 60.60; H, 5.24; N, 5.49

參考例 56

4-(3-溴丙基)-6-甲氧基-1,2-二氫化茶

加含鎂 (2.9g) 之 THF (100ml) 懸浮液中，於 0℃ 氬氣氛中，滴加入溴環丙烷 (14.4g, 11.9mmol)。混合物於室溫攪拌 30 分鐘，然後，加入含 7-甲氧基-1-四氫茶酮 (15g, 85.1mmol) 之 THF (50ml) 溶液。混合物經回流 2 小時，然後冷卻之。導入飽和氯化胺水溶液，產物以乙酸乙酯萃取。所得萃取物以食鹽液及水洗滌，經無水硫酸鎂乾燥，真空

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

## 五、發明說明(73)

去除溶劑。殘物溶於乙酸(100ml)，加入20%氫溴酸(75ml)。混合物於室溫攪拌15小時，然後濃縮。於此殘物中，加入飽和碳酸氫鈉水溶液，產物以乙酸乙酯萃取。所得萃取物以食鹽液及水洗滌，經無水硫酸鎂乾燥，真空去除溶劑。殘物以矽膠管柱層析(乙酸乙酯:己烷=1:9)進行純化，獲得標題化合物(20g，產率84%，油)。

NMR(CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 2.00-2.15(2H, m), 2.17-2.30(2H, m), 2.55-2.70(4H, m), 3.45(2H, t, J=6.6Hz), 3.80(3H, s), 5.94(1H, t, J=4.4Hz), 6.69(1H, dd, J=2.6Hz, 8.1Hz), 6.83(1H, d, J=2.6Hz), 7.06(1H, d, J=8.1Hz)

元素分析 C<sub>14</sub>H<sub>17</sub>BrO

計算值: C, 59.80; H, 6.09

實測值: C, 59.77; H, 6.32

### 參考例 57

2-[3-(7-甲氧基-3,4-二氫化萘-1-基)丙基]異吲哚-1,3-二酮

4-(3-溴丙基)-6-甲氧基-1,2-二氫化萘(10g, 35.6mmol)，酞醯亞胺鉀(7.9g, 42.7mmol)及二甲基甲醯胺(50ml)之混合物，於100℃加熱1小時，然後冷卻之。混合物以水稀釋，產物以乙酸乙酯進行萃取。所得萃取物以食鹽液及水洗滌，經無水硫酸鎂乾燥，真空去除溶劑。殘物以矽膠管柱層析(乙酸乙酯:己烷=2:8)純化，獲得標題化合物(11.8g，產率95%，油)。

NMR(CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 1.95(2H, m), 2.12-2.27(2H, m),

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

## 五、發明說明(74)

2.48 (2H, t, J=7.7 Hz), 2.63 (2H, t, J=7.7 Hz),  
3.70-3.93 (5H, m), 5.92 (1H, t, J=4.6 Hz),  
6.67 (1H, dd, J=2.6 Hz, 8.1 Hz), 6.78 (1H, d, J=2.6 Hz),  
7.03 (1H, d, J=8.1 Hz), 7.65-7.90 (4H, m)

元素分析  $C_{22}H_{21}NO_3$ :

計算值: C, 76.06; H, 6.09; N, 4.03

實測值: C, 76.23; H, 6.23; N, 3.99

### 參考例 48

3-(7-甲氧基-3,4-二氫化萘-1-基)丙胺

含 2-[3-(7-甲氧基-3,4-二氫化萘-1-基)丙基]異吡啶  
-1,3-二酮 (11.8g, 34.0 mmol) 及胼單水合物 (5.1g, 0.1 mol)  
之乙醇 (150 ml) 溶液, 經回流 1 小時, 然後以冰浴冷卻之。  
所得之不溶物經過濾去除, 真空去除溶劑, 獲得標題化合物  
(5.7g, 產率 77%, 油)。此化合物直接用於下一反應,  
毋需進一步純化。

NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$ : 1.68 (2H, m), 2.15-2.30 (2H, m),  
2.46 (2H, t, J=7.5 Hz), 2.60-2.80 (4H, m), 3.80 (3H, s),  
5.89 (1H, t, J=4.4 Hz), 6.68 (1H, dd, J=2.4 Hz, 8.2 Hz),  
6.83 (1H, d, J=2.4 Hz), 7.06 (1H, d, J=8.2 Hz)

### 參考例 59

4-(3-三氟乙酰胺基)丙基]-6-甲氧基-1,2-二氫化萘

依實施例 1 之實質相同程序, 自 3-(7-甲氧基-3,4-二  
氫化萘-1-基)丙胺及三氟乙酸酐, 製得上述標題化合物 (  
產率 87%, 油)。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

## 五、發明說明(75)

NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.84(2H, m), 2.16-2.30(2H, m),  
 2.50(2H, t, J=6.8Hz), 2.67(2H, t, J=7.9Hz),  
 3.40(2H, q, J=6.6Hz), 3.80(3H, s), 5.91(1H, t, J=4.6Hz)  
 , 6.35(1H, br s), 6.70(1H, dd, J=2.8Hz, 8.2Hz),  
 6.77(1H, d, J=2.8Hz), 7.07(1H, d, J=8.2Hz)

元素分析 C<sub>16</sub>H<sub>18</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>2</sub>:

計算值: C, 61.34; H, 5.79; N, 4.47; F, 48.19

實測值: C, 61.22; H, 5.77; N, 4.63; F, 18.22

參考例 60

4-[3-(乙醯胺基)丙基]-6-甲氧基-1,2-二氫化萘

依實施例 1 之實質相同程序, 自 3-(7-甲氧基-3,4-二  
 氫化萘-1-基)丙胺及乙醯氯, 製得上述標題化合物(產率  
 90%, 油)。

NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.75(2H, m), 1.95(3H, s), 2.13-2.30(  
 2H, m), 2.46(2H, t, J=7.4Hz), 2.66(2H, t, J=7.9Hz),  
 3.29(2H, q, J=6.5Hz), 3.80(3H, s), 5.50(1H, br s),  
 5.89(1H, t, J=4.4Hz), 6.69(1H, dd, J=2.2Hz, 8.1Hz),  
 6.79(1H, d, J=2.2Hz), 7.07(1H, d, J=8.1Hz)

元素分析 C<sub>16</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>2</sub>:

計算值: C, 74.10; H, 8.16; N, 5.40

實測值: C, 74.23; H, 8.21; N, 5.33

參考例 61

4-(3-氰丙基)-6-甲氧基-1,2-二氫化萘

4-(3-溴丙基)-6-甲氧基-1,2-二氫化萘(10g,

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

表

訂

## 五、發明說明(76)

35.6 mmol), 氰化鈉(1.92 g, 39.1 mmol)及二甲亞砜(20 ml)之混合物, 於室溫攪拌1小時。混合物以水稀釋, 產物以乙酸乙酯萃取。所得萃取物以食鹽液及水洗滌, 經無水硫酸鎂乾燥, 真空去除溶劑。殘物以矽膠管柱層析(乙酸乙酯:己烷=1:9)進行純化, 獲得標題化合物(7.5 g, 產率93%, 油)。

NMR(CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.80-1.98(2H, m), 2.18-2.30(2H, m), 2.35(2H, t, J=7.0 Hz), 2.50-2.75(4H, m), 3.80(3H, s), 5.95(1H, t, J=4.6 Hz), 6.70(1H, dd, J=2.6 Hz, 8.1 Hz), 6.78(1H, d, J=2.6 Hz), 7.07(1H, d, J=8.1 Hz)

元素分析 C<sub>15</sub>H<sub>17</sub>N<sub>2</sub>O:

計算值: C, 79.26; H, 7.54; N, 6.16

實測值: C, 79.23; H, 7.66; N, 6.36

參考例 62

4-(4-胺丁基)-6-甲氧基-1,2-二氫化萘

依參考例2之實質相同程序, 自4-(3-氰丙基)-6-甲氧基-1,2-二氫化萘, 製得上述標題化合物(產率90%, 油)。

NMR(d<sub>6</sub>-DMSO)  $\delta$ : 1.30-1.60(4H, m), 2.05-2.67(10H, m), 3.73(3H, s), 5.87(1H, t, J=4.0 Hz), 6.70(1H, dd, J=2.0 Hz, 8.1 Hz), 6.76(1H, d, J=2.0 Hz), 7.05(1H, d, J=8.1 Hz)

參考例 63

4-[4-(三氟乙醯胺基)丁基]-6-甲氧基-1,2-二氫化萘

依實施例1之實質相同程序, 自4-(4-胺丁基)-6-甲氧基

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

表

訂

## 五、發明說明(77)

基-1,2-二氫化萘及三氟乙酸酐，製得上述標題化合物（產率 97%，油）。

NMR(CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 1.40-1.70(4H, m), 2.15-2.30(2H, m), 2.38-2.55(2H, m), 2.67(2H, t, J=7.9Hz), 3.30-3.42(2H, m), 3.80(3H, s), 5.87(1H, t, J=4.6Hz), 6.27(1H, br s), 6.69(1H, dd, J=2.6Hz, 8.1Hz), 6.78(1H, d, J=2.6Hz), 7.08(1H, d, J=8.1Hz)

元素分析 C<sub>17</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>:

計算值：C, 62.38; H, 6.16; N, 4.28; F, 17.41

實測值：C, 61.94; H, 6.14; N, 4.14; F, 17.45

### 參考例 64

4-[4-(乙醯胺基)丁基]-6-甲氧基-1,2-二氫化萘

依實施例 1 之實質相同程序，自 4-(7-甲氧基-3,4-二氫化萘-1-基)丁胺及乙醯氯，製得上述標題化合物（產率 95%），熔點 79~81℃。（自乙酸乙酯/己烷中再結晶之）。

NMR(CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 1.49-1.62(4H, m), 1.95(3H, s), 2.14-2.30(2H, m), 2.36-2.50(2H, m), 2.66(2H, t, J=8.1Hz), 3.20-3.33(2H, m), 3.80(3H, s), 5.44(1H, br s), 5.87(1H, t, J=4.4Hz), 6.68(1H, dd, J=2.4Hz, 8.2Hz), 6.80(1H, d, J=2.4Hz), 7.06(1H, d, J=8.2Hz)

元素分析 C<sub>17</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>:

計算值：C, 74.69; H, 8.48; N, 5.12

實測值：C, 74.66; H, 8.30; N, 5.01

### 參考例 65

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

訂

## 五、發明說明(78)

(E)-(6-甲氧基-2-苯基亞氫茛-1-基)乙腈

依參考例 23 之實質相同程序，自 6-甲氧基-2-苯基-1-二氫茛酮，製得上述標題化合物(產率 16%)，熔點 112~114℃(自乙酸乙酯/異丙醚中再結晶之)。

NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ : 3.03(1H, d, J=17.0Hz),  
3.59(1H, dd, J=8.2Hz, 17.0Hz), 3.86(3H, s),  
4.49(1H, d, J=8.2Hz), 5.69(1H, d, J=2.6Hz), 6.95-  
7.32(8H, m)

參考例 66

3-(2-胺乙基)-5-甲氧基-2-苯基-1H-茛鹽酸鹽

依參考例 3-B 之實質相同程序，自 (E)-(6-甲氧基-2-苯基亞氫茛-1-基)乙腈，製得標題化合物之游離鹽。自游離鹼及鹽酸/乙醇製得上述標題化合物(產率 58%)，無定形。所得之化合物直接用於接續之反應，毋需進一步純化。

參考例 67

5-甲氧基-2-苯基-3-[2-(三氟乙醯胺基)乙基]-1H-茛

依實施例 1 之實質相同程序，自 3-(2-胺乙基)-5-甲氧基-2-苯基-1H-茛鹽酸鹽及三氟乙酸酐，製得上述標題化合物(產率 92%)，熔點 138~139℃(自乙酸乙酯/己烷中再結晶之)。

NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ : 3.03(2H, t, J=7.2Hz), 3.61(2H, q, J=7.2Hz), 3.71(2H, s), 3.88(3H, s), 6.29(1H, 寬 s),  
6.81(1H, dd, J=2.2Hz, 8.4Hz), 7.03(1H, d, J=2.2Hz),  
7.39(1H, d, J=8.3Hz), 7.40(5H, s)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

## 五、發明說明 (79)

元素分析  $C_{20}N_{18}F_3NO_2$ :

計算值: C, 66.48; H, 5.02; N, 3.88

實測值: C, 66.23; H, 4.90; N, 3.65

### 實施例 1

(E)-1-[2-(乙醯胺基)亞乙基]-7-甲氧基-1,2,3,4-四氫化萘

於含 1-(2-胺亞乙基)-7-甲氧基-1,2,3,4-四氫化萘 (2.0g, 9.74mmol) 及三乙胺 (1.5g, 14.6mmol) 之 THF (20ml) 溶液中, 於冰冷卻下, 緩慢滴加入乙醯氯 (0.76g, 9.74mol)。混合物於室溫攪拌 30 分鐘。反應混合物倒入水中, 有機層以氯仿萃取。所得萃取溶液以食鹽液及水洗滌, 經無水硫酸鎂乾燥。減壓蒸除溶劑。殘物以矽膠管柱層析 (乙酸乙酯) 進行純化, 接著自乙酸乙酯/己烷中再結晶之, 獲得上述標題化合物 (產量 0.96g, 40%)。

熔點 92~94℃ (自乙酸乙酯/己烷中再結晶之)

NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$ : 1.73-1.90 (2H, m), 2.01 (3H, s), 2.51 (2H, t, J=5.8Hz), 2.71 (2H, t, J=6.2Hz), 3.80 (3H, s), 4.06 (2H, t, J=6.2Hz), 5.62 (1H, br s), 5.94 (1H, m), 6.75 (1H, dd, J=2.6Hz, 8.4Hz), 7.01 (1H, d, J=8.4Hz), 7.06 (1H, d, J=2.6Hz)

元素分析  $C_{15}N_{19}NO_2$ :

計算值: C, 73.44; H, 7.81; N, 5.71

實測值: C, 73.52; H, 7.86; N, 5.73

### 實施例 2

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

## 五、發明說明(80)

(Z)-1-[2-(乙醯胺基)亞乙基]-7-甲氧基-1,2,3,4-四氫化萘

依實施例1之實質相同方式，自1-(2-胺亞乙基)-7-甲氧基-1,2,3,4-四氫化萘及乙醯氯，製得上述標題化合物之異構混合物。此異構混合物以矽膠管柱層析(乙酸乙酯：己烷=6:4)進行純化，獲得上述標題化合物(產率30%)。

熔點 71~73℃

NMR(CDC1<sub>3</sub>) δ : 1.81-1.97(2H, m), 2.42(2H, d, J=6.6 Hz), 2.75(2H, t, J=6.6 Hz), 3.79(3H, s), 4.19(2H, t, J=6.0 Hz), 5.41(1H, t, J=6.8 Hz), 5.60(1H, br s), 6.72-6.82(2H, m), 7.05(1H, d, J=8.4 Hz)

實施例 3

(E)-1-[2-(環丙烷胺基)亞乙基]-7-甲氧基-1,2,3,4-四氫化萘

依實施例1之實質相同方式，自1-(2-胺亞乙基)-7-甲氧基-1,2,3,4-四氫化萘及環丙烷胺基氯，製得上述標題化合物(產率59%)。熔點 130~132℃(自乙酸乙酯/己烷中再結晶之)。

NMR(CDC1<sub>3</sub>) δ : 0.70-0.82(2H, m), 0.90-1.08(2H, m), 1.25-1.43(1H, m), 1.81(2H, m), 2.52(2H, t, J=5.5 Hz), 2.71(2H, t, J=6.2 Hz), 3.80(3H, s), 4.09(2H, t, J=6.2 Hz), 5.71, 1H, br s), 5.96(1H, m), 6.75(1H, dd, J=2.6 Hz, 8.4 Hz), 7.01(1H, d, J=8.4 Hz), 7.07(1H, d, J=2.6 Hz)

元素分析 C<sub>17</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>2</sub>:

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

## 五、發明說明(81)

計算值：C, 75.25; H, 7.80; N, 5.16

實測值：C, 75.02; H, 7.85; N, 5.05

實施例 4

(E)-1-[2-(戊醯胺基)亞乙基丁-7-甲氧基-1,2,3,4-四氫化萘

依實施例 1 之實質相同方式，自 1-(2-胺亞乙基)-7-甲氧基-1,2,3,4-四氫化萘及戊醯氯，製得上述標題化合物(產率 54%)。

熔點 64~66℃

NMR(CDC1<sub>3</sub>) δ : 0.92(3H, t, J=7.2Hz), 1.25-1.45(2H, m), 1.50-1.90(4H, m), 2.20(2H, t, J=7.6Hz), 2.52(2H, t, J=5.9Hz), 2.71(2H, t, J=6.2Hz), 3.80(3H, s), 4.07(2H, t, J=6.2Hz), 5.50(1H, br s), 5.94(1H, t, J=7.0Hz), 6.75(1H, dd, J=2.6Hz, 8.4Hz), 7.01(1H, d, J=8.4Hz), 7.06(1H, d, J=2.6Hz)。

元素分析 C<sub>18</sub>H<sub>25</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>:

計算值：C, 75.22; H, 8.77; N, 4.87。

實測值：C, 74.92; H, 8.79; N, 4.79。

實施例 5

(E)-1-[2-(4-甲氧苯基)脲基]亞乙基]-7-甲氧基-1,2,3,4-四氫化萘

於含 1-(2-胺亞乙基)-7-甲氧基-1,2,3,4-四氫化萘(3.0, 14.8mmol)。之 THF(20ml)溶液中，於冰冷卻，緩慢滴加入 4-甲氧苯基異氰酸酯(2.2g, 14.8mmol)。混合物於室

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

## 五、發明說明(82)

溫攪拌30分鐘。反應混合物倒入水中。有機層以10%甲醇/氯仿進行萃取。所得萃取溶液以食鹽液及水洗滌，經無水硫酸鎂乾燥，接著減壓蒸除溶劑。殘物以矽膠管柱層析(乙酸乙酯：己烷=6:4)進行純化，接著自乙酸乙酯/甲醇中再結晶之，獲得上述標題化合物(2.8g,產率54%)。

熔點168~170℃(自乙酸乙酯/甲醇中再結晶之)

NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.77(2H, m), 2.47(2H, t, J=5.9Hz), 2.68(2H, t, J=6.0Hz), 3.78(6H, s), 4.03(2H, t, J=5.9Hz), 4.85(1H, br, s), 5.93(1H, t, J=6.5Hz), 6.38(1H, br s), 6.73(1H, t, dd, J=8.4Hz), 6.84(2H, d, J=9.0Hz), 6.99(1H, d, J=8.4Hz), 7.04(1H, d, J=2.6Hz), 7.17(2H, d, J=9.0)。

元素分析C<sub>21</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>:

計算值: C, 71.57; H, 6.86; N, 7.95。

實測值: C, 71.55; H, 6.82; N, 7.93。

### 實施例6

(E)-1-[2-[3-(2,4-二甲氧苯基)脲基]亞乙基]-7-甲氧基-1,2,3,4-四氫化萘

依實施例5之實質相同方式，自1-(2-胺亞乙基)-7-甲氧基-1,2,3,4-四氫化萘(及2,4-二甲氧苯基異氰酸酯，製得上述標題化合物(產率34%)。

熔點140~143℃(自乙酸乙酯中再結晶之)

NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.70-1.88(2H, m), 2.51(2H, t, J=6.2Hz), 2.70(2H, t, J=6.2Hz), 3.77(3H, s), 3.78(3H, s), 3.79(

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

## 五、發明說明(83)

3H, 2), 4.08(2H, br s), 4.80(1H, br s), 5.98(1H, t, J=6.6 Hz), 6.40-6.55(3H, m), 6.74(1H, dd, J=2.6 Hz, 8.1 Hz), 7.00(1H, d, J=8.1 Hz), 7.07(1H, d, J=2.6 Hz), 7.69(1H, d, J=9.5 Hz)。

元素分析  $C_{22}H_{26}N_2O_4$  :

計算值 : C, 69.09; H, 6.85; N, 7.32。

實測值 : C, 69.17; H, 6.89; N, 7.42。

實施例 7

1-[2-(乙醯胺基)乙基]-6-甲氧氫茛於含 1-(2-胺乙基)-6-甲氧氫茛 (0.8g, 4.18mmol) 及三乙胺 (0.44g, 4.39mmol) 之二氯甲烷 (15ml) 溶液中, 於冰冷卻下, 緩慢滴入乙醯氯 (0.33g, 4.18mmol)。混合物於室溫攪拌 10 分鐘。反應混合物倒入水中。有機層以氯仿萃取。所得萃取溶液以 1N 鹽酸, 飽和碳酸氫鈉水溶液及食鹽液洗滌, 經無汞硫酸鎂乾燥, 接著減壓蒸除溶劑。殘物自乙酸乙酯/異丙醚中再結晶之, 獲得上述標題化合物 (產量 0.68g, 70%)。

熔點 73~74°C (自乙酸乙酯/異丙醚中再結晶之)

NMR( $CDCl_3$ )  $\delta$  : 1.50-1.80(2H, m), 1.93-2.15(1H, m), 1.97(3H, s), 2.22-2.40(1H, m), 2.68-2.86(2H, m), 3.05-3.18(1H, m), 3.33(2H, q, J=5.8 Hz), 3.78(3H, s), 5.49(1H, br s), 6.67-6.76(2H, m), 7.11(1H, d, J=8.0 Hz)

元素分析  $C_{14}H_{19}NO_2$  :

計算值 : C, 72.07; H, 8.21; N, 6.00。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

表

訂

## 五、發明說明(84)

實測值：C, 72.16; H, 7.94; N, 6.17。

實施例 8

1-[2-(三氟乙醯胺基)乙基]-6-甲氧氫茛

依實施例 1 之實質相同方式，自 1-(2-胺乙基)-6-甲氧氫羰及三氟乙酸酐，製得上述標題化合物(產率 68%)。

熔點 66~67℃(自異丙醚/己烷中再結晶之)

NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.60-1.80(2H, m), 2.02-2.20(1H, m),  
2.24-2.41(1H, m), 2.77-2.96(2H, m), 3.05-3.21(1H, m),  
3.50(2H, q, J=7.2 Hz), 3.79(3H, s), 6.32(1H, br s),  
6.70-6.77(2H, m), 7.12(1H, d, J=8.4 Hz)

元素分析 C<sub>14</sub>H<sub>16</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>:

計算值：C, 58.53; H, 5.61; N, 4.88。

實測值：C, 58.30; H, 5.41; N, 5.08。

實施例 9

1-[2-(環丙羰胺基)乙基]-6-甲氧氫茛

依實施例 1 之實質相同方式，自 1-(2-胺乙基)-6-甲氧氫茛及環丙烷羰基氯，製得上述標題化合物(產率 78%)。

熔點 105~106℃(自乙酸乙酯/異丙醚中再結晶之)

NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ : 0.68-0.77(2H, m), 0.93-1.02(2H, m),  
1.24-1.38(1H, m), 1.55-1.80(2H, m), 1.99-2.15(1H, m),  
2.25-2.41(1H, m), 2.70-2.92(2H, m), 3.06-3.20(1H, m)  
3.38-3.46(2H, m), 3.79(3H, s), 5.36(1H, br, s), 6.69-  
6.77(2H, m), 7.11(1H, d, J=8.0 Hz)

元素分析 C<sub>16</sub>H<sub>21</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>:

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

## 五、發明說明(85)

計算值：C, 74.10; H, 8.16; N, 5.40。

實測值：C, 73.90; H, 7.89; N, 5.44。

實施例 10

1-[2-(戊醯胺基)乙基]-6-甲氧氫茛

依實施例 1 之實質相同方式，自 1-(2-胺乙基)-6-甲氧氫茛及戊醯氯，製得上述標題化合物(產率 56%)。

熔點 66~67℃(自異丙醚/己烷中再結晶之)

NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ : 0.91(3H, t, J=7.0Hz), 1.23-1.42(2H, m), 1.51-1.80(4H, m), 1.97-2.20(3H, m), 2.23-2.40(1H, m), 2.69-2.95(2H, m), 3.06-3.19(1H, m), 3.35-3.44(2H, m), 3.79(3H, s), 5.45(1H, br s), 6.70-6.79(2H, m), 7.11(1H, d, J=8.0Hz)

元素分析 C<sub>17</sub>H<sub>25</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>:

計算值：C, 74.14; H, 9.15; N, 5.09。

實測值：C, 73.93; H, 9.00; N, 5.16。

實施例 11

1-[2-(乙醯胺基)乙基]-7-甲氧基-1,2,3,4-四氫化茛

於含(E)-1-[2-(乙醯胺基)亞乙基]-7-甲氧基-1,2,3,4-四氫化茛(2.55g, 10mmol)之乙醇(20ml)溶液中，加入 5% 鈀/碳(50% 含水, 400mg)。混合物於常壓氫氣氛中進行催化還原作用。氫化完成後，過濾去除鈀/碳，減壓蒸除溶劑。殘物以矽膠管柱層析(氯仿：甲醇=98：2)進行純化，獲得上述標題化合物(2.2g, 產率 86%，油)。

NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.60-2.10(6H, m), 1.96(3H, s), 2.68(2H,

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

## 五、發明說明(86)

t, J=5.1Hz), 2.80(1H, m), 3.36(2H, m), 3.78(3H, s), 5.50(1H, br, s), 6.64-6.72(2H, m), 6.98(1H, d, J=9.2Hz)。

### 實施例 12

1-[2-(環丙烷胺基)乙基]-7-甲氧基-1,2,3,4-四氫化萘

於含(1,2,3,4-四氫-7-甲氧基-1-亞萘基)乙醇(1.0g, 5.02mmol)之乙醇(10ml)溶液中，加入飽和氨/乙醇溶液(5ml)及阮尼鎳(W-2, 1g)。混合物於50℃氫氣氛(3~4kgf/cm<sup>2</sup>)中攪拌4小時。過濾去除阮尼鎳，減壓蒸餾去除溶劑，獲得1-(2-胺乙基)-7-甲氧基-1,2,3,4-四氫化萘。於含此1-(2-胺乙基)-7-甲氧基-1,2,3,4-四氫化萘及三乙胺(0.76g, 7.53mmol)之THF(20ml)溶液中，於冰冷卻下，緩慢滴加入環丙烷胺基氯(0.63g, 6.02mmol)。混合物於室溫攪拌30分鐘。反應混合物倒入水中。有機層以氯仿萃取。所得萃取溶液以食鹽液及水洗滌，然後，經無汞硫酸鎂乾燥，接著蒸餾去除溶劑。殘物以矽膠管柱層析(乙酸乙酯:己烷=2:8)進行純化，獲得上述標題化合物(1.04g, 產率76%, 油)

NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ: 0.70-0.80(2H, m), 0.92-1.06(2H, m), 1.22-1.41(1H, m), 1.60-2.10(6H, m), 2.62-2.90(3H, m), 3.32-3.50(2H, m), 3.78(3H, s), 5.66(1H, br s), 6.64-6.74(2H, m), 6.98(1H, d, J=8. Hz)。

### 實施例 13

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

## 五、發明說明(87)

1-[2-(異丁醯胺基)乙基]-7-甲氧基-1,2,3,4-四氫化  
 萘

依實施例12之實質相同方式，自(1,2,3,4-四氫-7-甲  
 氧基-1-亞萘基)乙腈及異醯氣，製得上述標題化合物(產率  
 72%)

熔點 47~49℃

NMR(CDC1<sub>3</sub>) δ : 1.13(6H, d, J=6.0Hz), 1.30-2.00(6H, m),  
 2.28-2.39(1H, m), 2.62-2.90(3H, m), 3.30-3.46(2H, m),  
 3.78(3H, s), 5.45(1H, br s), 6.64-6.73(2H, m), 6.98  
 (1H, d, J=9.5Hz)

元素分析 C<sub>17</sub>H<sub>25</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>:

計算值: C, 74.14; H, 9.15; N, 5.09。

實測值: C, 73.98; H, 9.09; N, 5.16。

### 實施例 14

1-[2-[3-(4-甲氧基)胺基]乙基]-7-甲氧基-1,2,  
 3,4-四氫化萘

依實施例11之實質相同方式，自(E)-1-[2-[3-(4-甲  
 氧基)胺基]亞乙基]-7-甲氧基-1,2,3,4-四氫化萘，製得  
 上述標題化合物(80%)。

熔點 123~125℃(自乙酸乙酯/己烷中再結晶之)

NMR(CDC1<sub>3</sub>) δ : 1.60-1.90(6H, m), 2.66(2H, t, J=4.6Hz),  
 2.78(1H, m), 3.34(2H, m), 3.75(3H, s), 3.78(3H, s),  
 4.76(1H, br s), 6.36(1H, br s), 6.62-6.70(2H, m), 6.8  
 5(2H, d, J=8.8Hz), 6.92-7.00(1H, m), 7.16(2H, d, J=

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

## 五、發明說明(88)

8.8Hz)

元素分析  $C_{21}H_{26}N_2O_3$ :

計算值:C, 71.16; H, 7.39; N, 7.90

實測值:C, 70.96; H, 7.37; N, 7.91

## 實施例 15

1-[2-(乙醯胺基)亞乙基]-7-甲氧基-2,2-二甲基-1,2,3,4-四氫化萘

依實施例 1 之實質相同方式, 自 1-(2-胺乙基)-7-氨基-2,2-二甲基-1,2,3,4-四氫化萘及乙醯氨, 製得上述標題化合物之異構混合物(產率 78%, 油)。

NMR( $CDCl_3$ )  $\delta$ : 1.09(4H, s, Z-異構物), 1.32(2H, s, E-異構物), 1.57(0.67H, t,  $J=6.0$ Hz, E-異構物), 1.63(1.33H, t,  $J=6.8$ Hz, Z-異構物), 2.00(2H, s, Z-異構物), 2.02(2H, s, E-異構物), 2.61(0.67, T,  $=6.0$ Hz, E-異構物), 2.75(1.33H, t,  $J=6.8$ Hz, Z-異構物), 3.79(2H, s, Z-異構物), 3.80(1H, s, E-異構物), 4.18(1.33H, t,  $J=7.0$ Hz, Z-異構物), 4.28(0.67H, d,  $J=7.3$ Hz, E-異構物), 5.43(0.67H, t,  $J=7.0$ Hz, Z-異構物), 5.55(1H, br s), 5.76(0.33H, t,  $J=7.3$ Hz, E-異構物), 6.62-7.07(3H, m, E-異構物 + Z-異構物)

## 實施例 16

1-[2-(乙醯胺基)乙基]-7-甲氧基-2,2-二甲基-1,2,3,4-四氫化萘

依實施例 11 之實質相同方式, 自 1-(2-乙醯胺基)亞乙基]-7-甲氧基-2,2-二甲基-1,2,3,4-四氫化萘, 製得上述

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

## 五、發明說明(89)

標題化合物(產率91%,油)。

NMR( $\delta$ -DMSO)  $\delta$ : 0.81(3H, s), 0.97(3H, s), 1.18-1.43(2H, m), 1.58-1.90(2H, m), 1.80(3H, s), 2.21(1H, dd, J=2.9Hz, 8.8Hz), 2.60-2.73(2H, m), 3.06(2H, q, J=7.0Hz), 3.71(3H, s), 6.63-7.02(3H, m), 7.87(1H, t, J=5.2Hz)

### 實施例 17

(E)-9-[2-(三氟乙醯胺基)亞乙基]-2-甲氧基-6,7,8,9-四氫-5H-苯并環庚烯

依實施例1之實質相同方式, 自(E)-9-(2-胺乙基)-2-甲氧基-6,7,8,9-四氫-5H-苯并環庚烯及三氟乙酸酐, 製得上述標題化合物(1.97g, 產率91%)。此化合物一部分自異丙基-己烷中再結晶之, 獲得結晶產物, 熔點101~103℃。

NMR( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.69-1.79(4H, m), 2.39-2.47(2H, m), 2.65-2.71(2H, m), 3.80(3H, s), 5.45(2H, t, J=7.0Hz), 6.36(1H, br, s), 6.68-6.75(2H, m), 7.00(1H, d, J=8.0Hz)。

元素分析  $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{F}_3\text{NO}_2$ :

計算值: C, 61.34; H, 5.79; N, 4.47。

實測值: C, 61.29; H, 5.69; N, 4.55。

### 實施例 18

9-[2-(三氟乙醯胺基)乙基]-2-甲氧基-6,7,8,9-四氫-5H-苯并環庚烯

依實施例11之實質相同方式, 自9-[2-(三氟乙醯胺基

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

表

訂

## 五、發明說明(90)

基)亞乙基]-2-甲氧基-6,7,8,9-四氫-5H-苯并環庚烯,製得上述標題化合物(產率97%,油)。

NMR(CDC1<sub>3</sub>) δ:1.65-1.96(7H,m), 2.08-2.25(1H,m), 2.72-2.89(3H,m), 3.22-3.38(1H,m), 3.40-3.60(1H,m), 3.78(3H,s), 6.18(1H,br s), 6.61-6.68(2H,m), 7.02(1H,d,J=8.0Hz)。

### 實施例 19

(E)-6-甲氧基-1-[2-(三氟乙醯胺基)亞乙基]氫茛

依實施例1之實質相同方式,自(E)-1-(2-胺亞乙基)-6-甲氧基茛及三氟乙酸酐,製得上述標題化合物(產率49%)。

熔點 95~96℃(自異丙醚-己烷中再結晶之)

NMR(CDC1<sub>3</sub>) δ:2.78-2.87(2H,m), 2.93-3.01(2H,m), 3.82(3H,s), 4.15(2H,t,J=6.4Hz), 5.83-5.92(1H,m), 6.34(1H,br s), 6.83(1H,dd,J=2.2Hz,8.4Hz), 6.94(1H,d,J=2.2Hz), 7.17(1H,d,J=8.4Hz)。

元素分析 C<sub>14</sub>H<sub>14</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>:

計算值:C, 58.95; H, 4.95; N, 4.91。

實測值:C, 58.73; H, 5.08; N, 5.02。

### 實施例 20

(E)-1-[2-(乙醯胺基)亞乙基]-6-甲氧基茛

依實施例1之實質相同方式,自(E)-1-(2-胺亞乙基)-6-甲氧基茛及乙醯氯,製得上述標題化合物(產率47%)。

。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

表

訂

東

## 五、發明說明(91)

熔點 100~102℃ (自乙酸乙酯-異丙醚中再結晶之)

