（此處由本局於收文時黏貼條碼）

200529812·
755587

發明專利說明書 200529812

（本申請書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫）

※申請案號：93140633

※申請日期：93 年 12 月 24 日　　※IPC 分類：

A61K 31/165
A61P 35/00

一、發明名稱：

(中) 苯醯胺衍生物
(英) Benzamide derivatives

二、申請人：(共 1 人)

1.姓　名：（中）中外製藥股份有限公司
　　（英）CHUGAI SEIYAKU KABUSHIKI KAISHA
　代表人：（中）1.永山治
　　（英）
　地　址：（中）日本國東京都北區浮間五丁目五番一號
　　（英）
　國籍：（中英）日本　　JAPAN

三、發明人：(共 7 人)

1.姓　名：（中）小谷野博司
　　（英）KOYANO, HIROSHI
　國　籍：（中）日本
　　（英）JAPAN

2.姓　名：（中）須田篤志
　　（英）SUDA, ATSUSHI
　國　籍：（中）日本
　　（英）JAPAN

3.姓　名：（中）麻生康輔
　　（英）ASO, KOUSUKE
　國　籍：（中）日本
　　（英）JAPAN

4.姓　名：（中）羽田樹人
　　（英）HADA, KIHITO
　國　籍：（中）日本

（英）JAPAN

5.姓　名：（中）淺井幸
（英）ASAI, MIYUKI
國　籍：（中）日本
（英）JAPAN

6.姓　名：（中）長谷川雅巳
（英）HASEGAWA, MASAMI
國　籍：（中）日本
（英）JAPAN

7.姓　名：（中）佐藤靖子
（英）SATO, YASUKO
國　籍：（中）日本
（英）JAPAN

四、聲明事項:

◎本案申請前已向下列國家（地區）申請專利□主張國際優先權：

【格式請依：受理國家（地區）；申請日；申請案號數　順序註記】

1.日本　；2003/12/26；2003-434565 ☑有主張優先權
2.日本　；2004/03/05；2004-063266 ☑有主張優先權
3.日本　；2004/10/05；2004-292580 ☑有主張優先權

（英）JAPAN

5.姓　名：（中）淺井幸
（英）ASAI, MIYUKI
國　籍：（中）日本
（英）JAPAN

6.姓　名：（中）長谷川雅巳
（英）HASEGAWA, MASAMI
國　籍：（中）日本
（英）JAPAN

7.姓　名：（中）佐藤靖子
（英）SATO, YASUKO
國　籍：（中）日本
（英）JAPAN

四、聲明事項:

◎本案申請前已向下列國家（地區）申請專利□主張國際優先權：

【格式請依：受理國家（地區）；申請日；申請案號數　順序註記】

1.日本　；2003/12/26；2003-434565 ☑有主張優先權
2.日本　；2004/03/05；2004-063266 ☑有主張優先權
3.日本　；2004/10/05；2004-292580 ☑有主張優先權

九、發明說明

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於新穎的苯醯胺衍生物及這些作爲有效成分的醫藥、特別爲與血管新生相關的惡性腫瘤等疾病的治療藥爲有用的血管新生阻礙劑。

【先前技術】

血管新生於一般成人中，於隨著月經週期之子宮內膜增厚或胎盤形成等生理現象時出現，其他亦於受傷治療之過程等出現。然而對於生病狀態而言，亦不少與發炎或類風濕性關節炎、動脈硬化、糖尿病性網膜症、固體癌等，這些疾病的進展、惡化時相關。特別對於固體癌而言，癌組織增殖超過直徑 1～2mm 時必須形成營養血管（參照非專利文獻 1），且侵入癌組織之血管其與癌轉移及癌患者之後遺症有著密切關係（參照非專利文獻 2、及非專利文獻 3）。

因此，血管新生阻礙劑係可作爲與顯示細胞毒性的抗癌劑相異之對正常組織傷害較少的抗癌劑，又藉由癌細胞的浸潤、轉移抑制效果可期待作爲手術後補助治療劑使用。

血管新生的過程爲藉由形成血管內側的血管內皮細胞之活化而成爲血管基底膜的破壞、血管內皮細胞的出芽與游離、增殖、管腔形成之多階段（參考非專利文獻 4）。又，有關血管新生之血管內皮細胞亦可由存在於末梢血液

等中的血管內皮前驅細胞供給（參考非專利文獻 5）。

這些過程中雖藉由這種血管新生因子而活化，但已有多數報告指出血管新生因子之一的 VEGF（vascular endothelial growth factor；血管內皮增殖因子）與癌的關連性。近年來 VEGF 或該受體的酪胺酸激酶活性作爲指標之藥劑開發正進行著（參照非專利文獻 6、及非專利文獻 7）。

另一方面，已知多數的除 VEGF 以外與血管新生相關的因子，對於作爲血管新生之主要角色的血管內皮細胞進行特異作用，對於該增殖或功能的阻礙劑作爲癌症等血管新生性疾病的治療藥之開發受到關切。

苯醯胺衍生物對於血管內皮細胞具有特異性增殖阻礙作用之事項於至今報告中並未揭示。

作爲本發明的苯醯胺衍生物、或其鹽與化學結構類似的化合物，可舉出

特開 2001-526255 號公報（專利文獻 1，Warner Lambert）、

特開 2002-249473 號公報（專利文獻 2，石原產業）、

國際公開第 02/47679 號說明書（專利文獻 3，Emory Univ.）

國際公開第 02/059080 號說明書（專利文獻 4，Guilford Pharmaceuticals）、

國際公開第 93/23357 號說明書（專利文獻 5，Res.

Corporation Tech. Inc.）

所記載者。然而，這些所揭示的任一化合物皆未記載亦無揭示有關血管新生抑制效果。國際公開第 02/49632 號說明書（專利文獻 6，醫藥分子設計研究所）中，雖揭示將與本發明的苯醯胺衍生物或其鹽之化學結構相似的化合物，作爲 NFkB 活性阻礙劑，具體而言爲這些 IKK 阻礙劑之使用，且可應用於癌症、癌細胞轉移、血管增殖性疾病上，但未揭示具體的事實。

對於血管內皮細胞進行特異性作用，阻礙其增殖的化合物而言可舉出 KDR 之酪胺酸激酶阻礙劑（綜合參照非專利文獻 8、非專利文獻 9、非專利文獻 10）。其中例如 SU11248（Sugen/Pfizer、具有 3-（吡咯-2-基 methydene）-2-吲哚滿酮骨架之化合物，參照專利文獻 7）、PTK787（Novartis，具有 1-苯胺-（4-吡啶甲基）-酞嗪骨架之化合物，參照專利文獻 8）、ZD6474（AstraZeneca，具有喹唑啉骨架的化合物，參照專利文獻 9）、CP-547.632（Pfizer，具有異噻唑骨架的化合物，參照專利文獻 10）爲作爲抗癌劑而言爲臨床開發階段，但這些皆與本發明之化學結構及作用機制相異。

〔專利文獻 1〕

特開 2001-526255 號公報

〔專利文獻 2〕

特開 2002-249473 號公報

〔專利文獻 3〕

國際公開第 02/47679 號說明書

〔專利文獻 4〕

國際公開第 02/59080 號說明書

〔專利文獻 5〕

國際公開第 93/23357 號說明書

〔專利文獻 6〕

國際公開第 02/49632 號說明書

〔專利文獻 7〕

國際公開第 01/37820 號說明書

〔專利文獻 8〕

美國專利第 6258812 號說明書

〔專利文獻 9〕

國際公開第 01/32651 號說明書

〔專利文獻 10〕

國際公開第 99/62890 號說明書

〔非專利文獻 1〕

Folkmann, J., J. Natul. Cancer Inst., 第 82 卷，第 4-6 頁，1990 年

〔非專利文獻 2〕

Weidner, N. N. Engl. J. Med., 第 324 卷，第 1-8 頁，1991 年

〔非專利文獻 3〕

Bochner, B. H. J. Natl. Cancer Inst., 第 87 卷，第 1603-1612 頁，1995 年

(5)

〔非專利文獻 4〕

Klagsbrun, M. and Folkmann, J., Hand book of Experimental Pharmacology, 第 95 卷 II，第 549-586 頁，1990 年

〔非專利文獻 5〕

Asahara, T. Science, 第 275 卷，第 964-967 頁，1997 年

〔非專利文獻 6〕

Kabbinavar, F. J. Clinical Oncology, 第 21 卷，第 60-65 頁，2003 年

〔非專利文獻 7〕

Laird, A. D. 及 Cherrington, J. M., Expert Opinion Investigational Drugs, 第 12 卷，第 51-64 頁，2003 年

〔非專利文獻 8〕

Boyer, S. J., Current Topics in Medicinal Chemistry, 第 2 卷，第 973-1000 頁，2002 年

〔非專利文獻 9〕

Glade-Bender, J., Kandel, J. J. 及 Yamashiro, D. J., Expert Opinion on Biological Therapy, 第 3 卷，第 2 號，第 263-276 頁，2003 年

〔非專利文獻 10〕

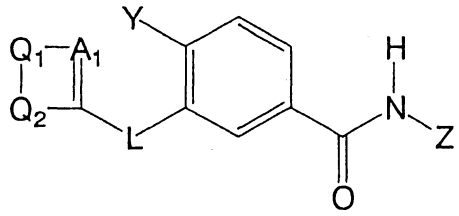
Laird, A.D. and J. M. Cherrington, Expert Opinion Investigational Drugs, 第 12 卷，第 1 號，第 51-64 頁，2003 年

【發明內容】

本發明係以提供對於具有高血管新生阻礙活性，疾病性血管新生所引起的疾病，例如癌症、癌細胞轉移爲有效的治療及預防藥劑之化合物、其製造方法、於該製造上爲有用的中間體化合物，以及含有這些化合物的醫藥組成物爲目的。

本發明者欲提供一種新穎，且爲疾病性血管新生所引起的疾病，例如癌症、癌細胞轉移爲有效的治療及預防藥劑爲目的，進行詳細研究結果，發現本發明的化合物具有血管新生選擇性且爲較高阻礙活性，且發現容易合成的這些化合物之製造方法，而完成本發明。

即，本發明的一面爲提供一種化合物或其前驅物、或這些製藥上被許可的鹽，其爲如式（II）所示的化合物；



(II)

〔式中，A_1表示 C-X_1或 N；

Q_1表示-A_2=A_3-、或選自-O-、-S-及-N（R_{10}）-之雜原子；Q_2表示-A_4=A_5-、或選自-O-、-S-及-N（R_{10}）-之雜原子；但，Q_1及Q_2不會同時表示雜原子；

A_2表示 C-X_2或 N，A_3表示 C-X_3或 N，A_4表示 C-X_4或 N，A_5表示 C-X_5或 N；

(7)

R_{10} 表示氫原子、C_{1-6} 烷基、鹵素 C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 烷基羰基或芳基；其中該芳基可由 1 或 1 以上選自鹵素原子、C_{1-6} 烷基及 C_{1-6} 烷氧基之取代基所取代；

X_1、X_2、X_3、X_4 及 X_5 各自獨立表示選自氫原子、羥基、鹵素原子、氰基、羥基胺基羰基、羥基脒基、硝基、胺基、脒基、脲基、C_{1-6} 烷基胺基、二 C_{1-6} 烷基胺基、C_{1-6} 烷基脒基、二 C_{1-6} 烷基脒基、C_{1-6} 烷基脲基、二 C_{1-6} 烷基脲基、C_{1-6} 烷基硫代基、C_{1-6} 烷基磺基、C_{1-6} 烷基磺醯基、C_{1-6} 烷基膦基、二 C_{1-6} 烷基膦基、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 烷氧基、C_{3-9} 環烷基、C_{3-9} 環烷氧基、C_{2-7} 烯基、C_{2-7} 炔基、C_{1-6} 烷基羰基、C_{1-6} 烷氧基羰基（以上的 19 個基可由 1 或 1 以上選自鹵素原子、羥基、芳基、雜芳基及氰基之取代基所取代）、芳基、芳氧基、芳基羰基、雜芳基、雜芳基氧基、雜芳基羰基及芳基 C_{1-6} 烷基氧基（以上的 7 個基可由 1 或 1 以上選自鹵素原子、C_{1-6} 烷基及 C_{1-6} 烷氧基之取代基所取代）所成群；或

X_1 及 X_2、X_2 及 X_3、X_3 及 X_4、及 X_4 及 X_5 各與鍵結的碳原子連接，形成飽和或不飽和 5～7 員碳環、或形成含有 1 或 1 以上選自氧原子、氮原子及硫原子之雜原子的飽和或不飽和 5～7 員雜環；

Y 表示選自 C_{1-6} 烷基、C_{3-9} 環烷基、C_{2-7} 烯基、C_{2-7} 炔基、C_{1-6} 烷基羰基、C_{1-6} 烷氧基羰基、芳基羰基、雜芳基羰基、芳基氧基羰基、雜芳基氧基羰基、C_{1-6} 烷氧基、C_{2-7} 烯氧基、C_{2-7} 炔氧基、C_{1-6} 烷基硫代基、C_{1-6} 烷基磺

(8)

醯基｛以上15個基可由1或1以上選自飽和不飽和3～7員碳環、含有1或1以上選自氧原子、氮原子及硫原子的雜原子之飽和或不飽和3～7員雜環、鹵素原子、羥基、C_{1-6}烷氧基、羥基C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷氧基C_{1-6}烷氧基、胺基C_{1-6}烷氧基、N-C_{1-6}烷基胺基C_{1-6}烷氧基、N,N-二C_{1-6}烷基胺基C_{1-6}烷氧基、胺基、C_{1-6}烷基胺基、羥基C_{1-6}烷基胺基、C_{1-6}烷氧基C_{1-6}烷基胺基、胺基C_{1-6}烷基胺基、二C_{1-6}烷基胺基、雙（羥基C_{1-6}烷基）胺基、雙（C_{1-6}氧基C_{1-6}烷基）胺基、雙（胺基C_{1-6}烷基）胺基、脒基、C_{1-6}烷基脒基、二C_{1-6}烷基脒基、脲基、C_{1-6}烷基脲基、二C_{1-6}烷基脲基、氰基、羧基、C_{1-6}烷氧基羰基、C_{1-6}烷基硫代基、C_{1-6}烷基磺醯基、C_{1-6}烷基膦基及二C_{1-6}烷基膦基的取代基所取代｝、胺基、C_{1-6}烷基胺基、二C_{1-6}烷基胺基（以上2個基可由1或1以上選自飽和不飽和3～7員碳環、含有1或1以上選自氧原子、氮原子及硫原子的雜原子之飽和或不飽和3～7員雜環、鹵素原子、羥基、C_{1-6}烷氧基、羥基C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷氧基C_{1-6}烷氧基、胺基C_{1-6}烷氧基、N-C_{1-6}烷基胺基C_{1-6}烷氧基、N,N-二C_{1-6}烷基胺基C_{1-6}烷氧基、胺基、C_{1-6}烷基胺基、羥基C_{1-6}烷基胺基、C_{1-6}烷氧基C_{1-6}烷基胺基、胺基C_{1-6}烷基胺基、二C_{1-6}烷基胺基、雙（羥基C_{1-6}烷基）胺基、雙（C_{1-6}烷氧基C_{1-6}烷基）胺基、雙（胺基C_{1-6}烷基）胺基、脒基、C_{1-6}烷基脒基、二C_{1-6}烷基脒基、脲基、二C_{1-6}烷基脲基、氰基、羧基、C_{1-6}烷氧

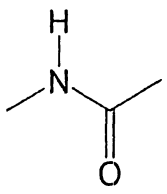
基羰基、C_{1-6}烷基硫代基、C_{1-6}烷基磺醯基、C_{1-6}烷基膦基及二C_{1-6}烷基膦基的取代基所取代）、鹵素原子、硝基、氰基、羧基及含有1或1以上選自氧原子、氮原子及硫原子的雜原子之飽和或不飽和3～7員雜環（該雜環可由1或1以上選自羥基、C_{1-6}烷基、鹵素C_{1-6}烷基、羥基C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基C_{1-6}烷基及氧代基的取代基所取代）所成群；

Z表示選自氫原子、羥基、C_{1-6}烷基、C_{3-9}環烷基｛以上2個基可由1或1以上種選自飽和或不飽和3～7員碳環（該碳環基可由1或1以上選自C_{1-6}烷基、羥基C_{1-6}烷基及C_{1-6}烷氧基C_{1-6}烷基之取代基所取代）、含有1或1以上選自氧原子、氮原子及硫原子之雜原子之飽和或不飽和3～7員雜環（該雜環基可由1或1以上選自C_{1-6}烷基、羥基C_{1-6}烷基及C_{1-6}烷氧基C_{1-6}烷基的取代基所取代）、鹵素原子、羥基、C_{1-6}烷氧基、羥基C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷氧基C_{1-6}烷氧基、羥基C_{1-6}烷氧基C_{1-6}烷氧基、胺基C_{1-6}烷氧基、N-C_{1-6}烷基胺基C_{1-6}烷氧基、N,N-二C_{1-6}烷基胺基C_{1-6}烷氧基、胺基、C_{1-6}烷基胺基、羥基C_{1-6}烷基胺基、C_{1-6}烷氧基C_{1-6}烷基胺基、胺基C_{1-6}烷基胺基、二C_{1-6}烷基胺基、雙（羥基C_{1-6}烷基）胺基、雙（C_{1-6}烷氧基C_{1-6}烷基）胺基、雙（胺基C_{1-6}烷基）胺基、氰基、羧基、C_{1-6}烷氧基羰基、芳基氧基羰基、胺基甲醯基、C_{1-6}烷基胺基甲醯基、二C_{1-6}烷基胺基甲醯基（以上2個基可由1或1以上選自鹵素原子、羥基、氰基及胺基

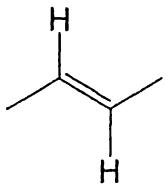
的取代基所取代）、膦基、C_{1-6}烷基膦基、二C_{1-6}烷基膦基、磺酸、及C_{1-6}烷基磺基的取代基所取代｝、-OR_1及-NR_1R_2所成群；

R_1及R_2各自獨立表示選自氫原子、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷基羰基、及含有1或1以上選自氧原子、氮原子及硫原子之雜原子的飽和或不飽和3～7員雜環（以上3個基可由1或1以上選自飽和或不飽和3～7員碳環、含有1或1以上選自氧原子、氮原子及硫原子之雜原子的飽和或不飽和3～7員雜環、鹵素原子、羥基、C_{1-6}烷氧基、羥基C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷氧基C_{1-6}烷氧基、胺基C_{1-6}烷氧基、N-C_{1-6}烷基胺基C_{1-6}烷氧基、N,N-二C_{1-6}烷基胺基C_{1-6}烷氧基、胺基、C_{1-6}烷基胺基、羥基C_{1-6}烷基胺基、C_{1-6}烷氧基C_{1-6}烷基胺基、胺基C_{1-6}烷基胺基、二C_{1-6}烷基胺基、雙（羥基C_{1-6}烷基）胺基、雙（C_{1-6}烷氧基C_{1-6}烷基）胺基、雙（胺基C_{1-6}烷基）胺基、氰基、羧基、C_{1-6}烷氧基羰基、芳基氧基羰基、膦基、C_{1-6}烷基膦基、二C_{1-6}烷基膦基、磺酸、及C_{1-6}烷基磺基之取代基所取代）所成群；或R_1及R_2與鍵結的氮原子連結，形成可含有1個氮原子以及1或1以上選自氧原子、氮原子及硫原子之雜原子的飽和或不飽和5～7員雜環；

L選自式：



及

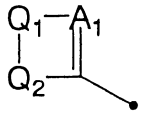


(11)

〕。

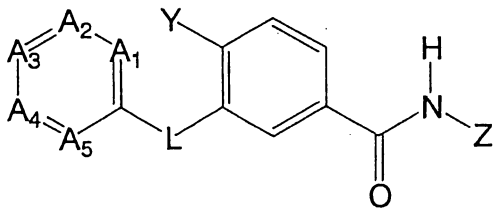
其中，式（II）中 Q_1 表示 $-A_2=A_3-$ 時，A_2 與 A_1 鍵結形成 $A_1-A_2=A_3$。又，Q_2 表示 $-A_4=A_5-$ 時，A_4 與 Q_1 鍵結形成 $Q_1-A_4=A_5-$。

且，L 表示 -NHC（=O）時，羰基的碳原子鍵結於苯環上，氮原子與式：



鍵結。

本發明的另一發明爲提供一種化合物或其前驅物、或這些製藥上被許可的鹽，其爲上述式（II）的化合物，式（I）者。



(I)

〔式中，A_1、A_2、A_3、A_4、A_5、L、Y、及 Z 如上述所定義者〕。

本發明的另一發明爲提供上述式（II）或（I）之化合物或其前驅物、或這些製藥上被許可的鹽，其中 Z 表示氫原子、C_{1-6} 烷基、C_{3-9} 環烷基、羥基 C_{1-6} 烷基、羥基 C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷基、氰基 C_{1-6} 烷基、吡啶基 C_{1-6} 烷基、二羥基 C_{1-6} 烷基、三羥基 C_{1-6} 烷基、嗎啉代 C_{1-6} 烷基、（N,N-二 C_{1-6} 烷基胺基）C_{1-6} 烷基

或（N,N-雙（羥基 C_{1-6} 烷基）胺基 C_{1-6} 烷基。其中 Z 的具體例子表示氫原子、甲基、乙基、環丙基、環戊基、2-羥基乙基、2-（2-羥基乙氧基）乙基、2-甲氧基乙基、2-氰基乙基、4-吡啶基甲基、1-甲氧基丁-2-基、2,3-二羥基丙-1-基、1,3-二羥基丙-2-基、1,3-二羥基-2-羥基甲基丙-2-基、2-嗎啉代乙基、1-羥基丙-2-基、1-羥基-3-甲基丁-2-基、2-（N,N-二甲基胺基）乙基、2-（N,N-雙（2-羥基乙基）胺基）乙基、2,4-二羥基丁基、2,3,4-三羥基丁基、2,3,4,5-四羥基戊基或 2,3,4,5,6-五羥基己基。

本發明的另一發明爲提供上述式（II）或（I）之化合物或其前驅物、或這些製藥上被許可的鹽，其中 Y 表示鹵素原子、氰基、C_{1-6} 烷基、鹵素 C_{1-6} 烷基、C_{2-7} 烯基、C_{2-7} 炔基、C_{1-6} 烷氧基、C_{3-9} 環烷基 C_{1-6} 烷氧基、C_{2-7} 炔基氧基、或鹵素 C_{1-6} 烷氧基。

本發明的另一發明爲提供上述式（II）或（I）之化合物或其前驅物、或這些製藥上被許可的鹽，其中 Y 的具體例子爲氯基、溴基、氰基、甲基、三氟甲基、乙基、正丙基、異丙基、乙炔基、甲氧基、三氟甲氧基、環丙甲氧基、2-丁-1-基氧基、或 2-氯乙氧基。

本發明的另一發明爲提供上述式（II）或（I）之化合物或其前驅物、或這些製藥上被許可的鹽，其中 A_1 表示 C-X_1 或 N，A_2 表示 C-X_2 或 N，A_3 表示 C-X_3 或 N，A_4 表示 C-X_4 或 N，A_5 表示 C-X_5 或 N；

X_1、X_2、X_3、X_4 及 X_5 各自獨立表示選自氫原子、鹵

素原子、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、鹵素C_{1-6}烷基、鹵素C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷基硫代基及鹵素C_{1-6}烷基；或X_1及X_2、X_2及X_3、X_3及X_4、及X_4及X_5與各自鍵結的碳原子連接形成環己烷、環戊、苯環、吡啶環、嘧啶環、1,4-二噁烷環、1,3-二氧雜戊環、吡咯環、咪唑環、噻唑環或呋喃環。

本發明的另一發明爲提供一種化合物或其前驅物、或這些製藥上被許可的鹽，其中X_1、X_2、X_3、X_4及X_5各自獨立表示選自氫原子、氟基、氯基、溴基、甲基、乙基、第三丁基、異丙基、甲氧基、異丙氧基、三氟甲基、三氟甲氧基、甲基硫代基及三氟甲基硫代基；或

X_1及X_2與各鍵結的碳原子連結形成環己烷；

X_1及X_2與各鍵結的碳原子連結形成吡啶環；

X_2及X_3與各鍵結的碳原子連結形成1,4-二噁烷環；或

X_2及X_3與各鍵結的碳原子連結形成環戊烷。

本發明的另一發明爲提供一種化合物或其前驅物、或這些製藥上被許可的鹽，其中A_1表示C-X_1或N，A_2表示C-X_2或N，A_3表示C-X_3或N，A_4表示C-X_4，A_5表示C-X_5，A_1、A_2及A_3之中不會同時2個以上表示N。

本發明的另一發明爲提供一種醫藥組成物、血管新生阻礙劑、含有固體腫瘤之癌症等因血管新生所引起的疾病之治療劑及預防劑，及固體腫瘤之轉移治療及預防劑。

本發明的「鹵素原子」表示氟原子、氯原子、溴原子

、碘原子等。本發明中的鹵素原子可爲芳香族碳環、芳香族雜環等的取代基時，較佳的鹵素原子可舉出氯原子及溴原子。本發明的鹵素原子爲烷基、或一部份含有烷基（烷氧基、烯基、不飽和碳環、不飽和雜環等）的取代基時，較佳的鹵素原子可舉出氟原子。

本發明的「C_{1-6}烷基」表示碳數 1～6 的直鏈狀、支鏈狀之烷基，例如含有甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、第二丁基、異丁基、第三丁基、正戊基、3-甲基丁基、2-甲基丁基、1-甲基丁基、1-乙基丙基、正己基、4-甲基戊基、3-甲基戊基、2-甲基戊基、1-甲基戊基、3-乙基丁基、及 2-乙基丁基等。

本發明的「C_{3-9}環烷」基表示碳數 3～9 的環狀及部份環狀的烷基、例如可舉出環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、環辛基、環壬基、環丙基甲基、環己基甲基、以C_{1-6}烷基取代環丙基、以C_{1-4}烷基取代的環戊基、以C_{1-3}烷基取代的環己基等。

本發明的「C_{2-7}烯基」表示碳數 2～7 的直鏈或支鏈狀的烯基，例如含有乙烯基（乙烯基）、1-丙烯基、2-丙烯基（烯丙基）、丙-2-烯基、3-丁烯基（均烯丙基）等。

本發明的「C_{2-7}炔基」表示碳數 2～7 的直鏈或支鏈狀的炔基，例如含有乙炔基、1-丙炔基、2-丙炔基、1-丁炔基、2-丁炔基、及 3-丁炔基等。

本發明的「C_{1-6}烷氧基」表示具有經定義的碳數 1～6 的直鏈或支鏈狀烷基之烷基氧基，例如含有甲氧基、乙氧

基、正丙氧基、異丙氧基、正丁氧基、第二丁氧基、異丁氧基、第三丁氧基、正戊氧基、3-甲基丁氧基、2-甲基丁氧基、1-甲基丁氧基、1-乙基丙氧基、正己氧基、4-甲基戊氧基、3-甲基戊氧基、2-甲基戊氧基、1-甲基戊氧基、3-乙基丁氧基、及2-乙基丁氧基等。

本發明的「芳基」表示 C_{6-10} 芳香族烴基，例如含有苯基、1-萘基、2-萘基等。

本發明的「雜芳基」表示含有選自 1 或其以上的氧原子、氮原子及硫原子之雜原子的 5～10 員芳香族雜環基，例如含有呋喃基、噻吩基、吡咯基、咪唑基、吡唑基、噁唑基、異噁唑基、噻唑基、異噻唑基、噁二唑基、噻二唑基、三唑基、四唑基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、噠嗪基、吲哚基、喹啉基等。

本發明的「C_{1-6} 烷基羰基」表示具有經定義的碳數 1～6 的直鏈或支鏈狀烷基之烷基羰基，例如含有乙醯基、丙醯基、甲基丙醯基、三甲基乙醯基等。

本發明的「C_{1-6} 烷氧基羰基」表示作爲烷氧基爲具有經定義的碳數 1～6 的直鏈或支鏈狀烷基之烷基羰基，例如含有甲氧基羰基、乙氧基羰基、正丙氧基羰基、異丙氧基羰基、正丁氧基羰基、第二丁氧基羰基、異丁氧基羰基、第三丁氧基羰基、正戊氧基羰基、3-甲基丁氧基羰基、2-甲基丁氧基羰基、1-甲基丁氧基羰基、1-乙基丙氧基羰基、正己氧基羰基、4-甲基庚氧基羰基、3-甲基庚氧基羰基、2-甲基庚氧基羰基、1-甲基庚氧基羰基、3-乙基丁氧

基羰基、及2-乙基丁氧基羰基等。

本發明的「C_{1-6}烷基硫代基」表示具有經定義的碳數1～6的直鏈或支鏈狀烷基的烷基硫代基，例如含有甲基硫代基、乙基硫代基、正丙基硫代基、異丙基硫代基、正丁基硫代基、第二丁基硫代基、異丁基硫代基、第三丁基硫代基、正戊基硫代基、3-甲基丁基硫代基、2-甲基丁基硫代基、1-甲基丁基硫代基、1-乙基丙基硫代基、正己基硫代基、4-甲基戊基硫代基、3-甲基戊基硫代基、2-甲基戊基硫代基、1-甲基戊基硫代基、3-乙基丁基硫代基、及2-乙基丁基硫代基等。

本發明的「C_{1-6}烷基磺醯基」爲作爲烷基部份爲具有經定義的碳數 1～6 的直鏈或支鏈狀烷基之烷基磺醯基，例如含有甲基磺醯基、乙基磺醯基、正丙基磺醯基、異丙基磺醯基、正丁基磺醯基、第二丁基磺醯基、異丁基磺醯基、第三丁基磺醯基、正戊基磺醯基、3-甲基丁基磺醯基、2-甲基丁基磺醯基、1-甲基丁基磺醯基、1-乙基丙基磺醯基、正己基磺醯基、4-甲基戊基磺醯基、3-甲基戊基磺醯基、2-甲基戊基磺醯基、1-甲基戊基磺醯基、3-乙基丁基磺醯基、及2-乙基丁基磺醯基等。

本發明的「C_{1-6}烷基胺基」表示作爲烷基部份爲具有經定義的碳數 1～6 的直鏈或支鏈狀烷基之烷基胺基，例如可含有甲基胺基、乙基胺基、正丙基胺基、異丙基胺基、正丁基胺基、第二丁基胺基、異丁基胺基、第三丁基胺基、正戊基胺基、3-甲基丁基胺基、2-甲基丁基胺基、1-

甲基丁基胺基、1-乙基丙基胺基、及正己基胺基、4-甲基戊基胺基、3-甲基戊基胺基、2-甲基戊基胺基、1-甲基戊基胺基、3-乙基丁基胺基、及2-乙基丁基胺基等。

本發明中的「二 C_{1-6}烷基胺基」表示作爲2個烷基部份爲具有經定義的碳數 1～6 的直鏈或支鏈狀烷基之二烷基胺基，該2個烷基部份可爲相同或相異。該「二 C_{1-6}烷基烷基胺基」例如可含有二甲基胺基、二乙基胺基、二正丙基胺基、二異丙基胺基、二正丁基胺基、甲基正丁基胺基、甲基第二丁基胺基、甲基異丁基胺基、甲基第二丁基胺基、乙基正丁基胺基、乙基第二丁基胺基、乙基異丁基胺基、乙基第三丁基胺基等。

本發明的「飽和或不飽和 3～7 員碳環」表示含有具有飽和、或不飽和鍵結含於環的碳數 3～7 烴環、芳香族烴環。「飽和或不飽和 3～7 員碳環」可含有環丙烷、環丁烷、環戊烷、環己烷、環庚烷、環戊烯、環己烯、苯等。

本發明的「飽和或不飽和 5～7 員碳環」表示具有飽和或不飽和鍵結的含於環之碳數 5～7 烴環，亦包含芳香族烴環。「飽和或不飽和 5～7 員碳環」包含環戊烷、環己烷、環庚烷、環戊烯、環己烯、苯等。

本發明的「飽和或不飽和 3～7 員雜環」表示具有含有 1 或 1 以上種選自氧原子、氮原子及硫原子之雜原子之飽和或不飽和鍵結，含於環之原子數爲 3～7 的雜環，例如包含環氧乙烷、氧雜環丙烷、氧雜環丁烷、吡咯烷、哌

啶、哌嗪、呋喃、噻吩、吡咯、咪唑、吡唑、噁唑、噻唑、噻二唑、三唑基、四唑基、吡啶、嘧啶、吡嗪、四氫呋喃、四氫吡喃、1,4-二噁烷、嗎啉、硫代嗎啉等。

本發明的「飽和或不飽和 3～7 員雜環」作爲取代基鍵結於苯環等之芳香族碳環時，該雜環的環內氮原子含有鍵結於芳香族碳環之飽和或不飽和 5～7 員雜環，例如含有吡咯烷-1-基、哌啶-1-基、嗎啉-4-基、哌嗪-1-基、硫代嗎啉-4-基、吡咯-1-基、吡唑-1-基、及咪唑-1-基等。較佳的雜環爲吡咯烷-1-基、哌啶-1-基、嗎啉-4-基、及哌嗪-1-基。

本發明的「飽和或不飽和 5～7 員雜環」爲表示具有含有 1 或 1 以上種選自氧原子、氮原子及硫原子之雜原子之飽和或不飽和鍵結，含於環之原子數爲 5～7 的雜環，亦含有芳香族雜環。「飽和或不飽和 5～7 員雜環」爲例如包含吡咯烷、哌啶、哌嗪、呋喃、噻吩、吡咯、咪唑、吡唑、噁唑、異噁唑、噻唑、異噻唑、噻二唑、硫代二唑基、三唑基、四唑基、吡啶、嘧啶、吡嗪、四氫呋喃、四氫吡喃、1,4-二噁烷、嗎啉、硫代嗎啉等。

本發明的「C_{2-7} 烯基氧基」爲作爲烯基部份爲具有經定義的碳數 2～7 的直鏈或支鏈狀烯基之烯基氧基。

本發明中含於「C_{1-6} 烷基胺基甲醯基」、「二 C_{1-6} 烷基胺基甲醯基」、「羥基 C_{1-6} 烷基烷氧基」、「C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷氧基」、「胺基 C_{1-6} 烷氧基」、「N-C_{1-6} 烷基胺基 C_{1-6} 烷氧基」、「N,N-二 C_{1-6} 烷基胺基 C_{1-6} 烷氧基」

、「羥基 C_{1-6} 烷基胺基」、「C_{1-6} 烷基烷氧基 C_{1-6} 烷基胺基」、「胺基 C_{1-6} 烷基胺基」、「雙（羥基 C_{1-6} 烷基）胺基」、「雙（C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷基）胺基」、「雙（胺基 C_{1-6} 烷基）胺基」、「C_{1-6} 烷基脒基」、「二 C_{1-6} 烷基脒基」「氰基 C_{1-6} 烷基」、「吡啶基 C_{1-6} 烷基烷基」、「C_{1-6} 烷氧基 C_{2-7} 烷基」、「羥基 C_{1-6} 烷基」、「羥基 C_{1-6} 烷乙基 C_{1-6} 烷基」、「二羥基 C_{1-6} 烷基」、「三羥基 C_{1-6} 烷基」、「嗎啉代 C_{1-6} 烷基」、（N,N-二 C_{1-6} 烷基烷基胺基）C_{1-6} 烷基或（N,N-雙（羥基 C_{1-6} 烷基）胺基）C_{1-6} 烷基之烷基部份、炔基部份及烷氧基部份爲已定義的碳數 1～6 的烷基及烷氧基或碳數 2～7 的炔基。

本發明中「吡啶基 C_{1-6} 烷基」中作爲烷基爲經定義的碳數 1～6 的直鏈或支鏈狀烷基由鹵素原子取代之烷基，其中鹵素原子已經定義。又，鹵素 C_{1-6} 烷基作爲取代基所具有的鹵素原子數目可爲 1 或 1 以上種，鹵素 C_{1-6} 烷基含有單鹵素 C_{1-6} 烷基、二鹵素 C_{1-6} 烷基、三鹵素 C_{1-6} 烷基及全鹵素 C_{1-6} 烷基等。

本發明的「鹵素 C_{1-6} 烷氧基」中，作爲烷氧基表示經定義的碳數 1～6 的直鏈或支鏈狀烷氧基由鹵素原子取代之烷氧基，其中鹵素原子已經定義。又，鹵素 C_{1-6} 烷氧基作爲取代基所具有的鹵素原子數目可爲 1 或 1 以上種，鹵素 C_{1-6} 烷氧基含有單鹵素 C_{1-6} 烷氧基、二鹵素 C_{1-6} 烷氧基、三鹵素 C_{1-6} 烷氧基及全鹵素 C_{1-6} 烷氧基等。

本發明的「鹵素 C_{1-6} 烷基硫代基，作爲烷基爲經定義

的碳數 1～6 的直鏈或支鏈狀烷基由鹵素原子取代之烷基硫代基，其中鹵素原子已經定義。又，鹵素 C_{1-6} 烷基作爲取代基所具有的鹵素原子數目可爲 1 或 1 以上種，鹵素 C_{1-6} 烷基硫代基含有單鹵素 C_{1-6} 烷基硫代基、二鹵素 C_{1-6} 烷基硫代基、三鹵素 C_{1-6} 烷基硫代基及全鹵素 C_{1-6} 烷基硫代基等。

本發明的「芳基氧基羰基」，作爲芳基爲具有已定義的 C_{6-10} 芳香族烴基之芳基氧基羰基，例如苯氧基羰基、1-萘氧基羰基及 2-萘氧基羰基等。

本發明的「C_{1-6} 烷基脈基」爲，脈基(-NHC(NH)NH_2）中，氮原子上 2 處由 C_{1-6} 烷基取代者，例如含有-NHC(NH)N（C_{1-6} 烷基）$_2$ 等。

本發明的「二 C_{1-6} 烷基胍基」爲，胍基(-C(NH)NH_2)中，氮原子上 2 處由 C_{1-6} 烷基取代者，例如含有-C(NH)N(C_{1-6} 烷基）$_2$ 等。

本發明的「羥基胺基羰基」表示「-C（O）NH-OH」。又，本發明的「羥基胍基」表示「-C（NH）NH-OH」或其互變異構物。

本發明的「膦基」表示「-PO（OH）$_2$」。又，本發明的「C_{1-6} 烷基膦基」表示具有作爲烷基部份爲經定義的 C_{1-6} 烷基之「-PO（OH）（O-C_{1-6} 烷基）」，二 C_{1-6} 烷基膦基表示具有 2 個經定義的 C_{1-6} 烷基之「-PO(OH)(O-C_{1-6} 烷基）$_2$」。

本發明的「磺酸」表示「-SO_2OH」。又，本發明的「

C_{1-6}烷基磺基」爲具有烷基部份爲已定義的C_{1-6}烷基之「$-SO_2O-C_{1-6}$烷基」。

本發明的「氧代基」表示「＝O」，例如以氧代基取代的伸甲基而形成羰基「-C（＝O）-」。

本發明中，「C_{1-6}烷基胺基」、「二C_{1-6}烷基胺基」、「C_{1-6}烷基脒基」、「二C_{1-6}烷基脒基」、「C_{1-6}烷基脲基」、「二C_{1-6}烷基脲基」、「C_{1-6}烷基硫代基」「C_{1-6}烷基磺基」、「C_{1-6}烷基磺醯基」、「C_{1-6}烷基膦基」、「二C_{1-6}烷基膦基」、「C_{1-6}烷基」、「C_{1-6}烷氧基」、「C_{3-9}環烷基」、「C_{3-9}環烷氧基」、「C_{2-7}烯基」、「C_{1-6}烷基羰基」及「C_{1-6}烷氧基羰基」可依據需要可由1或1以上種選自鹵素原子、羥基、芳基、雜芳基及氰基之取代基進行取代。取代基的數目可爲1至化學結構上可被接受的最大數目。取代數例如可爲1～5，較佳爲1～3。

本發明中，「芳基」、「芳基氧基」、「芳基羰基」、「雜芳基」、「雜芳基氧基」及「雜芳基羰基」可依據需要由1或1以上種的鹵素原子、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基取代。取代基的數目可爲1至化學結構上可被接受的最大數目。取代數例如可爲1～5，較佳爲1～3。

本發明的「C_{1-6}烷基」、「C_{3-9}環烷基」、「C_{2-7}烯基」、「C_{2-7}炔基」、「C_{1-6}烷基羰基」、「C_{1-6}烷氧基羰基」、「芳基羰基」、「雜芳基羰基」、「芳基氧基羰基」、「雜芳基氧基羰基」、「C_{1-6}烷氧基」、「C_{2-7}烯

基氧基」、「C_{2-7}炔基氧基」、「C_{1-6}烷基硫代基」及「C_{1-6}烷基磺醯基」可依據需要由1或1以上種選自飽和或不飽和3～7員碳環、含有1或1以上種選自氧原子、氮原子及硫原子的雜原子之飽和或不飽和3～7員雜環、鹵素原子、羥基、C_{1-6}烷氧基、羥基C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷氧基C_{1-6}烷氧基、胺基C_{1-6}烷氧基、N-C_{1-6}烷基胺基C_{1-6}烷氧基、N,N-二C_{1-6}烷基胺基C_{1-6}烷氧基、胺基、C_{1-6}烷基胺基、羥基C_{1-6}烷基胺基、C_{1-6}烷氧基C_{1-6}烷基胺基、胺基C_{1-6}烷基胺基、二C_{1-6}烷基胺基、雙（羥基C_{1-6}烷基）胺基、雙（C_{1-6}烷氧基C_{1-6}烷基）胺基、雙（胺基C_{1-6}烷基）胺基、脒基、C_{1-6}烷基脒基、二C_{1-6}烷基脒基、脈基、C_{1-6}烷基脈基、二C_{1-6}烷基脈基、氰基、羧基、C_{1-6}烷基硫代基、C_{1-6}烷基磺醯基、C_{1-6}烷基膦基及二C_{1-6}烷基膦基之取代基所取代。取代基的數目可爲1至化學結構上可被接受的最大數目。取代數例如可爲1～5，較佳爲1～3。

本發明的「C_{1-6}烷基」及「C_{3-9}環烷基」可依據需要由1或1以上種選自飽和或不飽和3～7員碳環（該碳環基可由1或1以上種選自C_{1-6}烷基、羥基C_{1-6}烷基及C_{1-6}烷氧基C_{1-6}烷基之取代基所取代）、含有1或1以上種選自氧原子、氮原子及硫原子之雜原子之飽和或不飽和3～7員雜環（該雜環基可由1或1以上種選自C_{1-6}烷基、羥基C_{1-6}烷基及C_{1-6}烷氧基C_{1-6}烷基之取代基所取代）、鹵素原子、羥基、C_{1-6}烷氧基、羥基C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷氧基

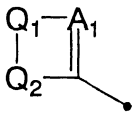
C_{1-6}烷氧基、胺基C_{1-6}烷氧基、N-C_{1-6}烷基胺基C_{1-6}烷氧基、N,N-二C_{1-6}烷基胺基C_{1-6}烷氧基、胺基、C_{1-6}烷基胺基、羥基C_{1-6}烷基胺基、C_{1-6}烷氧基C_{1-6}烷基胺基、胺基C_{1-6}烷基胺基、二C_{1-6}烷基胺基、雙（羥基C_{1-6}烷基）胺基、雙（C_{1-6}烷氧基C_{1-6}烷基）胺基、雙（胺基C_{1-6}烷基）胺基、氰基、羧基、C_{1-6}烷氧基羰基、芳基氧基羰基、膦基、C_{1-6}烷基膦基、二C_{1-6}烷基膦基、磺酸或C_{1-6}烷基磺醯基之取代基所取代。取代基的數目可爲1至化學結構上可被接受的最大數目。取代數例如可爲1～5，較佳爲1～3。

本發明的「C_{1-6}烷基」、「C_{1-6}烷基羰基」、「含有1或1以上種選自氧原子、氮原子及硫原子之雜原子之飽和或不飽和3～7員雜環」可依據需要由1或1以上種選自飽和或不飽和3～7員碳環、含有1或1以上種選自氧原子、氮原子及硫原子之雜原子之飽和或不飽和3～7員雜環、鹵素原子、羥基、C_{1-6}烷氧基、羥基C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}烷氧基C_{1-6}烷氧基、胺基C_{1-6}烷氧基、N-C_{1-6}烷基胺基C_{1-6}烷氧基、N,N-二C_{1-6}烷基胺基C_{1-6}烷氧基、胺基、C_{1-6}烷基胺基、羥基C_{1-6}烷基胺基、C_{1-6}烷氧基C_{1-6}烷基胺基、胺基C_{1-6}烷基胺基、二C_{1-6}烷基胺基、雙（羥基C_{1-6}烷基）胺基、雙（C_{1-6}烷氧基C_{1-6}烷基）胺基、雙（胺基C_{1-6}烷基）胺基、氰基、羧基、C_{1-6}烷氧基羰基、芳基氧基羰基、膦基、C_{1-6}烷基膦基、二C_{1-6}烷基膦基、磺酸或C_{1-6}烷基磺醯基之取代基所取代。取代基的數目可爲

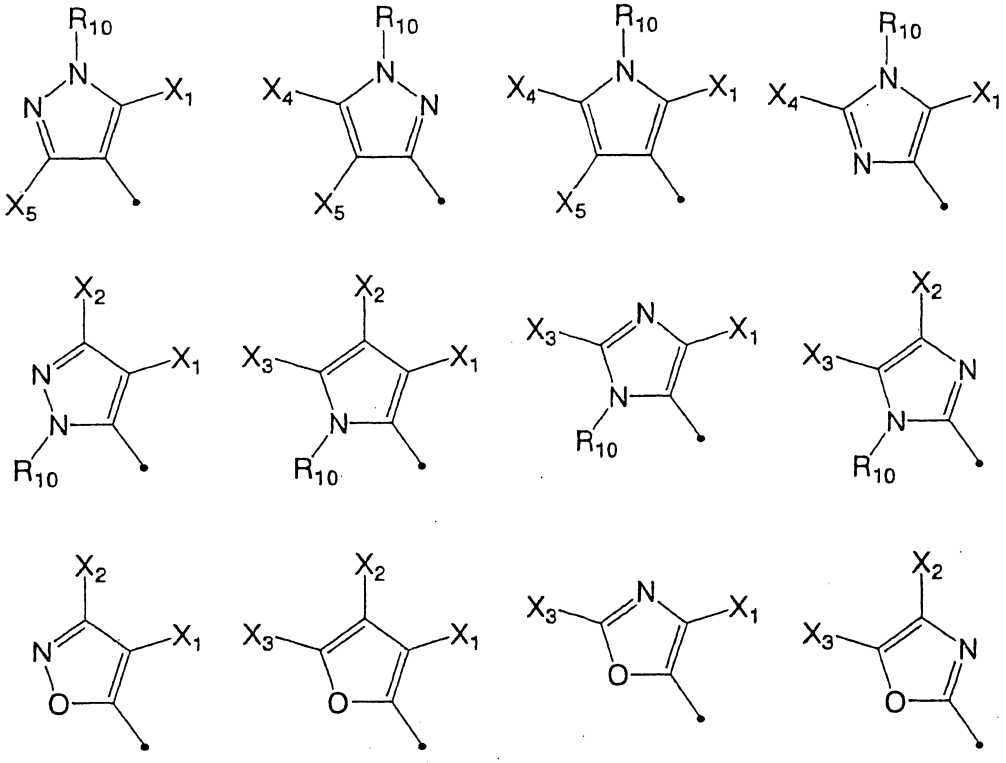
1 至化學結構上可被接受的最大數目。取代數例如可爲 1～5，較佳爲 1～3。

本說明書中，任意基由 1 或 1 以上種的取代基進行取代時，該取代基可爲相同或相異，取代基的數目可爲 1 至化學結構上可被接受的最大數目。取代數例如可爲 1～5，較佳爲 1～3。

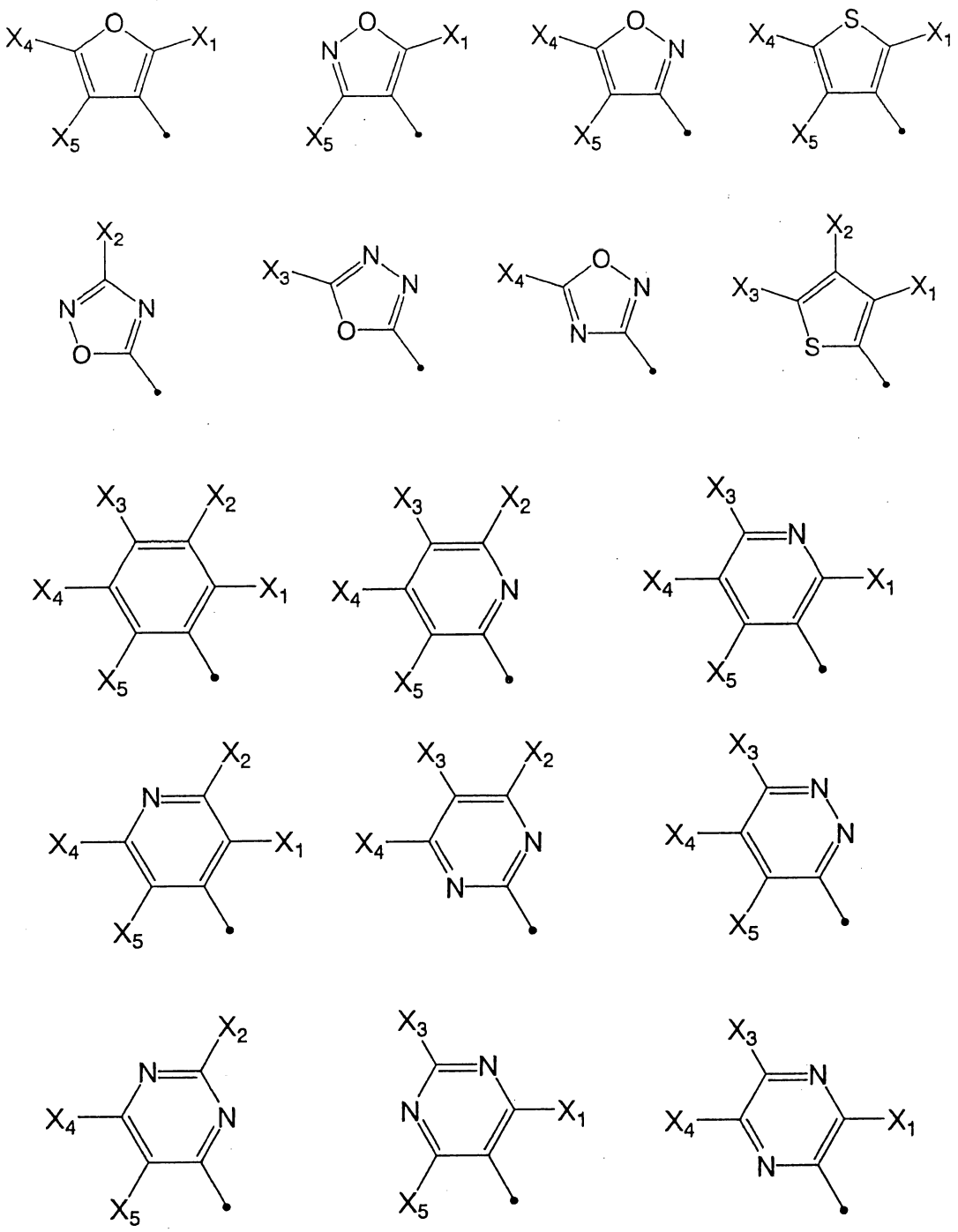
本發明化合物所具有式（II）所示之基：



例如含有下述所示的芳香族碳環基或芳香族雜環基：



(25)



本發明爲含有式（I）或式（II）所是的化合物之鹽及該化合物的前驅物之藥學上可被接受的鹽類。這些鹽類係由該該化合物或該化合物的前驅物、與可使用於醫藥品製造的酸或鹼接觸後製造所得。該鹽類例如含有鹽酸鹽、氫溴酸鹽、氫碘酸鹽、硫酸鹽、磺酸鹽、磷酸鹽、膦酸鹽、

乙酸鹽、檸檬酸鹽、蘋果酸鹽、水楊酸鹽等羧酸鹽、或鈉鹽、鉀鹽等鹼金屬鹽；鎂鹽、鈣鹽等鹼土類金屬鹽；銨鹽、烷基銨鹽、二烷基銨鹽、三烷基銨鹽、四烷基銨鹽等銨鹽等。

所爲本發明的「前驅物」係爲生理條件下，藉由酵素或非酵素性分解，轉換成式（I）或式（II）的化合物或製藥上可接受的這些鹽類之式（I）或式（II）的化合物衍生物。前驅物係爲投與於患者時可爲不活性，但於活體內係爲轉換爲具有活性之式（I）或式（II）之化合物者存在。

前驅物係爲投與於患者時可爲不活性，但於活體內係爲轉換爲具有活性之式（I）之化合物者存在。

其次對於本發明化合物的製造方法作說明。且對於以下所示的製造方法，若定義的基團於實施方法的條件下進行未受到期望的化學性轉換時，例如可使用官能基保護、脫保護等手段而實施製造。其中保護基的選擇及脫保護操作例如可舉出「Greene and Wuds, "Protective Groups in Organic Sythesis"(第2版，John Wiley & Sons 1991)」所記載的方法，這些可配合反應條件進行。又，若必要可改變取代基導入等反應步驟之順序。作爲一般式（I）所示本發明化合物之製造方法，可考慮種種方法，使用一般有機合成方法進行合成，其中代表性者可由如下所示方法製造。

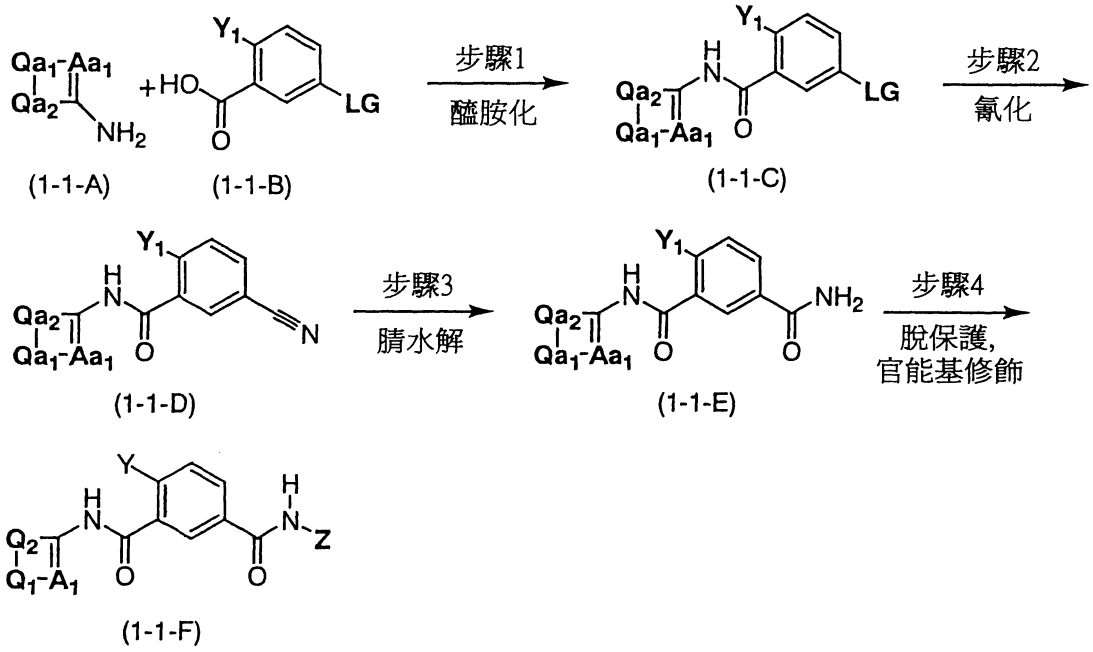
代表性製造方法

(27)

製造方法 1

式（II）中 L 表示-NH-C（O）-所表示化合物，例如可由製造方法 1-1、1-2、1-3 或 1-4 所示方法製造。

製造方法 1-1



式中，A_1、Q_1、Q_2、Y 及 Z 與式（II）所定義者相同，Aa_1、Qa_1、Qa_2、Y_1 及 Z_1 分別表示（II）所定義的 A_1、Q_1、Q_2、Y 及 Z 相同，或藉由官能基修飾或脫保護，轉換成 A_1、Q_1、Q_2、Y 及 Z 之基。LG 表示使用於鹵素、磺酸鹽等該反應之脫離基。

步驟 1（醯胺化）

藉由脫水縮合胺衍生物（1-1-A）與安息香酸衍生物（1-1-B）可製造出醯胺（1-1-C）。該反應於存在酸鹵化劑或脫水縮合劑下、存在或不存在活性酯化劑下、存在或

不存在鹼下、非質子性溶劑中，0℃ ℃～180℃的反應條件下進行。

作爲酸鹵化劑，例如可舉出乙二醯氯、氯化亞硫醯等。作爲脫水縮合劑例如載持於高分子的碳化二亞胺化合物、（例如，N-環己基碳化二亞胺-N'-丙基氧基甲基聚苯乙烯（PS-碳化二亞胺）、1,3-二環己基碳化二亞胺（DCC）、2-乙氧基-1-乙氧基羰基-1,2-二羥基喹啉（EEDQ）、溴-三（吡咯烷）鏻＝六氟磷酸鹽（PyBrOP）、1-乙基-3-（3'-二甲基胺基丙基）碳化二亞胺（EDC）、（苯並三唑基氧基）三吡咯烷-鏻六氟磷酸鹽（PyBOP）等。作爲活性酯化劑，例如可舉出 N-羥基苯並三唑（HOBt）、碳酸二（N-琥珀銑酵亞胺基）、羰基二咪唑等。作爲鹼例如可舉出三乙胺、N,N-二異丙基乙胺、1,8-二氮雜雙環〔5.4.0〕-7-十一碳烯（DBU）等。作爲非質子性溶劑例如可舉出甲醯胺或 N,N-二甲基甲醯胺等之羧酸醯胺、例如二氯甲烷、四氯化碳或氯苯等鹵化烴、例如丙酮等酮類、例如四氫呋喃或二噁烷等環狀醚類、例如乙酸乙酯等酯類、或例如乙腈等腈類、或這些混合物。

步驟 2（氰化）

式中，LG 表示適用於該反應的鹵素原子、磺酸鹽等脫離基。苯環上具有脫離基的化合物之氰化例如可適宜地使用 Synthetic Communication, 887-90, 24(6),(1994)之方法進行。具體而言，化合物（1-1-C）於對反應爲不活性

之溶劑，例如 N,N-二甲基甲醯胺中，存在處媒量的鈀錯合物，例如四三苯基膦鈀下，與氰化金屬，例如與氰化鋅作用，得到對應的氰化物（1-1-D）。

步驟 3（腈水解）

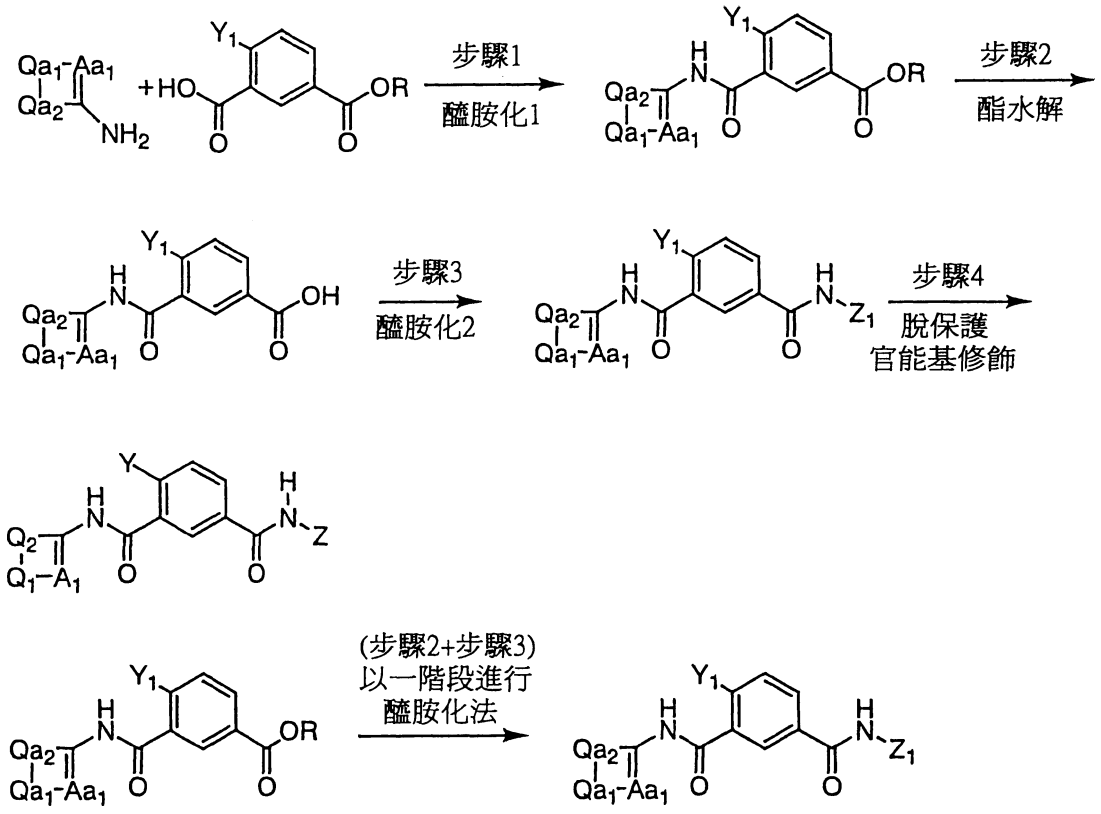
腈基對醯胺的水解，例如可使用過氧化氫與無機鹼之方法（例如，Org. Syn. Coll. Vol. 2, 586-588(1943）或 J. Med. Chem., 43,873-882（2000）等），於無機鹼存在下，於脂肪族醇類或二甲亞碸中進行的方法（例如特開 2000-86610 或特開 2001-39936 等）、或酸的存在下水解之方法（特開平 6-239810 等）等。這些可適宜地選擇實施。較佳爲無機鹼例如碳酸鉀存在下使用過氧化氫水轉變成醯胺（1-1-E）的方法。反應溶劑可使用二甲亞碸。反應時間約爲 10 分鐘至 30 小時。反應溫度約 10℃至 100℃的溫度範圍。

步驟 4（脫保護，官能基保護）

具有醯胺（1-1-E）保護基的情況，及/或具有可官能基修飾的取代基（例如，烴基、胺基、鹵素基、羧基、羰基、硝基、碳素-碳素不飽和鍵結等）的情況、藉由這些步驟進行脫保護反應及/或官能基修飾而製造出最終目的物的化合物（1-1-F）。該反應可使用種種公知的方法，保護基的選擇及脫離操作，例如可實施「Greene and Wuts, “Protective Groups in Organic Sythesis”（第 2 版，

John Wiley & Sons 1991）」所記載的方法。作爲官能基修飾反應例如可實施「Smith and March, "March's Advanced Organic Chemistry"（第5版，John Wiley & Sons 2001）」或「Richard C. Larock, Comprehensive Organic Transformations (VCH Publishers, Inc. 1989)」所記載的方法。