NMR(CDC1<sub>3</sub>) δ : 2.01(3H, s), 2.76-2.87(2H, m), 2.90-3.00(2H, m), 3.81(3H, s), 4.03(2H, t, J=6.2Hz), 5.53(1H, br s), 5.82-5.96(1H, m), 6.80(1H, dd, J=2.2Hz, 8.2Hz), 6.93(1H, d, J=2.2Hz), 7.15(1H, d, J=8.2Hz)。

元素分析 C<sub>14</sub>H<sub>17</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>:

計算值: C, 72.70; H, 7.41; N, 6.06。

實測值: C, 72.65; H, 7.31; N, 6.20。

實施例 21

5,6-二甲氧基-1-[2-(三氟乙醯胺基)乙基]氫茛

依實施例 1 之實質相同方式, 自 1-(2-胺乙基)-5,6-二甲氧氫茛鹽酸鹽及三氟乙酸酐, 製得上述標題化合物 (產率 73%)。

熔點 114~115℃ (自異丙醚-己烷中再結晶之)

NMR(CDC1<sub>3</sub>) δ : 1.60-1.82(2H, m), 2.03-2.19(1H, m), 2.25-2.43(1H, m), 2.72-2.98(2H, m), 3.07-3.22(1H, m), 3.49(2H, dd, J=7.2Hz, 13.6Hz), 3.86(3H, s), 3.87(3H, s), 6.30(1H, br s), 6.73(1H, s), 6.77(1H, s)。

元素分析 C<sub>15</sub>H<sub>18</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>:

計算值: C, 56.78; H, 5.72; N, 4.41。

實測值: C, 56.73; H, 5.79; N, 4.55。

實施例 22

1-[2-(乙醯胺基)乙基]-5,6-二甲氧氫茛

依實施例 1 之實質相同方式, 自 1-(2-胺乙基)-5,6-

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

裝

## 五、發明說明(92)

二甲氧氫茛鹽酸鹽及乙醯氯，製得上述標題化合物(產率94%，油)。

NMR(CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 1.48-1.80(2H, m), 1.96-2.12(1H, m), 1.98(3H, s), 2.24-2.40(1H, m), 2.70-2.95(2H, m), 3.03-3.18(1H, m), 3.37(2H, dd, J=7.4Hz, 13.6Hz), 3.85(3H, s), 3.86(3H, s), 5.60(1H, br s), 6.74(1H, s), 6.76(1H, s)。

### 實施例 23

1-[2-(三氟乙醯胺基)乙基]-7-甲氧基-2,2-二甲基-1,2,3,4-四氫化茛

於含 1-(2-胺乙基)-7-甲氧基-1,2,3,4-四氫-2,2-二甲基茛鹽酸鹽(1.5g, 5.56mmol)之吡啶(10ml)溶液中，於冰冷卻下緩慢滴加入三氟乙酸酐(2.34g, 11.1mmol)。混合物於室溫攪拌4小時，倒入水中，接著有機層以氯仿萃取。所得萃取溶液以食鹽液及水洗滌，然後，經無水硫酸鎂乾燥，減壓蒸除溶劑。殘物以矽膠管柱層析(己烷：乙酸乙酯=9:1)純化，獲得上述標題化合物(1.55g, 產率85%，油)。

NMR(CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 0.87(3H, s), 1.04(3H, s), 1.36-2.10(4H, m), 2.26(1H, dd, J=3.6Hz, 9.1Hz), 2.70-2.80(2H, m), 3.20-3.61(2H, m), 3.78(3H, s), 6.13(3H, br s), 6.57(1H, d, J=2.6Hz), 6.72(1H, dd, J=2.6Hz, 8.4Hz), 7.02(1H, d, J=8.4Hz)。

元素分析 C<sub>17</sub>H<sub>22</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>:

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

錄

## 五、發明說明(93)

計算值：C, 61.99; H, 6.73; N, 4.25; F, 17.30。

實測值：C, 61.64; H, 6.74; N, 4.29; F, 17.58。

### 實施例 24

7-甲氧基-1-[2-(甲氧羰胺基)乙基]-2,2-二甲基-1,2,3,4-四氫化萘

依實施例 23 之實質相同程序，自 1-(2-胺乙基)-7-甲氧基-2,2-二甲基-1,2,3,4-四氫化萘鹽酸鹽及氯碳酸甲酯，製得上述標題化合物(產率 81%，油)

NMR(CDC1<sub>3</sub>) δ : 0.86(3H, s), 1.02(3H, s), 1.35-1.55(2H, m), 1.65-2.05(2H, m), 2.23(1H, dd, J=3.0 Hz, 8.8 Hz), 2.68-2.80(2H, m), 3.10-3.32(2H, m), 3.66(3H, s), 3.78(3H, s), 4.60(1H, br s), 6.59(1H, d, J=2.7 Hz), 6.70(1H, dd, J=2.7 Hz, 8.3 Hz), 6.99(1H, d, J=8.3 Hz)。

元素分析 C<sub>17</sub>H<sub>25</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>:

計算值：C, 70.07; H, 8.65; N, 4.81。

實測值：C, 69.87; H, 8.46; N, 4.93。

### 實施例 25

7-甲氧基-2,2-二甲基-1-[2-(3,3-二甲脲基)亞乙基]-1,2,3,4-四氫化萘

依實施例 1 之實質相同方式，自 1-(2-胺乙基)-7-甲氧基-2,2-二甲基-1,2,3,4-四氫化萘及二甲基胺甲醯氯，製得上述標題化合物之異構混合物(產率 81%，油)。產物進行矽膠管柱層析及再結晶，以分離及純化各異構物。

E-異構物

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

表

訂

## 五、發明說明(94)

熔點 146~148℃ (自石油醚/二乙醚中再結晶之)

NMR(CDC1<sub>3</sub>) δ : 1.34(6H, s), 1.57(2H, t, J=6.0Hz), 2.61(2H, t, J=6.0Hz), 2.92(6H, s), 3.80(3H, s), 4.26(2H, dd, J=5.3Hz, 7.1Hz), 4.40(1H, br s), 5.82(1H, t, J=7.1Hz), 6.72(1H, dd, J=2.6Hz, 8.4Hz), 6.96-7.04(2H, m)

元素分析 C<sub>18</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>:

計算值 : C, 71.49; H, 8.67; N, 9.26

實測值 : C, 71.32; H, 8.62; N, 9.36

Z-異構物

油

NMR(CDC1<sub>3</sub>) δ : 1.09(6H, s), 1.66(2H, t, J=6.8Hz), 2.75(2H, t, J=6.8Hz), 2.90(6H, s), 3.78(3H, s), 4.17(2H, t, J=6.0Hz), 4.21(1H, br s), 5.50(1H, t, J=6.4Hz), 6.69(1H, d, J=2.6Hz), 6.76(1H, dd, J=2.6Hz, 8.2Hz), 7.03(1H, d, J=8.2Hz)

元素分析 C<sub>18</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>:

計算值 : C, 71.49; H, 8.67; N, 9.26

實測值 : C, 71.51; H, 8.72; N, 9.18

### 實施例 26

(Z)-1-[2-(3-第二丁脲基)亞乙基]-7-甲氧基-2,2-二甲基-1,2,3,4-四氫化萘

於含 1-(2-胺亞乙基)-7-甲氧基-2,2-二甲基-1,2,3,4-四氫化萘 (1.5g, 6.48mmol) 之 THF (30) 溶液中, 於冰冷卻下, 緩慢滴加入異氰酸第三丁酯 (0.84g, 8.43mmol)。混合

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

## 五、發明說明(95)

物於室溫攪拌2小時。然後，反應混合物倒入水中。有機層以乙酸乙酯進行萃取。所得萃取溶液以食鹽液及水洗滌，經無水硫酸鎂乾燥，接著減壓蒸除溶劑。殘物以矽膠管柱層析(己烷：乙酸乙酯=8:2)進行純化，接著予以再結晶之，獲得上述標題化合物(產量780mg, 36%)，

熔點175~176℃(自乙酸乙酯/二乙醚中再結晶之)。

NMR( $\delta$ -DMSO)  $\delta$ : 1.05(6H, s), 1.21(9H, s), 1.60(2H, t, J=6.8Hz), 2.70(2H, t, J=6.8Hz), 3.73(3H, s), 3.81(2H, t, J=5.9Hz), 5.42(1H, t, J=6.8Hz), 5.60(1H, br s), 5.78(1H, t, J=6.8Hz), 6.68(1H, d, J=2.6Hz), 6.79(1H, dd, J=2.6Hz, 8.6Hz), 7.06(1H, d, J=8.6Hz),

元素分析  $C_{20}H_{30}N_2O_2$

計算值: C, 72.69; H, 9.15; N, 8.48。

實測值: C, 72.81; H, 9.07; N, 8.65。

### 實施例 27

7-甲氧基-1-[2-(甲氧乙醯胺基)亞乙基]-2,2-二甲基-1,2,3,4-四氫化萘

依實施例1之實質相同程序，自1-(2-胺亞乙基)-7-甲氧基-2,2-二甲基-1,2,3,4-四氫化萘及甲氧乙醯胺，製得上述標題化合物之異構混合物(產率75%，油)。

NMR( $CDCl_3$ )  $\delta$ : 1.00-1.15(6H, m), 1.50-1.70(2H, m), 2.70-2.80(2H, m), 3.38-3.50(3H, m), 3.80-4.00(5H, m), 4.20-4.40(2H, m), 5.40-5.80(1H, m), 6.60-7.20(3H, m)

元素分析  $C_{18}H_{25}NO_3$ :

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

## 五、發明說明(96)

計算值：C, 71.26; H, 8.31; N, 4.62。

實測值：C, 71.33; H, 8.38; N, 4.51。

實施例 28

7-甲氧基-1-[2-(4-甲氧苯甲醯胺基)乙基]-2,2-二甲基-1,2,3,4-四氫化萘

依實施例 1 及 11 之實質相同程序,自 1-(2-胺亞乙基)-7-甲氧基-2,2-二甲基-1,2,3,4-四氫化萘及對-甲氧苯甲醯胺,製得上述標題化合物(產率 71%, 油)。

NMR(CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 0.86(3H, s), 1.04(3H, s), 1.32-2.16(4H, m), 2.30(1H, m), 2.68-2.80(2H, m), 3.25-3.72(2H, m), 3.76(3H, s), 3.82(3H, s), 6.10(1H, br s), 6.65-6.74(2H, m), 6.87(2H, d, J=8.8Hz), 7.00(1H, d, J=8.4Hz), 7.62(2H, d, J=8.8Hz)。

元素分析 C<sub>23</sub>H<sub>29</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> · 0.5H<sub>2</sub>O:

計算值：C, 73.37; H, 8.03; N, 3.72。

實測值：C, 73.30; H, 7.78; N, 3.55。

實施例 29

(E)-1-[2-(三氟乙醯胺基)亞乙基]-5,7-二甲基-1,2,3,4-四氫化萘

依實施例 1 之實質相同程序,自 1-(2-胺亞乙基)-5,7-二甲基-1,2,3,4-四氫化萘及三氟乙酸酐,製得上述標題化合物(產率 89%),熔點 143~146℃(自乙酸乙酯中再結晶之)。

NMR(CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.89(2H, m), 2.21(3H, s), 2.47(3H, s),

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

表

訂

## 五、發明說明(97)

2.50(2H, t, J=6.0Hz), 2.66(2H, t, J=6.2Hz), 4.17(2H, t, J=6.4Hz), 5.92(1H, t, J=7.3Hz), 6.35(1H, br s), 6.93(1H, s), 7.23(1H, s)

元素分析  $C_{16}H_{18}F_3NO$ :

計算值: C, 64.64; H, 6.10; N, 4.71; F, 19.17。

實測值: C, 64.47; H, 6.17; N, 4.81; F, 19.32。

### 實施例 30

(E)-5,7-二甲基-1-[2-(3,3-二甲脲基)亞乙基]-1,2,3,4-四氫化萘

依實施例 1 之實質相同程序，自 1-(2-胺亞乙基)-5,7-二甲基-1,2,3,4-四氫化萘及二甲基胺鹽酸，製得上述標題化合物之異構混合物(產率 89%)。混合物進行矽膠管柱層析及再結晶，以分離上述標題化合物純態(產率 25%)，熔點 141~143℃(自乙酸乙酯中再結晶之)。

NMR( $CDCl_3$ )  $\delta$ : 1.89(2H, m), 2.20(3H, s), 2.28(3H, s), 2.50(2H, t, J=5.9Hz), 2.64(2H, t, J=6.2Hz), 2.92(6H, s), 4.04(2H, t, J=6.2Hz), 4.37(1H, br s), 5.98(1H, t, J=7.0Hz), 6.89(1H, s), 7.26(1H, s)。

元素分析  $C_{17}H_{24}N_2O$ :

計算值: C, 74.96; H, 8.88; N, 10.28

實測值: C, 75.16; H, 8.92; N, 10.32

### 實施例 31

5,7-二甲基-1-[2-(3,3-二甲脲基)乙基]-1,2,3,4-四氫化萘

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

表

訂

表

## 五、發明說明(98)

依實施例 11 之實質相同程序，自 5,7-二甲基-1-[2-(3,3-二甲基脲基)亞乙基]-1,2,3,4-四氫化萘，製得上述標題化合物(產率 80%)，

熔點 121~123℃(自乙酸乙酯/己烷中再結晶之)。

NMR(CDC1<sub>3</sub>) δ : 1.65-2.00(6H, m), 2.17(3H, s), 2.26(3H, s), 2.50-2.63(2H, m), 2.75-2.87(1H, m), 2.86(6H, s), 3.28-3.44(2H, m), 4.30(1H, br s), 6.82(1H, s), 6.84(1H, s)。

元素分析 C<sub>17</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O:

計算值: C, 74.41; H, 9.55; N, 10.21

實測值: C, 74.45; H, 9.56; N, 10.13

實施例 32

1-[2-(三氟乙醯胺基)乙基]-5,7-二甲基-1,2,3,4-四氫化萘

依實施例 11 之實質相同程序，自 1-[2-(三氟乙醯胺基)亞乙基]-5,7-二甲基-1,2,3,4-四氫化萘，製得上述標題化合物(產率 83%)，熔點 103~105℃(自己烷中再結晶之)。

NMR(CDC1<sub>3</sub>) δ : 1.60-2.00(6H, m), 2.18(3H, s), 2.26(3H, s), 2.50-2.63(2H, m), 2.75-2.90(1H, m), 3.40-3.57(2H, m), 6.23(1H, br s), 6.80(1H, s), 6.84(1H, s)。

元素分析 C<sub>16</sub>H<sub>20</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O:

計算值: C, 64.20; H, 3.73; N, 4.68; F, 19.04

實測值: C, 64.22; H, 3.73; N, 4.67; F, 19.18

實施例 33

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

表

訂

## 五、發明說明(99)

(E)-1-[2-(三氯乙醯胺基)亞乙基]-7-甲氧基-1,2,3,4-四氫化萘

依實施例1之實質相同程序，自1-(2-胺乙基)-7-甲氧基-1,2,3,4-四氫化萘及三氯乙酸酐，製得上述標題化合物之異構混合物(產率85%)。混合物進行矽膠管柱層析及再結晶，以分離上述標題化合物成純態(產率37%)，熔點98%~100℃(自二乙醚中再結晶之)。

NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.84(2H, m), 2.53(2H, t, J=5.5 Hz), 2.73(2H, t, J=6.2 Hz), 3.81(3H, s), 4.18(2H, t, J=6.2 Hz), 5.93(1H, t, J=7.1 Hz), 6.40(1H, br s), 6.78(1H, dd, J=2.6 Hz, 8.4 Hz), 7.00-7.10(2H, m)

元素分析 C<sub>15</sub>H<sub>16</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>:

計算值: C, 60.20; H, 5.39; N, 4.68。

實測值: C, 60.23; H, 5.39; N, 4.76。

### 實施例34

1-[2-(三氯乙醯胺基)乙基]-7-甲氧基-1,2,3,4-四氫化萘

依實施例11之實質相同程序，自1-[2-(三氯乙醯胺基)亞乙基]-7-甲氧基-1,2,3,4-四氫化萘，製得上述標題化合物(產率82%，油)。

NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.60-2.10(6H, m), 2.69(2H, t, J=5.4 Hz), 2.84(1H, m), 3.47(2H, q, J=7.0 Hz), 3.78(3H, s), 6.30(1H, m), 6.65-6.76(2H, m), 6.99(1H, d, J=7.7 Hz)。

元素分析 C<sub>15</sub>H<sub>18</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>:

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

表

訂

### 五、發明說明(100)

計算值：C, 59.79; H, 6.02; N, 4.65。

實測值：C, 60.09; H, 6.06; N, 4.40。

#### 實施例 35

1-[2-(乙醯胺基)乙基]-7-羥基-1,2,3,4-四氫化萘

於含 1-[2-(乙醯胺基)乙基]-7-甲氧基-1,2,3,4-四氫化萘 (3.14g, 12.7mmol) 之二氯甲烷 (70ml) 溶液中，於冰冷卻下，滴加入三溴化硼 (6.4g, 25.4mmol)。反應混合物於室溫攪拌 50 分鐘，倒入水中。有機層以氯仿進行萃取。所得萃取溶液以食鹽液及水洗滌，經無水硫酸鎂乾燥，接著減蒸除溶劑。殘物以矽膠管柱層析 (氯仿：甲醇 = 9:1) 進行純化，獲得上述標題化合物 (1.54g, 產率 52%)，熔點 153~155℃ (自乙酸乙酯中再結晶之)。