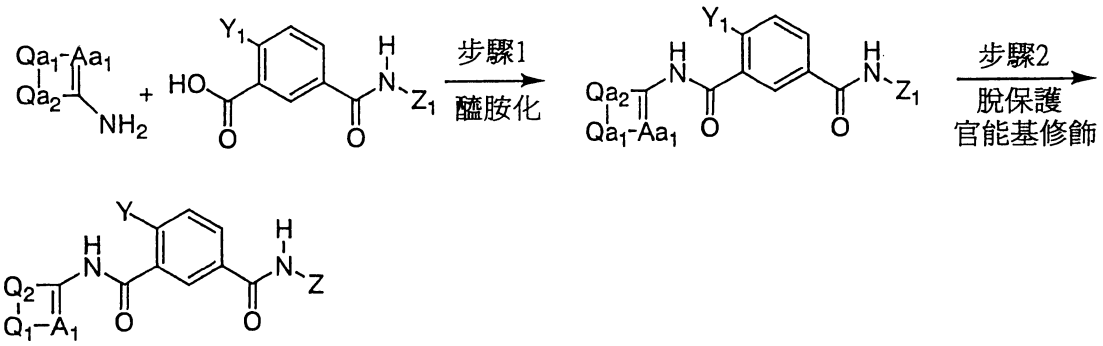
製造方法1-2



式中，A_1、Q_1、Q_2、Y及Z與式（II）所定義者相同，Aa_1、Qa_1、Qa_2、Y_1及Z_1分別表示（II）所定義的A_1、Q_1、Q_2、Y及Z相同，或藉由官能基修飾或脫保護，轉換成A_1、Q_1、Q_2、Y及Z之基。R表示甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、異丙基、第三丁基等C_{1-6}烷基。且步驟3的

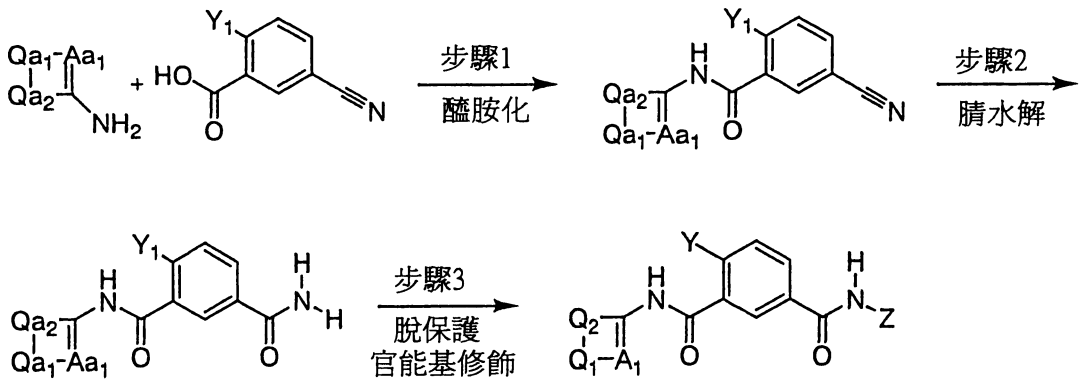
醯胺化中，使用如光學活性的胺類作爲原料，得到光學活性的本發明化合物。

製造方法 1-3



式中，A_1、Q_1、Q_2、Y 及 Z 與式（II）所定義者相同，Aa_1、Qa_1、Qa_2、Y_1 及 Z_1 分別表示（II）所定義的 A_1、Q_1、Q_2、Y 及 Z 相同，或藉由官能基修飾或脫保護，轉換成 A_1、Q_1、Q_2、Y 及 Z 之基。

製造方法 1-4



式中，A_1、Q_1、Q_2、Y 及 Z 與式（II）所定義者相同，Aa_1、Qa_1、Qa_2、Y_1 及 Z_1 分別表示（II）所定義的 A_1、Q_1、Q_2、Y 及 Z 相同，或藉由官能基修飾或脫保護，轉換

成 A_1、Q_1、Q_2、Y 及 Z 之基。

步驟 1（醯胺化 1）

可使用與製造方法 1-1 步驟 1 的醯胺化之相同條件。

步驟 2（腈水解）

可使用與製造方法 1-1 步驟 3 的腈水解之相同條件。

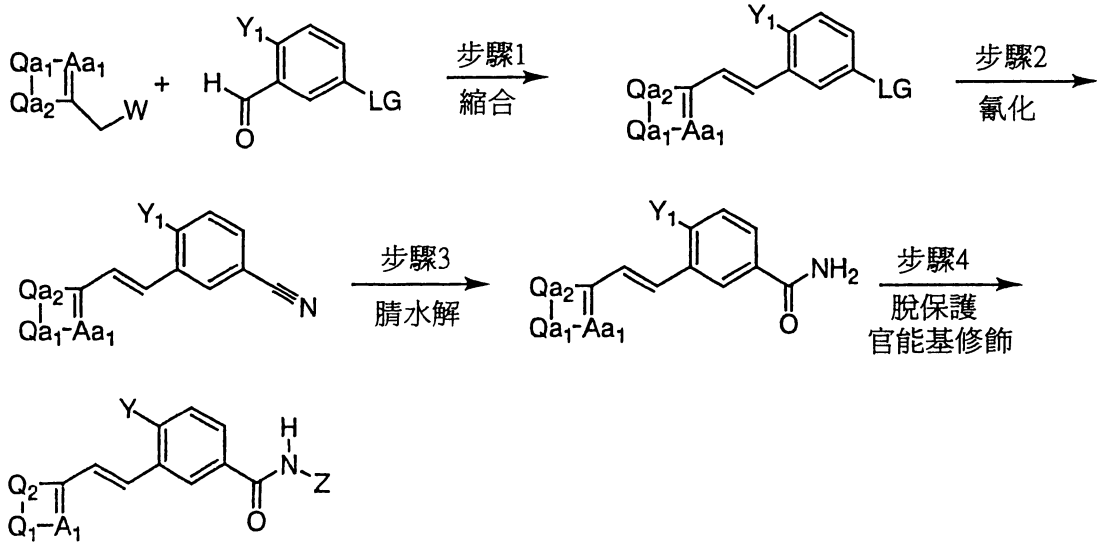
步驟 3（脫保護，官能基修飾）

可使用與製造方法 1-1 步驟 4 的脫保護、官能基修飾之相同條件。

製造方法 2

式（II）中 L 表示-CH＝CH-之化合物，例如藉由製造方法 2-1、2-2、2-3 及 2-4 所示方法而製造出。

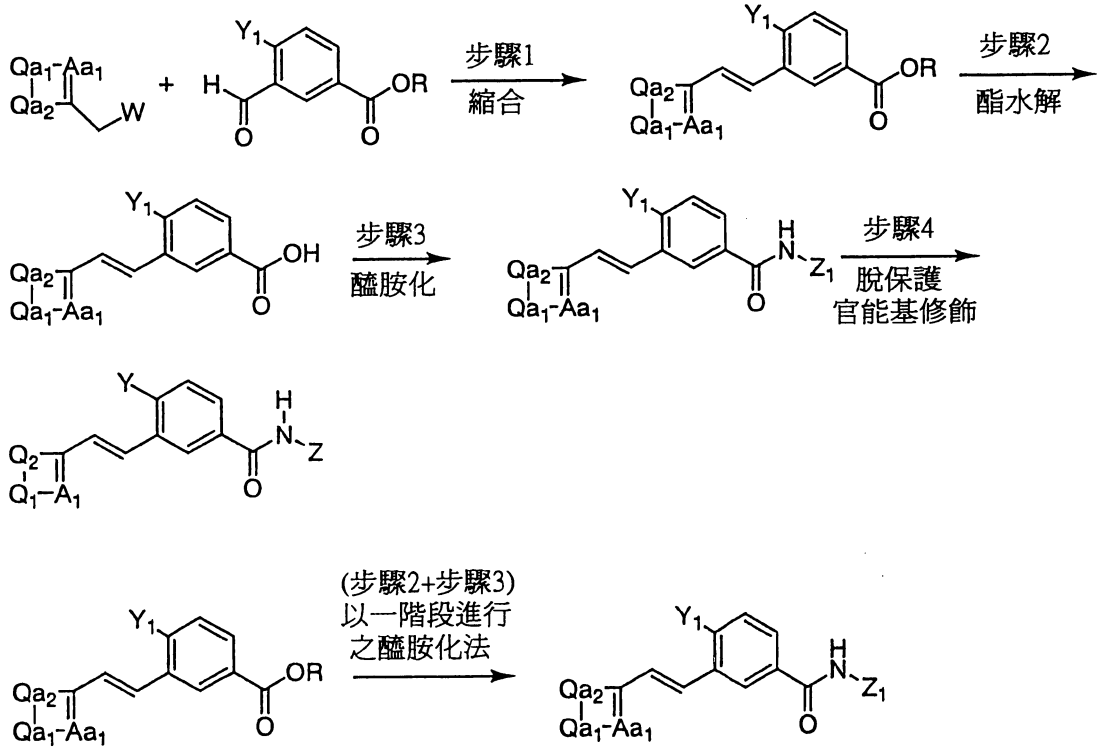
製造方法 2-1



(33)

式中，A_1、Q_1、Q_2、Y 及 Z 與式（II）所定義者相同，Aa_1、Qa_1、Qa_2、Y_1 及 Z_1 分別表示（II）所定義的 A_1、Q_1、Q_2、Y 及 Z 相同，或藉由官能基修飾或脫保護，轉換成 A_1、Q_1、Q_2、Y 及 Z 之基。LG 表示鹵素、磺酸鹽等適用於該反應的脫離基。W 表示 O,O'-二-烴-膦基、或三芳基鏻基。W 表示三芳基鏻基時，膦基部份之苯基的一部份可被高分子化。

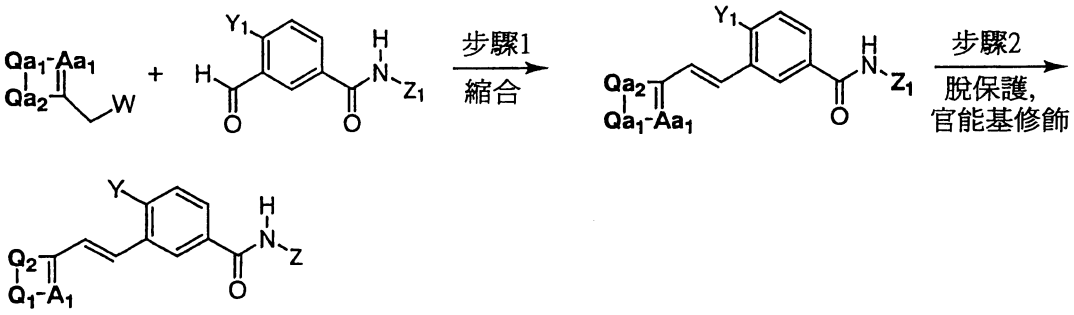
製造方法 2-2



式中，A_1、Q_1、Q_2、Y 及 Z 與式（II）所定義者相同，Aa_1、Qa_1、Qa_2、Y_1 及 Z_1 分別表示（II）所定義的 A_1、Q_1、Q_2、Y 及 Z 相同，或藉由官能基修飾或脫保護，轉換成 A_1、Q_1、Q_2、Y 及 Z 之基。LG 表示鹵素、磺酸鹽等適用於該反應的脫離基。R 表示甲基、乙基、丙基、丁基、

戊基、異丙基、第三丁基等 C_{1-6} 烷基。W 表示 O,O'-二-烴-膦基、或三芳基鏻基。W 表示三芳基鏻基時，膦基部份之苯基的一部份可被高分子化。且步驟 3 的醯胺化之，可使用如光學活性的胺類作爲原料得到光學活性的本發明化合物。

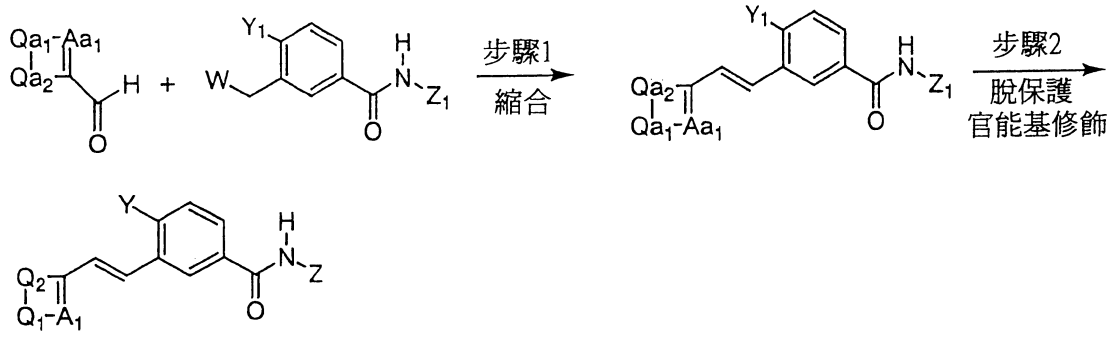
製造方法 2-3



式中，A_1、Q_1、Q_2、Y 及 Z 與式（II）所定義者相同，Aa_1、Qa_1、Qa_2、Y_1 及 Z_1 分別表示（II）所定義的 A_1、Q_1、Q_2、Y 及 Z 相同，或藉由官能基修飾或脫保護，轉換成 A_1、Q_1、Q_2、Y 及 Z 之基。LG 表示鹵素、磺酸鹽等適用於該反應的脫離基。W 表示 O,O'-二-烴-膦基、或三芳基鏻基。W 表示三芳基鏻基時，膦基部份之苯基的一部份可被高分子化。

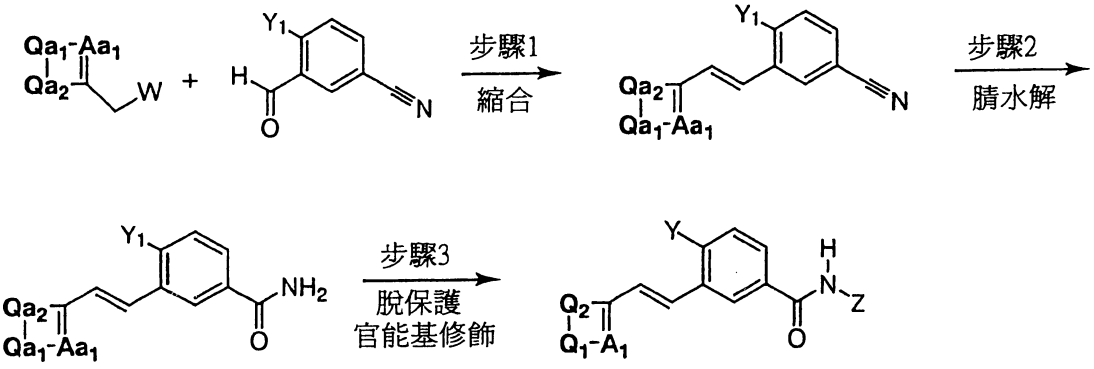
製造方法 2-4

(35)



式中，A_1、Q_1、Q_2、Y 及 Z 與式（II）所定義者相同，Aa_1、Qa_1、Qa_2、Y_1 及 Z_1 分別表示（II）所定義的 A_1、Q_1、Q_2、Y 及 Z 相同，或藉由官能基修飾或脫保護，轉換成 A_1、Q_1、Q_2、Y 及 Z 之基。LG 表示鹵素、磺酸鹽等適用於該反應的脫離基。W 表示 O,O'-二-烴-膦基、或三芳基鏻基。W 表示三芳基鏻基時，膦基部份之苯基的一部份可被高分子化。

製造方法 2-5



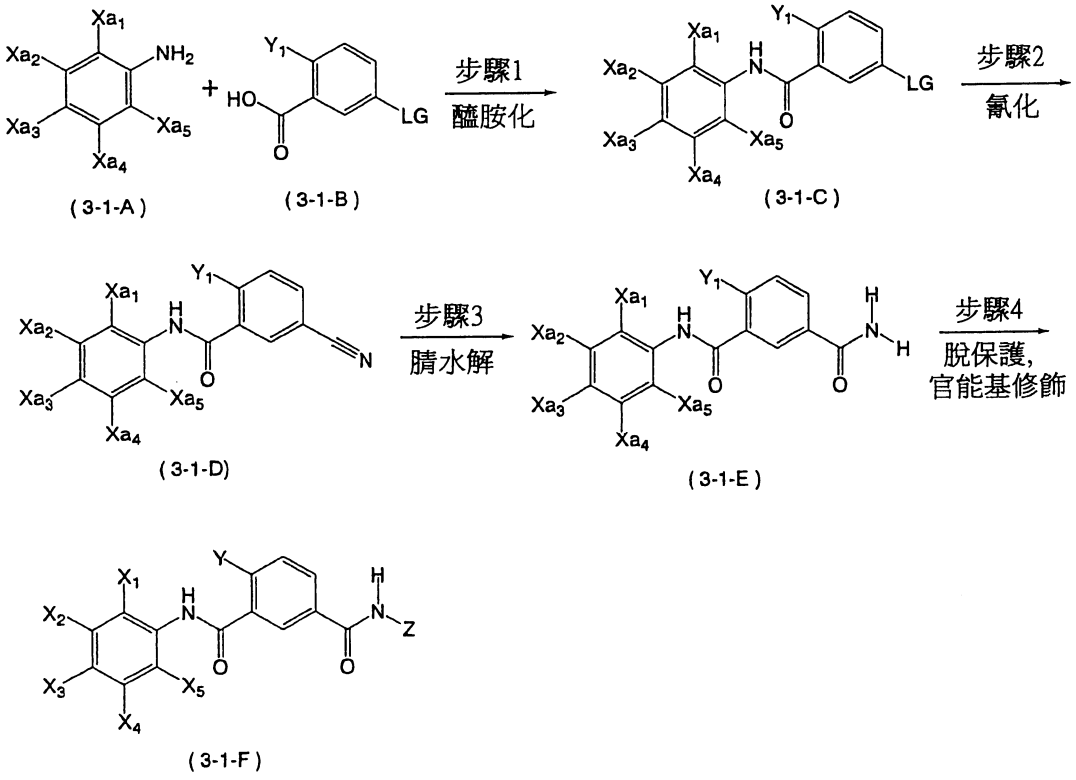
式中，A_1、Q_1、Q_2、Y 及 Z 與式（II）所定義者相同，Aa_1、Qa_1、Qa_2、Y_1 及 Z_1 分別表示（II）所定義的 A_1、Q_1、Q_2、Y 及 Z 相同，或藉由官能基修飾或脫保護，轉換成 A_1、Q_1、Q_2、Y 及 Z 之基。LG 表示鹵素、磺酸鹽等適用於該反應的脫離基。W 表示 O,O'-二-烴-膦基、或三芳

基鏻基。W 表示三芳基鏻基時，膦基部份之苯基的一部份可被高分子化。

製造方法 3

式（I）中，L 表示-NH-C（O）-所表示的化合物，例如藉由製造方法 3-1、3-2 或 3-3 所示的方法製造而得。

製造方法 3-1



式中，A_1、Q_1、Q_2、Y 及 Z 與式（II）所定義者相同，Aa_1、Qa_1、Qa_2、Y_1 及 Z_1 分別表示（II）所定義的 A_1、Q_1、Q_2、Y 及 Z 相同，或藉由官能基修飾或脫保護，轉換成 A_1、Q_1、Q_2、Y 及 Z 之基。LG 表示鹵素、磺酸鹽等適用於該反應的脫離基。

步驟 1（醯胺化）

藉由脫水縮合胺衍生物（3-1-A）與安息香酸衍生物（3-1-B）可製造出醯胺（3-1-C）。該反應於存在酸鹵化劑或脫水縮合劑下、存在或不存在活性酯化劑下、存在或不存在鹼下、非質子性溶劑中，0℃ ℃～180℃的反應條件下進行。

作爲酸鹵化劑，例如可舉出乙二醯氯、氯化亞硫醯等。作爲脫水縮合劑例如載持於高分子的碳化二亞胺化合物、（例如，N-環己基碳化二亞胺-N'-丙基氧基甲基聚苯乙烯（PS-碳化二亞胺）、1,3-二環己基碳化二亞胺（DCC）、2-乙氧基-1-乙氧基羰基-1,2-二羥基喹啉（EEDQ）、溴-三（吡咯烷）鏻＝六氟磷酸鹽（PyBrOP）、1-乙基-3-（3'-二甲基胺基丙基）碳化二亞胺（EDC）、（苯並三唑基氧基）三吡咯烷-鏻六氟磷酸鹽（PyBOP）等。作爲活性酯化劑，例如可舉出 N-羥基苯並三唑（HOBt）、碳酸二（N-琥珀銑酵亞胺基）、羰基二咪唑等。作爲鹼例如可舉出三乙胺、N,N-二異丙基乙胺、1,8-二氮雜雙環〔5. 4. 0〕-7-十一碳烯（DBU）等。作爲非質子性溶劑例如可舉出甲醯胺或 N,N-二甲基甲醯胺等之羧酸醯胺、例如二氯甲烷、四氯化碳或氯苯等鹵化烴、例如丙酮等酮類、例如四氫呋喃或二噁烷等環狀醚類、例如乙酸乙酯等酯類、或例如乙腈等腈類、或這些混合物。

步驟 2（氰化）

式中，LG 表示適用於該反應的鹵素原子、磺酸鹽等脫離基。苯環上具有脫離基的化合物之氰化例如可適宜地使用 Synthetic Communication, 887-90, 24(6),(1994)之方法進行。具體而言，化合物（3-1-C）於對反應爲不活性之溶劑，例如 N,N-二甲基甲醯胺中，存在處媒量的鈀錯合物，例如四三苯基膦鈀下，與氰化金屬，例如與氰化鋅作用，得到對應的氰化物（3-1-D）。

步驟 3（腈水解）

腈基對醯胺的水解，例如可使用過氧化氫與無機鹼之方法（例如，Org. Syn. Coll. Vol. 2, 586-588(1943). 或 J. Med. Chem., 43,873-882（2000）等），於無機鹼存在下，於脂肪族醇類或二甲亞碸中進行的方法（例如特開 2000-86610 或特開 2001-39936 等）、或酸的存在下水解之方法（特開平 6-239810 等）等。這些可適宜地選擇實施。較佳爲無機鹼例如碳酸鉀存在下使用過氧化氫水轉變成醯胺（3-1-E）的方法。反應溶劑可使用二甲亞碸。反應時間約爲 10 分鐘至 30 小時。反應溫度約 10℃至 100℃的溫度範圍。

步驟 4（脫保護，官能基保護）

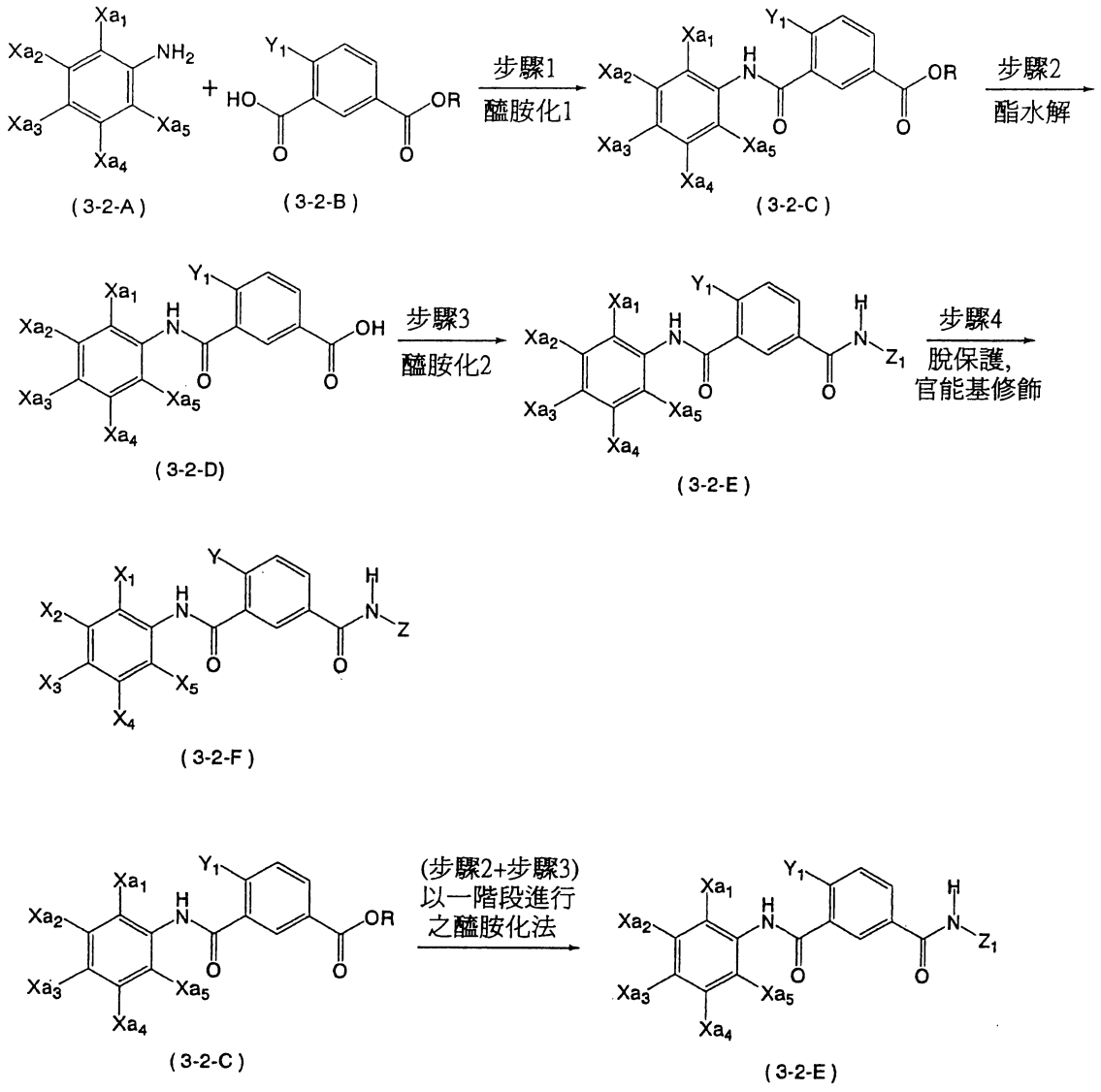
具有醯胺（3-1-E）保護基的情況，及/或具有可官能基修飾的取代基（例如，烴基、胺基、鹵素基、羧基、羰

(39)

基、硝基、碳素-碳素不飽和鍵結等）的情況、藉由這些步驟進行脫保護反應及/或官能基修飾而製造出最終目的物的化合物（3-1-F）。該反應可使用種種公知的方法，保護基的選擇及脫離操作，例如可實施「Greene and Wuts, "Protective Groups in Organic Sythesis"（第2版，John Wiley & Sons 1991）」所記載的方法。作爲官能基修飾反應例如可實施「Smith and March, "March's Advanced Organic Chemistry"（第5版，John Wiley & Sons 2001）」或「Richard C. Larock, Comprehensive Organic Transformations (VCH Publishers, Inc. 1989)」所記載的方法。

製造方法3-2

(40)



式中，X_1、X_2、X_3、X_4、X_5、Y 及 Z 與式（I）所定義者相同，Xa_1、Xa_1、Xa_2、Xa_3、Xa_4、Xa_5、Y_1 及 Z_1 分別表示（I）所定義的 X_1、X_2、X_3、X_4、X_5、Y 及 Z 相同，或藉由官能基修飾或脫保護，轉換成 X_1、X_2、X_3、X_4、X_5、Y 及 Z 之基。R 表示甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、異丙基、第三丁基等 C_{1-6} 烷基。

步驟 1（醯胺化 1）

可使用與製造方法 3-1 步驟 1 的醯胺化之相同條件。

步驟 2（酯水解）

酯基的水解爲，水性例如醇類系溶劑中，無機鹼存在下進行水解的方法（例如，Corey, E. J.; Szekely, I.; Shiner, C.S. Tetrahedron Lett. 3529,1977）、或酸的存在下水解方法（例如 Bryan, D. B.; Hall, R. F.; Holden, K. G. Fuffman, W. F; Gleason, J. G. J. Am. Chem. Soc, 1977, 99,2353）等之這些記載的方法。較佳爲使用乙醇等醇類溶劑中，氫氧化鉀或氫氧化鈉等水溶液進行水解的方法。反應時間爲約 10 分鐘至 30 小時，較佳爲約 30 分鐘制約 3 小時。反應溫度爲 0℃至溶劑沸點之溫度範圍，較佳爲約 80℃～100℃。

步驟 3（醯胺化 2）

藉由脫水縮合種種胺類，例如氨、聯氨、單取代胺、取代聯氨等與安息香酸衍生物（3-2-D）可製造出醯胺（3-2-E）。該反應於存在酸鹵化劑或脫水縮合劑下、存在或不存在活性酯化劑下、存在或不存在鹼下、非質子性溶劑中，0℃ ℃～180℃的反應條件下進行。又，使用如光學活性的胺類作爲原料可得到光學活性的本發明化合物。

作爲酸鹵化劑，例如可舉出乙二醯氯、氯化亞硫醯等。作爲脫水縮合劑例如載持於高分子的碳化二亞胺化合物、（例如，N-環己基碳化二亞胺-N'-丙基氧基甲基聚苯乙烯（PS-碳化二亞胺）、1,3-二環己基碳化二亞胺（DCC）

、2-乙氧基-1-乙氧基羰基-1,2-二羥基喹啉（EEDQ）、溴-三（吡咯烷）鏻＝六氟磷酸鹽（PyBrOP）、1-乙基-3-（3'-二甲基胺基丙基）碳化二亞胺（EDC）、（苯並三唑基氧基）三吡咯烷-鏻六氟磷酸鹽（PyBOP）等。作爲活性酯化劑，例如可舉出 N-羥基苯並三唑（HOBt）、碳酸二（N-琥珀銑酵亞胺基）、羰基二咪唑等。作爲鹼例如可舉出三乙胺、N,N-二異丙基乙胺、1,8-二氮雜雙環〔5.4.0〕-7-十一碳烯（DBU）等。作爲非質子性溶劑例如可舉出甲醯胺或 N,N-二甲基甲醯胺等之羧酸醯胺、例如二氯甲烷、四氯化碳或氯苯等鹵化烴、例如丙酮等酮類、例如四氫呋喃或二噁烷等環狀醚類、例如乙酸乙酯等酯類、或例如乙腈等腈類、或這些混合物。

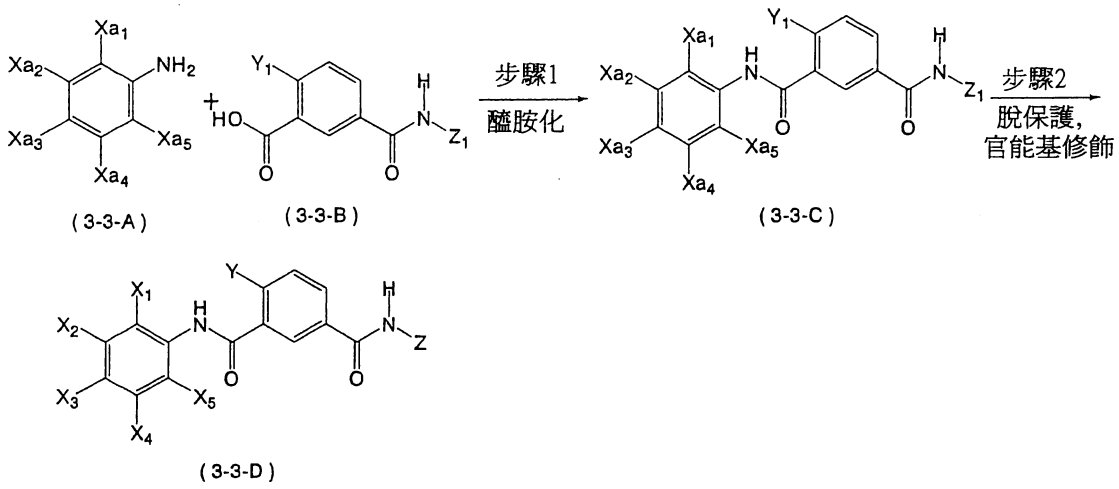
（步驟 2＋步驟 3）以一階段進行的醯胺化法

步驟 1 所得之安息香酸衍生物酯類衍生物（3-2-C），無須經步驟 2 的酯水解而可轉變成醯胺（3-2-E）。即，該反應爲安息香酸衍生物酯類衍生物中共存或非共存路易氏酸等活性劑下於種種胺類，例如氨、脂肪族胺與非質子性或質子性溶劑中，0℃～180℃之反應條件下於常壓、或加壓下進行。