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 1.55-2.10 (6H, m), 1.98 (3H, s), 2.66 (2H, t, J=5.8Hz), 2.68-2.82 (1H, m), 3.28-3.42 (2H, m), 5.72 (1H, br s), 6.61-6.70 (2H, m), 6.85 (1H, br s), 6.92 (1H, d, J=7.7Hz)。

元素分析 C<sub>14</sub>H<sub>19</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>：

計算值：C, 72.07; H, 8.21; N, 6.00。

實測值：C, 72.01; H, 8.34; N, 6.01。

#### 實施例 36

(E)-1-[2-(三氟乙醯胺基), 亞乙基]-6,7-二甲氧基-1,2,3,4-四氫化萘

依實施例 1 之實質相同程序，自 1-(2-胺亞乙基)-6,7-二甲氧基-1,2,3,4-四氫化萘及三氟乙酸酐，製得上述標

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

表

訂

## 五、發明說明(101)

題化合物之異構混合物(產率75%)。混合物進行矽膠管柱層析及再結晶,以分離上述標題化合物成純態(產率29%)。熔點117~119℃(自乙酸乙酯/己烷中再結晶之)。

NMR(CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.85(2H, m), 2.53(2H, t, J=6.4 Hz), 2.74(2H, t, J=6.2 Hz), 3.88(3H, s), 3.90(3H, s), 4.18(2H, t, J=6.2 Hz), 5.83(1H, t, J=7.1 Hz), 6.36(1H, br s), 6.59(1H, s), 7.03(1H, s)。

元素分析 C<sub>16</sub>H<sub>18</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>:

計算值: C, 58.36; H, 5.51; N, 4.25。

實測值: C, 58.16; H, 5.60; N, 4.22。

### 實施例 37

(E)-1-[2-(乙醯胺基), 亞乙基]-6,7-二甲氧基-1,2,3,4-四氫化萘

依實施例1之實質相同程序,自1-(2-胺亞乙基)-6,7-二甲氧基-1,2,3,4-四氫化萘及乙醯氯,製得上述標題化合物之異構混合物(產率78%)。混合物進行矽膠管柱層析及再結晶,以分離上述標題化合物成純態(產率39%)。

熔點131~133℃(自乙酸乙酯/己烷中再結晶之)。

NMR(CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.83(2H, m), 2.02(3H, s), 2.51(2H, t, J=5.8 Hz), 2.73(2H, t, J=6.2 Hz), 3.87(3H, s), 3.89(3H, s), 4.07(2H, t, J=6.1 Hz), 5.58(1H, br s), 5.84(1H, t, J=7.1 Hz), 6.58(1H, s), 7.05(1H, s)。

元素分析 C<sub>16</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>:

計算值: C, 69.79; H, 7.69; N, 5.09。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

## 五、發明說明(102)

實測值：C, 69.63; H, 7.46; N, 4.99。

實施例 38

1-[2-(乙醯胺基)乙基]-6,7-二甲氧基-1,2,3,4-四氫化萘

依實施例 11 之實質相同程序,自 1-[2-(乙醯胺基)亞乙基]-6,7-二甲氧基-1,2,3,4-四氫化萘,製得上述標題化合物(產率 78%,油)。

NMR(CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 1.60-1.93(6H, m), 1.98(3H, s), 2.68(2H, t, J=4.9Hz), 2.76(1H, m), 3.22-3.49(2H, m), 3.84(3H, s), 3.86(3H, s), 5.57(1H, br s), 6.56(1H, s), 6.66(1H, s)

元素分析 C<sub>16</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>:

計算值：C, 69.29; H, 8.36; N, 5.05。

實測值：C, 69.86; H, 8.33; N, 4.89。

實施例 39

1-[2-(三氟乙醯胺基)乙基]-6,7-二甲氧基-1,2,3,4-四氫化萘

依實施例 11 之實質相同程序,自 1-[2-(三氟乙醯胺基)亞乙基]-6,7-二甲氧基-1,2,3,4-四氫化萘,製得上述標題化合物(產率 53%),熔點 76~78℃(自乙酸乙酯/己烷中再結晶之)。

NMR(CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 1.60-2.10(6H, m), 2.69(2H, t, J=5.5Hz), 2.75-2.87(1H, m), 3.40-3.57(2H, m), 3.84(3H, s), 3.86(3H, s), 6.33(1H, br s), 6.57(1H, s), 6.63(1H, s)。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

## 五、發明說明(103)

元素分析  $C_{16}H_{20}F_3NO_3$  :

計算值 : C, 58.00; H, 6.08; N, 4.23。

實測值 : C, 57.94; H, 5.94; N, 4.37。

實施例 40

1-[2-(三氟乙醯胺基)乙基]-1,3,3',4'-四氫-7'-甲  
氧基螺[2H-茚-2,2'(1'H)-萘]

依參考例 6,7,實施例 11,參考例 3-B 及實施例之實質  
相同程序,自 1,3,3',4'-四氫螺[2H-萘-2,2'(1'H)-萘]-  
1'-酮,製得上述標題化合物(產率 13%),熔點 149~152  
℃(自乙酸乙酯/己烷中再結晶之)。

NMR( $CDCl_3$ )  $\delta$  : 1.60-2.12(4H,m), 2.44-3.13(7H,m), 3.20  
-3.72(2H,m), 3.80(3H,s), 6.10(1H,br s), 6.58(1H,d,  
 $J=2.6$ Hz), 6.77(1H,dd, $J=2.6$ Hz, 8.2Hz), 7.10-7.22(5H  
,m)。

元素分析  $C_{23}H_{24}F_3NO_2$  :

計算值 : C, 68.47; H, 6.00; N, 3.47。

實測值 : C, 68.69; H, 5.98; N, 3.55。

實施例 41

1'-[2-(乙醯胺基)乙基]-1,3,3',4'-四氫-7'-甲氧基螺  
[2H-茚-2,2'(1'H)-萘]

依參考例 6,7,實施例 11,參考例 3-B 及實施例 1 之實質  
相同程序,自 1,3,3',4'-四氫螺[2H-萘-2,2'(1'H)-萘]-  
1'-酮,製得上述標題化合物(產率 16%),熔點 139~141  
℃(自乙酸乙酯/己烷中再結晶之)。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

## 五、發明說明 (104)

NMR(CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 1.41-2.06 (4H, m), 1.92 (3H, s), 2.45-3.10 (7H, m), 3.10-3.60 (2H, m), 3.80 (3H, s), 5.38 (1H, br s), 6.63 (1H, d, J=2.6 Hz), 6.74 (1H, dd, J=2.6 Hz, 8.2 Hz), 7.00-7.21 (5H, m)。

元素分析 C<sub>23</sub>H<sub>27</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>:

計算值 : C, 79.05; H, 7.79; N, 4.01。

實測值 : C, 79.23; H, 7.82; N, 4.00。

### 實施例 42

(E)-9-[2-(乙醯胺基)亞乙基]-2-異丙氧基-6,7,8,9-四氫-5H-苯并環庚烯

依實施例 1 之實質相同程序, 自 9-(2-胺亞乙基)-2-異丙氧基-6,7,8,9-四氫-5H-苯并環庚烯及乙醯氯, 製得上述標題化合物之異構混合物 (產率 80%)。混合物進行矽膠層析, 以分離上述標題化合物成純態 (產率 33%, 油)。

NMR(CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 1.32 (6H, d, J=6.0 Hz), 1.71 (4H, br s), 2.01 (3H, s), 2.40 (2H, br s), 2.65 (2H, t, J=5.4 Hz), 4.02 (2H, t, J=5.5 Hz), 4.52 (1H, m), 5.43 (1H, t, J=6.9 Hz), 5.68 (1H, br s), 6.60-6.72 (2H, m), 6.97 (1H, d, J=8.4 Hz)。

元素分析 C<sub>18</sub>H<sub>25</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>:

計算值 : C, 75.22; H, 8.77; N, 4.87。

實測值 : C, 75.41; H, 8.58; N, 4.81。

### 實施例 43

9-[2-(乙醯胺基)乙基]-2-異丙氧基-6,7,8,9-四氫-

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

表

訂

## 五、發明說明(105)

## 5H-苯并環庚烯

依實施例 11 之實質相同程序，自 9-[2-(乙醯胺基)亞乙基]-2-異丙氧基-6,7,8,9-四氫-5H-苯并環庚烯，製得上述標題化合物(產率 92%，油)。

NMR(CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 1.32(6H, d, J=6.2Hz), 1.50-2.20(8H, m), 1.91(3H, s), 2.70-2.95(3H, m), 3.07-3.50(2H, m), 4.51(1H, m), 5.45(1H, br s), 6.60(1H, dd, J=2.6Hz, 8.1Hz), 6.66(1H, d, J=2.6Hz), 6.98(1H, d, J=8.1Hz)。

元素分析 C<sub>18</sub>H<sub>27</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>:

計算值: C, 74.70; H, 9.40; N, 4.84。

實測值: C, 74.58; H, 9.37; N, 4.76。

實施例 44

(E)-9-[2-(三氟乙醯胺基)亞乙基]-2-異丙氧基-6,7,8,9-四氫-5H-苯并環庚烯

依實施例 1 之實質相同程序，自 9-(2-(胺亞乙基)-2-異丙氧基-6,7,8,9-四氫-5H-苯并環庚烯及三氟乙酸酐，製得上述標題化合物之異構混合物(產率 89%)。混合物進行矽膠層析，以分離上述標題化合物成純態(產率 38%，油)。

NMR(CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 1.33(6H, d, J=6.2Hz), 1.73(4H, br s), 2.42(2H, br s), 2.65(2H, br s), 4.14(2H, t, J=6.4Hz), 4.52(1H, m), 5.44(1H, t, J=7.0Hz), 6.40(1H, br s), 6.63-6.74(2H, m), 6.98(1H, d, J=8.4Hz)。

元素分析 C<sub>18</sub>H<sub>22</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>:

計算值: C, 63.33; H, 6.50; N, 4.10。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

## 五、發明說明(106)

實測值：C, 63.51; H, 6.62; N, 4.26。

### 實施例 45

9-[2-(三氟乙醯胺基)乙基]-2-異丙氧基-6,7,8,9-四氫-5H-苯并環庚烯

依實施例 11 之實質相同程序，自 9-[2-(三氟乙醯胺基)亞乙基]-2-異丙氧基-6,7,8,9-四氫-5H-苯并環庚烯，製得上述標題化合物(產率 91%，油)。

NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.32(6H, d, J=6.2 Hz), 1.45-2.25(8H, m), 2.70-2.90(3H, m), 3.17-3.60(2H, m), 4.51(1H, m), 6.20(1H, br s), 6.58-6.68(2H, m), 6.99(1H, d, J=8.4 Hz)。

元素分析 C<sub>18</sub>H<sub>24</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>:

計算值：C, 62.96; H, 7.04; N, 4.08。

實測值：C, 62.81; H, 7.00; N, 3.97。

### 實施例 46

6-甲氧基-2,2-二甲基-1-[2-(三氟乙醯胺基)乙基]氫茛

依實施例 1 之實質相同程序，自 1-(2-胺乙基)-6-甲氧基-2,2-二甲基氫茛鹽酸鹽及三氟乙酸酐，製得上述標題化合物(產率 93%，油)。

NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.01(3H, s), 1.12(3H, s), 1.16-1.97(2H, m), 2.51-2.71(3H, m), 3.53(2H, dd, J=7.2 Hz, 13.8 Hz), 3.80(3H, s), 6.32(1H, br s), 6.70(1H, dd, J=2.4 Hz, 8.0 Hz), 6.76(1H, d, J=2.4 Hz), 7.07(1H, d, J=8.0 Hz)。

### 實施例 47

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

## 五、發明說明 (107)

(E)-6-甲氧基-2,2-二甲基-1-[2-(三氟乙醯胺基)亞乙基]氫茛

依實施例1之實質相同程序，自(E)-1-(2-胺亞乙基)-6-甲氧基-2,2-二甲基氫茛及三氟乙酸酐，製得上述標題化合物(產率96%，油)。

NMR(CDC1<sub>3</sub>) δ : 1.37(6H, s), 2.83(2H, s), 3.81(3H, s), 4.32(2H, dd, J=6.0Hz, 7.4Hz), 5.82(1H, t, J=7.4Hz), 6.36(1H, br s), 6.83(1H, dd, J=2.4Hz, 8.0Hz), 6.89(1H, d, J=2.4Hz), 7.10(1H, d, J=8.0Hz)。

### 實施例 48

(Z)-6-甲氧基-2,2-二甲基-1-[2-(三氟乙醯胺基)亞乙基]氫茛

依實施例1之實質相同程序，自(Z)-1-(2-胺亞乙基)-6-甲氧基-2,2-二甲基氫茛及三氟乙酸酐，製得上述標題化合物(產率43%)。

熔點 107~108℃(自異丙醚/己烷中再結晶之)。

NMR(CDC1<sub>3</sub>) δ : 1.20(6H, s), 2.75(2H, s), 3.81(3H, s), 4.41(2H, t, J=6.4Hz), 5.35(1H, t, J=6.4Hz), 6.39(1H, br s), 6.85(1H, dd, J=2.2Hz, 8.4Hz), 6.95(1H, d, J=2.2Hz), 7.17(1H, d, J=8.4Hz)

元素分析 C<sub>16</sub>H<sub>18</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>:

計算值 : C, 61.34; H, 5.79; N, 4.47。

實測值 : C, 61.25; H, 5.92; N, 4.52。

### 實施例 49

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

## 五、發明說明(108)

6-甲氧基-1-[3-(三氟乙醯胺基)丙基]氫茛

依實施例1之實質相同程序，自1-(3-胺丙基)-6-甲氧基氫茛及三氟乙酸酐，製得上述標題化合物(產率97%，油)

NMR(CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 1.40-1.94(5H, m), 2.01-2.38(1H, m), 2.69-2.90(2H, m), 3.02-3.18(1H, m) 3.42(2H, q, J=6.6 Hz), 3.80(3H, s), 6.30(1H, br s), 6.69-6.75(2H, m), 7.08-7.15(1H, m)

實施例 50

1-[3-(乙醯胺基)丙基]-6-甲氧基氫茛

依實施例1之實質相同程序，自1-(3-胺丙基)-6-甲氧基氫茛及乙醯氯，製得上述標題化合物(產率69%)，熔點74~75℃(自異丙醚中再結晶之)。

NMR(CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 1.35-1.92(5H, m), 1.98(3H, s), 2.20-2.38(1H, m), 2.71-2.90(2H, m), 3.02-3.16(1H, m), 3.29(2H, dd, J=7.0 Hz, 13.0 Hz), 3.80(3H, s), 5.49(1H, br s), 6.67-6.74(2H, m), 7.08-7.14(1H, m)。

元素分析 C<sub>15</sub>H<sub>21</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> :

計算值 : C, 72.84; H, 8.56; N, 5.66。

實測值 : C, 72.81; H, 8.46; N, 5.97。

實施例 51

6-甲氧基-1-[2-(丙醯胺基)乙基]氫茛

依實施例1之實質相同程序，自1-(2-胺乙基)-6-甲氧基氫茛及丙醯氯，製得上述標題化合物(產率60%)，熔點76

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

## 五、發明說明(109)

~ 77℃ (自異丙醚/己烷中再結晶之)。

NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.15(3H, t, J=7.8Hz), 1.50-1.80(2H, m), 1.97-2.40(2H, m), 2.19(2H, q, J=7.8Hz), 2.68-2.95(2H, m), 3.04-3.18(1H, m), 3.33-3.45(2H, m), 3.79(3H, s), 5.46(1H, br s), 6.68-6.76(2H, m), 7.11(1H, d, J=8.0Hz)。

元素分析 C<sub>15</sub>H<sub>21</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>:

計算值 : C, 72.84; H, 8.56; N, 5.66。

實測值 : C, 72.82; H, 8.42; N, 5.62。

實施例 52

(E) 5,6,7-三甲氧基-1-[2-(三氟乙醯胺基)亞乙基]氫茛

依實施例 1 之實質相同程序, 自 (E)-1-(2-胺亞乙基)-5,6,7-三甲氧氫茛及三氟乙酸酐, 製得上述標題化合物 (產率 83%), 熔點 97~98℃ (自異丙醚中再結晶之)。

NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ : 2.75-2.83(2H, ), 2.90-3.02(2H, m), 3.84(3H, s), 3.86(3H, s), 3.93(3H, s), 4.12(2H, t, J=6.4Hz), 6.20-6.40(2H, m), 6.57(1H, s)。

元素分析 C<sub>16</sub>H<sub>18</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>:

計算值 : C, 55.65; H, 5.25; N, 4.06。

實測值 : C, 55.64; H, 5.23; N, 4.10。

實施例 53

5,6,7-三甲氧基-1-[2-(三氟乙醯胺基)乙基]氫茛

依實施例 11 之實質相同程序, 自 (E)-5,6,7-三甲氧基

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

## 五、發明說明(110)

-1-[2-(三氟乙醯胺基)-亞乙基]氫茛，製得上述標題化合物，為油狀產物。產率97%。

NMR(CDC1<sub>3</sub>)  $\delta$  : 1.62-1.95(2H, m), 2.18-2.38(1H, m), 2.69-2.84(1H, m), 2.90-3.12(2H, m), 3.21-3.34(1H, m), 3.55-3.77(2H, m), 3.84(3H, s), 3.85(3H, s), 3.93(3H, s), 6.60(2H, br s)。