步驟 4（脫保護、官能基修飾）

可使用與製造方法 3-1 步驟 4 的脫保護、官能基修飾之相同條件

製造方法 3-3



(3-3-A)　(3-3-B)　(3-3-C)

(3-3-D)

式中，X_1、X_2、X_3、X_4、X_5、Y 及 Z 與式（I）所定義者相同，Xa_1、Xa_1、Xa_2、Xa_3、Xa_4、Xa_5、Y_1 及 Z_1 分別表示（I）所定義的 X_1、X_2、X_3、X_4、X_5、Y 及 Z 相同，或藉由官能基修飾或脫保護，轉換成 X_1、X_2、X_3、X_4、X_5、Y 及 Z 之基。

步驟 1（醯胺化）

可使用與製造方法 3-1 步驟 1 的醯胺化之相同條件。

步驟 2（脫保護、官能基修飾）

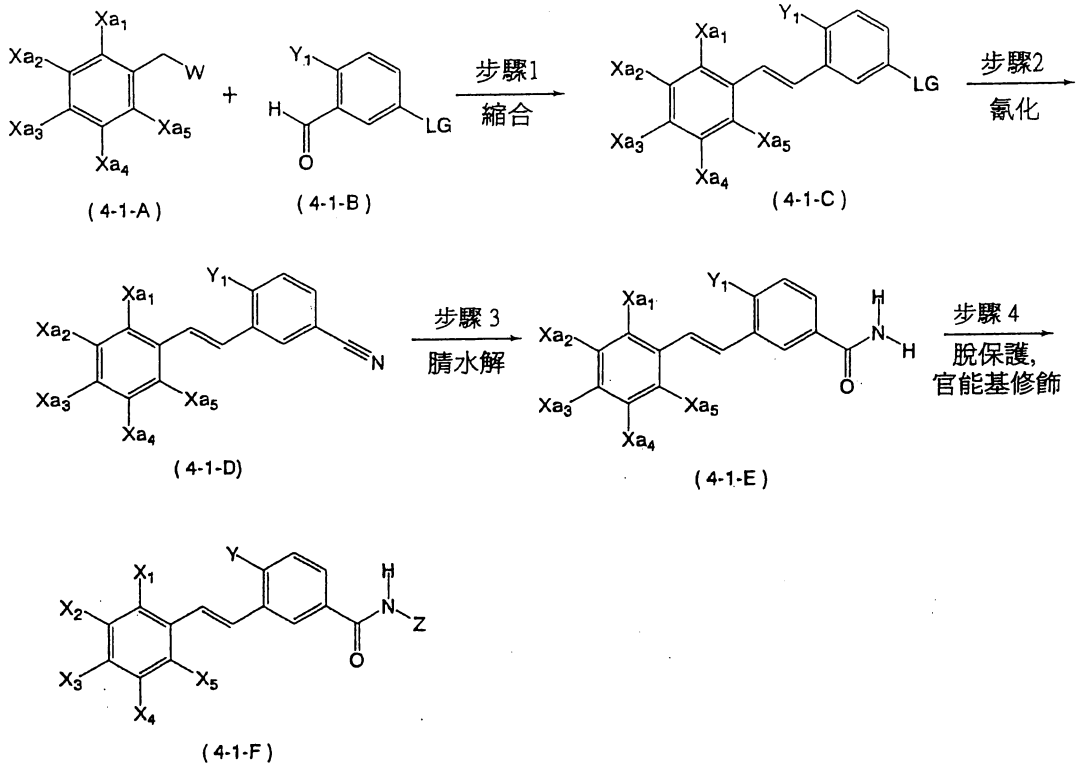
可使用與製造方法 3-1 步驟 4 的脫保護、官能基修飾之相同條件。

製造方法 4

式（I）中，L 表示-CH＝CH-所示化合物，例如藉由

製造方法 4-1、4-2 及 4-3 所示方法製造出。

製造方法 4-1



式中，X_1、X_2、X_3、X_4、X_5、Y 及 Z 與式（I）所定義者相同，Xa_1、Xa_1、Xa_2、Xa_3、Xa_4、Xa_5、Y_1 及 Z_1 分別表示（I）所定義的 X_1、X_2、X_3、X_4、X_5、Y 及 Z 相同，或藉由官能基修飾或脫保護，轉換成 X_1、X_2、X_3、X_4、X_5、Y 及 Z 之基。LG 表示鹵素、磺酸鹽等適用於該反應的脫離基。W 表示 O,O'-二-烴-膦基、或三芳基鏻基。W 表示三芳基鏻基時，膦基部份之苯基的一部份可被高分子化。

步驟 1（縮合）

藉由脫水縮合磷化合物（4-1-A）與醛（4-1-B）製造出目的的芪衍生物（4-1-C）。該反應於鹼存在下，溶劑中-78℃～溶劑沸點之反應溫度下進行。作爲鹼可舉出碳酸鈉、碳酸鉀、氫化鈉、氫化鉀、氫化鈣等無機鹼、或吡啶、三乙胺、或N,N-二異丙基乙基胺、鋰二異丙基胺、氨基雙-三甲矽烷鋰、正丁基鋰、醯胺鈉等有機鹼，較佳爲氫化鈉、鋰異丙基醯胺、氨基雙-三甲矽烷鋰。作爲溶劑可舉出非反應性的溶劑，可舉出四氫呋喃、二乙醚、二噁烷、甲醇、乙醇、甲苯、正己烷、二甲基甲醯胺等，其中四氫呋喃、二乙醚爲佳。

步驟2（氰化）

可使用與製造方法3-1步驟2的氰化之相同條件。

步驟3（腈化）

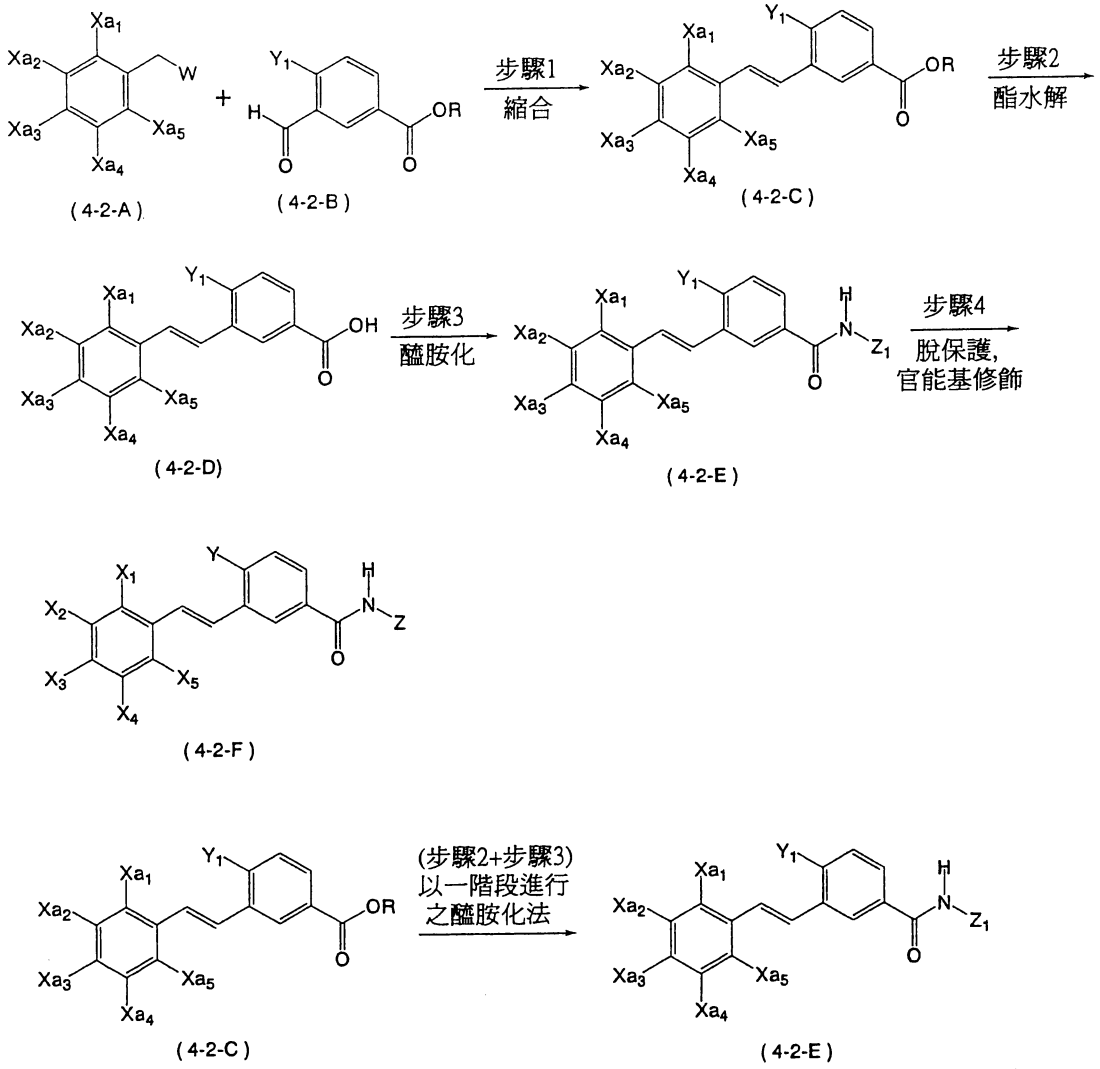
可使用與製造方法3-1步驟3的腈化之相同條件。

步驟4（脫保護、官能基修飾）

可使用與製造方法3-1步驟4的脫保護、官能基修飾之相同條件。

製造方法4-2

(46)



式中，X_1、X_2、X_3、X_4、X_5、Y 及 Z 與式（I）所定義者相同，Xa_1、Xa_1、Xa_2、Xa_3、Xa_4、Xa_5、Y_1 及 Z_1 分別表示（I）所定義的 X_1、X_2、X_3、X_4、X_5、Y 及 Z 相同，或藉由官能基修飾或脫保護，轉換成 X_1、X_2、X_3、X_4、X_5、Y 及 Z 之基。LG 表示鹵素、磺酸鹽等適用於該反應的脫離基。R 表示甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、異丙基、第三丁基等 C_{1-6} 烷基。W 表示 O,O'-二-烴-膦基、或三芳基鏻基。W 表示三芳基鏻基時，膦基部份之苯基的一部份可被高分子化。

(47)

步驟 1（縮合）

可使用與製造方法 4-1 步驟 1 的縮合之相同條件。

步驟 2（酯水解）

可使用與製造方法 3-2 步驟 2 的酯水解之相同條件。

步驟 3（醯胺化）

可使用與製造方法 3-2 步驟 3 的醯胺化之相同條件。且使用如光學活性的胺類作爲原料使用可得到光學活性的本發明化合物。

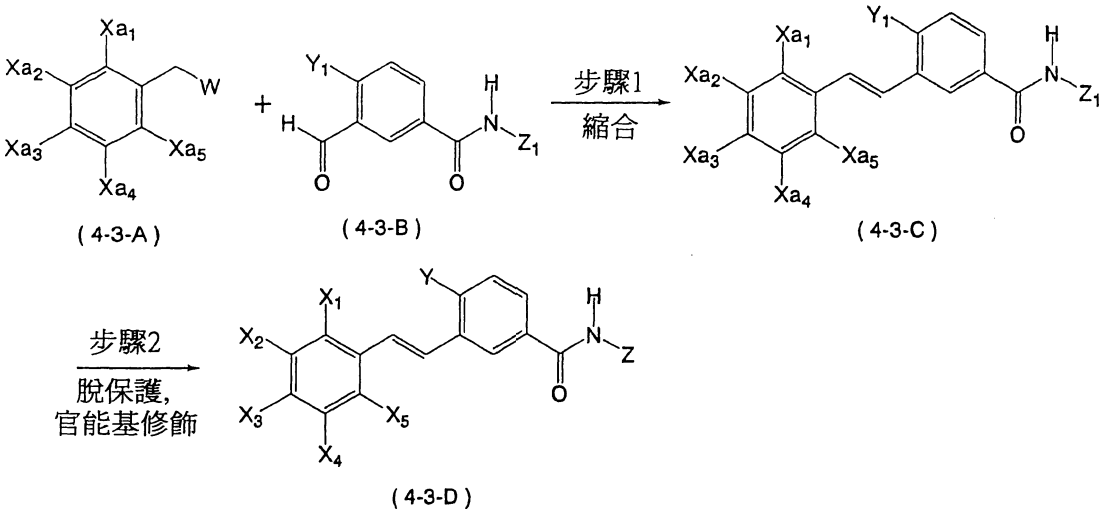
（步驟 2＋步驟 3）以一階段進行的醯胺化法

步驟 1 所得之安息香酸衍生物酯類衍生物，無須經步驟 2 的酯水解而可轉變成醯胺。即，該反應爲安息香酸衍生物酯類衍生物中共存或非共存路易氏酸等活性劑下於種種胺類，例如氨、脂肪族胺與非質子性或質子性溶劑中，0℃～180℃之反應條件下於常壓、或加壓下進行。

步驟 4（脫保護、官能基修飾）

可使用與製造方法 3-1 步驟 4 的脫保護、官能基修飾之相同條件

(48)



式中，X_1、X_2、X_3、X_4、X_5、Y 及 Z 與式（I）所定義者相同，Xa_1、Xa_1、Xa_2、Xa_3、Xa_4、Xa_5、Y_1 及 Z_1 分別表示（I）所定義的 X_1、X_2、X_3、X_4、X_5、Y 及 Z 相同，或藉由官能基修飾或脫保護，轉換成 X_1、X_2、X_3、X_4、X_5、Y 及 Z 之基。W 表示 O,O'-二-烴-膦基、或三芳基鏻基。W 表示三芳基鏻基時，膦基部份之苯基的一部份可被高分子化。

步驟 1（縮合）

可使用與製造方法 4-1 步驟 1 的縮合之相同條件。

步驟 2（脫保護、官能基修飾）

可使用與製造方法 3-1 步驟 4 的脫保護、官能基修飾之相同條件。

原料化合物的合成

本發明化合物的原料化合物的一部份爲新穎化合物，

(49)

這些化合物可使用與公知相同的原料化合物或斯業者公知的方法而容易合成。且，製造方法 1-2、2-2、3-2 及 4-2 等之醯胺化步驟中，可作爲原料使用的胺之例子可舉出選自 2,4-二羥基丁胺、2,3,4-三羥基丁胺、2,3-二羥基丙胺、2-羥基-1-甲基乙基胺、1-甲氧基甲基丙基胺之胺的光學活性體、及絲胺酸、均絲胺酸、蘇胺酸、酪胺酸、離胺酸、麩胺酸、及天冬胺酸等胺基酸。醯胺化步驟中使用胺酸時，含於胺基酸的羧基及/或胺基酸殘基的官能基可由保護基保護，或藉由醯胺化將所得之化合物在賦予脫保護及/或官能基修飾（例如羧基的醯胺化等）亦可。這些化學轉變可依據該技術領域之斯業者所公知的方法或以下所說明的實施例實施。

以上所示爲有關本發明的式（I）及式（II）的化合物之製造方法例子，但上述反應步驟所示的目的化合物之分離及純化可由萃取、濃縮、餾去、結晶化、過濾、再結晶、各種層析法等一般化學操作進行。

本發明的化合物及醫藥可接受的鹽類，此可存在著幾樣互變異構物類型、例如烯醇基及亞胺型態、酮及烯胺型態、與這些混合物。互變異構物於溶液中可以互變異構性的樣式之混合物存在著。固體型態中，一般爲某一種異構物會占優勢。本發明中雖僅記載其中一種異構物，但本發明的化合物含有所有的互變異構物。

有關本發明的化合物以自由體形式被取得的情況爲，由可形成該化合物的鹽類或這些水合物或溶媒合物之狀態

下依據常法轉換獲得。

又，有關本發明的化合物或其醫藥上可接受的鹽類，其具有優良血管新生阻礙作用，可使用於體內安定性及對水溶解性優良之增殖性疾病的預防用劑或治療劑（特別爲治療劑）上。又，有關本發明的化合物或其醫藥上可被接受的鹽類可使用於如乳癌、結腸直腸癌、卵巢癌、肺癌、胰臟癌、肝臟癌、子宮癌、腦癌、前列腺癌、急性白血病、及胃癌之種種癌症之疾病預防用劑或治療用劑（特別爲製造劑）上。且本發明的化合物可作爲固體癌症之浸潤、轉移之預防用劑或治療劑（特別爲治療劑）使用。且本發明的化合物作爲血管新生相關之其他疾病、例如阿爾茲墨海症及 HIV 感染症之預防劑或治療劑使用時極爲有用。

本發明的醫藥組成物作爲血管新生阻礙劑、增殖性疾病的治療劑或預防劑使用時，其投與方法可舉出經口性、直腸性、非經口性（靜脈內、肌肉內、皮下）、槽內性、腔內性、腹腔內性、膀胱內性、局部性（點滴、散劑、軟膏、凝膠或乳液）之投與及吸入（口腔內或鼻內噴霧）等。作爲其投與型態例如可舉出錠劑、膠囊劑、顆粒劑、散劑、丸劑、水性及非水性經口用溶液及懸浮液及分成各投與量後填充於適當的容器中之非經口性溶液。又，投與型態可舉出包含如皮下移植之經調節釋出處方物的種種投與方法。

上述的製劑可使用賦形劑、潤滑劑（塗佈劑）、結合劑、崩壞劑、安定劑、矯味去臭劑、稀釋劑等添加劑之公

知方法製造。

作爲賦形劑例如可舉出澱粉、太白粉、玉米澱粉等澱粉、乳糖、結晶纖維素、磷酸氫鈣等。

作爲塗佈劑例如可舉出乙基纖維素、羥基丙基纖維素、羥基丙基甲基纖維素、瓷土、滑石、棕櫚蠟、石蠟等。

作爲結合劑例如可舉出與聚乙烯吡咯烷酮、macrogol及前述賦形劑相同的化合物。

作爲崩壞劑例如可舉出與前述賦形劑相同的化合物及交聯羧甲纖維素鈉、羧基甲基澱粉鈉、交聯聚乙烯吡咯烷酮的經化學修是的澱粉・纖維素類。

作爲安定劑子例如可舉出甲基對氧基安息香酸酯、丙基對氧基安息香酸酯的對氧基安息香酸酯類；氯化丁醇、苯甲醇、苯基乙醇之醇類；氯化苯甲烷銨；如酚、甲酚之酚類；乙基汞硫代水楊酸鈉；脫氫乙酸；山梨酸。

作爲矯味除臭劑，例如可使用一般的甜味料、酸味料、香料等。

又，作爲製造液劑之溶劑，可使用乙醇、酚、氯甲酚、純水、蒸餾水等。

作爲界面活性劑或乳化劑，例如可舉出聚山梨酸酯80、硬脂酸聚環氧酯40、聚桂醇等。本發明的醫藥組成物可作爲血管新生阻礙劑、或增殖性疾病的治療劑或預防劑使用時，本發明的化合物或其醫藥上可被接受的鹽類之使用量，可依據症狀、年齡、體重、相對健康狀態、其他投藥的存在、投與方法等而不同。例如對於患者（恆溫動物，

特別爲人類），一般有效量爲，以有效成分（式（I）或式（II）所表示本發明化合物）而言，經口劑的情況，一日對每 1kg 的體重較佳爲 0.1～1000mg，更佳爲對每 1kg 的體重爲 1～300mg，一日使用量對普通體重的成人患者而言，較佳爲 10～800mg 的範圍。非經口劑的情況，一日對每 1kg 的體重較佳爲 0.1～1000mg，較佳爲對每 1kg 的體重爲 10～800mg 的範圍。此可依據症狀以分爲 1 日 1 次或數次的方式投與。

本發明提供一種藉由與既有的 NF-kB 阻礙效果及 KDR 之酪胺酸激酶活性阻礙劑相異作用機制之具有較高血管新生阻礙活性之苯醯胺化合物。又，本發明提供一種使用於對於病態血管新生所引起的疾病、例如癌症、癌細胞轉移具有效果之治療及預防藥的化合物、其製造方法、對於該方法有用的中間物化合物，以及含有這些化合物之醫藥組成物。

【實施方式】

〔實施例〕

以下本藉由實施例對本發明做詳細說明，但本發明未受到這些實施例的限定。

且，NMR 解析使用 JEOL 公司製 JNM-EX270（270MHz）或同公司的 JNM-GSX400（400MHz）進行，NMR 數聚乙 ppm 表示，參照由樣品溶劑的氘鎖信號。質量光譜數據則使用 JEOL 公司製 JMS-DX303 或同公司製作

的 JMS-SX/SX102A 得到。又具備高速液體層析法的質量光譜數據使用 Waters 公司製附 996-600E 濃度階段式高速液體層析之 micromass（micromasse 公司製 ZMD）或 Agilent Technologies 公司製附 Agilent 1100 濃度階段式高速液體的 micromass（Finnigan 公司製 Navigator）得到。使用如下任一高速液體層析的條件。

高速液體層析條件 1

裝置：Waters 公司製 996-600E；

管柱：Combi ODS（ODS, 5μm, 4.6mmI. D. x50mm, 和光純藥工業公司製作）、COSMOSIL（ODS, 5μm, 4.6mmI. D. x50mm, Nacalai Tesque 公司製作）、或 Inertsil C18（ODS, 5μm, 4.6mmI. D. x50mm, GLsciences 製作）；

移動相：含有 0.05%三氟乙酸之水（A）及含有 0.05%三氟乙酸之乙腈（B）；

溶離法：由 10%B 至 95%B（3.5 分鐘）、95%B 至 10%B（1 分鐘）、保持 10%B（0.5 分鐘）之階梯式溶劑的濃度梯度溶離；

流速：4.0mL/分鐘。

高速液體層析條件 2

裝置：Waters 公司製 996-600E；

管柱：Combi ODS（ODS, 5μm, 4.6mmI. D. x50mm,

和光純藥工業公司製作）、COSMOSIL（ODS, 5μm, 4.6mmI. D. x50mm, Nacalai Tesque 公司製作）、或 Inertsil C18（ODS, 5μm, 4.6mmI. D. x50mm, GLsciences 製作）；

移動相：含有 0.05%三氟乙酸之水（A）及含有 0.05%三氟乙酸之乙腈（B）；

溶離法：由 30%B 至 35%B（0.2 分鐘）、35%B 至 98%B（3.3 分鐘）、98%B 至 30%B（1 分鐘）、保持 30%B（0.5 分鐘）之階梯式溶劑的濃度梯度溶離；

流速：4.0mL/分鐘。

高速液體層析條件 3

裝置：Agilent Technologies 公司製 Agilent 1100；

管柱：Combi ODS（ODS, 5μm, 4.6mmI. D. x50mm, 和光純藥工業公司製作）、COSMOSIL（ODS, 5μm, 4.6mmI. D. x50mm, Nacalai Tesque 公司製作）、或 Inertsil C18（ODS, 5μm, 4.6mmI. D. x50mm, GLsciences 製作）；

移動相：含有 0.05%三氟乙酸之水（A）及含有 0.05%三氟乙酸之乙腈（B）；

溶離法：由 10%B 至 95%B（3.5 分鐘）、保持 95%B（1 分鐘）、95%B 至 10%B（0.5 分鐘）之階梯式溶劑的濃度梯度溶離；

流速：2.0mL/分鐘。

高速液體層析條件 4

裝置：Agilent Technologies 公司製 Agilent 1100；

管柱：Combi ODS（ODS, 5μm, 4.6mmI. D. x50mm, 和光純藥工業公司製作）、COSMOSIL（ODS, 5μm, 4.6mmI. D. x50mm, Nacalai Tesque 公司製作）、或 Inertsil C18（ODS, 5μm, 4.6mmI. D. x50mm, GLsciences 製作）；

移動相：含有 0.05%三氟乙酸之水（A）及含有 0.05%三氟乙酸之乙腈（B）；

溶離法：由 10%B 至 30%B（0.5 分鐘）、30%B 至 98%B（3.5 分鐘）、保持 98%B（1 分鐘）、98%B 至 10%B（1 分鐘）之階梯式溶劑的濃度梯度溶離；

流速：2.0mL/分鐘。

高速液體層析條件 5

裝置：Waters 公司製 996-600E；

管柱：Combi ODS（ODS, 5μm, 4.6mmI. D. x50mm, 和光純藥工業公司製作）、COSMOSIL（ODS, 5μm, 4.6mmI. D. x50mm, Nacalai Tesque 公司製作）、或 Inertsil C18（ODS, 5μm, 4.6mmI. D. x50mm, GLsciences 製作）；

移動相：含有 0.05%三氟乙酸之水（A）及含有 0.05%三氟乙酸之乙腈（B）；

溶離法：由 1%B 至 95%B（3.5 分鐘）、95%B 至 1%B（1 分鐘）、保持 1%B（0.5 分鐘）之階梯式溶劑的濃度梯度溶離；

流速：4.0mL/分鐘。

由具備 Waters 公司製 996-600E 濃度梯度高速液體層析之 micromass（micromass 公司製 ZMD）的化合物之純化以下述條件由質量分析記之信號檢測進行。

管柱：Combi ODS（ODS, 5μm, 28mmI. D. x50mm, 和光純藥工業公司製作）；

移動相：含有 0.05%三氟乙酸之水（A）及含有 0.05%三氟乙酸之乙腈（B）；

溶離法：於 10%B 下保持（0.5 分鐘）、由 10%B 至 95%B（7.5 分鐘）、於 95%B 下保持（0.5 分鐘）、由 95%B 至 10%B（1.5 分鐘）之階梯式溶劑濃度梯度溶離；

流速：35mL/分鐘

購得的試藥無須經純化再使用。室溫爲 20～25℃程度之範圍。所有非水性反應於氮氣或氬氣環境下實施。減壓下的濃縮或溶劑餾去表示使用滾動蒸餾器者。

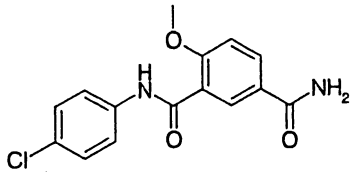
對於化合物的調製，對應所需可以保護基保護官能基，調製出標的分子後，除去前述保護基。保護基的選擇及脫離操作可依據例如「Greene and Wuts, "Protective Groups in Organic Sythesis"（第 2 版，John Wiley & Sons 1991）」所記載的方法實施。

又，實施例中欲確認生成物中的胺基存在所進行的

Kaiser 測試則依據 J. M. Stewart、J. D. Young 著、Solid Phase Peptide Synthesis、第 2 版、第 105 頁（Pierce Chemical Company，1984 年）所記載的方法進行。

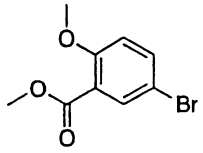
〔實施例 1-1-1〕

3-N-（4-氯苯基）-4-甲氧基異酞醯胺（化合物 1-1-1）製造



步驟 A

2-溴-2-甲氧基安息香酸甲酯的調製（CAS 登記號：7120-41-4）



25g 的 5-溴-2-羥基安息香酸與 40g 的碳酸鉀懸浮於 300mL 的丙酮中。該懸浮液中加入 28mL 的硫酸二甲酯，加熱迴流下攪拌 19 小時。反應液冷卻至室溫後，過濾不溶物，以乙酸乙酯洗淨。合併濾液及洗液後減壓下餾去丙酮及乙酸乙酯，得到的殘留物溶解於 300mL 的乙酸乙酯。該溶液中加入 300mL 的水，分離出有機層後，水層以 200mL 的乙酸乙酯進行萃取。合併各有機層後，有機層以飽和食鹽水進行洗淨，以無水硫酸鈉乾燥。過濾無水硫酸

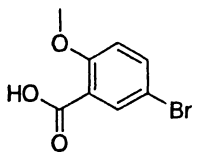
鈉後，以乙酸乙酯進行洗淨。合併濾液及洗液，減壓下餾去乙酸乙酯，得到30g的5-溴-2-甲氧基安息香酸甲酯。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3.89 (3H, s), 6.87 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.55 (1H, dd, J = 8.8 Hz, 2.9 Hz), 7.90 (1H, d, J = 2.9 Hz)。

ESI（LC/MS正型）m/z 245，247（$M+H^+$）；保持時間3.18分鐘（高速液體層析條件1）。

步驟B

5-溴-2-甲氧基安息香酸的調製（CAS登記號：2476-35-9）



14.7g的步驟A所得之5-溴-2-甲氧基安息香酸甲酯溶解於100mL的甲醇中。該溶液中加入40mL的20%氫氧化鉀水溶液，於80℃下攪拌2小時。反應溶液冷卻至0℃後，使用11mL的濃鹽酸調整pH爲約3。析出物經過濾後以水洗淨後，於五氧化二磷上減壓下乾燥，得到10.9g（85%）的5-溴-2-甲氧基安息香酸。

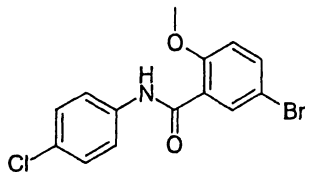
^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 3.81 (3H, s), 7.11 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.67 (1H, dd, J = 9.0 Hz, 2.6 Hz), 7.72 (1H, d, J = 2.6 Hz), 12.94 (1H, bs)。

ESI（LC/MS正型）m/z 231，233（$M+H^+$）；保持時

間 2.66 分鐘（高速液體層析條件 1）。

步驟 C

5-溴-N-（4-氯苯基）-2-甲氧基苯醯胺之調製



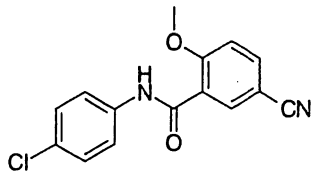
20g 的步驟 B 所得之 5-溴-甲氧基安息香酸與 0.34mL 的 N,N-二甲基甲醯胺溶解於 380mL 的二氯甲烷，冷卻至 0℃。該溶液中徐徐加入 11.3mL 乙二醯氯，於 0℃下攪拌 30 分鐘後於室溫中再攪拌 3 小時。減壓餾去反應液後乾燥所得的淡黃色固體使用 120mL 的二氯甲烷加於溶解 11.1g 的 4-氯苯胺與 45mL 的 N,N-二異丙基乙胺之 380mL 的二氯甲烷之溶液中。室溫下攪拌 2 小時後，加入 300mL 的水中分離出有機層，水層以 100mL 的二氯甲烷進行 2 次萃取。合併各有機層後，有機層以飽和碳酸氫鈉水溶 200mL 進行洗淨，以無水硫酸鎂乾燥。過濾無水硫酸鎂後，以二氯甲烷洗淨。合併濾液及洗液後，減壓下餾去二氯甲烷，得到殘留物以甲醇洗淨。所得之固體經減壓下乾燥後得到 23.6g（80%）的 5-溴-N-（4-氯苯基）-2-甲氧基苯醯胺。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4.06 (3H, s), 6.93 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.33 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.59 (1H, dd, J = 8.8 Hz, 2.9 Hz), 7.61 (2H, d, J = 8.8 Hz), 8.39 (1H, d, J = 2.9 Hz), 9.70 (1H, bs)。

ESI（LC/MS 正型）m/z 340，342（$M+H^+$）；保持時間 3.49 分鐘（高速液體層析條件 2）。

步驟 D

5-氰-N-（4-氯苯）-2-甲氧基苯醯胺之調製



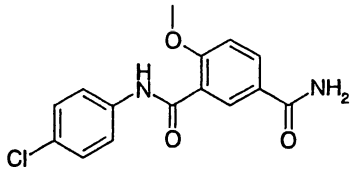
9.0g 的步驟 C 所得之 5-溴-N-（4-氯苯）-2-甲氧基苯醯胺與 7.8g 的氰化鉛溶解於 100mL 的 N,N-二甲基甲醯胺。N,N-二甲基甲醯胺於減壓下脫氣後，反應器以氮氣取代。加入 2.3g 的四三苯基膦鈀後，再次將 N,N-二甲基甲醯胺於減壓下脫氣，反應容器以氬氣取代。該溶液於 100℃下攪拌 2 小時後，將溶劑於減壓下餾去，所得之殘留物溶解於乙酸乙酯中。不溶物經過濾除去，以乙酸乙酯洗淨。合併各有機層後，有機層以飽和食鹽水進行洗淨，以無水硫酸鈉乾燥。過濾無水硫酸鈉後以乙酸乙酯洗淨。合併濾液及洗液，減壓下餾去乙酸乙酯，所得之殘留物以甲醇洗淨。所得之固體於減壓下乾燥得到 4.9g 的 5-氰-N-（4-氯苯）-2-甲氧基苯醯胺（64%）。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4.15 (3H, s), 7.14 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.34 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.60 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.79 (1H, dd, J = 8.8 Hz, 2.4 Hz), 8.58 (1H, d, J = 2.4 Hz), 9.53 (1H, bs)。

ESI（LC/MS 正型）m/z 287，289（M+H$^+$）；保持時間 3.54 分鐘（高速液體層析條件 1）。

步驟 E

3-N-（4-氯苯）-4-甲氧基異酞醯胺（化合物 1-1-1）的調製

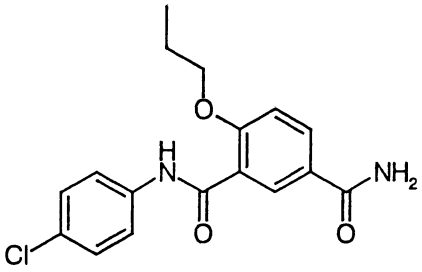


9.8g 的步驟 D 所得之 5-氰-N-（4-氯苯）-2-甲氧基苯醯胺溶解於 80mL 的二甲亞碸中，水浴中冷卻。由 17.4mL 的 30% 過氧化氫水溶液與 9.5g 的碳酸鉀所調製之溶液滴入該溶液中。經 1 小時攪拌，注入 800mL 的冷水。過濾所生成的析出物，以冷水洗淨後於五氧化二磷上減壓下乾燥，得到 10.3g 的 3-N-（4-氯苯）-4-甲氧基異酞醯胺（99%）。

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 3.92 (3H, s), 7.24 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.29 (1H, bs), 7.40 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.76 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.97 (1H, bs), 8.03 (1H, dd, J = 8.8 Hz, 2.2 Hz), 8.12 (1H, d, J= 2.2 Hz), 10.31 (1H, s)。

ESI（LC/MS 正型）m/z 305，307（M+H$^+$）；保持時間 2.91 分鐘（高速液體層析條件 1）。

〔實施例 1-1-2〕



50mg 的實施例 1-1-1 步驟 E 所得之 3-N-（4-氯苯）-4-甲氧基異酞醯胺（化合物 1-1-1）懸浮於 5mL 的二氯甲烷，邊攪拌下於室溫滴入 1.0mL 的 0.16M 三溴化硼二氯甲烷溶液。經 1 小時攪拌後，室溫下滴入 0.7mL 的 0.16M 三溴化硼二氯甲烷溶液，再攪拌 30 分鐘。反應溶液以 50mL 的乙酸乙酯稀釋後，以 0.1M 鹽酸再以飽和食鹽水洗淨後以無水硫酸鈉乾燥。過濾無水硫酸鈉後，減壓下濃縮濾液。殘渣於減壓下乾燥得到 44mg 的無色固體。其中 10mg 與 9mg 的碳酸鉀懸浮於 1mL 的 N,N-二甲基甲醯胺中。該懸浮液中加入 3μL 的碘化丙基，於 70℃下攪拌 1 小時。冷卻至室溫後反應溶液以 50mL 的乙酸乙酯稀釋，以蒸餾水再以飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鈉乾燥。過濾硫酸鈉後減壓下濃縮濾液。殘渣以具備 Waters 公司製 996-600E 濃度梯度高速液體層析的 micromass（micromass 公司製 ZMD）進行純化，得到 6mg 的白色固體 3-（N-（4-氯苯）-4-丙氧基異酞醯胺（52%）。

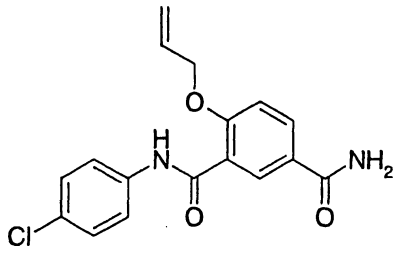
^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 0.96 (3H, t, J = 7.6 Hz), 1.74-1.80 (2H, m), 4.11 (2H, t, J = 6.2 Hz), 7.22 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.30 (1H, bs), 7.41 (2H, d, J = 8.8

Hz), 7.76 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.99 (1H, bs), 8.01 (1H, dd, J = 8.8 Hz, 2.4 Hz), 8.14 (1H, d, J = 2.4 Hz), 10.30 (1H, bs)。

ESI（LC/MS 正型）m/z 333，335（$M+H^+$）；保持時間 3.29 分鐘（高速液體層析條件 1）。

〔實施例 1-1-3〕

4-烯丙氧基-3-N-（4-氯苯）-異酞醯胺（化合物 1-1-3）的製造



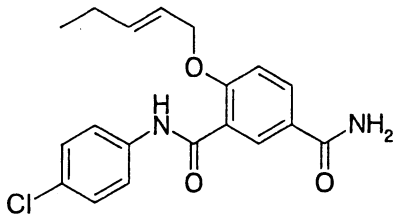
以與實施例 1-1-2 所記載的製造造方法之相同操作，由 3-N-（4-氯苯）-4-甲氧基異酞醯胺與溴化烯丙基合成所得。

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 4.74 (2H, d, J = 4.8 Hz), 5.25 (1H, dd, J = 10.8 Hz, 1.2 Hz), 5.41 (1H, dd, J = 10.8 Hz, 1.2 Hz), 6.02-6.11 (1H, m), 7.23 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.32 (1H, bs), 7.41 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.75 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.99-8.02 (2H, m), 8.11 (1H, d, J = 2.0 Hz), 10.36 (1H, bs)。

ESI（LC/MS 正型）m/z 331，333（$M+H^+$）；保持時間 3.17 分鐘（高速液體層析條件 1）。

〔實施例 1-1-4〕

3-N-（4-氯苯）-4-（2-戊烯氧基）-異酞醯胺（化合物 1-1-4）的製造



以與實施例 1-1-2 所記載的製造造方法之相同操作，由 3-N-（4-氯苯）-4-甲氧基異酞醯胺與 1-溴-2-戊烯合成所得。

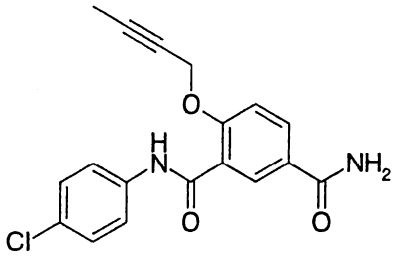
^{1}H-NMR, (270 MHz, DMSO-d_6) δ 0.93 (3H, t, J = 7.6 Hz), 1.99-2.09 (2H, m), 4.68 (2H, d= 5.3 Hz), 5.70 (1H, dt, J = 15.5 Hz, 5.3 Hz), 5.93 (1H, dt, J = 15.5 Hz, 6.3 Hz), 7.23 (1H, d, J = 8.9 Hz), 7.30 (1H, bs), 7.42 (2H, d, J = 8.9 Hz), 7.75 (2H, d, J = 8.9 Hz), 7.98-8.03 (2H, m), 8.14 (1H, d, J = 2.0 Hz), 10.34 (1H, bs)。

ESI（LC/MS 正型）m/z 291，293（$M+H^+$）；保持時間 3.70 分鐘（高速液體層析條件 1）。

〔實施例 1-1-5〕

4-（2-丁烯氧基）-3-N-（4-氯苯）-異酞醯胺（化合物 1-1-5）的製造

(65)



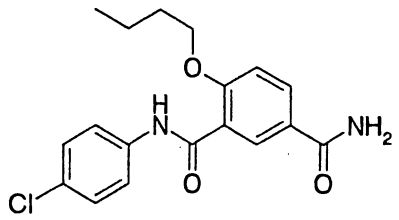
以與實施例 1-1-2 所記載的製造造方法之相同操作，由 3-N-（4-氯苯）-4-甲氧基異酞醯胺與 1-溴-2-丁烯合成所得。

^{1}H-NMR (270 MHz, DMSO-d_6) δ 1.84 (3H, d, J = 2.3 Hz), 4.94 (2H, d, J = 2.3 Hz), 7.27 (1H, d, J = 8.9 Hz), 7.33 (1H, bs), 7.41 (2H, d, J = 8.9 Hz), 7.75 (2H, d, J = 8.9 Hz), 7.98-8.11 (2H, m), 8.11 (1H, d, J = 2.3 Hz), 10.36 (1H, bs)。

ESI（LC/MS 正型）m/z 343，345（$M+H^+$）；保持時間 3.32 分鐘（高速液體層析條件 1）。

〔實施例 1-1-6〕

4-丁氧基-3-N-（4-氯苯）-異酞醯胺（化合物 1-1-6）的製造



以與實施例 1-1-2 所記載的製造造方法之相同操作，由 3-N-（4-氯苯）-4-甲氧基異酞醯胺與溴化丁基合成所

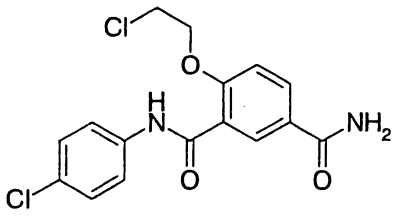
得。

^{1}H-NMR (270 MHz, DMSO-d_6) δ 0.89 (3H, t, J = 7.4 Hz), 1.35-1.49 (2H, m), 1.68-1.79 (2H, m), 4.15 (2H, t, J = 6.3 Hz), 7.24 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.30 (1H, bs), 7.42 (2H, d, J = 8.9 Hz), 7.75 (2H, d, J = 8.9 Hz), 7.98 (1H, bs), 8.01 (1H, dd,= 8.6 Hz, 2.3 Hz), 8.14 (1H, d, J = 2.3 Hz), 10.28 (1H, bs)。

ESI（LC/MS 正型）m/z 347，349（$M+H^+$）；保持時間 3.61 分鐘（高速液體層析條件 1）。

〔實施例 1-1-7〕

4-（2-氯乙氧基）-3-N-（4-氯苯）-異酞醯胺（化合物 1-1-7）的製造



以與實施例 1-1-2 所記載的製造造方法之相同操作，由 3-N-（4-氯苯）-4-甲氧基異酞醯胺與 1-溴-2-氯乙烷合成所得。

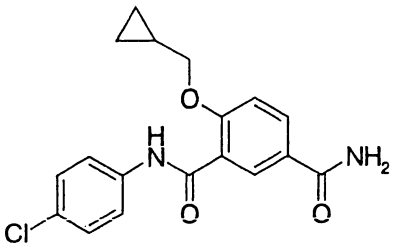
^{1}H-NMR (270 MHz, DMSO-d_6) δ 4.04 (2H, t, J = 5.1 Hz), 4.47 (2H, t, J = 5.1 Hz), 7.28 (1H, d, J = 8.9 Hz), 7.34 (1H, bs), 7.43 (2H, d, J = 8.9 Hz), 7.78 (2H, d, J = 8.9 Hz), 8.02-8.06 (2H, m), 8.25 (1H, d, J = 2.0 Hz),

10.23 (1H, bs)。

ESI（LC/MS 正型）m/z 353，355（$M+H^+$）；保持時間 3.25 分鐘（高速液體層析條件 1）。

〔實施例 1-1-8〕

3-N-（4-氯苯）-4-環丙基甲氧基-異酞醯胺（化合物 1-1-8）的製造



以與實施例 1-1-2 所記載的製造造方法之相同操作，由 3-N-（4-氯苯）-4-甲氧基異酞醯胺與（溴化甲基）環丙烷合成所得。

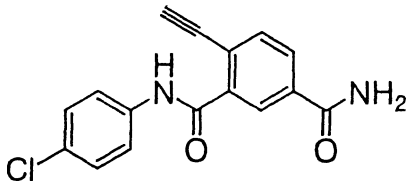
^{1}H-NMR (270 MHz, DMSO-d_6) δ 0.41 (2H, dd, J = 9.6 Hz, 4.6 Hz), 0.54-0.60 (2H, m), 1.24-1.40 (1H, m), 4.05 (2H, d, J = 6.9 Hz), 7.21 (1H, d, J = 8.9 Hz), 7.30 (1H, bs), 7.43 (2H, d, J = 8.9 Hz), 7.78 (2H, d, J = 8.9 Hz), 8.00-8.03 (2H, m), 8.23 (1H, d, J = 2.3 Hz), 10.35 (1H, bs)。

ESI（LC/MS 正型）m/z 345，347（$M+H^+$）；保持時間 3.48 分鐘（高速液體層析條件 1）。

〔實施例 1-1-9〕

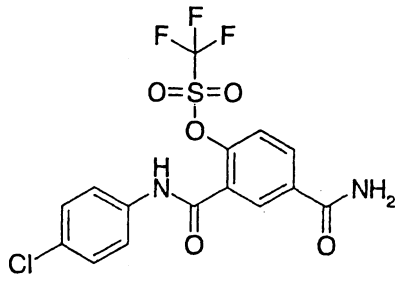
(68)

N-3-（4-氯苯）-4-乙烯基-異酞醯胺（化合物 1-1-9）的製造



步驟 A

三氟甲烷磺酸 4-胺基甲醯基-2-（4-氯苯胺基甲醯基）-苯基酯（化合物 1-1-9-A）的調製



2.56g 的實施例 1-1-1 步驟 E 所得之 3-N-（4-氯苯）-4-甲氧基異酞醯胺懸浮於 136mL 的二氯甲烷，邊攪拌於室溫下滴入 0.16M 三溴化硼素二氯甲烷溶液至反應終了。反應溶液以 500mL 的乙酸乙酯稀釋後，以 0.1M 鹽酸再以飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鈉乾燥。過濾硫酸鈉後，減壓下濃縮濾液。殘渣於減壓下乾燥得到 2.0g 的白色固體。將其中 50mg 溶解於 2mL 的 N,N-二甲甲醯胺。該溶液中加入 72μL 的三乙胺及 92mg 的 N-苯基雙（三氟甲烷磺醯胺），室溫下攪拌 1 小時。反應溶液以 50mL 的乙酸乙酯稀釋，以飽和氯化銨洗淨，以無水硫酸鈉乾燥。過濾硫酸鈉，減壓下濃縮濾液。殘渣以 10mL 的二氯甲烷洗淨後，經

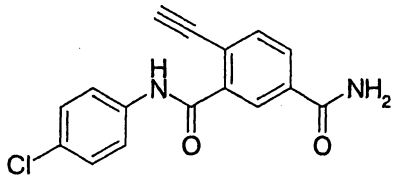
減壓乾燥得到 38mg 的 4-胺基甲醯基-2-（4-氯苯胺基甲醯基）-苯基酯（52%）。

^{1}H-NMR (270 MHz, DMSO-d_6) δ 7.46 (2H, d, J = 8.9 Hz), 7.70-7.75 (4H, m), 8.18 (1H, dd, J = 8.6 Hz, 2.3 Hz), 8.25 (1H, bs), 8.32 (1H, d, J = 2.3 Hz), 10.88 (1H, bs)。

ESI（LC/MS 正型）m/z 423，425（$M+H^+$）；保持時間 3.40 分鐘（高速液體層析條件 1）。

步驟 B

N-3-（4-氯苯）-4-乙烯基-異酞醯胺（化合物 1-1-9）之調製



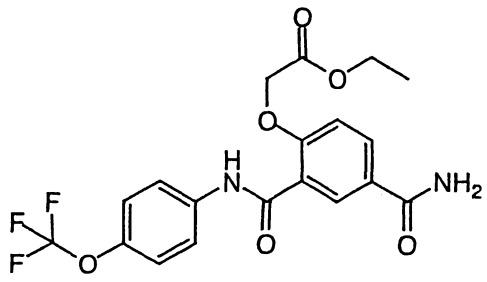
將 40mg 的步驟 A 所得之三氟甲烷磺酸 4-胺基甲醯基-2-（4-氯苯胺基甲醯基）-苯基酯溶解於 3mL 的 N,N-二甲基甲醯胺。該溶液中加入 0.5ml 的三乙胺、6mg 的碘化酮、134μL 的 TMS 乙炔、及 33mg 的四（三苯基膦）鈀，於 75℃下攪拌 3 小時。反應溶液以 C 鹽（celite）過濾後，濾液以 60mL 的乙酸乙酯稀釋。該溶液蒸餾水再以飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鈉乾燥。過濾硫酸鈉後，減壓下濃縮濾液。將殘渣溶解於 3mL 的甲醇中，該溶液中加入 20mg 的碳酸鉀，室溫下攪拌 1 小時。反應溶液以 50mL 的乙酸乙酯稀釋，以飽和氯化銨洗淨，以無水硫酸鈉乾燥。

過濾硫酸鈉，減壓下濃縮濾液。殘渣以薄層層析法（己烷：乙酸乙酯＝1：4）純化，得到 5mg 的 N-3-（4-氯苯）-4-乙基-異酞醯胺（17%）。

ESI（LC/MS 正型）m/z 299，301（$M+H^+$），340（$M+CH_3CN+H^+$）；保持時間 2.59 分鐘（高速液體層析條件 3）。

〔實施例 1-1-10〕

〔4-胺基甲醯胺-2-（4-三氟甲氧基-苯基胺基甲醯基）-苯氧基〕-乙酸 乙酯（化合物 1-1-10）之製造



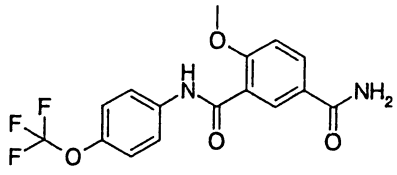
以與實施例 1-1-2 所記載的製造造方法之相同操作，由 3-N-（4-氯苯）-4-甲氧基異酞醯胺與溴化乙酸乙酯合成所得。

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1.22 (3H, t, J = 6.8 Hz), 4.23 (2H, q, J = 6.8 Hz), 5.04 (2H, s), 7.25 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.36 (1H, bs), 7.40 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.92 (2H, d, J = 9.3 Hz), 8.03 (2H, dd, J = 8.8 Hz, 2.0 Hz), 8.36 (1H, d, J = 2.0 Hz), 10.53 (1H, bs)。

ESI（LC/MS 正型）m/z 427（$M+H^+$）；保持時間 2.78 分鐘（高速液體層析條件 2）。

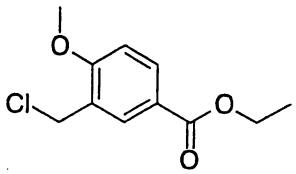
〔實施例 1-2-1〕

3-N-（4-三氟甲氧基苯基）-4-甲氧基異酞醯胺（化合物 1-2-1）之調製



步驟 A

3-氯甲基-4-甲氧基安息香酸乙酯之調製



28.0mL 的 4-甲氧基安息香酸乙酯及 26.0mL 的氯化甲氧基甲基溶解於 500mL 的二氯甲烷，冷卻至 0℃。該溶液中 15 分鐘內滴下 10.0mL 的氯化錫（IV），其後攪拌 5 小時。反應液中注入 1L 水，分離出有機層後，水層以二氯甲烷進行 2 次萃取。有機層以飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鈉乾燥。過濾無水硫酸鈉後，以二氯甲烷洗淨。合併濾液及洗液後減壓下餾去二氯甲烷，所得之殘留物由正己烷與乙酸乙酯的混合液進行再結晶。所得結晶經過濾後以正己烷洗淨，減壓下乾燥得到 23.8g 的 3-氯甲基-4-甲氧基安息香酸乙酯（60%）。

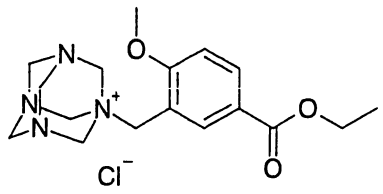
^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.39 (3H, t, J = 7.0

Hz), 3.95 (3H, s), 4.36 (2H, q, J = 7.0 Hz), 4.66 (2H, s), 6.92 (1H, d, J = 8.3 Hz), 8.03 (1H, dd, J = 8.3 Hz, 2.1 Hz), 8.05 (1H, d, J = 2.1 Hz)。

ESI（LC/MS 正型）m/z 229，231（$M+H^+$）；保持時間 2.85 分鐘（高速液體層析條件 2）。

步驟 B

5-乙氧基羰基-2-甲氧基苯甲基六伸甲基四銨氯化物的調製



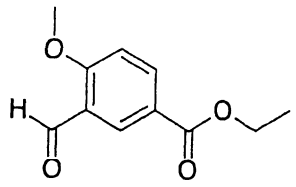
將 8.2g 的由步驟 A 所得之氯甲基-4-甲氧基安息香酸乙酯與 5.3g 的六伸甲基四胺溶解於 30mL 的甲苯，於 100℃下攪拌 6 小時後冷卻至 0℃。析出物過濾後，以乙酸乙酯洗淨，減壓下乾燥得到 12.0g 的 5-乙基羰基-2-甲氧基苯甲基六伸甲基四銨氯化物（91%）。

ESI（LC/MS 正型）m/z 333（M^+-Cl）；保持時間 1.88 分鐘（高速液體層析條件 1）。

步驟 C

3-甲醯基-4-甲氧基安息香酸乙酯的調製（CAS 登記號：122136-03-2）

(73)



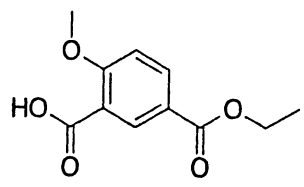
12.0g 的步驟 B 所得之 5-乙氧基羰基-2-甲氧基苯甲基六伸甲基四銨氯化物溶解於 24mL 的 50% 乙酸水溶液中於 100℃ 下攪拌 4.5 小時。反應液冷卻至約 40℃ 後，加入 48mL 的水，室溫下攪拌 67 小時。過濾析出物後以水洗淨後，於五氧化二磷上減壓下乾燥，得到 3.5g（52%）的 3-甲醯基-4-甲氧基安息香酸乙酯。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.40 (3H, t, J = 7.1 Hz), 4.01 (3H, s), 4.37 (2H, q, J = 7.1 Hz), 7.05 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.26 (1H, dd, J = 8.8 Hz, 2.1 Hz), 8.51 (1H, d, J = 2.1 Hz), 10.46 (1H, s)。

ESI（LC/MS 正型）m/z 209（$M+H^+$）；保持時間 3.08 分鐘（高速液體層析條件 1）。

步驟 D

4-甲氧基異苯二酸 1-乙酯的調製



5.0g 的步驟 C 所得之 3-甲醯基-4-甲氧基安息香酸乙酯及 20mL 的 2-甲基-2-丁烯、與 2.9g 的磷酸二氫鈉溶解

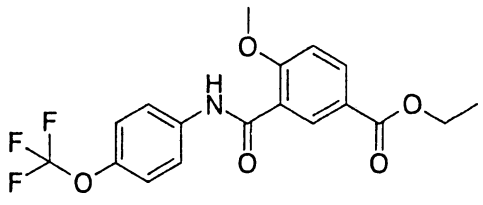
於 20mL 的水與 50mL 的第三丁基醇之混合溶液中，冷卻至 0℃。該溶液中徐徐加入亞氯酸鈉，其後於室溫中攪拌 1 小時半。反應液冷卻至 0℃後，加入 23mL 的 1M 鹽酸成爲酸性，將此乙酸乙酯萃取 3 次。有機層以飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鈉乾燥。過濾無水硫酸鈉後，以乙酸乙酯洗淨。合併濾液及洗液，減壓下餾去乙酸乙酯，得到的殘留物以含有少量二乙醚之正己烷溶液洗淨後，減壓下乾燥得到 5.0g（96%）的 4-甲氧基異苯二酸 1-乙酯。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.40 (3H, t, J = 7.0 Hz), 4.15 (3H, s), 4.39 (2H, q, J = 7.0 Hz), 7.12 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.27 (1H, dd, J = 8.8 Hz, 2.0 Hz), 8.84 (1H, d, J = 2.0 Hz)。

ESI（LC/MS 正型）m/z 225（$M+H^+$）；保持時間 2.54 分鐘（高速液體層析條件 1）。

步驟 E

N-（4-三氟甲氧基苯基）-4-甲氧基異酞醯胺酸乙酯的調製



將 150mg 的步驟 D 所得之 4-甲氧基異酞酸 1-乙基與 3μL 的 N,N-二甲基甲醯胺於 10mL 的二氯甲烷，冷卻至 0℃。該溶液中徐徐加入 88μL 的乙二醯氯，於 0℃下攪拌 20 分鐘後於室溫中再攪拌 16 小時。減壓餾去反應液後乾

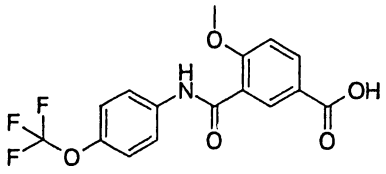
燥所得的淡黃色固體溶解於 9mL 的二氯甲烷，其中 3mL 中加入溶解 42mg 的 4-三氟甲氧基苯胺與 123μL 的 N,N-二異丙基乙胺之 2mL 的二氯甲烷之溶液中。室溫下攪拌 6 小時後，減壓餾去二氯甲烷，所得之殘留物以層析法（矽膠 5g）使用二氯甲烷及正己烷之 1 比 1 混合液作爲溶離液進行純化，得到 79mg（92%）的 N-（4-三氟甲氧基苯基）-4-甲氧基異酞醯胺酸乙酯。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.41 (3H, t, J = 7.2 Hz), 4.14 (3H, s), 4.39 (2H, q, J = 7.2 Hz), 7.10 (1H, d J = 8.8 Hz), 7.23 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.71 (2H, d, J = 8.8 Hz), 8.22 (1H, dd, J = 8.8 Hz, 2.3 Hz), 8.94 (1H, d, J = 2.3 Hz), 9.66 (1H, bs)。

ESI（LC/MS 正型）m/z 384（$M+H^+$）；保持時間 3.42 分鐘（高速液體層析條件 2）。

步驟 F

N-（4-三氟甲氧基苯基）-4-甲氧基異酞醯胺酸的調製



將 51mg 的步驟 E 所得之 N-（4-三氟甲氧基苯基）-4-甲氧基異酞醯胺酸乙酯溶解於 2mL 的甲醇中，加入 0.8mL 的 20% 氫氧化鉀水溶液。該溶液於 80℃ 下攪拌 30 分鐘後，冷卻至室溫。使用 3mL 的 1M 鹽酸將 pH 調整至約 3 後

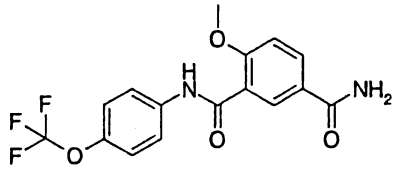
，該水溶液以乙酸乙酯萃取。合併各有機層後，有機層以飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鈉乾燥。過濾無水硫酸鈉後以乙酸乙酯洗淨。合併濾液及洗液後乙酸乙酯於減壓下餾去，得到 48mg（100%）的 N-（4-三氟甲氧基苯基）-4-甲氧基異酞醯胺酸。

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 3.95 (3H, s), 7.29 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.36 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.84 (2H, d, J = 8.8 Hz), 8.07 (1H, dd, J = 8.8 Hz, 2.3 Hz), 8.12 (1H, d, = 2.3 Hz), 10.38 (1H, s), 12.91 (1H, s)。

ESI（LC/MS 正型）m/z 356（$M+H^+$）；保持時間 3.36 分鐘（高速液體層析條件 1）。

步驟 G

3-N-（4-三氟甲基苯基）-4-甲氧基異酞醯胺（化合物 1-2-1）的調製



將 48mg 的步驟 F 所得之 N-（4-三氟甲氧基苯基）-4-甲氧基異酞醯胺酸、11mg 的氯化銨、25mg 的苯並三唑-1-醇 1 水合物、及 31mg 的（3-二甲基胺丙基）乙基碳化二亞胺鹽酸鹽溶解於 2mL 的 N,N-二甲基甲醯胺，加入 70μL 的 N,N-二異丙基乙胺。該溶液於室溫下攪拌一晚後，減壓餾去溶劑。所得之殘留物以層析法（矽膠 5g，胺基丙基

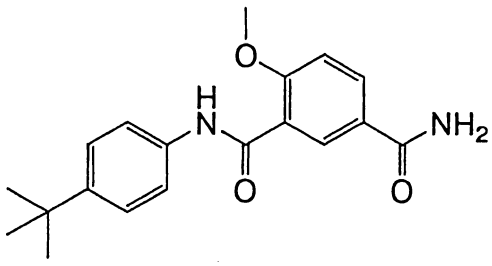
修飾矽膠 2g）以二氯甲苯及甲醇的 100 比 1 之混合液作爲溶離溶液進行純化，得到 45mg（96%）的 3-N-（4-三氟甲基苯基）-4-甲氧基異酞醯胺。

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 3.92 (3H, s), 7.24 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.31 (1H, bs), 7.37 (2H, d, J = 9.0 Hz), 7.85 (2H, d, J = 9.0 Hz), 7.99 (1H, bs), 8.04 (1H, dd, J = 8.8 Hz, 2.0 Hz), 8.12 (1H, d, J = 2.0 Hz), 10.39 (1H, s)。

ESI（LC/MS 正型）m/z 355（$M+H^+$）；保持時間 3.07 分鐘（高速液體層析條件 1）。

〔實施例 1-2-2〕

3-N-（4-第三丁基苯基）-4-甲氧基異酞醯胺（化合物 1-2-2）的製造



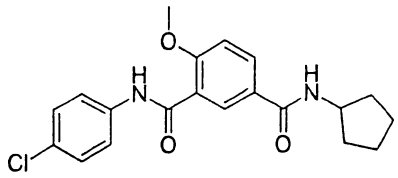
依據實施例 1-2-1 步驟 E、F 及 G 所記載的方法，使用 4-第三丁苯胺取代 4-氯苯胺進行合成。

ESI（LC/MS 正型）m/z 327（$M+H^+$）；保持時間 3.25 分鐘（高速液體層析條件 1）。

〔實施例 1-2-3〕

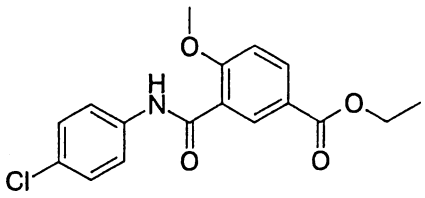
(78)