實施例 54

(E)-5-溴-6-甲氧基-7-甲基-1-[2-(三氟乙醯胺基)亞乙基]氫茛

依實施例1之實質相同程序，自(E)-1-(2-胺亞乙基)-5-溴-6-甲氧基-7-甲基氫茛及三氟乙酸酐，製得上述標題化合物(產率89%)，熔點138~139℃(自異丙醚中再結晶之)。

NMR(CDC1<sub>3</sub>)  $\delta$  : 2.44(3H, s), 2.76-2.86(2H, m), 2.88-2.99(2H, m), 3.76(3H, s), 4.15(2H, t, J=6.4Hz), 5.87-5.96(1H, m), 6.41(1H, br s), 7.32(1H, s)。

元素分析 C<sub>15</sub>H<sub>15</sub>BrF<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>:

計算值: C, 47.64; H, 4.00; N, 3.70。

實測值: C, 47.59; H, 3.96; N, 3.60。

實施例 55

6-甲氧基-7-甲基-1-[2-(三氟乙醯胺基)乙基]氫茛

依實施例11之實質相同程序，自(E)-5-溴-6-甲氧基-7-甲基-1-[2-(三氟乙醯胺基)亞乙基]氫茛，製得上述標題化合物(產率68%)，熔點126~127℃(自乙酸乙酯/己烷

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

## 五、發明說明 (111)

中再結晶之)。

NMR(CDC1<sub>3</sub>)  $\delta$  : 1.62-2.32(4H, m), 2.16(3H, s), 2.74-3.05(2H, m), 3.22-3.58(3H, m), 3.81(3H, s), 6.17(1H, br s), 6.69(1H, d, J=8.2Hz), 7.02(1H, d, J=8.2Hz)。

元素分析 C<sub>15</sub>H<sub>18</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>:

計算值: C, 59.79; H, 6.02; N, 4.65。

實測值: C, 59.96; H, 5.95; N, 4.62。

### 實施例 56

1-[2-(巴豆醯胺基)乙基]-6-甲氧萸

依實施例 1 之實質相同程序, 自 1-(2-胺乙基)-6-甲氧萸及巴豆醯氯, 製得上述標題化合物(產率 37%), 熔點 107~108℃(自乙酸乙酯/異丙醚中再結晶之)。

NMR(CDC1<sub>3</sub>)  $\delta$  : 1.52-1.78(2H, m), 1.85(3H, dd, J=1.6Hz, 6.8Hz), 2.01-2.18(1H, m), 2.25-2.41(1H, m), 2.69-2.95(2H, m), 3.05-3.20(1H, m), 3.40-3.51(2H, m), 3.79(3H, s), 5.47(1H, br s), 5.77(1H, dd, J=1.6Hz, 15.2Hz), 6.70-6.93(3H, m), 7.11(1H, d, J=8.2Hz)。

元素分析 C<sub>16</sub>H<sub>21</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>:

計算值: C, 74.10; H, 8.16; N, 5.40。

實測值: C, 73.80; H, 8.22; N, 5.28。

### 實施例 57

6-甲基-1-[2-(甲氧羰胺基)乙基]萸

依實施例 1 之實質相同程序, 自 1-(2-胺乙基)-6-甲氧萸及氯甲酸甲酯, 製得上述標題化合物(產率 67%), 為

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

## 五、發明說明(112)

油狀產物。

NMR(CDC1<sub>3</sub>)  $\delta$  : 1.50-1.80(2H, m), 1.97-2.14(1H, m), 2.23-2.40(1H, m), 2.69-2.96(2H, m), 3.02-3.20(1H, m), 3.25-3.38(2H, m), 3.68(3H, s), 3.80(3H, s), 4.72(1H, br s), 6.72(1H, dd, J=2.6 Hz, 8.4 Hz), 6.74(1H, br s), 7.11(1H, d, J=8.4 Hz)。

實施例 58

(E)-7-溴-6-甲氧基-5-甲基-1-[2-(三氟乙醯胺基)亞乙基]氫茛

依實施例 1 之實質相同程序，自 (E)-1-(2-胺亞乙基)-7-溴-6-甲氧基-5-甲基氫茛及三氟乙酸酐，製得上述標題化合物(產率 88%)，熔點 117~118℃(自乙酸乙酯/異丙醚中再結晶之)。

NMR(CDC1<sub>3</sub>)  $\delta$  : 2.33(3H, s), 2.78-2.88(2H, m), 2.90-2.98(2H, m), 3.79(3H, s), 4.17(2H, t, J=6.2 Hz), 6.42(1H, br s), 6.81-6.91(1H, m), 7.03(1H, s)。

元素分析 C<sub>15</sub>H<sub>15</sub>BrF<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>:

計算值: C, 47.64; H, 4.00; N, 3.70。

實測值: C, 47.85; H, 3.90; N, 3.75。

實施例 59

6-甲氧基-5-甲基-1-[2-(三氟乙醯胺基)乙基]氫茛

依實施例 11 之實質相同程序，自 (E)-7-溴-6-甲氧基-5-甲基-5-甲基-1-[2-(三氟乙醯胺基)亞乙基]氫茛，製得上述標題化合物(產率 49%)，熔點 105~106℃(自乙酸乙

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

## 五、發明說明(113)

酯/己烷中再結晶之)。

NMR(CDC1<sub>3</sub>) δ : 1.61-1.80(2H, m), 2.04-2.41(2H, m), 2.19(3H, s), 2.70-2.96(2H, m), 3.08-3.21(1H, m), 3.50(2H, q, J=7.0Hz), 3.82(2H, s), 6.30(1H, br s), 6.68(1H, s), 7.00(1H, s)。

元素分析 C<sub>15</sub>H<sub>18</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>:

計算值: C, 59.79; H, 6.02; N, 4.65。

實測值: C, 59.44; H, 6.04; N, 4.71。

實施例 60

1-[2-(乙醯胺基)乙基]-6-羥氫茛

於含 1-[2-(乙醯胺基)乙基]-6-甲氧氫茛 (6.40g, 27.4mmol) 之二氯甲烷 (150ml) 溶液中, 於冰冷卻下, 滴加入三溴化硼 (5.19ml, 54.8mmol)。然後, 混合物於室溫攪拌 8 小時, 以氯仿進行萃取。所得萃取溶液以食鹽液洗滌, 經無水硫酸鎂乾燥, 接著減壓蒸除溶劑。殘物自乙酸乙酯/異丙醚中再結晶之, 獲得 4.70g (產率 78%) 之上述標題化合物, 熔點 107~108℃

NMR(CDC1<sub>3</sub>) δ : 1.50-1.75(2H, m), 1.04-2.08(1H, m), 1.98(3H, s), 2.20-2.35(2H, dd, J=7.0Hz, 13.2Hz), 5.80(1H, br s), 6.64-6.74(2H, m), 7.04(1H, d, J=7.8Hz)。

元素分析 C<sub>13</sub>H<sub>17</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>:

計算值: C, 71.21; H, 7.81; N, 6.39。

實測值: C, 70.93; H, 7.90; N, 6.21。

實施例 61

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

## 五、發明說明 (114)

1-苯甲氧羰基-N-[2-(6-甲氧氫茛-1-基)乙基]-4-六  
氫吡啶鹽胺

於含 1-(2-胺乙基)-6-甲氧氫茛 (1.00g, 5.23mmol),  
1-苯甲氧羰基-4-六氫吡啶羧酸 (1.38g, 5.23mmol) 及 1-羥  
基-1H-苯并三唑 (0.78g, 5.75mmol) 及 1-羥基-1H-苯并三唑  
(0.78g, 5.75mmol) 之 DMF (20ml) 溶液中, 加入 1-乙基-3(3-  
二胺丙基)羰二醯亞胺鹽酸鹽 (WSC; 1.10g, 5.75mmol)。混  
合物於室溫攪拌 6 小時。於此反應混合物中加入水, 混合  
物以乙酸乙酯進行萃取。所得萃取溶液以食鹽液洗滌, 經  
無汞硫酸鎂乾燥, 接著減壓蒸除溶劑。殘物以矽膠管柱層  
析 (氯仿/甲醇, 95:5) 進行純化, 獲得 2.10g (產率 92%) 之上  
述標題化合物, 熔點 132~133℃ (自乙酸乙酯/異丙醚中再  
結晶之)。

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 1.50-1.88 (6H, m), 1.95-2.40 (3H, m), 2.70  
-2.95 (4H, m), 3.02-3.20 (1H, m), 3.33-3.45 (2H, m),  
3.78 (3H, s), 4.13-4.26 (2H, m), 5.12 (2H, s), 5.42 (1H,  
br s), 6.67-6.74 (2H, m), 7.11 (1H, d, J=7.6Hz), 7.35 (  
5H, s)

元素分析 C<sub>26</sub>H<sub>32</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>:

計算值: C, 71.53; H, 7.39; N, 6.42

實測值: C, 72.00; H, 7.53; N, 7.09

### 實施例 62

6-乙氧基-1-[2-(三氟乙醯胺基)乙基]氫茛

依實施例 1 之實質相同程序, 自 1-(2-胺乙基)-6-乙氧

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

## 五、發明說明(115)

氫節及三氟乙酸酐，製得上述標題化合物（產率36%），熔點85~86℃（自異丙醚/己烷中再結晶之）。

NMR(CDC1<sub>3</sub>) δ : 1.41(3H, t, J=7.0Hz), 1.62-1.81(2H, m), 2.04-2.20(1H, m), 2.28-2.41(1H, m), 2.71-2.98(2H, m), 3.08-3.21(3H, m), 3.50(2H, q, J=7.0Hz), 4.02(2H, q, J=7.0Hz), 6.32(1H, br s), 6.71-6.76(2H, m), 7.12(1H, d, J=8.4Hz)。

元素分析 C<sub>15</sub>H<sub>18</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>:

計算值: C, 59.79; H, 6.02; N, 4.65。

實測值: C, 59.31; H, 6.00; N, 4.85。

實施例 63

6-(2-苯乙氧基)-1-[2-三氟乙醯胺基)乙基]氫節

依實施例1之實質相同程序，自1-(2-胺乙基)-6-(2-苯乙氧基)氫節及三氟乙酸酐，製得上述標題化合物（產率63%），熔點114~115℃（自異丙醚/己烷中再結晶之）。

NMR(CDC1<sub>3</sub>) δ : 1.60-1.80(2H, m), 2.02-2.18(1H, m), 2.22-2.40(1H, m), 2.70-2.95(2H, m), 3.04-3.19(3H, m), 3.48(2H, q, J=7.2Hz), 4.15(2H, t, J=7.0Hz), 6.23(1H, br s), 6.69-6.74(2H, m), 7.10(1H, d, J=8.6Hz), 7.20-7.38(5H, m)。

元素分析 C<sub>21</sub>H<sub>22</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>:

計算值: C, 66.83; H, 5.88; N, 3.71。

實測值: C, 66.86; H, 5.77; N, 4.04。

實施例 64

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

## 五、發明說明(116)

1-[2-(乙醯胺基)乙基]-1,2,3,4-四氫-7-(N-甲胺基)萘

於含 1-(2-胺乙基)-7-甲醯胺基-1,2,3,4-四氫化萘 (1.80g, 8.25mmol) 之 THF (20ml) 溶液中，於冰冷卻下，加入氫化鋁鋰 (0.63g, 16.5mmol)。混合物於氫氣氛中回流加熱 4 小時。反應混合物以冰冷卻，於其中加入水 (0.9ml)，接著又依序加入乙酸乙酯，無水硫酸鎂及矽藻土。混合物予以過濾，所得濾液經減壓濃縮之。而所得濃縮物溶於 DMF (20ml)。於此溶液中，加入 4-硝苯基乙酸酯 (1.33g, 7.34mmol)，混合物於室溫攪拌 20 分鐘。於此反應混合物中加入水，以乙酸乙酯進行萃取。所得萃取溶液以食鹽液洗滌，經無水硫酸鎂乾燥，接著減壓蒸除溶劑。殘物以矽膠管柱層析 (甲醇/乙酸乙酯，97:3→96:5) 進行純化，獲得 1.10 (產率 54%) 之上述標題化合物，為油狀產物。

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 1.60-2.00 (6H, m), 1.95 (3H, s), 2.60-2.85 (3H, m), 2.81 (3H, s), 3.20-3.50 (3H, m), 5.63 (1H, br s), 6.40-6.47 (2H, m), 6.89 (1H, d, J=7.8Hz)。

實施例 65

(R)-1-[2-(乙醯胺基)乙基]-6-甲氧萸

1-[2-(乙醯胺基)乙基]-6-甲氧萸以高效液相層析進行光學解析 (原唧，L-6000; 偵測器，L-4000; 數據處理裝置，D-2500; 自動取樣器，AS-2000; 管柱，Ceramospher Ru-1; 移動相，甲醇; 流速，0.6ml/分鐘; 管柱溫度，50℃; 偵測波長，290nm; 樣品濃度，6%; 輸入量，0.1ml; 輸入次

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

## 五、發明說明 (117)

數，100次)，獲得上述標題化合物(99mg)，熔點95~96℃。  
 $[\alpha]_{\text{H}_2365} - 61.3^\circ$  (c0.3, CHCl<sub>3</sub>)。

### 實施例 66

(S)-1-[2-(乙醯胺基)乙基]-6-甲氧氫茛

依實施例 65 之實質相同程序，使 1-[2-(乙醯胺基)乙基]-6-甲氧氫茛以高效液相層析進行光學解析，獲得上述標題化合物(119mg)，熔點93~94℃。 $[\alpha]_{\text{H}_2365} + 80.7^\circ$  (c0.3, CHCl<sub>3</sub>)。

### 實施例 67

(R)-1-[2-(三氟乙醯胺基)乙基]-6-甲氧氫茛

(R)-1-[2-(乙醯胺基)乙基]-6-甲氧氫茛(50mg, 0.21 mmol)及胼水合物(1ml)之混合物，於氫氣氛中回流加熱26小時。反應混合物予以冷卻，加入食鹽液，接著以氯仿進行萃取。所得萃取溶液以食鹽液洗滌，接著經無水硫酸鎂乾燥。減壓蒸除溶劑，獲得39mg(產率95%)之(R)-1-(2-胺乙基)-6-甲氧氫茛，為油狀產物。此產物溶於氯仿(0.8 ml)，於其中加入三乙胺(57ul, 0.41 mmol)，混合物以冰使之冷卻。於混合物中，滴加入三氟乙酸酐(43ul, 0.31 mmol)，予以攪拌20分鐘。於此反應混合物中加入水，以乙酸乙酯進行萃取。所得萃取溶液以食鹽液洗滌，經無水硫酸鎂乾燥，接著減壓蒸除溶劑。殘物以矽膠管柱層析(己烷/乙酸乙酯，7:3)進行純化，獲得41mg(產率70%)之上述標題化合物，熔點65~66℃(自異丙醚/己烷中再結晶之)。 $[\alpha]_{\text{H}_2365} - 51.8^\circ$  (c0.3, CHCl<sub>3</sub>)。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

## 五、發明說明(118)

實施例 68

(S)-1-[2-(三氟乙醯胺基)乙基]-6-甲氧氫茛

依實施例 67 之實質相同程序，自 (S)-1-[2-(乙醯胺基)乙基]-6-甲氧氫茛 (50 mg, 0.21 mmol)，製得 38 mg (產率 93%) 之 (S)-1-(2-胺乙基)-6-甲氧氫茛。此產物取小部分，用鹽酸/乙醇轉化成鹽酸鹽。產物加二乙醚使之沉澱。

$[\alpha]_D - 30.0^\circ$  (c0.15, H<sub>2</sub>O)，熔點 180~181℃。依實施例 67 之實質相同方式，使游離鹼進行三氟乙醯化作用，獲得上述標題化合物 (產率 63%)，熔點 65~66℃ (自異丙醚/己烷中再結晶之)。 $[\alpha]_{H_2O}^{365} + 54.9^\circ$  (c0.3, CHCl<sub>3</sub>)。

實施例 69

1-[2-(異丁醯胺基)乙基]-6-甲氧氫茛

依實施例 1 之實質相同程序，自 1-[2-胺乙基]-6-甲氧氫茛及異丁醯氯，製得上述標題化合物 (產率 94%)，熔點 104~105℃ (自乙酸乙酯/異丙醚中再結晶之)。

NMR(CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.14(6H, d, J=6.6 Hz), 1.50-1.81(2H, m), 1.96-2.14(1H, m), 2.25-2.40(2H, m), 2.68-2.95(2H, m), 3.02-3.18(1H, m), 3.32-3.44(2H, m), 3.78(3H, s), 5.49(1H, br s), 6.67-6.75(2H, m), 7.11(1H, d, J=8.0 Hz)。

元素分析 C<sub>16</sub>H<sub>23</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>:

計算值: C, 73.53; H, 8.87; N, 5.36。

實測值: C, 73.64; H, 9.02; N, 5.35。

實施例 70

(S)-1-[2-(3-乙基脲基)乙基]-6-甲氧氫茛

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

## 五、發明說明 (119)

於含 (S)-1-(2-胺乙基)-6-甲氧氫茛鹽酸鹽 (0.10g, 0.44mmol) 及三乙胺 (61ul, 0.44mmol) 之乙腈 (3ml) 懸浮液中，加入異氰酸乙酯 (35ul, 0.44mmol)。混合物於室溫攪拌 30 分鐘，然後以水稀釋。產物以乙酸乙酯進行萃取。所得萃取物以 1N 鹽酸及食鹽液洗滌，經無水硫酸鎂乾燥，真空去除溶劑。殘物自乙酸乙酯及異丙醚中再結晶之，獲得標題化合物 (79mg, 產率 69%)，熔點 104~105℃。

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} + 48.8^\circ$  (c0.5, CHCl<sub>3</sub>)。

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 1.14 (3H, t, J=7.2Hz), 1.52-1.80 (2H, m), 1.97-2.15 (1H, m), 2.26-2.40 (1H, m), 2.68-2.95 (2H, m), 3.07-3.37 (5H, m), 3.79 (3H, s), 4.20-4.35 (2H, m), 6.68-6.75 (2H, m), 7.11 (1H, d, J=8.2Hz)。

### 實施例 71

1-[2-(4-溴苯甲醯胺基)乙基]-6-甲氧氫茛

依實施例 1 之實質相同程序，自 1-(2-胺乙基)-6-甲氧氫茛 4-溴苯甲醯氯，製得上述標題化合物 (產率 94%)，熔點 142~143℃ (自乙酸乙酯中再結晶之)。

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 1.62-1.95 (2H, m), 2.03-2.24 (1H, m), 2.26-2.43 (1H, m), 2.70-2.96 (2H, m), 3.12-3.30 (1H, m), 3.56-3.63 (2H, m), 3.77 (3H, s), 6.09 (1H, br s), 6.68-6.77 (2H, m), 7.12 (1H, d, J=8.0Hz), 7.55 (4H, s)。

元素分析 C<sub>19</sub>H<sub>20</sub>BrNO<sub>2</sub>:

計算值: C, 73.53; H, 8.87; N, 5.36。

實測值: C, 73.64; H, 9.02; N, 5.35。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

## 五、發明說明(120)

### 實施例 72

6-甲氧基-2-苯基-1-[2-(三氟乙醯胺基)乙基]氫茛

依實施例 11 之實質相同程序，自 5-甲氧基-2-苯基-3-[2-(三氟乙醯胺基)乙基]-1H-茛，製得上述標題化合物（產率 68%），熔點 109~111℃。（自乙酸乙酯及己烷中再結晶之）。

NMR( $\delta$ -DMSO)  $\delta$  : 1.20-1.45(2H, m), 2.95-3.38(5H, m), 3.70-3.82(1H, m), 3.75(3H, s), 6.76(1H, dd,  $J=2.4$  Hz, 8.2 Hz), 6.90(1H, d,  $J=2.4$  Hz), 7.16-7.36(6H, m), 9.31(1H, br s)。

元素分析  $C_{20}H_{20}F_3NO_2$  :

計算值 : C, 66.11; H, 5.55; N, 3.85; F, 15.68。

實測值 : C, 66.04; H, 5.58; N, 3.79; F, 15.73。

### 實施例 73

1-[3-(三氟乙醯胺基)丙基]-7-甲氧基-1,2,3,4-四氫化萘

依實施例 11 之實質相同程序，自 4-[3-(三氟乙醯胺基)丙基]-6-甲氧基-1,2-二氫化萘，製得上述標題化合物（產率 91%，油），

NMR( $CDCl_3$ )  $\delta$  : 1.53-1.90(8H, m), 2.69(2H, t,  $J=5.7$  Hz), 2.77(1H, m), 3.30-3.46(2H, m), 3.78(3H, s), 6.33(1H, br s) 6.65-6.73(2H, m), 6.99(1H, d,  $J=9.2$  Hz)

元素分析  $C_{16}H_{20}F_3NO_2$  :

計算值 : C, 60.94; H, 6.39; N, 4.44。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

訂

## 五、發明說明(121)

實測值：C, 61.01; H, 6.30; N, 4.39。

實施例 74

1-[3-(乙醯胺基)丙基]-7-甲氧基-1,2,3,4-四氫化  
茶

依實施例 11 之實質相同程序,自 4-[3-(三氟乙醯胺基)  
)丙基]-6-甲氧基-1,2-二氫化茶,製得上述標題化合物(  
產率 84%),熔點 71~73℃(自乙酸乙酸及己烷中再結晶之  
 )。

NMR(CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 1.50-1.95(8H, m), 1.97(3H, ), 2.61-2.81  
(3H, m), 3.20-3.35(2H, m), 3.78(3H, s), 5.47(1H, br s)  
, 6.63-6.71(2H, m), 6.98(1H, d, J=9.2Hz)

元素分析 C<sub>16</sub>H<sub>23</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>:

計算值：C, 73.53; H, 8.87; N, 5.36。

實測值：C, 73.26; H, 8.66; N, 5.38。

實施例 75

1-[4-(三氟乙醯胺基)丁基]-7-甲氧基-1,2,3,4-四氫  
化茶

依實施例 11 之實質相同程序,自 4-[4-(三氟乙醯胺基)  
)丁基]-6-甲氧基-1,2-二氫化茶,製得上述標題化合物(  
產率 58%,油)。

NMR(CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 1.30-1.90(10H, m), 2.61-2.80(3H, m),  
3.38(2H, q, J=6.7Hz), 3.78(3H, s), 6.33(1H, br s),  
6.64-6.72(2H, m), 6.98(1H, d, J=9.1Hz)。

元素分析 C<sub>17</sub>H<sub>22</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>:

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

## 五、發明說明 (122)

計算值：C, 61.99; H, 6.79; N, 4.25; F, 17.30。

實測值：C, 61.79; H, 6.72; N, 4.11; F, 17.25。

### 實施例 76

1-[4-(乙醯胺基)丁基]-7-甲氧基-1,2,3,4-四氫化萘

依實施例 11 之實質相同程序，自 4-[4-(乙醯胺基)丁基]-6-甲氧基-1,2-二氫化萘，製得上述標題化合物（產率 86 %，油）。

NMR(CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 1.30-1.90 (10H, m), 1.97 (3H, s),

2.62-2.80 (3H, m), 3.25 (2H, q, J=6.4 Hz), 3.78 (3H, s),

5.52 (1H, br s), 6.63-6.72 (2H, m), 6.98 (1H, d, J=8.8 Hz)

元素分析 C<sub>17</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>2</sub>:

計算值：C, 74.14; H, 9.15; N, 5.09。

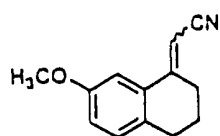
實測值：C, 73.92; H, 9.10; N, 5.04。

由實施例獲得之化合物，化學構造式如下：

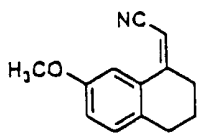
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

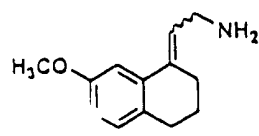
## 五、發明說明 (123)



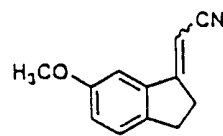
參考例 1



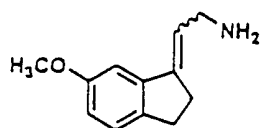
參考例 2



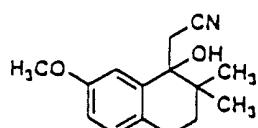
參考例 3



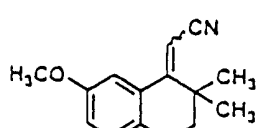
參考例 4



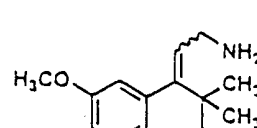
參考例 5



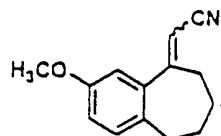
參考例 6



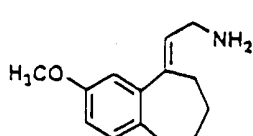
參考例 7



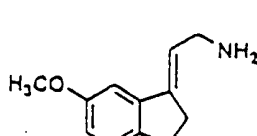
參考例 8



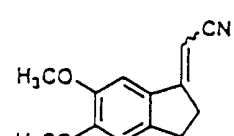
參考例 9



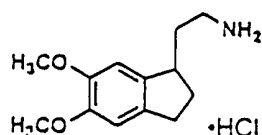
參考例 10



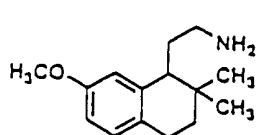
參考例 11



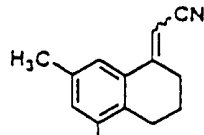
參考例 12



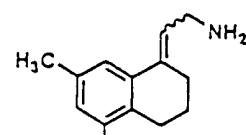
參考例 13



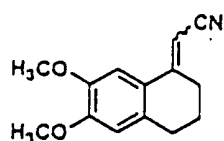
參考例 14



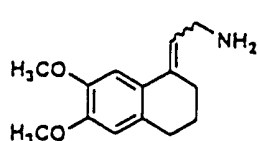
參考例 15



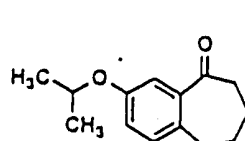
參考例 16



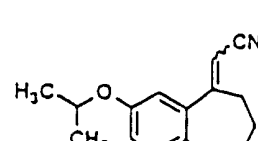
參考例 17



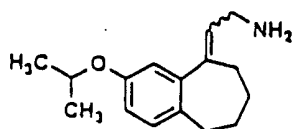
參考例 18



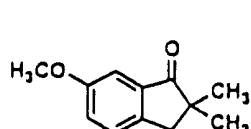
參考例 19



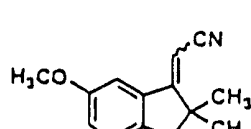
參考例 20



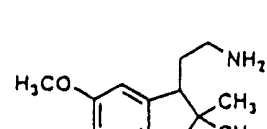
參考例 21



參考例 22



參考例 23



參考例 24

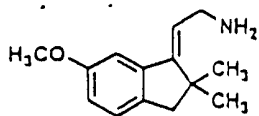
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

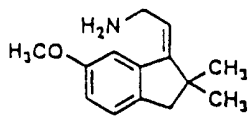
訂

水

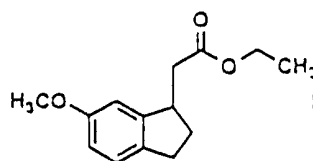
## 五、發明說明 (124)



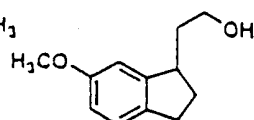
參考例 25



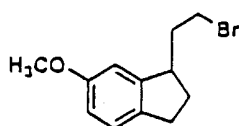
參考例 26



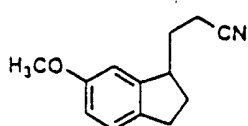
參考例 27



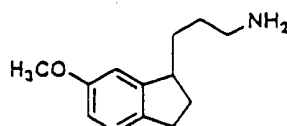
參考例 28



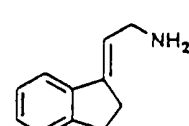
參考例 29



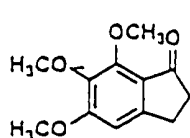
參考例 30



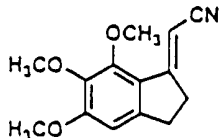
參考例 31



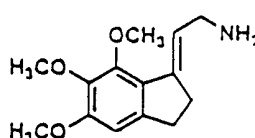
參考例 32



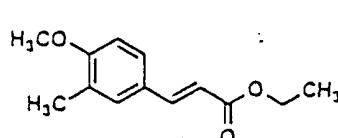
參考例 33



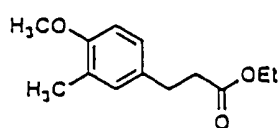
參考例 34



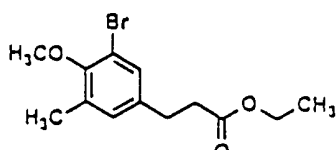
參考例 35



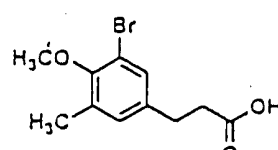
參考例 36



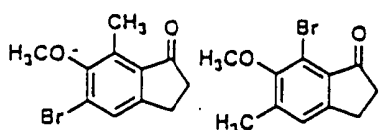
參考例 37



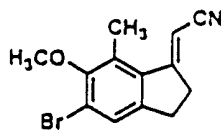
參考例 38



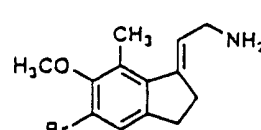
參考例 39



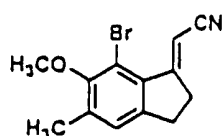
參考例 40



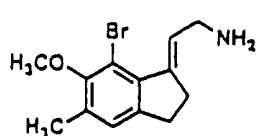
參考例 41



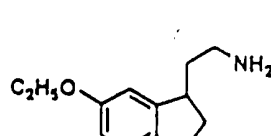
參考例 42



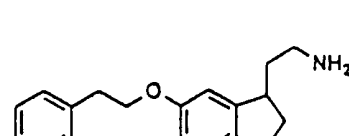
參考例 43



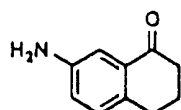
參考例 44



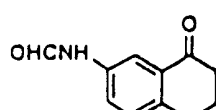
參考例 45



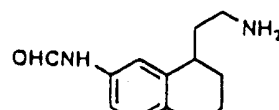
參考例 46



參考例 47



參考例 48



參考例 49

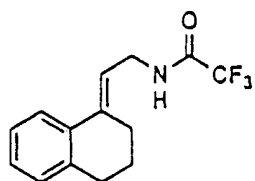
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

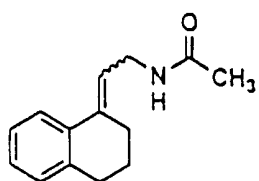
訂

錄

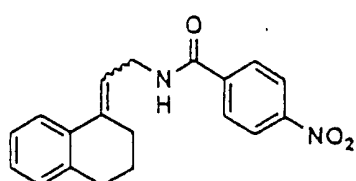
# 五、發明說明 (125)



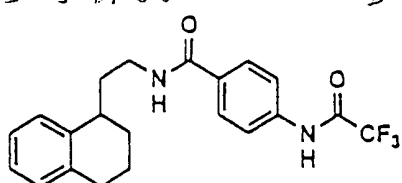
參考例 50



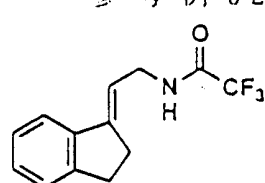
參考例 51



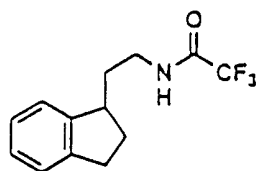
參考例 52



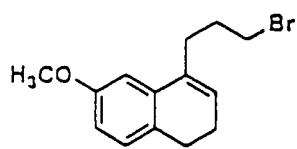
參考例 53



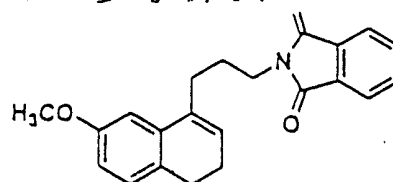
參考例 54



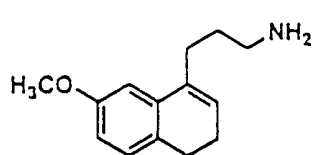
參考例 55



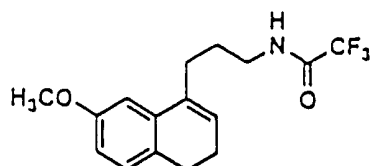
參考例 56



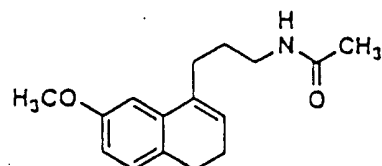
參考例 57



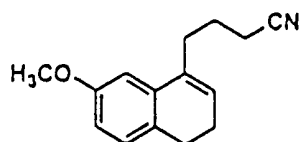
參考例 58



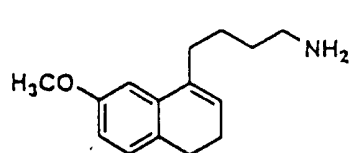
參考例 59



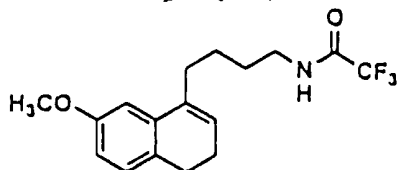
參考例 60



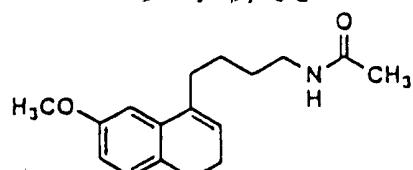
參考例 61



參考例 62



參考例 63



參考例 64

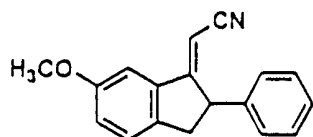
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