3-N-（4-氯苯基）-1-N-環戊基-4-甲氧基異酞醯胺（化合物 1-2-3）的製造



步驟 A

N-（4-氯苯基）-4-甲氧基異酞醯胺酸乙酯的調製



將 100mg 的實施例 1-2-1 步驟所得之 4-甲氧基異苯二酸 1-乙酯與 2μL 的 N,N-二甲基甲醯胺溶解於 5mL 的二氯甲烷，冷卻至 0℃。該溶液中徐徐 59μL 的乙二醯氯，0℃下攪拌 20 分鐘後於室溫中再攪拌 16 小時。減壓餾去反應液後乾燥所得的淡黃色固體溶解於 3mL 的二氯甲烷，加入溶解 63mg 的 4-氯苯胺與 234μL 的 N,N-二異丙基乙胺之 2mL 的二氯甲烷之溶液中。室溫下攪拌 3 小時後，減壓餾去二氯甲烷，所得之殘留物以層析法（矽膠 5g）使用二氯甲烷及正己烷之 1 比 1 混合液作爲溶離液進行純化，得到 134mg（94%）的 N-（4-氯苯基）-4-甲氧基異酞醯胺酸乙酯。

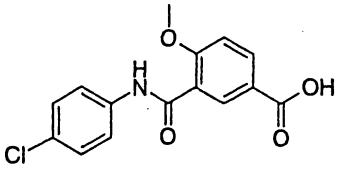
^{1}H-NMR (270 MHz, DMSO-d_6) δ 1.32 (3H, t, J = 7.3 Hz), 3.96 (3H, s), 4.31 (2H, q, J = 7.3 Hz), 7.31 (1H, d, J

= 8.9 Hz), 7.40 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.77 (2H, d, J = 8.8 Hz), 8.09 (1H, dd, J = 8.9 Hz, 2.3 Hz), 8.15 (1H, d, J = 2.3 Hz), 10.3 (1H, s)。

ESI（LC/MS 正型）m/z 334，336（$M+H^+$）；保持時間 3.28 分鐘（高速液體層析條件 2）。

步驟 B

N-（4-氯苯基）-4-甲氧基異酞醯胺酸的調製



將 11.8g 的步驟 A 所得之 N-（4-氯苯基）-4-甲氧基異酞醯胺酸乙酯溶解於 200mL 的甲醇與 60mL 的 20% 氫氧化鉀水溶液。該溶液於 80℃下攪拌 30 分鐘後，冷卻至室溫。使用 1M 鹽酸將 pH 調整至約 3 後，過濾析出物，以水洗淨，氯化鈣上減壓乾燥，得到 10.7g（99%）的 N-（4-氯苯基）-4-甲氧基異酞醯胺酸。

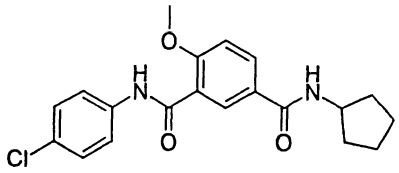
^{1}H-NMR (270 MHz, DMSO-d_6) δ 3.95 (3H, s), 7.28 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.40 (2H, d, J = 8.9 Hz), 7.76 (2H, d, J = 8.9 Hz), 8.07 (1H, dd, J = 8.6 Hz, 2.3 Hz), 8.12 (1H, d, J = 2.3 Hz), 10.3 (1H, s), 12.9 (1H, s)。

ESI（LC/MS 正型）m/z 306，308（$M+H^+$）；保持時間 2.28 分鐘（高速液體層析條件 2）。

(80)

步驟 C

3-N-（4-氯苯基）-1-N-環戊基--4-甲氧基異酞醯胺（化合物 1-2-3）的調製



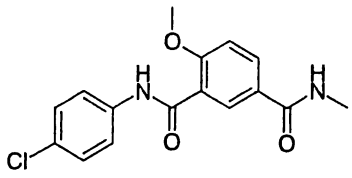
將 140mg 的步驟 B 將 N-（4-氯苯基）-4-甲氧基異酞醯胺溶解於 20μL 的 N,N-二甲基甲醯胺與 4mL 的二氯甲烷，冷卻至 0℃。該溶液中徐徐 60μL 的乙二醯氯，0℃下攪拌 20 分鐘後於室溫中再攪拌 30 分鐘。減壓餾去反應液後乾燥所得的淡黃色固體溶解於 3mL 的二氯甲烷。該溶液 500μL 中加入 7.6mg 的環戊胺與 20μL 的 N,N-二異丙基乙胺之 500μL 的二氯甲烷之溶液中。室溫下攪拌 30 分鐘後，加入 1mL 的水分離有機層，進行減壓濃縮所得之殘留物以層析法純化，得到 3.8mg（13%）的 N-3-（4-氯苯基）-N-1-環戊基-4-甲氧基異酞醯胺。

^{1}H-NMR (270 MHz, $CDCl_3$) δ 1.40-1.60 (2H, m), 1.60-1.85 (4H, m), 2.00-2.20 (2H, m), 4.13 (3H, s), 4.41 (1H, dd, J = 14 Hz, 2.9 Hz), 6.24 (1H, bd, J = 6.9 Hz), 7.13 (1H, d, J = 8.9 Hz), 7.34 (2H, d, J = 8.9 Hz), 7.63 (2H, d, J = 8.9Hz), 8.17 (1H, dd, J = 8.9 Hz, 2.6 Hz), 8.50 (1H, d, J = 2.6 Hz), 9.77 (1H, bs)。

ESI（LC/MS 正型）m/z 373，375（$M+H^+$）；保持時間 3.24 分鐘（高速液體層析條件 3）。

〔實施例 1-2-4〕

N-3-（4-氯苯基）-4-甲氧基-N-1-甲基-異酞醯胺（化合物 1-2-4）的製造



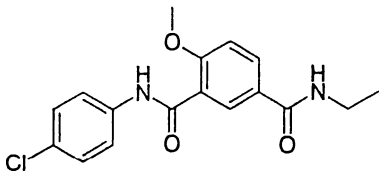
依據與實施例 1-2-1 步驟 G 所記載方法的相同操作，使用 N-（4-氯苯基）-4-甲氧基異酞醯胺酸與甲胺鹽酸鹽進行合成。

^{1}H-NMR (270 MHz, $CDCl_3$) δ 3.01 (3H, d, J = 5.0 Hz), 4.12 (3H, s), 6.38 (1H, bs), 7.12 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.33 (2H, d, J = 8.9 Hz), 7.62 (2H, d, J = 8.9 Hz), 8.15 (1H, dd, J = 8.6 Hz, 2.7 Hz), 8.53 (1H, d, J = 2.7 Hz), 9.75 (1H, bs)。

ESI（LC/MS 正型）319，321（$M+H^+$）；保持時間 2.66 分鐘（高速液體層析條件 3）。

〔實施例 1-2-5〕

N-3-（4-氯苯基）-4-甲氧基-N-1-乙基-異酞醯胺（化合物 1-2-5）的製造



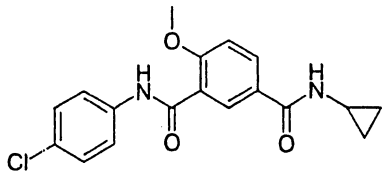
依據與實施例 1-2-3 步驟 C 所記載方法的相同操作，使用 N-（4-氯苯基）-4-甲氧基異酞醯胺酸與乙胺鹽酸鹽進行合成。

^{1}H-NMR (270 MHz, $CDCl_3$) δ 1.26 (3H, t, J = 4.5 Hz), 3.51 (2H, dd, J = 7.3 Hz, 4.5 Hz), 4.13 (3H, s), 6.29 (1H, bs), 7.13 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.34 (2H, d, J = 9.0 Hz), 7.63 (2H, d, J = 9.0 Hz), 8.17 (1H, dd, J = 8.6 Hz, 2.5 Hz), 8.53 (1H, d, J = 2.5 Hz), 9.77 (1H, bs)。

ESI（LC/MS 正型）m/z 333，335（$M+H^+$）；保持時間 2.66 分鐘（高速液體層析條件 4）。

〔實施例 1-2-6〕

N-3-（4-氯苯基）-N-1-環丙基-4-甲氧基-異酞醯胺（化合物 1-2-6）的製造

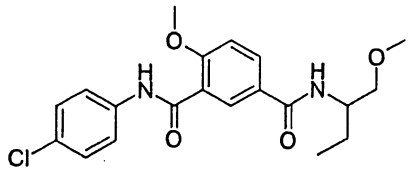


依據與實施例 1-2-3 步驟 C 所記載方法的相同操作，使用 N-（4-氯苯基）-4-甲氧基異酞醯胺酸與環丙胺進行合成。

ESI（LC/MS 正型）m/z 345，347（$M+H^+$）；保持時間 2.85 分鐘（高速液體層析條件 3）。

〔實施例 1-2-7〕

N-3-（4-氯苯基）-4-甲氧基-N-1-（1-甲氧基甲基-丙基）-異酞醯胺（化合物 1-2-7）的製造

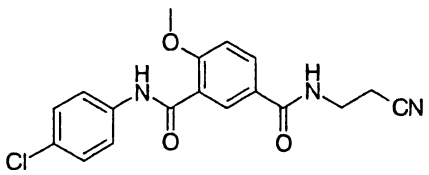


依據與實施例 1-2-3 步驟 C 所記載方法的相同操作，使用 N-（4-氯苯基）-4-甲氧基異酞醯胺酸與 2-胺基-1-甲氧基丁烷進行合成。

ESI（LC/MS 正型）m/z 391，393（$M+H^+$）；保持時間 3.03 分鐘（高速液體層析條件 3）。

〔實施例 1-2-8〕

N-3-（4-氯苯基）-N-1-（2-氰乙基）-4-甲氧基-異酞醯胺（化合物 1-2-8）的製造



依據與實施例 1-2-3 步驟 C 所記載方法的相同操作，使用 N-（4-氯苯基）-4-甲氧基異酞醯胺酸與 2-胺基丙腈

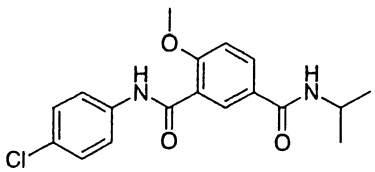
基進行合成。

^{1}H-NMR (270 MHz, $CDCl_3$) δ 2.76 (2H, t, J = 6.2 Hz), 3.72 (2H, dd, J = 12.5 Hz, 6.2 Hz), 4.13 (3H, s), 7.05 (1H, bs), 7.13 (1H, d, J = 8.9 Hz), 7.33 (2H, d, J = 8.9 Hz), 7.60 (2H, d, J = 8.9 Hz), 8.13 (1H, dd, J = 8.9 Hz, 2.3 Hz), 8.61 (1H, d, J = 2.3 Hz), 9.71 (1H, bs)。

ESI（LC/MS 正型）m/z 358，360（$M+H^+$）；保持時間 2.58 分鐘（高速液體層析條件 4）。

〔實施例 1-2-9〕

N-3-（4-氯苯基）-N-1-異丙基-4-甲氧基-異酞醯胺（化合物 1-2-9）的製造



依據與實施例 1-2-3 步驟 C 所記載方法的相同操作，使用 N-（4-氯苯基）-4-甲氧基異酞醯胺酸與異丙胺進行合成。

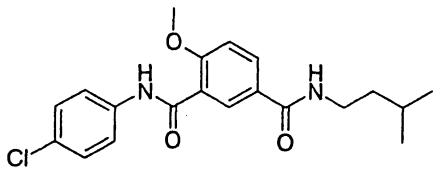
^{1}H-NMR (270 MHz, $CDCl_3$) δ 1.27 (6H, d, J = 6.6 Hz), 3.66 (1H, brs), 4.13 (3H, s), 4.20-4.40 (1H, m), 6.16 (1H, brs), 7.13 (1H, d, J = 8.9 Hz), 7.34 (2H, d, J = 8.9 Hz), 7.63 (2H, d, J = 8.9 Hz), 8.17 (1H, dd, J = 8.9 Hz, 2.3 Hz), 8.51 (1H, d, J = 2.3 Hz), 9.77 (1H, bs)。

ESI（LC/MS 正型）m/z 401，403（$M+H^+$）；保持時

間 3.57 分鐘（高速液體層析條件 3）。

〔實施例 1-2-10〕

N-3-（4-氯苯基）-4-甲氧基-N-1-（3-甲基-丁基）-異酞醯胺（化合物 1-2-10）的製造



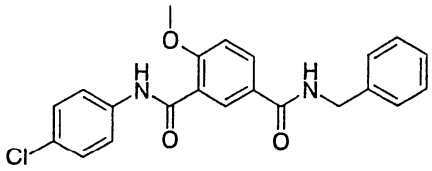
依據與實施例 1-2-3 步驟 C 所記載方法的相同操作，使用 N-（4-氯苯基）-4-甲氧基異酞醯胺酸與 3-甲基丁基胺進行合成。

^{1}H-NMR (270 MHz, $CDCl_3$) δ 0.95 (6H, d, J = 6.3 Hz), 1.51 (2H, dd, J = 14.9 Hz, 7.0 Hz), 1.64-1.77 (1H, m), 3.47 (2H, dd, J = 14.9 Hz, 5.9 Hz), 4.11 (3H,), 6.30 (1H, bs), 7.11 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.33 (2H, d, J = 8.9 Hz), 7.62 (2H, d, J = 8.9 Hz), 8.15 (1H, dd, J= 8.6 Hz, 2.7 Hz), 8.51 (1H, d, J = 2.7 Hz), 9.76 (1H, bs)。

ESI（LC/MS 正型）m/z 375，377（$M+H^+$）；保持時間 3.38 分鐘（高速液體層析條件 3）。

〔實施例 1-2-11〕

N-1-苯甲基-N-3-（4-氯苯基）-4-甲氧基-異酞醯胺（化合物 1-2-11）的製造



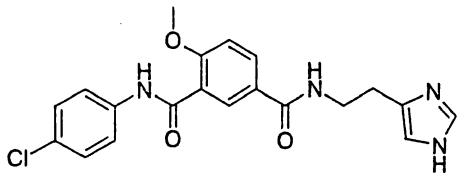
依據與實施例 1-2-3 步驟 C 所記載方法的相同操作，使用 N-（4-氯苯基）-4-甲氧基異酞醯胺酸與苯甲胺進行合成。

^{1}H-NMR (270 MHz, $CDCl_3$) δ 4.12 (3H, s), 4.64 (2H, d, J = 5.6 Hz), 6.63 (1H, bs), 7.13 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.30-7.35 (7H, m), 7.60 (2H, d, J = 8.9 Hz), 8.19 (1H, dd, J = 8.6 Hz, 2.3 Hz), 8.55 (1H, d, J = 2.3 Hz), 9.73 (1H, bs)。

ESI（LC/MS 正型）m/z 395，397（$M+H^+$）；保持時間 3.26 分鐘（高速液體層析條件 3）。

〔實施例 1-2-12〕

N-3-（4-氯苯基）-N-1-〔2-（1H-咪唑-4-基）-乙基〕-4-甲氧基-異酞醯胺（化合物 1-2-12）的製造



依據與實施例 1-2-3 步驟 C 所記載方法的相同操作，使用 N-（4-氯苯基）-4-甲氧基異酞醯胺酸與組胺酸進行合成。

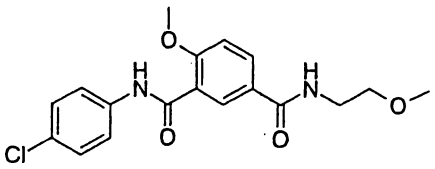
(87)

^{1}H-NMR (270 MHz, $CDCl_3$) δ 2.89 (2H, t, J = 6.2 Hz), 3.70 (2H, dd, J = 12.2 Hz, 6.2 Hz), 4.08 (3H, s), 6.83 (1H, bs), 7.06 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.30 (2H, d, J = 8.9 Hz), 7.55-7.61 (4H, m.), 8.07 (1H, dd, J = 8.6 Hz, 2.6 Hz), 8.57 (1H, d, J = 2.6 Hz), 9.71 (1H, bs)。

ESI（LC/MS 正型）m/z 399，401（$M+H^+$）；保持時間 2.14 分鐘（高速液體層析條件 3）。

〔實施例 1-2-13〕

N-3-（4-氯苯基）-4-甲氧基-N-1-（2-甲氧基-乙基）-異酞醯胺（化合物 1-2-13）的製造



依據與實施例 1-2-3 步驟 C 所記載方法的相同操作，使用 N-（4-氯苯基）-4-甲氧基異酞醯胺酸與 2-甲氧基-乙基胺進行合成。

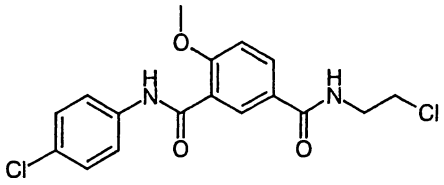
^{1}H-NMR (270 MHz, $CDCl_3$) δ 3.39 (3H, s), 3.56 (2H, dd, J = 9.3 Hz, 4.5 Hz), 3.66 (2H, dd, J = 9.3 Hz, 4.5 Hz), 4.13 (3H, s), 6.65 (1H, bs), 7.13 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.34 (2H, d, J= 8.9 Hz), 7.63 (2H, d, J = 8.9 Hz), 8.16 (1H, dd, J = 8.6 Hz, 2.4 Hz), 8.58 (1H, d, J = 2.3 Hz), 9.74.(1H, bs)。

ESI（LC/MS 正型）m/z 363，365（$M+H^+$）；保持時

間 2.57 分鐘（高速液體層析條件 4）。

〔實施例 1-2-14〕

N-1-（2-氯乙基）-N-3-（4-氯苯基）-4-甲氧基-異酞醯胺（化合物 1-2-14）的製造



依據與實施例 1-2-3 步驟 C 所記載方法的相同操作，使用 N-（4-氯苯基）-4-甲氧基異酞醯胺酸與 2-氯-乙胺進行合成。

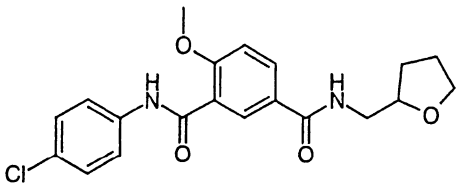
^{1}H-NMR (270 MHz, $CDCl_3$) δ 3.70-3.76 (2H, m), 3.77-3.86 (2H, m), 4.13 (3H, s), 7.12-7.15 (1H, m), 7.34 (2H, d, J = 8.9 Hz), 7.63 (2H, d, J = 8.9 Hz), 8.14 (1H, dd, J = 8.6 Hz, 2.6 Hz), 8.60 (1H, d, J = 2.6Hz), 9.73 (1H, bs)。

ESI（LC/MS 正型）m/z 367，369（$M+H^+$）；保持時間 3.01 分鐘（高速液體層析條件 3）。

〔實施例 1-2-15〕

N-3-（4-氯苯基）-4-甲氧基-N-1-（四氫呋喃-2-基甲基）-異酞醯胺（化合物 1-2-15）的製造

(89)

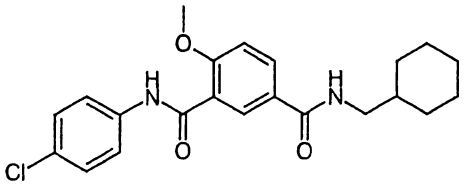


依據與實施例 1-2-3 步驟 C 所記載方法的相同操作，使用 N-（4-氯苯基）-4-甲氧基異酞醯胺酸與四氫呋喃胺進行合成。

ESI（LC/MS 正型）m/z 389，391（$M+H^+$）；保持時間 2.84 分鐘（高速液體層析條件 3）。

〔實施例 1-2-16〕

N-3-（4-氯苯基）-N-1-環己基甲基-4-甲氧基-異酞醯胺（化合物 1-2-16）的製造



依據與實施例 1-2-3 步驟 C 所記載方法的相同操作，使用 N-（4-氯苯基）-4-甲氧基異酞醯胺酸與胺基甲基環己烷進行合成。

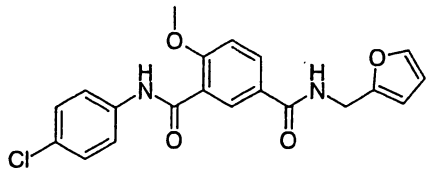
^{1}H-NMR (270 MHz, $CDCl_3$) δ 0.90-1.10 (1H, m), 1.15-1.35 (2H, m), 1.50-1.88 (8H, m), 3.30 (2H, t, J = 6.3 Hz), 4.13 (3H, s), 6.34 (1H, bs), 7.13 (2H, d, J = 8.9 Hz), 7.34 (2H, d, J = 8.9 Hz), 7.63 (2H, d, J = 8.9 Hz), 8.17 (1H, dd, J = 8.9 Hz, 2.6 Hz), 8.53 (1H, d, J = 2.6 Hz),

9.77 (1H, bs)。

ESI（LC/MS 正型）m/z 347，349（M+H$^+$）；保持時間 3.01 分鐘（高速液體層析條件 3）。

〔實施例 1-2-17〕

N-3-（4-氯苯基）-N-1-呋喃-2-基甲基-4-甲氧基-異酞醯胺（化合物 1-2-17）的製造



依據與實施例 1-2-3 步驟 C 所記載方法的相同操作，使用 N-（4-氯苯基）-4-甲氧基異酞醯胺酸與呋喃胺進行合成。

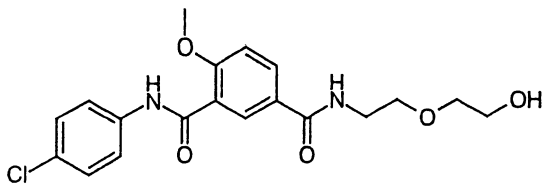
^{1}H-NMR (270 MHz, $CDCl_3$) δ 4.13 (3H, s), 4.64 (2H, d, J = 5.3 Hz), 6.20-6.33 (1H, m), 6.38 (1H, dd, J = 3.0 Hz, 2.0 Hz), 6.60 (1H, bs), 7.13 (1H, d, J = 8.9 Hz), 7.33 (2H, d, J = 8.9 Hz), 7.38 (1H, dd, J = 1.8 Hz, 0.8 Hz), 7.61 (2H, d, J = 8.9 Hz), 8.18 (1H, dd, J = 8.9 Hz, 2.4 Hz), 8.55 (1H, d, J = 2.4 Hz), 9.74 (1H, bs)。

ESI（LC/MS 正型）m/z 385，387（M+H$^+$）；保持時間 3.08 分鐘（高速液體層析條件 3）。

〔實施例 1-2-18〕

N-3-（4-氯苯基）-N-1-〔2-（2-羥基乙氧基）-乙基〕-4-

甲氧基-異酞醯胺（化合物 1-2-18）的製造

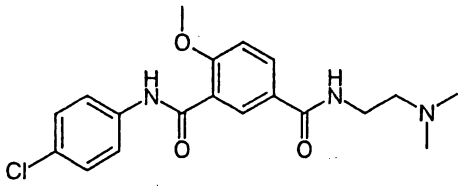


依據與實施例 1-2-3 步驟 C 所記載方法的相同操作，使用 N-（4-氯苯基）-4-甲氧基異酞醯胺酸與 2-（2-胺基乙氧基）乙醇進行合成。

ESI（LC/MS 正型）m/z 393，395（$M+H^+$）；保持時間 2.44 分鐘（高速液體層析條件 3）。

〔實施例 1-2-19〕

N-3-（4-氯苯基）-N-1-（2-二甲基胺乙基）-4-甲氧基-異酞醯胺（化合物 1-2-19）的製造



依據與實施例 1-2-3 步驟 C 所記載方法的相同操作，使用 N-（4-氯苯基）-4-甲氧基異酞醯胺酸與 N,N-二甲基伸乙基二胺進行合成。

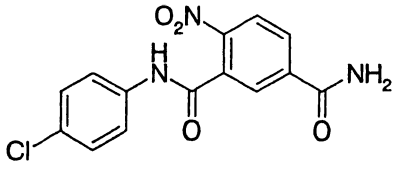
^{1}H-NMR (270 MHz, $CDCl_3$) δ 2.51 (2H, t, J = 5.5 Hz), 3.53 (2H, dd, J = 11.2 Hz, 5.5 Hz), 4.12 (3H, s), 6.89 (1H, bs), 7.12 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.33 (2H, d, J = 8.9 Hz), 7.63 (2H, d, J = 8.9 Hz), 8.15 (1H, dd, J = 8.6 Hz,

2.3 Hz), 8.58 (1H, d, J = 2.3 Hz), 9.74 (1H, bs)。

ESI（LC/MS 正型）m/z 376，378（$M+H^+$）；保持時間 2.63 分鐘（高速液體層析條件 3）。

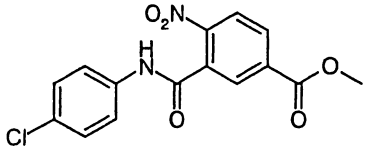
〔實施例 1-2-20〕

4-硝基-3-N-（4-氯苯基）-異酞醯胺（化合物 1-2-20）的製造



步驟 A

N-（4-氯苯基）-4-硝基異酞醯胺酸甲酯的調製



將 1.50g 的 5-（甲氧基羰基）-2-硝基安息香酸（CAS 登記號：76143-33-4）與 0.05mL 的 N,N-二甲基甲醯胺溶解於 150mL 的二氯甲烷，冷卻至 0℃。該溶液中徐徐加入 0.87mL 的乙二醯氯，0℃下攪拌 30 分鐘後於室溫中再攪拌 13 小時。減壓餾去反應液後乾燥所得的淡黃色固體溶解於 150mL 的二氯甲烷，徐徐加入溶解 0.94g 的 4-氯苯胺與 3.57mL 的 N,N-二異丙基乙胺之 25mL 的二氯甲烷之溶液中。室溫下攪拌 2 小時後，加入 100mL 的飽和氯化銨分

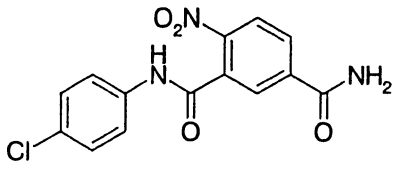
離有機層，水層以 50mL 的二氯甲烷萃取 2 次。合併各有機層後，有機層以 50mL 的飽和氯化鈉水溶液洗淨，以無水硫酸鈉乾燥。過濾無水硫酸鈉後，以二氯甲烷洗淨。合併濾液及洗液，減壓餾去二氯甲烷，所得之殘留物以層析法進行純化，得到 1.82g（81%）的 N-（4-氯苯基）-4-硝基異酞醯胺酸甲酯。

^{1}H-NMR (270 MHz, $CDCl_3$) δ 4.00 (3H, s), 7.36 (2H, d, J = 8.9 Hz), 7.55 (2H, d, J = 8.9 Hz), 7.66 (1H, bs), 8.14 (1H, d, J = 8.6 Hz), 8.25-8.29 (2H, m)。

EI（正型）m/z 334（M^+）。

步驟 B

4-硝基-3-N-（4-氯苯基）-4-異酞醯胺的調製



將 220mg 的步驟 A 所得之 N-（4-氯苯基）-4-硝基異酞醯胺酸甲酯溶解於 10mL 的 7M 銨甲醇溶液中，封住反應容器後，邊攪拌下以 80℃下攪拌 36 小時。反應液藉由減壓下濃縮所得之殘渣以矽膠管柱進行純化。所得之固體於減壓下乾燥，得到 48mg（23%）的 N-（4-氯苯基）-4-異酞醯胺。

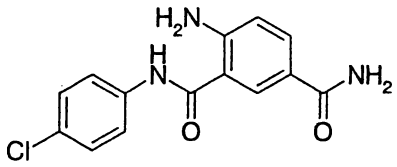
^{1}H-NMR (270 MHz, DMSO-d_6) δ 7.45 (2H, d, J = 8.9 Hz), 7.72 (2H, d, J = 8.9 Hz), 7.83 (1H, bs), 8.16-8.26

(3H, m), 8.39 (1H, bs), 11.00 (1H, bs)。

ESI（LC/MS 正型）m/z 320，322（$M+H^+$）；保持時間 3.00 分鐘（高速液體層析條件 1）。

〔實施例 1-2-21〕

4-胺基-3-N-（4-氯苯基）-異酞醯胺（化合物 1-2-21）的製造



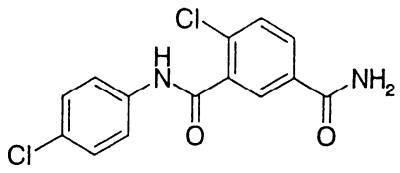
將 46mg 的實施例 1-2-20 所得之 4-硝基-3-N-（4-氯苯基）-異酞醯胺溶解於 7mL 的甲醇中，該溶液中加入 10mg 的氧化鉑，氫氣環境下室溫中攪拌 30 分鐘。過濾反應液將不溶物除去，減壓下濃縮所得之濾液。所得之固體經減壓下乾燥得到 41mg 的 4-胺基-3-N-（4-氯苯基）-異酞醯胺。

^{1}H-NMR (270 MHz, DMSO-d_6) δ 6.73-6.76 (3H, m), 7.07 (1H, bs), 7.41 (2H, d, J = 8.9 Hz), 7.64 (1H, bs), 7.51-7.76 (3H, m), 8.17 (1H, d, J = 2.0 Hz), 10.24 (1H, bs)。

ESI（LC/MS 正型）m/z 290，292（$M+H^+$）；保持時間 2.78 分鐘（高速液體層析條件 1）。

〔實施例 1-2-22〕

4-胺基-3-N-（4-氯苯基）-異酞醯胺



25mg 的實施例 1-2-21 所得之 4-胺基-3-N-（4-氯苯）-異酞醯胺溶解於 2mL 的四氫呋喃、1.5mL 的乙酸、0.5mL 的純水之混合溶劑中，該溶液中加入 12mg 的亞硝酸鈉。反應液於室溫下攪拌 30 分鐘後，加入 100mg 的氯化第一銅，再於 70℃下攪拌 15 小時。加入 20mL 的飽和碳酸氫鈉水溶液，以 50mL 的乙酸乙酯萃取 2 次。合併各有機層後，有機層以 20mL 的飽和氯化鈉水溶液洗淨，以無水硫酸鈉乾燥。所得之殘渣以具備 Waters 公司製 996-600E 濃度梯度高速液體層析的 micromass（micromass 公司製 ZMD）進行純化，所得固體於減壓下乾燥，得到 11mg 的 4-胺基-3-N-（4-氯苯基）-異酞醯胺（41%）。

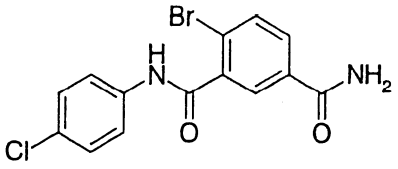
^{1}H-NMR (270 MHz, CD_3OD) δ 7.37 (2H, d J = 8.9 Hz), 7.63 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.69 (2H, d, J = 8.9 Hz), 7.97 (1H, dd, J = 8.2 Hz, 2.3 Hz), 8.07 (1H, d, J = 2.3 Hz)。

ESI（LC/MS 正型）309，311（$M+H^+$）；保持時間 3.04 分鐘（高速液體層析條件 1）。

〔實施例 1-2-23〕

4-溴-3-N-（4-氯苯基）-異酞醯胺（化合物 1-2-23）的製

造



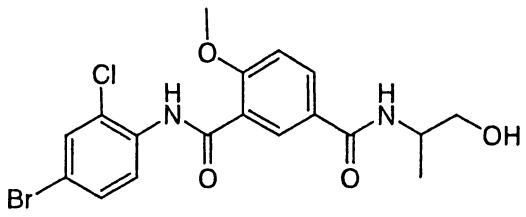
以實施例 1-1-22 所記載的製造方法相同之操作由 4-胺基-3-N-（4-氯苯基）-異酞醯胺與溴化第 1 銅合成。

^{1}H-NMR (270 MHz, CD_3OD) δ 7.37 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.68 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.80 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.88 (1H, d, J = 8.2 Hz), 8.02 (1H, bs)。

ESI（LC/MS 正型）m/z 353，355（$M+H^+$）；保持時間 3.00 分鐘（高速液體層析條件 1）。

〔實施例 1-2-24〕

N^3-（4-溴-2-氯-苯基）-N^1-（2-羥基-1-甲基-乙基）-4-甲氧基-異酞醯胺（化合物 1-2-24）的製造

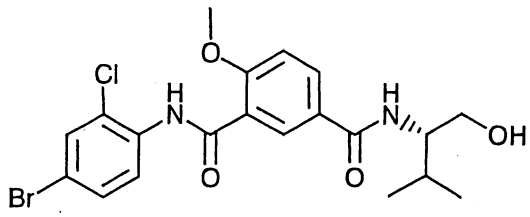


以實施例 1-2-3 步驟 C 所記載的製造方法相同之操作由 N-（2-氯-4-溴苯基）-4-甲氧基異酞酸與（±）-2-胺基-1-丙醇合成。

ESI（LC/MS 正型）m/z 441，443，445（$M+H^+$）；保持時間 3.36 分鐘（高速液體層析條件 1）。

〔實施例 1-2-25〕

N^3-（4-溴-2-氯-苯基）-N^1-（（S）-1-羥基甲基-2-甲基-丙基）-4-甲氧基-異酞醯胺（化合物 1-2-25）的製造

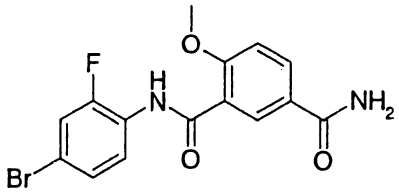


以實施例 1-2-3 步驟 C 所記載的製造方法相同之操作由 N-（2-氯-4-溴苯基）-4-甲氧基異酞酸與（S）-（+）-2-胺基-3-甲基丁醇合成。

ESI（LC/MS 正型）m/z 469，471，473（$M+H^+$）；保持時間 3.67 分鐘（高速液體層析條件 1）。

〔實施例 1-3-1〕

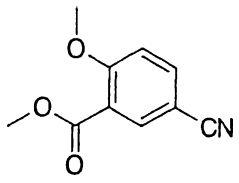
3-N-（4-溴-2-氟苯基）-4-甲氧基異酞醯胺（化合物 1-3-1）的製造



步驟 A

5-氰-2-甲氧基安息香酸甲酯的調製（CAS 登記號：40757-12-8）

(98)



將 29.3g 的實施例 1-1-1 步驟 A 所調製的 5-溴-2-甲氧基安息香酸甲酯與 33.1 氰化鋅溶解於 650mL 的 N,N-二甲基甲醯胺。將 N,N-二甲基甲醯胺於減壓下脫氣後，反應容器中以氮氣取代。加入 9.8g 的四三苯基膦鈀後再次將 N,N-二甲基甲醯胺於減壓下脫氣，反應容器中以氬氣取代。該溶液於 100℃下攪拌 2 小時後，減壓下將溶劑餾去，所得之殘留物溶解於乙酸乙酯中。不溶物藉由過濾除去，再以乙酸乙酯洗淨。合併濾液及洗液，加入水後分離有機層。水層以乙酸乙酯萃取 2 次。合併各有機層後，有機層以飽和食鹽水洗淨，再以無水硫酸鈉乾燥。過濾無水硫酸鈉後，以乙酸乙酯洗淨。合併濾液及洗液，減壓下將乙酸乙酯餾去，將所得之殘留物以二乙醚洗淨。所得之固體減壓下乾燥得到 13.5g（42%）的 5-氰基-2-甲氧基安息香酸甲酯。合併母液及洗液經濃縮後，所得之殘渣由第三丁基甲醚進行再結晶。所得之結晶經過濾後，以正己烷與乙醚的 1：1 混合溶劑進行洗淨，經減壓下乾燥得到 4.6g（14%）的 5-氰-2-甲氧基安息香酸甲酯。

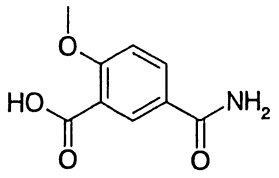
^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3.92 (3H, s), 3.98 (3H, s), 7.06 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.76 (1H, dd, J = 8.6 Hz, 2.3 Hz), 8.11 (1H, d, = 2.3 Hz)。

ESI（LC/MS 正型）m/z 192（$M+H^+$）；保持時間

2.56分鐘（高速液體層析條件1）。

步驟B

6-甲氧基異酞醯胺酸的調製（CAS登記號：89366-41-6）



將2g的由步驟A所調製的5-氰-2-甲氧基安息香酸甲酯溶解於24mL的二甲基磺醯胺後加入12mL的1M氫氧化鈉水溶液。於80℃下攪拌4小時半後，於水浴中冷卻，使用10mL的1M鹽酸將pH調整至約4。該溶液以200mL的水稀釋後於冷藏室中冷卻數小時。所產生的析出物應過濾、冷水洗淨後，於五氧化二磷上進行減壓下乾燥，得到1.3g（63%）的6-甲氧基異酞醯胺酸。

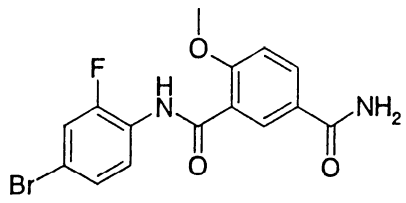
^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 3.89 (3H, s), 7.18 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.28 (1H, bs), 7.97 (1H, bs), 8.02 (1H, dd, J = 8.6 Hz, 2.3 Hz), 8.18 (1H, d, J = 2.3 Hz), 12.80 (1H, s)。

ESI（LC/MS正型）m/z 196（$M+H^+$）；保持時間0.55分鐘（高速液體層析條件1）。

步驟C

3-N-（4-溴-2-氟苯基）-4-甲氧基異酞醯胺（化合物1-3-1）的調製

(100)



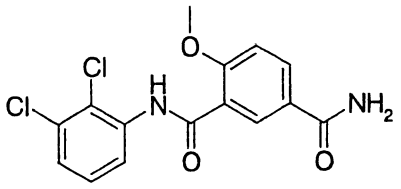
於 202mg 的 N-環己基碳化二亞胺-N'-丙基氧基甲基聚苯乙烯（PS-碳化二亞胺）（1.24mmol/g）中加入步驟 B 所調製的 0.5mL 之 6-甲氧基異酞醯胺酸之 N,N-二甲基甲醯胺溶液（0.25mol）、0.75mL（0.25M）的苯並三唑-1-醇 1 水合物之 N,N-二甲基甲醯胺溶液及 20mg 的 4-溴-2-氟苯胺。該混合物於室溫下振動 16 小時後，於 60℃下振動 24 小時。加入 213mg 的巨大三乙銨 甲基聚苯乙烯碳酸鹽（MP-碳酸鹽）（2.64mmol/g）及 0.5mL 的 N,N-二甲基甲醯胺，室溫下振動 12 小時。過濾聚苯乙烯固相載體試藥，以 N,N-二甲基甲醯胺、四氫呋喃、二氯甲烷的順序洗淨後，合併濾液及洗液進行濃縮。所得之殘渣以具備 Waters 公司製 996-600E 濃度梯度高速液體層析的 micromass（micromass 公司製 ZMD）進行純化，得到 9mg 的 3-N-（4-溴-2-氟苯基）-4-甲氧基異酞醯胺（22%）。

ESI（LC/MS 正型）m/z 367，369（$M+H^+$）；保持時間 3.14 分鐘（高速液體層析條件 1）。

〔實施例 1-3-2〕

3-N-（2,3-二氯苯基）-4-甲氧基異酞醯胺（化合物 1-3-2）的製造

(101)

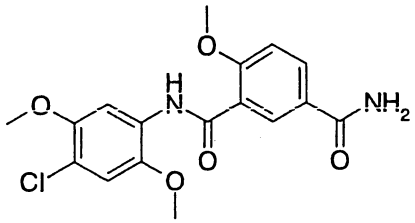


與實施例 1-3-1 步驟 C 所記載的製造方法相同之操作下，由 6-甲氧基異酞醯胺酸與 2,3-二氯苯胺合成。

ESI（LC/MS 正型）m/z 339，341，343（$M+H^+$）；3.24 分鐘（高速液體層析條件 1）。

〔實施例 1-3-3〕

3-N-（4-氯-2,5-二甲氧基苯基）-4-甲氧基異酞醯胺（化合物 1-3-3）的製造



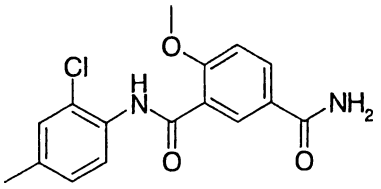
與實施例 1-3-1 步驟 C 所記載的製造方法相同之操作下，由 6-甲氧基異酞醯胺酸與 4-氯-2,5-二甲氧基苯胺合成。

ESI（LC/MS 正型）m/z 365，367（$M+H^+$）；保持時間 3.09 分鐘（高速液體層析條件 1）。

〔實施例 1-3-4〕

N-3-（2-氯-4-甲氧基苯基）-4-甲氧基異酞醯胺（化合物

1-3-4）的製造

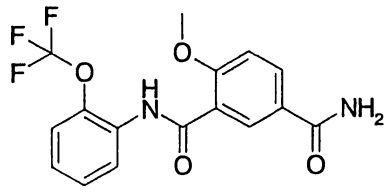


與實施例 1-3-1 步驟 C 所記載的製造方法相同之操作下，由 6-甲氧基異酞醯胺酸與 2-氯-4-甲基苯胺合成。

ESI（LC/MS 正型）m/z 319，321（$M+H^+$）；保持時間 3.23 分鐘（高速液體層析條件 1）。

〔實施例 1-3-5〕

4-甲氧基-3-N-（2-三氟甲氧基苯基）異酞醯胺（化合物 1-3-5）的製造

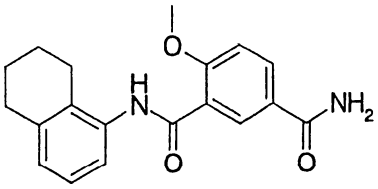


與實施例 1-3-1 步驟 C 所記載的製造方法相同之操作下，由 6-甲氧基異酞醯胺酸與 2-三氟甲氧基苯胺合成。

ESI（LC/MS 正型）m/z 355（$M+H^+$）；保持時間 3.22 分鐘（高速液體層析條件 1）。

〔實施例 1-3-6〕

4-甲氧基-3-N-（5,6,7,8-四氫萘-1-基）異酞醯胺（化合物 1-3-6）的製造

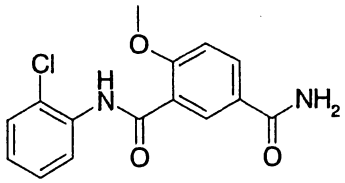


與實施例 1-3-1 步驟 C 所記載的製造方法相同之操作下，由 6-甲氧基異酞醯胺酸與 1-胺基-5,6,7,8-四氫萘合成。

ESI（LC/MS 正型）m/z 325（$M+H^+$）；保持時間 3.21 分鐘（高速液體層析條件 1）。

〔實施例 1-3-7〕

3-N-（2-氯苯基）-4-甲氧基異酞醯胺（化合物 1-3-7）的製造

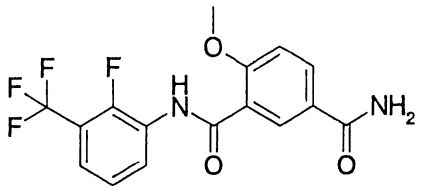


與實施例 1-3-1 步驟 C 所記載的製造方法相同之操作下，由 6-甲氧基異酞醯胺酸與 2-氯苯胺合成。

ESI（LC/MS 正型）m/z 305，307（$M+H^+$）；保持時間 2.95 分鐘（高速液體層析條件 1）。

〔實施例 1-3-8〕

3-N-（2-氟-3-三氟甲基苯）-4-甲氧基異酞醯胺（化合物 1-3-8）的製造

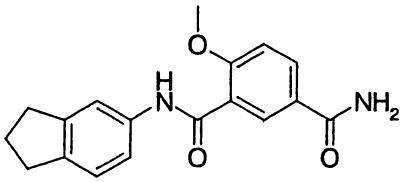


與實施例 1-3-1 步驟 C 所記載的製造方法相同之操作下，由 6-甲氧基異酞醯胺酸與 2-氟-3-三氟甲基苯胺合成。

ESI（LC/MS 正型）m/z 357（$M+H^+$）；保持時間 3.19 分鐘（高速液體層析條件 1）。

〔實施例 1-3-9〕

3-N-茚滿-5-基-4-甲氧基異酞醯胺（化合物 1-3-9）的製造

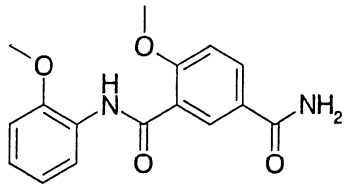


與實施例 1-3-1 步驟 C 所記載的製造方法相同之操作下，由 6-甲氧基異酞醯胺酸與茚滿-5-基-4-基-胺合成。

ESI（LC/MS 正型）m/z 311（$M+H^+$）；保持時間 3.10 分鐘（高速液體層析條件 1）。

〔實施例 1-3-10〕

4-甲氧基-3-N-（2-甲氧基苯基）異酞醯胺（化合物 1-3-10）的製造

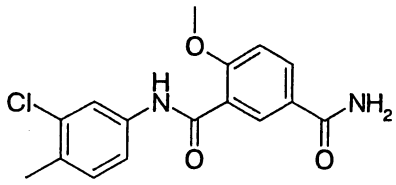


與實施例 1-3-1 步驟 C 所記載的製造方法相同之操作下，由 6-甲氧基異酞醯胺酸與 2-甲氧基苯胺合成。

ESI（LC/MS 正型）m/z 301（$M+H^+$）；保持時間 3.53 分鐘（高速液體層析條件 1）。

〔實施例 1-3-11〕

3-N-（3-氯-4-甲苯）-4-甲氧基異酞醯胺（化合物 1-3-11）的製造

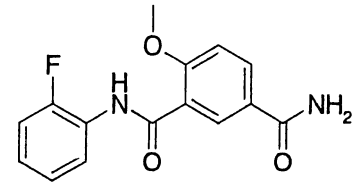


與實施例 1-3-1 步驟 C 所記載的製造方法相同之操作下，由 6-甲氧基異酞醯胺酸與 3-氯-4-甲基苯胺合成。

ESI（LC/MS 正型）m/z 319，321（$M+H^+$）；保持時間 3.98 分鐘（高速液體層析條件 1）。

〔實施例 1-3-12〕

3-N-（2-氟苯）-4-甲氧基異酞醯胺（化合物 1-3-12）的製造

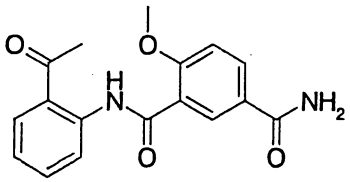


與實施例 1-3-1 步驟 C 所記載的製造方法相同之操作下，由 6-甲氧基異酞醯胺酸與 2-氟苯胺合成。

ESI（LC/MS 正型）m/z 289（$M+H^+$）；保持時間 2.73 分鐘（高速液體層析條件 1）。

〔實施例 1-3-13〕

3-N-（2-乙醯苯）-4-甲氧基異酞醯胺（化合物 1-3-13）的製造



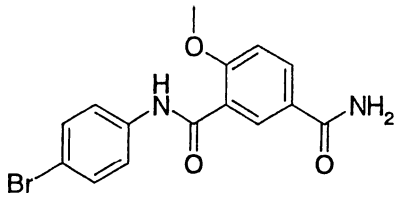
與實施例 1-3-1 步驟 C 所記載的製造方法相同之操作下，由 6-甲氧基異酞醯胺酸與 2-乙醯苯胺合成。

ESI（LC/MS 正型）m/z 313（$M+H^+$）；保持時間 2.80 分鐘（高速液體層析條件 1）。

〔實施例 1-3-14〕

3-N-（4-溴苯）-4-甲氧基異酞醯胺（化合物 1-3-14）的製造

(107)

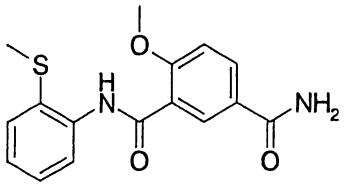


與實施例 1-3-1 步驟 C 所記載的製造方法相同之操作下，由 6-甲氧基異酞醯胺酸與 4-溴苯胺合成。

ESI（LC/MS 正型）m/z 349，351（$M+H^+$）；保持時間 2.95 分鐘（高速液體層析條件 1）。

〔實施例 1-3-15〕

4-甲氧基-3-N-（2-甲基磺醯基苯基）異酞醯胺（化合物 1-3-15）的製造



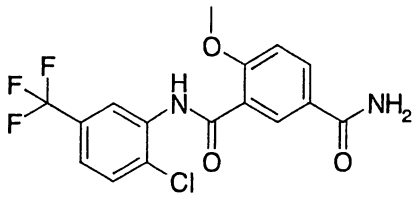
與實施例 1-3-1 步驟 C 所記載的製造方法相同之操作下，由 6-甲氧基異酞醯胺酸與（2-胺基）苯基甲基硫化物合成。

ESI（LC/MS 正型）m/z 317（$M+H^+$）；保持時間 3.02 分鐘（高速液體層析條件 1）。

〔實施例 1-3-16〕

3-N-（2-氯-5-三氟甲基苯）-4-甲氧基異酞醯胺（化合物

1-3-16）的製造

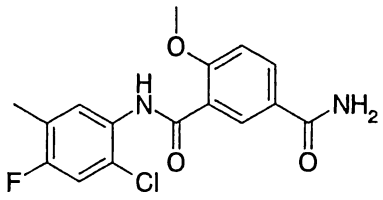


與實施例 1-3-1 步驟 C 所記載的製造方法相同之操作下，由 6-甲氧基異酞醯胺酸與 2-氯-5-三氟甲基苯胺合成。

ESI（LC/MS 正型）m/z 373，375（$M+H^+$）；保持時間 3.30 分鐘（高速液體層析條件 1）。

〔實施例 1-3-17〕

3-N-（2-氯-4-氟-5-甲基苯）-4-甲氧基異酞醯胺（化合物 1-3-17）的製造

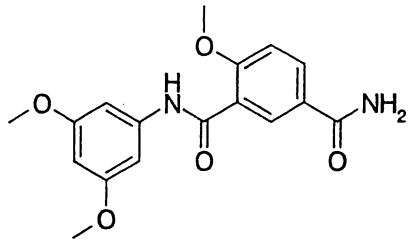


與實施例 1-3-1 步驟 C 所記載的製造方法相同之操作下，由 6-甲氧基異酞醯胺酸與 2-氯-4-氟-5-甲基苯胺合成。

ESI（LC/MS 正型）m/z 337，339（$M+H^+$）；保持時間 3.21 分鐘（高速液體層析條件 1）。

〔實施例 1-3-18〕

3-N-（3,5-二甲氧基苯基）-4-甲氧基異酞醯胺（化合物 1-3-18）的製造

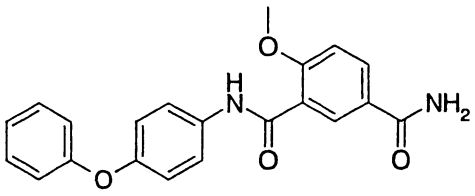


與實施例 1-3-1 步驟 C 所記載的製造方法相同之操作下，由 6-甲氧基異酞醯胺酸與 3,5-二甲氧基苯胺合成。

ESI（LC/MS 正型）m/z 331（$M+H^+$）；保持時間 3.43 分鐘（高速液體層析條件 1）。

〔實施例 1-3-19〕

4-甲氧基-3-N-（4-苯氧基苯基）異酞醯胺（化合物 1-3-19）的製造

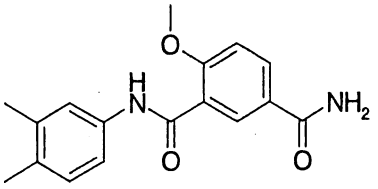


與實施例 1-3-1 步驟 C 所記載的製造方法相同之操作下，由 6-甲氧基異酞醯胺酸與 4-苯氧基苯胺合成。

ESI（LC/MS 正型）m/z 363（$M+H^+$）；保持時間 3.31 分鐘（高速液體層析條件 1）。

〔實施例 1-3-20〕

3-N-（3,4-二甲基苯基）-4-甲氧基異酞醯胺（化合物 1-3-20）的製造

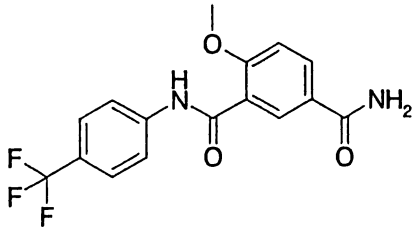


與實施例 1-3-1 步驟 C 所記載的製造方法相同之操作下，由 6-甲氧基異酞醯胺酸與 3,4-二甲基苯胺合成。

ESI（LC/MS 正型）m/z 229（$M+H^+$）；保持時間 3.01 分鐘（高速液體層析條件 1）。

〔實施例 1-3-21〕

4-甲氧基-3-N-（4-三氟甲基苯基）異酞醯胺（化合物 1-3-21）的製造

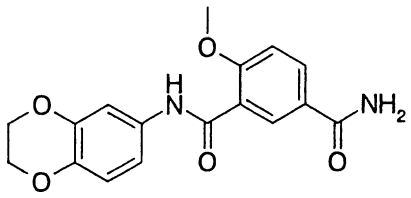


與實施例 1-3-1 步驟 C 所記載的製造方法相同之操作下，由 6-甲氧基異酞醯胺酸與 4-三氟甲基苯胺合成。

ESI（LC/MS 正型）m/z 339（$M+H^+$）；保持時間 3.09 分鐘（高速液體層析條件 1）。

〔實施例 1-3-22〕

3-N-（2,3-二氫苯並〔1,4〕二羥基喹啉-6-基）-4-甲氧基異酞醯胺（化合物 1-3-22）的製造

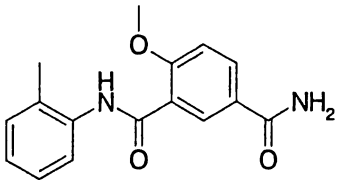


與實施例 1-3-1 步驟 C 所記載的製造方法相同之操作下，由 6-甲氧基異酞醯胺酸與 2,3-二氫苯並〔1,4〕二羥基喹啉-6-基胺合成。

ESI（LC/MS 正型）m/z 329（$M+H^+$）；保持時間 2.60 分鐘（高速液體層析條件 1）。

〔實施例 1-3-23〕

4-甲氧基-3-N-鄰甲苯異酞醯胺（化合物 1-3-23）的製造

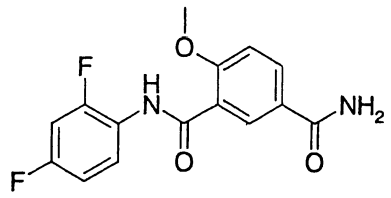


與實施例 1-3-1 步驟 C 所記載的製造方法相同之操作下，由 6-甲氧基異酞醯胺酸與 2-甲基苯胺合成。

ESI（LC/MS 正型）m/z 285（$M+H^+$）；保持時間 3.49 分鐘（高速液體層析條件 1）。

〔實施例 1-3-24〕

3-N-（2,4-二氟苯基）-4-甲氧基異酞醯胺（化合物 1-3-24）的製造

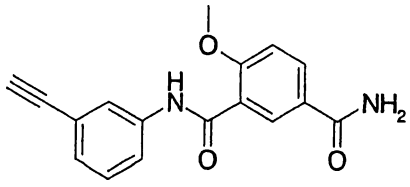


與實施例 1-3-1 步驟 C 所記載的製造方法相同之操作下，由 6-甲氧基異酞醯胺酸與 2,4-二氟苯胺合成。

ESI（LC/MS 正型）m/z 307（$M+H^+$）；保持時間 2.79 分鐘（高速液體層析條件 1）。

〔實施例 1-3-25〕

3-N-（3-乙炔基苯基）-4-甲氧基異酞醯胺（化合物 1-3-25）的製造



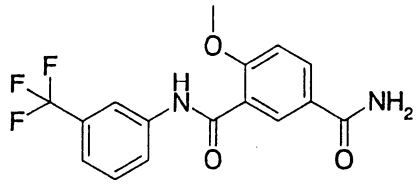
與實施例 1-3-1 步驟 C 所記載的製造方法相同之操作下，由 6-甲氧基異酞醯胺酸與 3-乙炔基苯胺合成。

ESI（LC/MS 正型）m/z 295（$M+H^+$）；保持時間 2.89 分鐘（高速液體層析條件 1）。

〔實施例 1-3-26〕

4-甲氧基-3-N-（3-三氟甲基苯基）異酞醯胺（化合物 1-3-

26）的製造

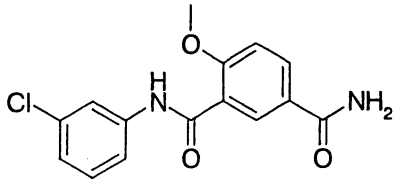


與實施例 1-3-1 步驟 C 所記載的製造方法相同之操作下，由 6-甲氧基異酞醯胺酸與 3-三氟甲基苯胺合成。

ESI（LC/MS 正型）m/z 339（$M+H^+$）；保持時間 3.05 分鐘（高速液體層析條件 1）。

〔實施例 1-3-27〕

3-N-（3-氯苯基）-4-甲氧基異酞醯胺（化合物 1-3-27）的製造



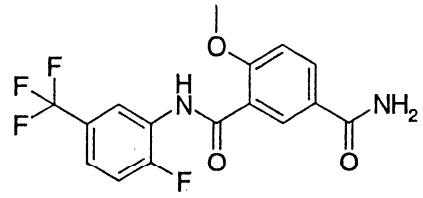
與實施例 1-3-1 步驟 C 所記載的製造方法相同之操作下，由 6-甲氧基異酞醯胺酸與 3-氯苯胺合成。

ESI（LC/MS 正型）m/z 305，307（$M+H^+$）；保持時間 2.90 分鐘（高速液體層析條件 1）。

〔實施例 1-3-28〕

3-N-（2-氟-5-三氟甲基苯基）-4-甲氧基異酞醯胺（化合物 1-3-28）的製造

(114)

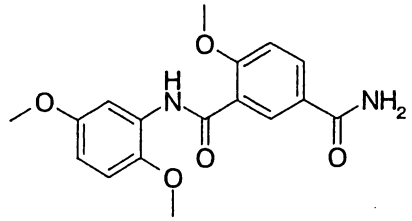


與實施例 1-3-1 步驟 C 所記載的製造方法相同之操作下，由 6-甲氧基異酞醯胺酸與 2-氟-5-三氟甲基苯胺合成。

ESI（LC/MS 正型）m/z 357（$M+H^+$）；保持時間 3.19 分鐘（高速液體層析條件 1）。

〔實施例 1-3-29〕

3-N-（2,5-二甲氧基苯基）-4-甲氧基異酞醯胺（化合物 1-3-29）的製造



與實施例 1-3-1 步驟 C 所記載的製造方法相同之操作下，由 6-甲氧基異酞醯胺酸與 2,5-二甲氧基苯胺合成。

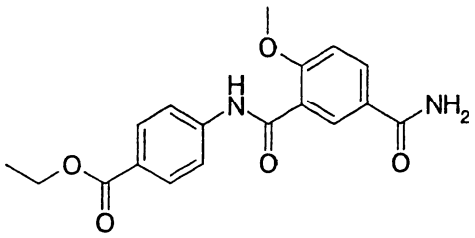
ESI（LC/MS 正型）m/z 331（$M+H^+$）；保持時間 2.89 分鐘（高速液體層析條件 1）。

〔實施例 1-3-30〕

4-（5-胺基甲醯基-2-甲氧基苯醯基胺基）安息香酸乙酯（

(115)

化合物 1-3-30）的製造

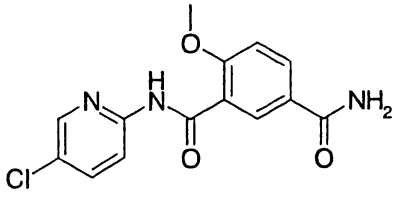


與實施例 1-3-1 步驟 C 所記載的製造方法相同之操作下，由 6-甲氧基異酞醯胺酸與 4-胺基-安息香酸乙酯合成。

ESI（LC/MS 正型）m/z 343（$M+H^+$）；保持時間 2.92 分鐘（高速液體層析條件 1）。

〔實施例 1-3-31〕

3-N-（5-氯-吡啶-2-基）-4-甲氧基異酞醯胺（化合物 1-3-31）的製造

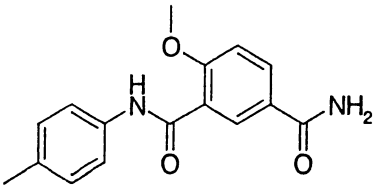


與實施例 1-3-1 步驟 C 所記載的製造方法相同之操作下，由 6-甲氧基異酞醯胺酸與 2-胺基-5-氯-吡啶合成。

ESI（LC/MS 正型）306，308（$M+H^+$）；保持時間 2.77 分鐘（高速液體層析條件 1）。

〔實施例 1-3-32〕

4-甲氧基-3-N-（4-甲苯基）異酞醯胺（化合物 1-3-32）的製造

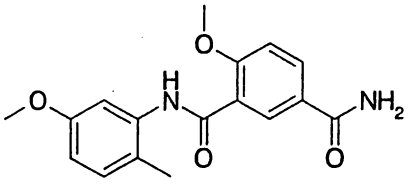


與實施例 1-3-1 步驟 C 所記載的製造方法相同之操作下，由 6-甲氧基異酞醯胺酸與 4-甲基苯胺合成。

ESI（LC/MS 正型）285（$M+H^+$）；保持時間 2.77 分鐘（高速液體層析條件 1）。

〔實施例 1-3-33〕

4-甲氧基-3-N-（5-甲氧基-2-甲苯）異酞醯胺（化合物 1-3-33）的製造



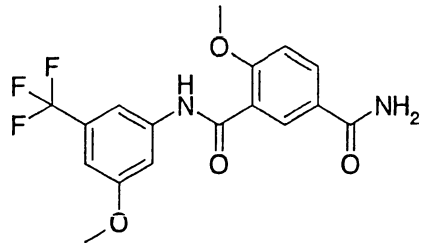
與實施例 1-3-1 步驟 C 所記載的製造方法相同之操作下，由 6-甲氧基異酞醯胺酸與 5-甲氧基-2-甲基苯胺合成。

ESI（LC/MS 正型）315（$M+H^+$）；保持時間 2.79 分鐘（高速液體層析條件 1）。

〔實施例 1-3-34〕

(117)