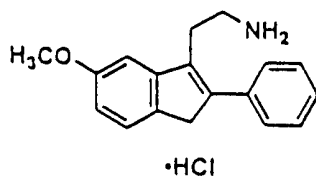
訂

冰

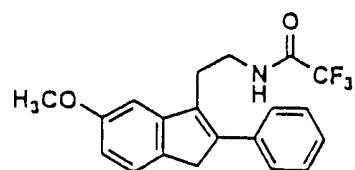
## 五、發明說明 (126)



參考例 65



參考例 66



參考例 67

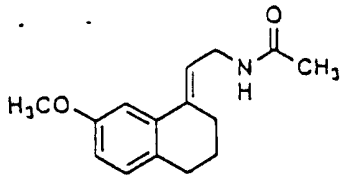
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

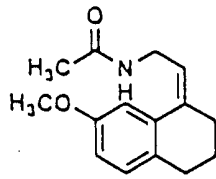
訂

水

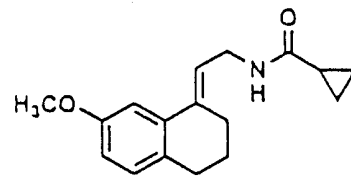
# 五、發明說明 (127)



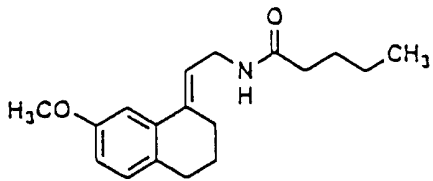
實施例 1



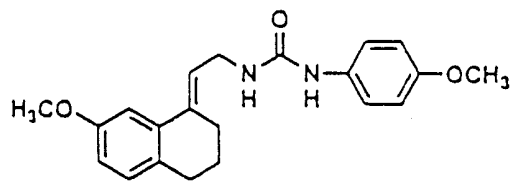
實施例 2



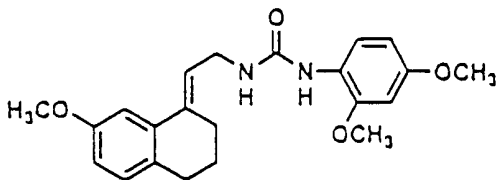
實施例 3



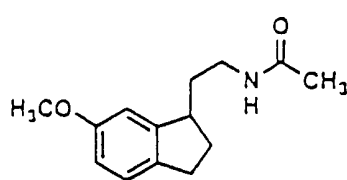
實施例 4



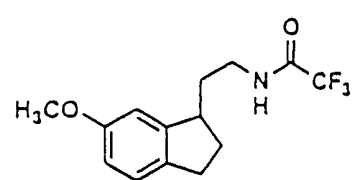
實施例 5



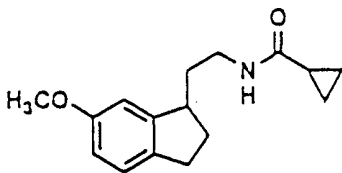
實施例 6



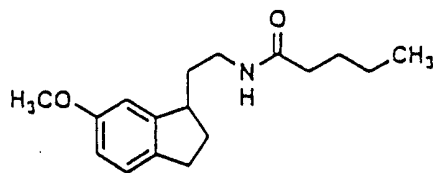
實施例 7



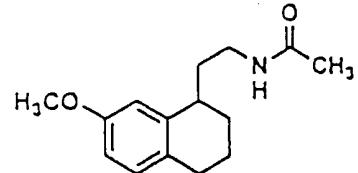
實施例 8



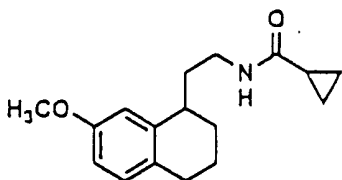
實施例 9



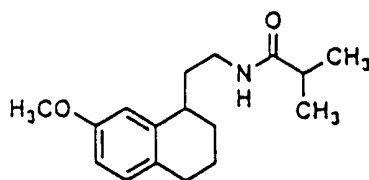
實施例 10



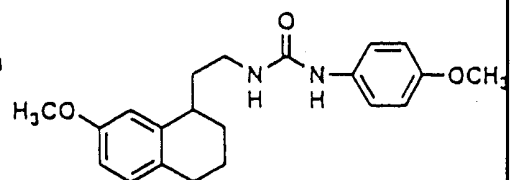
實施例 11



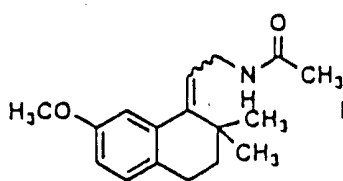
實施例 12



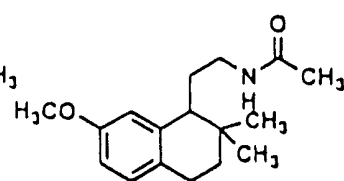
實施例 13



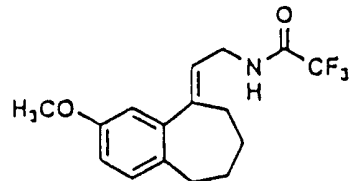
實施例 14



實施例 15



實施例 16



實施例 17

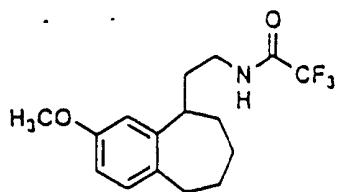
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

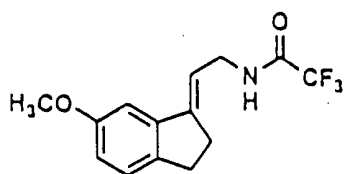
訂

錄

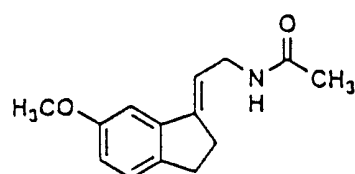
## 五、發明說明 (128)



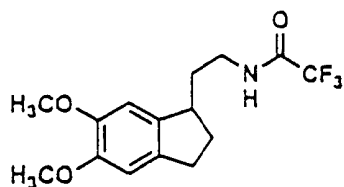
實施例 18



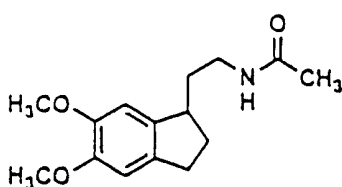
實施例 19



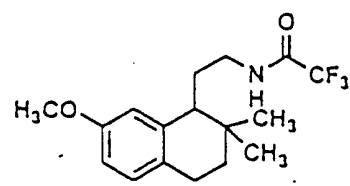
實施例 20



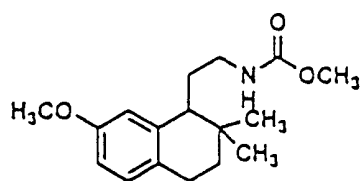
實施例 21



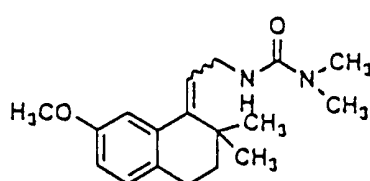
實施例 22



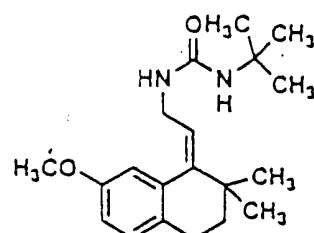
實施例 23



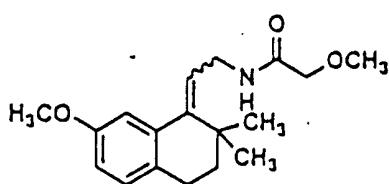
實施例 24



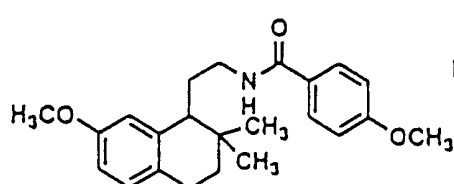
實施例 25



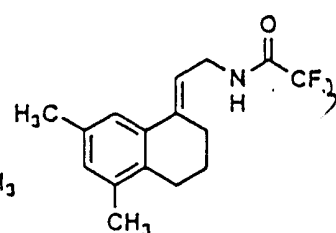
實施例 26



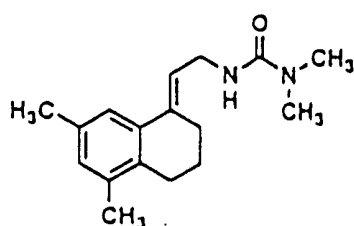
實施例 27



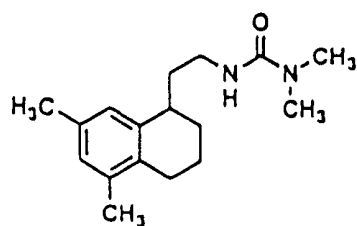
實施例 28



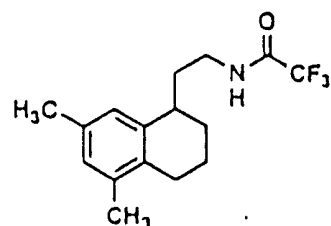
實施例 29



實施例 30



實施例 31



實施例 32

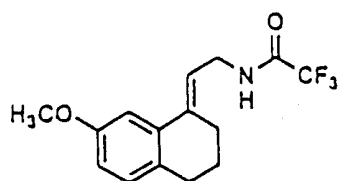
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

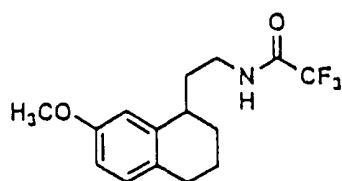
訂

水

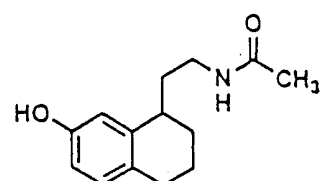
## 五、發明說明 (129)



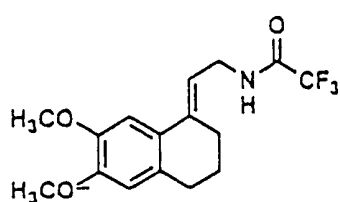
實施例 33



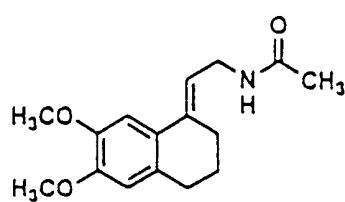
實施例 34



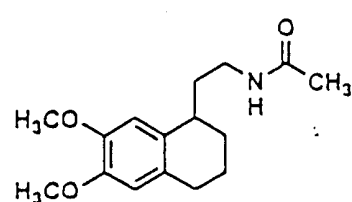
實施例 35



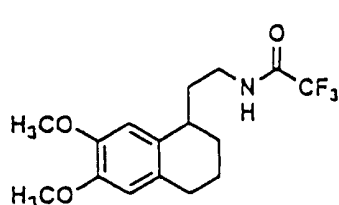
實施例 36



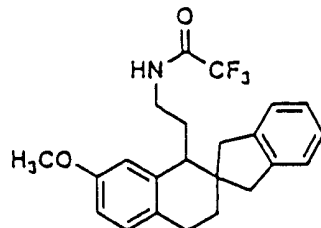
實施例 37



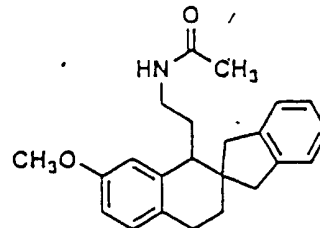
實施例 38



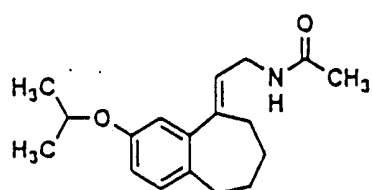
實施例 39



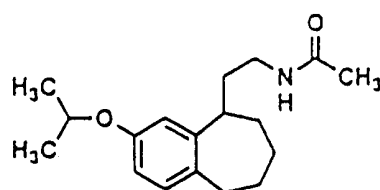
實施例 40



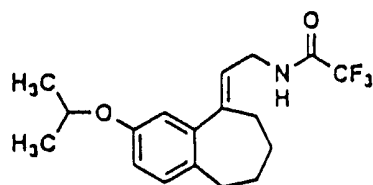
實施例 41



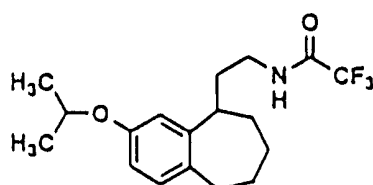
實施例 42



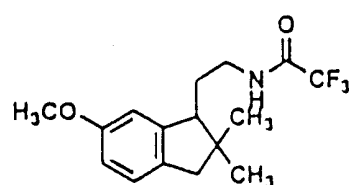
實施例 43



實施例 44



實施例 45



實施例 46

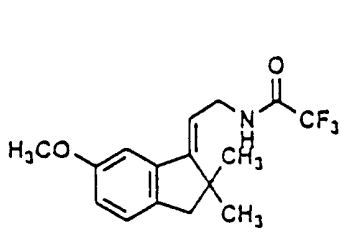
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

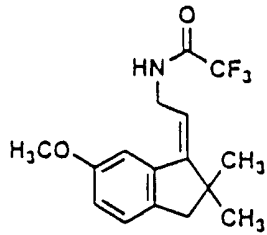
訂

冰

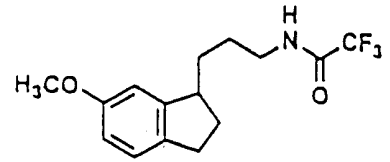
五、發明說明 (130)



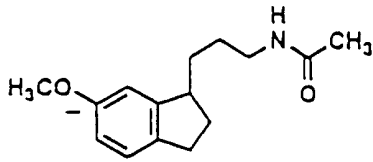
實施例 47



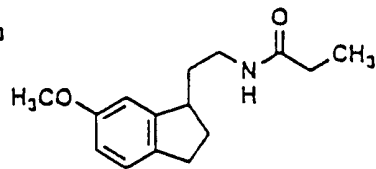
實施例 48



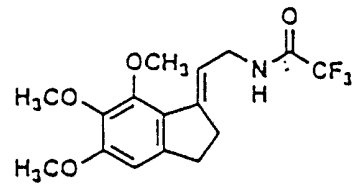
實施例 49



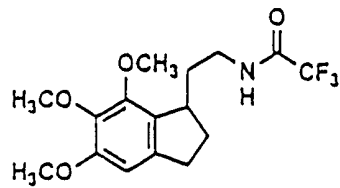
實施例 50



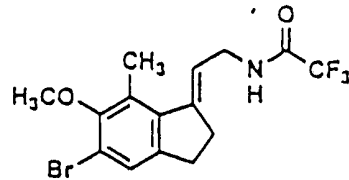
實施例 51



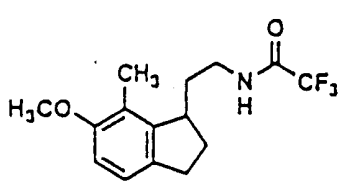
實施例 52



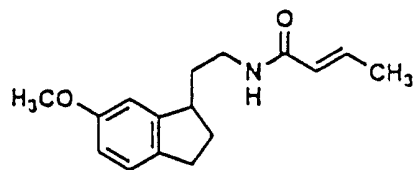
實施例 53



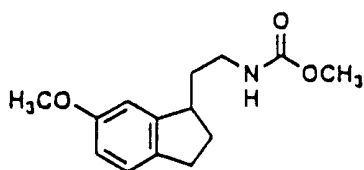
實施例 54



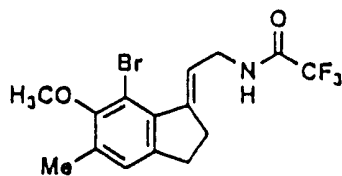
實施例 55



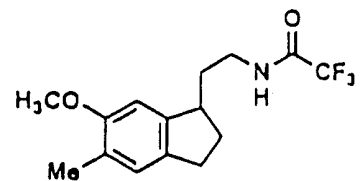
實施例 56



實施例 57



實施例 58



實施例 59

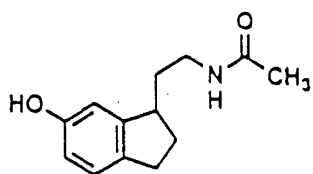
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

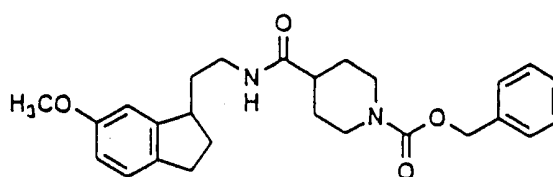
訂

水

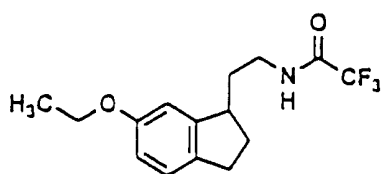
## 五、發明說明 (131)



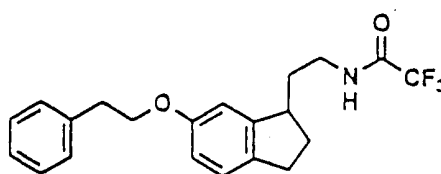
實施例 60



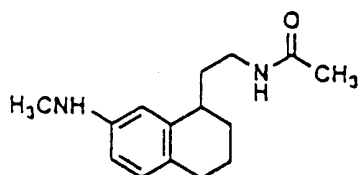
實施例 61



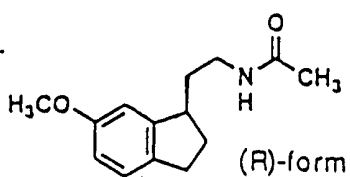
實施例 62



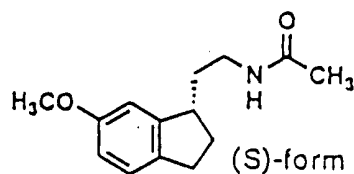
實施例 63



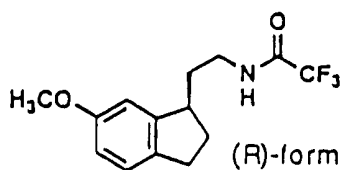
實施例 64



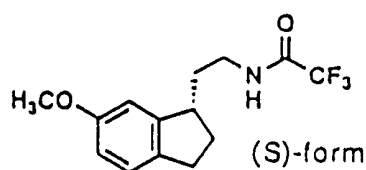
實施例 65



實施例 66



實施例 67



實施例 68

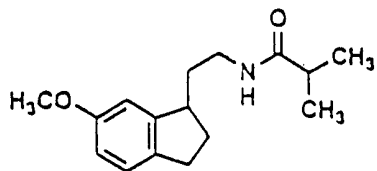
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

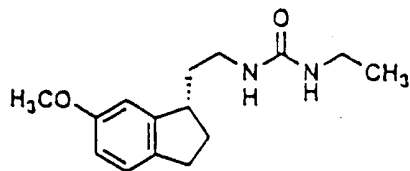
訂

冰

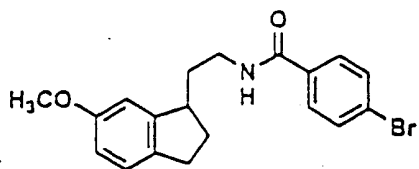
五、發明說明 (132)



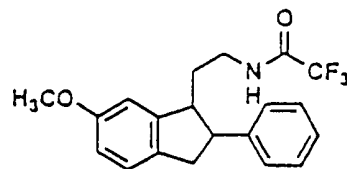
實施例 69



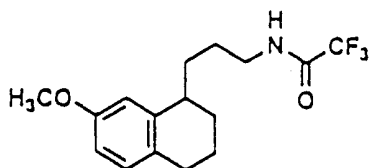
實施例 70



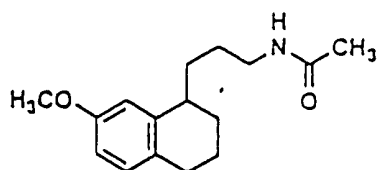
實施例 71



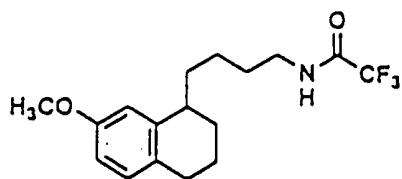
實施例 72



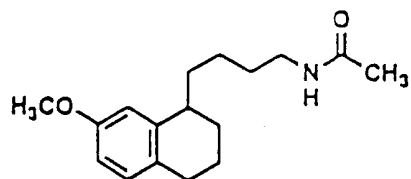
實施例 73



實施例 74



實施例 75



實施例 76

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

水

## 五、發明說明(133)

調配例 1

|                 |        |
|-----------------|--------|
| (1) 實施例 68 之化合物 | 10.0 g |
| (2) 乳糖          | 60.0 g |
| (3) 玉米澱粉        | 35.0 g |
| (4) 明膠          | 3.0 g  |
| (5) 硬脂酸鎂        | 2.0 g  |

用 30ml 之 10 重量 % 明膠水溶液 (以明膠計之, 3.0g), 使 10.0g 由實施例 68 製得之化合物, 60.0g 乳糖及 35.0g 玉米澱粉之混合物, 經 1mm 篩子造粒之。此顆粒產物於 40℃ 乾燥, 又過篩之。所成顆粒與 2.0g 硬脂酸鎂摻和, 混合物予以壓縮。所成之核心錠劑以含有蔗糖, 二氧化鈦, 滑石及阿拉伯膠之水懸浮使之成糖衣。經糖衣包覆之錠劑以蜂蠟研光, 製得 1000 顆錠劑。

調配例 2

|                 |        |
|-----------------|--------|
| (1) 實施例 68 之化合物 | 10.0 g |
| (2) 乳糖          | 70.0 g |
| (3) 玉米澱粉        | 50.0 g |
| (4) 可溶性澱粉       | 7.0 g  |
| (5) 硬脂酸鎂        | 3.0 g  |

用 70ml 之可溶性澱粉水溶液 (以可溶性澱粉計之, 7.0g), 使 10.0g 由實施例 68 製得之化合物及 3.0g 硬脂酸鎂予以造粒及使之乾燥, 接著與 70.0g 乳糖及 50.0g 玉米澱粉摻和。混合物進行壓縮。製得 1000 顆錠劑。

試驗例 1

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

表

訂

## 五、發明說明(134)

7天齡雞雞(白色來亨種)之前腦，以冰冷之分析緩衝液(50mM Tris-HCl, PH7.7, 於25℃)使之均質化，並於4℃以44,000×g離心10分鐘。所成丸塊以相同緩衝液洗滌乙次，並於-30℃貯存至使用時取出。分析時，經冷凍之組織丸塊予以解凍，以分析緩衝液使之均質化，配成蛋白質濃度0.3~0.4mg/ml。此均質液取0.4ml部分，與測試化合物及80pM 2-[<sup>125</sup>I]碘褪黑激素成總量0.5ml，於25℃培育90分鐘。立即加3ml冰冷之分析緩衝液使之終止反應，接著以Whatman GF/B濾紙真空過濾，此濾紙以3ml冰冷之分析緩衝液又洗滌2次。濾紙之放射活性，以8-計數器決定之。特定結合率乃由減去有10<sup>-5</sup>M褪黑激素存在之非特定結合率而計算之。由對數概率分析，決定50%抑制濃度(IC<sub>50</sub>)。

表 1

2-[<sup>125</sup>I]碘褪黑激素結合之抑制作用

| 實施例之<br>化合物 | IC <sub>50</sub> (nM) |
|-------------|-----------------------|
| 8           | 0.64                  |
| 33          | 0.72                  |
| 35          | 0.95                  |
| 51          | 0.45                  |
| 66          | 0.70                  |
| 68          | 0.16                  |
| 褪黑激素        | 1.1                   |

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

### 五、發明說明(135)

由表1之結果知，本發明之化合物(I)具有優異之褪黑激素受體拮抗活性。

#### 產業上之利用性

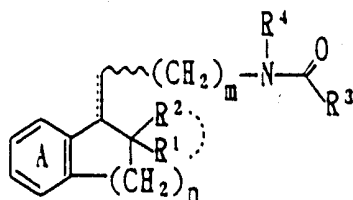
本發明之化合物(I)，及化合物(Ia)，對褪黑激素受體顯示優異之親和性，而於臨床上提供用作與褪黑激素作用於活體有關之疾病之預防及治療劑。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

四、中文發明摘要(發明之名稱： 苯并環烯化合物，其製法及用途 )

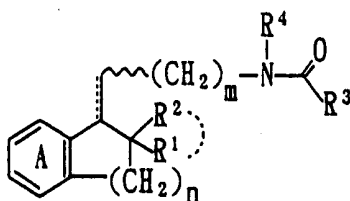
一種下式之化合物或其鹽；其製法及一種具有褪黑激素受體結合親和性之組成物，



式中， $R_1$ 及 $R_2$ 為H，烴基或雜環基，或 $R_1$ 及 $R_2$ 合而形成螺環； $R_3$ 為烴基，經取代之胺基，經取代之羥基或雜環基； $R_4$ 為H或烷基；A環為經取代之苯環；m及n示1至4；-----示單鍵或雙鍵。

英文發明摘要(發明之名稱： BENZOCYCLOALKENE COMPOUNDS, THEIR PRODUCTION AND USE )

A compound of the formula



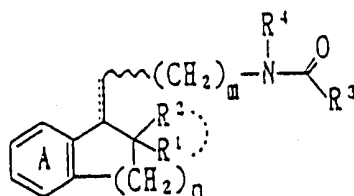
wherein  $R^1$  and  $R^2$  are H, a hydrocarbon group or a heterocyclic group, or  $R^1$  and  $R^2$  are combinedly a spiro ring;  $R^3$  is a hydrocarbon group, a substituted amino group, a substituted hydroxyl group or a heterocyclic group;  $R^4$  is H or alkyl; ring A is a substituted benzene ring; m and n denote 1 to 4; ----- means a single or double bond or a salt, a process of producing thereof and a composition having a binding affinity for melatonin receptor.

## 第 84109562 號 專 利 申 請 案

## 申 請 專 利 範 圍 修 正 本

(86年 5月 28日)

## 1. 一種下式之化合物：



式中， $R^1$ 及 $R^2$ 各示氫原子或烴基，或 $R^1$ 及 $R^2$ 與相鄰之碳原子聯合而形成螺環；

$R^3$ 示任意經取代之烴基，任意經取代之胺基，經取代之烴基或任意經取代之含氮雜環基；

$R^4$  示氫原子；

A環示經取代之苯環；

$m$ 及 $n$ 各示1至4之整數；

及-----示單鍵或雙鍵；

或其鹽。

2. 如申請專利範圍第1項之化合物，其中 $R^1$ 及 $R^2$ 各為氫原子或烴基，或 $R^1$ 及 $R^2$ 與相鄰之碳原子聯合而形成螺環， $R^3$ 示任意經取代之烴基，任意經取代之胺基或任意經取代之烴基。

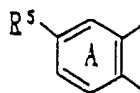
3. 如申請專利範圍第1項之化合物，其中烴基為 $C_{1-6}$ 脂族烴基， $C_{3-6}$ 單環飽和烴基或 $C_{6-10}$ 芳族烴基。

4. 如申請專利範圍第1項之化合物，其中雜環基為具有1至3個氮原子之5至7員雜環基。

5. 如申請專利範圍第1項之化合物，其中螺環a為3至8員環。
6. 如申請專利範圍第1項之化合物，其中胺基之取代基為C<sub>1-6</sub>烷基或任意經取代之苯基。
7. 如申請專利範圍第1項之化合物，其中經取代之羥基為任意經取代之C<sub>1-6</sub>烷氧基。
8. 如申請專利範圍第1項之化合物，其中R<sup>1</sup>及R<sup>2</sup>各為氫原子，C<sub>1-6</sub>烷基或苯基。
9. 如申請專利範圍第1項之化合物，其中R<sup>1</sup>及R<sup>2</sup>各為氫原子或C<sub>1-6</sub>烷基。
10. 如申請專利範圍第1項之化合物，其中R<sup>3</sup>為(i)任意經取代之C<sub>1-6</sub>烷基，(ii)任意經取代之C<sub>3-6</sub>環烷基，(iii)任意經取代之C<sub>2-6</sub>烯基，(iv)任意經取代之苯基，(v)任意經取代之C<sub>1-6</sub>烷胺基，(vi)任意經取代之苯胺基，(vii)任意經取代之5或6員含氮雜環基或(viii)任意經取代之C<sub>1-6</sub>烷胺氧基。
11. 如申請專利範圍第1項之化合物，其中R<sup>3</sup>為任意經鹵化之C<sub>1-3</sub>烷基。
12. 如申請專利範圍第1項之化合物，其中-----為單鍵。
13. 如申請專利範圍第1項之化合物，其中n為1至3之整數。
14. 如申請專利範圍第1項之化合物，其中n為1。
15. 如申請專利範圍第1項之化合物，其中m為1或2。
16. 如申請專利範圍第1項之化合物，其中A環為苯環而具有選自下述之群中之1至3個取代基：(i)鹵原子，

- (ii) C<sub>1</sub>-6 烷基, (iii) C<sub>1</sub>-6 烷氧基而任意經苯基取代,  
(iv) 羥基及 (v) 單-C<sub>1</sub>-6 烷基。

17. 如申請專利範圍第 1 項之化合物, 其中 A 環以下式表示,



式中, R<sup>5</sup> 為任意經取代之 C<sub>1</sub>-6 烷氧基。

18. 如申請專利範圍第 1 項之化合物, 其中 m 為 1, n 為 2 及  
----- 為單鍵。

19. 如申請專利範圍第 1 項之化合物, 其中 m 為 1, n 為 2 及  
----- 為雙鍵。

20. 如申請專利範圍第 1 項之化合物, 其中 m 為 1 或 2, n 為  
1 及 ----- 為單鍵。

21. 如申請專利範圍第 1 項之化合物, 其中 m 為 1, n 為 3 及  
----- 為雙鍵。

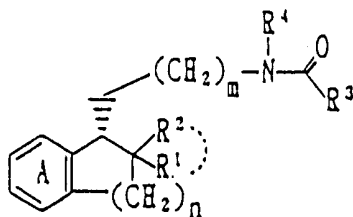
22. 如申請專利範圍第 1 項之化合物, 其中 R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> 及 R<sup>4</sup> 均  
為氫原子。

23. 如申請專利範圍第 22 項之化合物, 其中 R<sup>3</sup> 為任意經鹵  
化之 C<sub>1</sub>-6 烷基。

24. 如申請專利範圍第 22 項之化合物, 其中 R<sup>3</sup> 為 C<sub>3</sub>-6 環烷  
基。

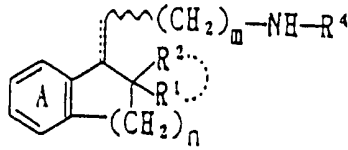
25. 如申請專利範圍第 17 項之化合物, 其中 R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> 及 R<sup>4</sup> 均  
為氫原子, R<sup>3</sup> 為任意經鹵化之 C<sub>1</sub>-6 烷基及 m 和 n 二者均  
為 1。

26. 如申請專利範圍第 1 項之化合物, 係下式之化合物:



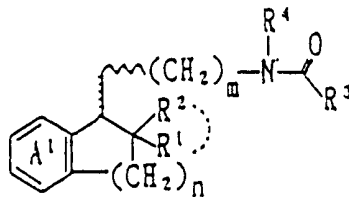
式中，所有符號之定義悉如申請專利範圍第1項所述。

27. 如申請專利範圍第1項之化合物，係(S)-1-[2-(乙醯胺基)乙基]-6-甲氧氫茛，(S)-1-[2-(三氟乙醯胺基)乙基]-6-甲氧氫茛，(S)-1-[2-(環丙胺基)乙基]-6-甲氧氫茛，(S)-1-[2-(丙醯胺基)乙基]-6-甲氧氫茛，(S)-1-[2-(異丁醯胺基)乙基]-6-甲氧氫茛，(S)-1-[2-(乙醯胺基)乙基]-7-甲氧基-1,2,3,4-四氫化茛，(S)-7-甲氧基-1-[2-(三氟乙醯胺基)乙基]-1,2,3,4-四氫化茛或(S)-1-[2-(環丙胺基)乙基]-7-甲氧基-1,2,3,4-四氫化茛。
28. 如申請專利範圍第1項之化合物，係(S)-1-[2-(三氟乙醯胺基)乙基]-6-甲氧氫茛。
29. 如申請專利範圍第1項之化合物，係(S)-1-[2-(丙醯胺基)乙基]-6-甲氧氫茛。
30. 一種化合物，係(S)-1-[2-(胺乙基)-6-甲氧氫茛或其鹽。
31. 一種製造如申請專利範圍第1項之化合物之方法，包括使下式之化合物或其鹽：



(式中，所有符號之定義悉如申請專利範圍第1項所述)，與式  $R^3\text{COOH}$  ( $R^3$ 之定義如申請專利範圍第1項所述)之羧酸，其鹽或反應衍生物，或與式  $R^3'\text{N}=\text{C}=\text{O}$  ( $R^3'$ 之定義如申請專利範圍第1項中  $R^3$ 處所述，但  $-\text{NH}$ 除外)之異氰酸酯衍生物，相反應。

32. 一種具有褪黑激素受體之結合親和性之醫藥組成物，包括下式之化合物或其鹽，及醫藥上可接受之載劑，



式中， $R^1$ 及 $R^2$ 各示氫原子或烴基，或 $R^1$ 及 $R^2$ 與相鄰之碳原子合而形成螺環；

$R^3$ 示任意經取代之烴基，任意經取代之胺基，經取代之烴基或任意經取代之含氮雜環基；

$R^4$ 示氫原子；

$A^1$ 環示任意經取代之苯環；

$m$ 及 $n$ 各示1至4之整數；

及  $---$  示單鍵或雙鍵。

33. 如申請專利範圍第32項之醫藥組成物，係晝夜性節律之調節劑。

34. 如申請專利範圍第33項之醫藥組成物，係睡-醒節律

之調節劑。

35. 如申請專利範圍第34項之醫藥組成物，係時區變化徵候之調節劑。

36. 如申請專利範圍第33項之醫藥組成物，係睡眠障礙之治療劑。

37. 如申請專利範圍第32項之醫藥組成物，係褪黑激素受體拮抗組成物。