4-甲氧基-3-N-（3-甲氧基-5-三氟甲苯基）異酞醯胺（化合物 1-3-34）的製造

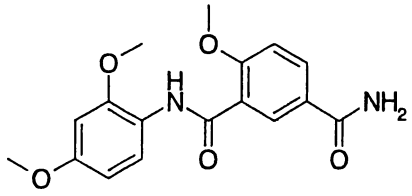


與實施例 1-3-1 步驟 C 所記載的製造方法相同之操作下，由 6-甲氧基異酞醯胺酸與 3-甲氧基-5-三氟甲基苯胺合成。

ESI（LC/MS 正型）369（$M+H^+$）；保持時間 3.17 分鐘（高速液體層析條件 1）。

〔實施例 1-3-35〕

3-N-（2,4-二甲氧基苯基）-4-甲氧基異酞醯胺（化合物 1-3-35）的製造

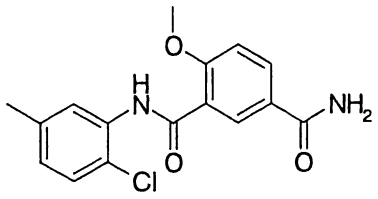


與實施例 1-3-1 步驟 C 所記載的製造方法相同之操作下，由 6-甲氧基異酞醯胺酸與 2,4-二甲氧基苯胺合成。

ESI（LC/MS 正型）331（$M+H^+$）；保持時間 2.77 分鐘（高速液體層析條件 1）。

〔實施例 1-3-36〕

3-N-（2-氯-5-甲基苯）-4-甲氧基異酞醯胺（化合物 1-3-36）的製造

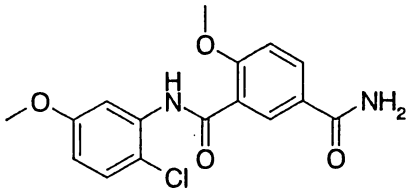


與實施例 1-3-1 步驟 C 所記載的製造方法相同之操作下，由 6-甲氧基異酞醯胺酸與 2-氯-5-甲基苯胺合成。

ESI（LC/MS 正型）319，321（$M+H^+$）；保持時間 3.18 分鐘（高速液體層析條件 1）。

〔實施例 1-3-37〕

3-N-（2-氯-5-甲氧基苯基）-4-甲氧基異酞醯胺（化合物 1-3-37）的製造

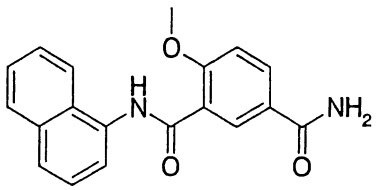


與實施例 1-3-1 步驟 C 所記載的製造方法相同之操作下，由 6-甲氧基異酞醯胺酸與 2-氯-5-甲氧基苯胺合成。

ESI（LC/MS 正型）m/z 335，337（$M+H^+$）；保持時間 3.06 分鐘（高速液體層析條件 1）。

〔實施例 1-3-38〕

4-甲氧基-3-N-萘-1-基-異酞醯胺（化合物 1-3-38）的製造

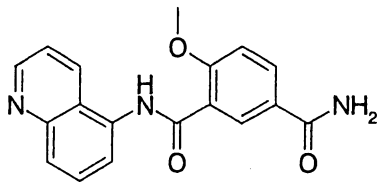


與實施例 1-3-1 步驟 C 所記載的製造方法相同之操作下，由 6-甲氧基異酞醯胺酸與 1-萘胺合成。

ESI（LC/MS 正型）321（$M+H^+$）；保持時間 2.90 分鐘（高速液體層析條件 1）。

〔實施例 1-3-39〕

4-甲氧基-3-N-喹啉-5-基-異酞醯胺（化合物 1-3-39）的製造



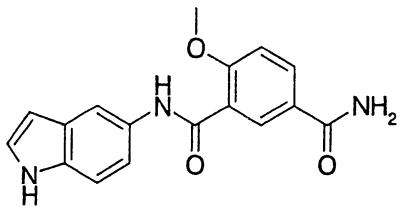
與實施例 1-3-1 步驟 C 所記載的製造方法相同之操作下，由 6-甲氧基異酞醯胺酸與 5-胺基喹啉合成。

ESI（LC/MS 正型）m/z 322（$M+H^+$）；保持時間 2.93 分鐘（高速液體層析條件 1）。

〔實施例 1-3-40〕

3-N-（1H-吲哚-5-基）-4-甲氧基異酞醯胺（化合物 1-3-40）的製造

(120)

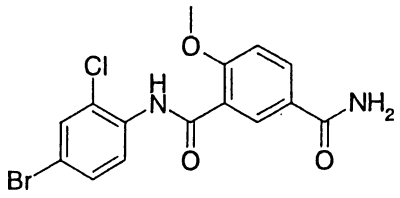


與實施例 1-3-1 步驟 C 所記載的製造方法相同之操作下，由 6-甲氧基異酞醯胺酸與 5-胺基吲哚合成。

ESI（LC/MS 正型）m/z 310（$M+H^+$）；保持時間 2.44 分鐘（高速液體層析條件 1）。

〔實施例 1-3-41〕

3-N-（4-溴-2-氯苯基）-4-甲氧基異酞醯胺（化合物 1-3-41）的製造



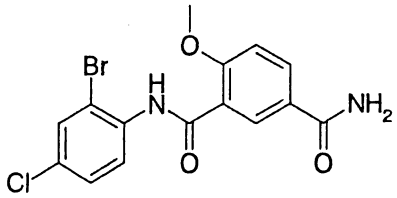
與實施例 1-3-1 步驟 C 所記載的製造方法相同之操作下，由 6-甲氧基異酞醯胺酸與 4-溴-2-氯苯胺合成。

ESI（LC/MS 正型）383，385，387（$M+H^+$）；保持時間 3.39 分鐘（高速液體層析條件 1）。

〔實施例 1-3-42〕

3-N-（2-溴-4-氯苯基）-4-甲氧基異酞醯胺（化合物 1-3-42）的製造

(121)

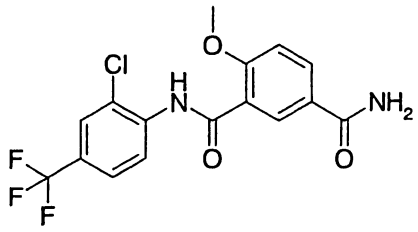


與實施例 1-3-1 步驟 C 所記載的製造方法相同之操作下，由 6-甲氧基異酞醯胺酸與 2-溴-4-氯苯胺合成。

ESI（LC/MS 正型）383，385，387（$M+H^+$）；保持時間 3.36 分鐘（高速液體層析條件 1）。

〔實施例 1-3-43〕

3-N-（2-氯-4-三氟甲基苯基）-4-甲氧基異酞醯胺（化合物 1-3-43）的製造



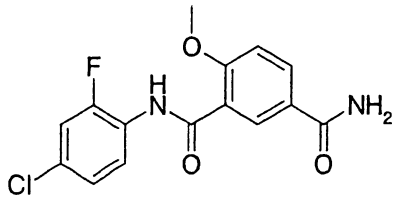
與實施例 1-3-1 步驟 C 所記載的製造方法相同之操作下，由 6-甲氧基異酞醯胺酸與 2-氯-4-三氟甲基苯胺合成。

ESI（LC/MS 正型）373，375（$M+H^+$）；保持時間 3.47 分鐘（高速液體層析條件 1）。

〔實施例 1-3-44〕

3-N-（4-氯-2-氟苯基）-4-甲氧基異酞醯胺（化合物 1-3-

44）的製造

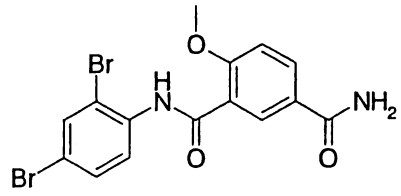


與實施例 1-3-1 步驟 C 所記載的製造方法相同之操作下，由 6-甲氧基異酞醯胺酸與 4-氯-2-氟苯胺合成。

ESI（LC/MS 正型）323，325（$M+H^+$）；保持時間 3.09 分鐘（高速液體層析條件 1）。

〔實施例 1-3-45〕

3-N-（2,4-二溴苯基）-4-甲氧基異酞醯胺（化合物 1-3-45）的製造



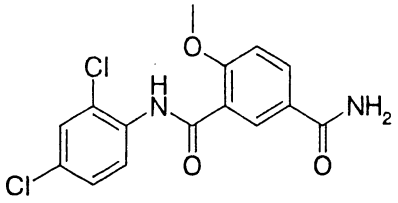
與實施例 1-3-1 步驟 C 所記載的製造方法相同之操作下，由 6-甲氧基異酞醯胺酸與 2,4-二溴苯胺合成。

ESI（LC/MS 正型）427，429，431（$M+H^+$）；保持時間 3.42 分鐘（高速液體層析條件 1）。

〔實施例 1-3-46〕

3-N-（2,4-二氯苯基）-4-甲氧基異酞醯胺（化合物 1-3-46）的製造

(123)

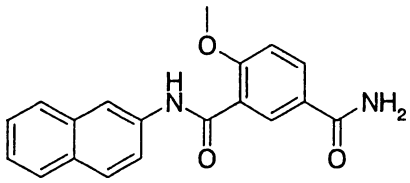


與實施例 1-3-1 步驟 C 所記載的製造方法相同之操作下，由 6-甲氧基異酞醯胺酸與 2,4-二氯苯胺合成。

ESI（LC/MS 正型）339，341，434（$M+H^+$）；保持時間 3.32 分鐘（高速液體層析條件 1）。

〔實施例 1-3-47〕

4-甲氧基-3-N-萘-2-基異酞醯胺（化合物 1-3-47）的製造



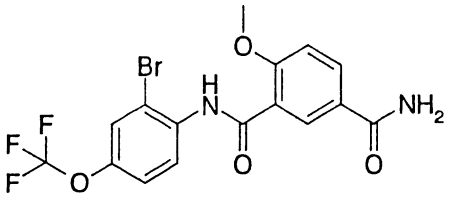
與實施例 1-3-1 步驟 C 所記載的製造方法相同之操作下，由 6-甲氧基異酞醯胺酸與 2-萘胺合成。

ESI（LC/MS 正型）321（$M+H^+$）；保持時間 3.10 分鐘（高速液體層析條件 1）。

〔實施例 1-3-48〕

3-N-（2-溴-4-三氟甲氧基苯基）-4-甲氧基異酞醯胺（化合物 1-3-48）的製造

(124)

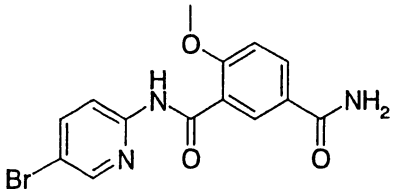


與實施例 1-3-1 步驟 C 所記載的製造方法相同之操作下，由 6-甲氧基異酞醯胺酸與 2-溴-4-三氟甲氧基苯胺合成。

ESI（LC/MS 正型）433，435（$M+H^+$）；保持時間 3.62 分鐘（高速液體層析條件 1）。

〔實施例 1-3-49〕

3-N-（5-溴-吡啶-2-基）-4-甲氧基-異酞醯胺（化合物 1-3-49）的製造

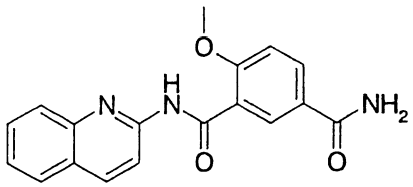


與實施例 1-3-1 步驟 C 所記載的製造方法相同之操作下，由 6-甲氧基異酞醯胺酸與 2-胺基-5-溴吡啶合成。

ESI（LC/MS 正型）350，352（$M+H^+$）；保持時間 2.86 分鐘（高速液體層析條件 1）。

〔實施例 1-3-50〕

4-甲氧基-3-N-喹啉-2-基-異酞醯胺（化合物 1-3-50）的製造

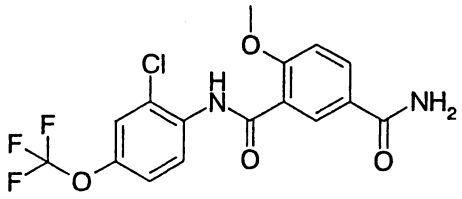


與實施例 1-3-1 步驟 C 所記載的製造方法相同之操作下，由 6-甲氧基異酞醯胺酸與 2-胺基喹啉合成。

ESI（LC/MS 正型）322（$M+H^+$）；保持時間 2.42 分鐘（高速液體層析條件 1）。

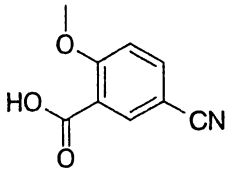
〔實施例 1-4-1〕

3-N-（4-三氟甲氧基-2-氯苯基）-4-甲氧基異酞醯胺（化合物 1-4-1）的製造



步驟 A

5-氰-2-甲氧基安息香酸的調製（CAS 登記號：84923-71-7）



將 2g 的由實施例 1-3-1 步驟 A 所得之 5-氰-2-甲氧基安息香酸甲酯溶解於 28mL 的 1,4-二噁烷，加入 21mL 的

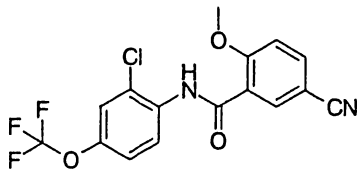
2.5M 氫氧化鈉水溶液。室溫下攪拌 30 分鐘後於冰浴中冷卻，使用 50mL 的 1M 鹽酸中和反應液。該水溶液以二氯甲烷萃取 6 次。合併各有機層後，有機層以飽和食鹽水洗淨，再以無水硫酸鈉乾燥。過濾無水硫酸鈉後，以二氯甲烷洗淨。合併濾液及洗液後減壓下將二氯甲烷餾去。將所得之固體經減壓下乾燥後得到 1.6g（87%）的 5-氰-2-甲氧基安息香酸。

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 3.91 (3H, s), 7.32 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.98 (1H, dd, J = 8.8 Hz, 2.0 Hz), 8.02 (1H, d, J = 2.0 Hz), 13.15 (1H, s)。

ESI（LC/MS 正型）m/z 178（$M+H^+$）；保持時間 1.94 分鐘（高速液體層析條件 1）。

步驟 B

5-氰-N-（4-三氟甲氧基-2-氯苯基）-2-甲氧基苯醯胺的調製



將 0.73g 的步驟 A 所得之 5-氰-2-甲氧基安息香酸與 16μL 的 N,N-二甲基甲醯胺溶解於 18mL 的二氯甲烷後，冷卻至 0℃。該溶液中徐徐加入 0.54mL 的乙二醯氯後，室溫下攪拌 2.7 小時。減壓下餾去反應液、乾燥後所得之淡黃色固體於溶解 0.95g 的 4-三氟甲氧基-2-氯苯胺與

(127)

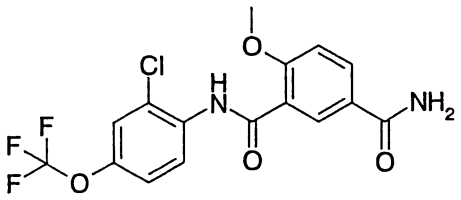
2.1mL 的 N,N-二異丙基乙基胺之 20mL 的四氫呋喃溶液中，使用 10mL 的四氫呋喃加入。室溫下攪拌一晚後，減壓下餾去四氫呋喃。將所得之固體藉由矽膠管柱層析法使用二氯甲烷作爲溶離溶劑進行純化，得到 1.37g（90%）的 5-氰-N-（4-三氟甲氧基-2-氯苯基）-2-甲氧基苯醯胺。

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 4.13 (3H, s), 7.48 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.75 (1H, d, J = 2.1 Hz), 8.09 (1H, dd, J = 8.8 Hz, 2.1 Hz), 8.30 (1H, s), 8.37 (1H, d, J = 8.8 Hz), 10.41 (1H,s)。

ESI（LC/MS 正型）m/z 371，373（$M+H^+$）；保持時間 3.54 分鐘（高速液體層析條件 2）。

步驟 C

3-N-（4-三氟甲氧基-2-氯苯基）-4-甲氧基異酞醯胺的調製



與實施例 1-1-1 步驟 E 相同的操作下，由步驟 B 所得之 5-氰-N-（4-三氟甲氧基-2-氯苯基）-2-甲氧基苯醯胺合成。

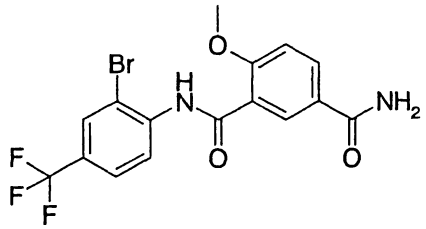
^{1}H-NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 4.19 (3H, s), 7.33 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.35 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.50 (1H, s), 8.12 (1H, dd, J = 8.8 Hz, 2.4 Hz), 8.64 (1H, d, J = 8.8

Hz), 8.72 (1H, d, J = 2.4 Hz)。

ESI（LC/MS 正型）m/z 389，391（$M+H^+$）；保持時間 3.46 分鐘（高速液體層析條件 1）。

〔實施例 1-4-2〕

3-N-（2-溴-4-三氟甲基-苯基）-4-甲氧基-異酞醯胺（化合物 1-4-2）的製造

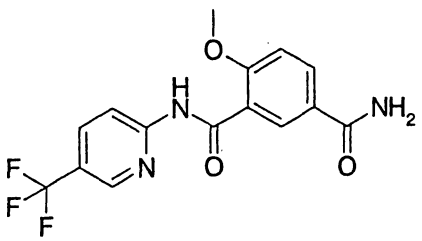


與實施例 1-4-1 步驟 B 及步驟 C 所記載的製造方法相同之操作下，由 5-氰-2-甲氧基安息香酸與 2-溴-4-三氟甲基苯胺合成。

ESI（LC/MS 正型）417，419（$M+H^+$）；保持時間 3.52 分鐘（高速液體層析條件 1）。

〔實施例 1-4-3〕

4-甲氧基-3-N-（5-三氟甲基-吡啶-2-基）-異酞醯胺（化合物 1-4-3）的製造

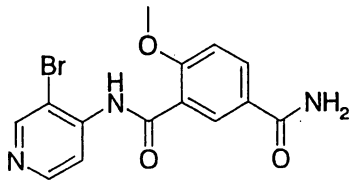


與實施例 1-4-1 步驟 B 及步驟 C 所記載的製造方法相同之操作下，由 5-氰-2-甲氧基安息香酸與 2-胺基-5-三氟甲基吡啶合成。

ESI（LC/MS 正型）340（$M+H^+$）；保持時間 3.02 分鐘（高速液體層析條件 1）。

〔實施例 1-4-4〕

3-N-（3-溴化-吡啶-4-基）-4-甲氧基-異酞醯胺（化合物 1-4-4）的製造



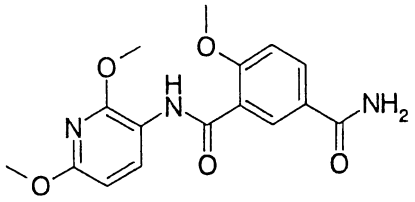
與實施例 1-4-1 步驟 B 及步驟 C 所記載的製造方法相同之操作下，由 5-氰-2-甲氧基安息香酸與 4-胺基-3-溴吡啶合成。

ESI（LC/MS 正型）350，352（$M+H^+$）；保持時間 2.03 分鐘（高速液體層析條件 1）。

〔實施例 1-4-5〕

3-N-（2,6-二氧基-吡啶-3-基）-4-甲氧基-異酞醯胺（化合物 1-4-5）的製造

(130)

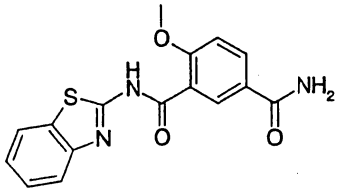


與實施例 1-4-1 步驟 B 及步驟 C 所記載的製造方法相同之操作下，由 5-氰-2-甲氧基安息香酸與 3-胺基-2,6-二甲氧基吡啶合成。

ESI（LC/MS 正型）332（$M+H^+$）；保持時間 2.94 分鐘（高速液體層析條件 1）。

〔實施例 1-4-6〕

N-苯並噻唑-2-基-4-甲氧基異酞醯胺（化合物 1-4-6）的製造



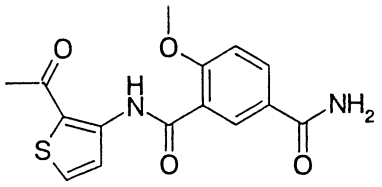
與實施例 1-4-1 步驟 B 及步驟 C 所記載的製造方法相同之操作下，由 5-氰-2-甲氧基安息香酸與 2-胺基苯並噻唑合成。

ESI（LC/MS 正型）m/z 328（$M+H^+$）；保持時間 2.77 分鐘（高速液體層析條件 1）。

〔實施例 1-4-7〕

N-（2-乙醯噻吩-3-基）-4-甲氧基異酞醯胺（化合物 1-4-7

）的製造

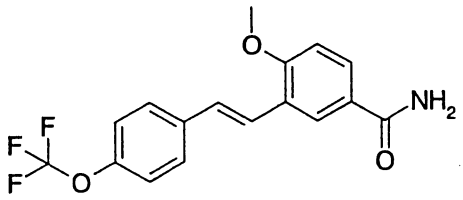


與實施例 1-4-1 步驟 B 及步驟 C 所記載的製造方法相同之操作下，由 5-氰-2-甲氧基安息香酸與 2-乙醯噻吩-3-胺基噻吩合成。

ESI（LC/MS 正型）m/z 319（$M+H^+$）；保持時間 2.70 分鐘（高速液體層析條件 1）。

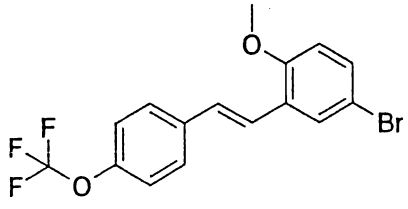
〔實施例 2-1-1〕

4-甲氧基-3-〔（E）-2-（4-三氟甲氧基苯基）乙烯基〕苯醯胺（化合物 2-1-1）的製造



步驟 A

4-溴-1-甲氧基-2-〔（E）-2-（4-三氟甲氧基苯基）乙烯基〕苯的調製



(132)

將 20.5mg 的 60% 油懸浮氫化鈉以正己烷洗淨後，懸浮於 2mL 的四氫呋喃。該懸浮液於氮氣流冰冷下加入 0.13mL 的（4-三氟甲氧基苯甲基）膦酸二甲酯後，5 分鐘加熱迴流。該混合液再次於冰浴中冷卻，加入 0.1g 的 5-溴-2-甲氧基苯甲醛（CAS 登記號：25016-01-7）。反應混合液於室溫下攪拌 6 小時後注入水中，以乙酸乙酯萃取 3 次。合併各有機層後，有機層以飽和食鹽水洗淨，再以無水硫酸鈉乾燥。過濾無水硫酸鈉後以乙酸乙酯洗淨。合併濾液與洗液後減壓下將乙酸乙酯餾去。殘留物以管柱層析法（矽膠 5g）使用乙酸乙酯與正己烷爲 1 對 10 的混合液作爲溶離溶劑進行純化，得到 152mg（88%）的 4-溴-1-甲氧基-2-〔（E）-2-（4-三氟甲氧基苯基）乙烯基〕苯。

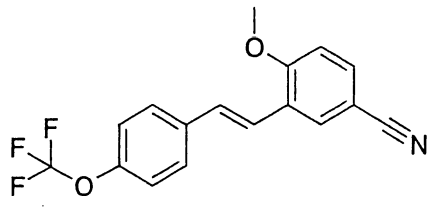
^{1}H-NMR 400 MHz, $CDCl_3$) δ 3.87 (3H, s), 6.77 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.05 (1H, d, J = 16.1 Hz), 7.19 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.34 (1H, d, J = 16.1 Hz), 7.34 (1H, dd, J = 8.6 Hz, 2.4 Hz), 7.52 (2H, d J = 8.8 Hz), 7.67 (1H, d, J = 2.4 Hz)。

EIMS m/z 372、374（M^+）。

步驟 B

4-甲氧基-3-〔（E）-2-（4-三氟甲氧基-苯基）乙烯基〕苯甲腈的調製

(133)



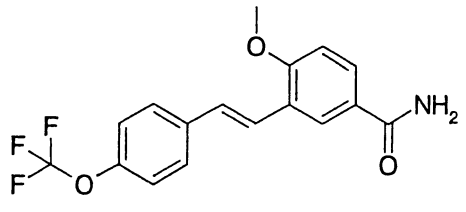
與實施例 1-1-1 步驟 D 所記載的方法相同之操作下，由步驟 A 所得之 4-溴-1-甲氧基-2-〔（E）-2-（4-三氟甲氧基苯基）乙烯基〕苯合成。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3.95 (3H, s), 6.94 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.09 (1H, d, J = 16.6 Hz), 7.21 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.33 (1H, d, J = 16.6 Hz), 7.54 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.55 (1H, dd, J = 8.8 Hz, 2.0 Hz), 7.83 (1H, d, J = 2.0 Hz)。

EIMS m/z 319 (M^+)。

步驟 C

4-甲氧基-3-〔（E）-2-（4-三氟甲氧基苯基）乙烯基〕苯醯胺（化合物 2-1-1）的調製



與實施例 1-1-1 步驟 E 所記載的方法相同之操作下，由步驟 B 所得之 4-甲氧基-3-〔（E）-2-（4-三氟甲氧基-苯基）乙烯基〕苯甲腈合成。

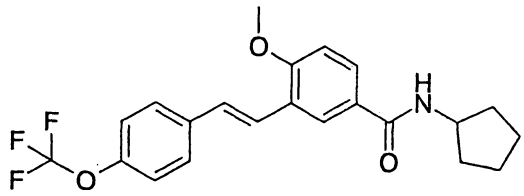
^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 3.92 (3H, s), 6.93

(1H, d, J = 8.8 Hz), 7.17 (1H, d, J = 16.6 Hz), 7.20 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.41 (1H, d, J = 16.6 Hz), 7.55 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.70 (1H, dd, J = 8.8 Hz, 2.4 Hz), 8.09 (1H, d, J = 2.4 Hz)。

ESI（LC/MS 正型）m/z 338（$M+H^+$）；保持時間 2.91 分鐘（高速液體層析條件 2）。

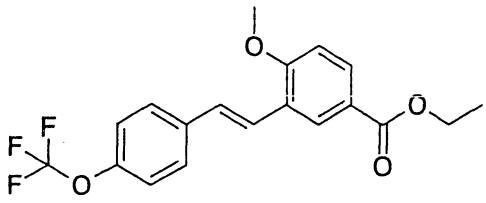
〔實施例 2-2-1〕

N-環戊基-4-甲氧基-3-〔（E）-2-（4-三氟甲氧基-苯基）乙烯基〕苯醯胺（化合物 2-2-1）的製造



步驟 A

4-甲氧基-3-〔（E）-2-（4-三氟甲氧基-苯基）乙烯基〕安息香酸乙酯的調製



將 0.7g 的 60% 油懸浮氫化鈉以正己烷洗淨後，懸浮於 48mL 的四氫呋喃。該懸浮液於氮氣流冰冷下加入 5.78g 的（4-三氟甲氧基苯甲基）膦酸二甲酯後，5 分鐘加熱迴流。該混合液再次於冰浴中冷卻，加入 3.5g 的實施

(135)

例 1-2-1 步驟 C 所得之 3-甲醯基-4-甲氧基安息香酸乙酯。反應混合液於室溫下攪拌一晚後注入水中，以乙酸乙酯萃取 3 次。合併各有機層後，有機層以飽和食鹽水洗淨，再以無水硫酸鈉乾燥。過濾無水硫酸鈉後以乙酸乙酯洗淨。合併濾液與洗液後減壓下將乙酸乙酯餾去。所得殘留物以管柱層析法（矽膠 100g）使用乙酸乙酯與正己烷爲 20 對 1 的混合液作爲溶離溶劑進行純化，得到 5.5g（90%）的 4-甲氧基-3-〔（E）-2-（4-三氟甲氧基-苯基）乙烯基〕安息香酸乙酯。

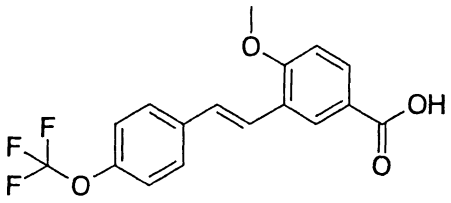
^{1}H-NMH (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.41 (3H, t, J = 7.1 Hz), 3.95 (3H, s), 4.39 (2H, q, J = 7.1 Hz), 6.79 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.17 (1H, d, J = 16.6 Hz), 7.20 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.41 (1H, d, J = 16.6 Hz), 7.56 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.97 (1H, dd, J = 8.6 Hz, 2.4 Hz), 8.27 (1H, d, J = 2.4 Hz)。

ESI（LC/MS 正型）m/z 367（$M+H^+$）；保持時間 4.21 分鐘（高速液體層析條件 2）。

步驟 B

4-甲氧基-3-〔（E）-2-（4-三氟甲氧基-苯基）乙烯基〕安息香酸的調製

(136)



將 4.5g 的步驟 A 所得之 4-甲氧基-3-〔（E）-2-（4-三氟甲氧基-苯基）乙烯基〕安息香酸乙酯溶解於 40mL 的甲醇中，加入 16mL 的 20% 氫氧化鉀水溶液。該水溶液於 80℃ 攪拌 2 小時後，冷卻至室溫。使用 60mL 的 1M 鹽酸調製至 pH 約 3 後，過濾所產生的析出物，以水洗淨後，於五氧化二磷上減壓下乾燥，得到 4.1g（99%）的 4-甲氧基-3-〔（E）-2-（4-三氟甲氧基苯基）乙烯基〕安息香酸。

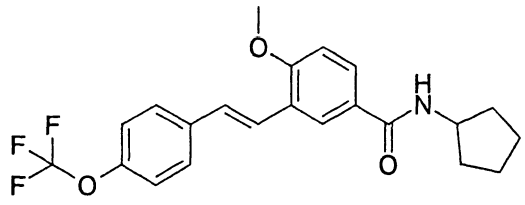
^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3.98 (3H, s), 6.97 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.19 (1H, d, J = 16.6 Hz), 7.21 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.42 (1H, d, J = 16.6 Hz), 7.57 (2H, d, J = 8.3 Hz), 8.04 (1H, dd, J = 8.8 Hz, 2.1 Hz), 8.34 (1H, d, J = 2.1 Hz)。

ESI（LC/MS 正型）m/z 339（$M+H^+$）；保持時間 3.88 分鐘（高速液體層析條件 1）。

步驟 C

N-環戊基-4-甲氧基-3-〔（E）-2-（4-三氟甲氧基苯基）乙烯基〕苯醯胺（化合物 2-2-1）的調製

(137)



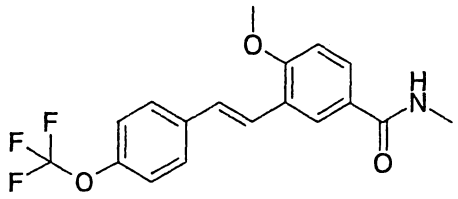
與實施例 1-2-3 步驟 C 所記載的方法相同之操作下，由實施例 2-2-1 步驟 B 所得之 4-甲氧基-3-〔（E）-2-（4-三氟甲氧基-苯基）乙烯基〕安息香酸與環戊胺合成。

^{1}H-NMR (270 MHz, CD_3OD) δ 1.52-1.72 (4H, m), 1.72-1.88 (2H, m), 1.98-2.11 (2H, m), 3.95 (3H, s), 4.25-4.40 (1H, m), 7.06 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.26 (2H, d, J = 8.9 Hz), 7.28 (1H, d, J = 16.9 Hz), 7.49 (1H, d, J = 16.9 Hz), 7.64 (2H, d, J = 8.9 Hz), 7.77 (1H, dd, J = 8.6 Hz, 2.3 Hz), 8.13 (1H, d, J = 2.3 Hz)。

ESI（LC/MS 正型）m/z 406（$M+H^+$）；保持時間 3.89 分鐘（高速液體層析條件 3）。

〔實施例 2-2-2〕

4-甲氧基-N-甲基-3-〔（E）-2-（4-三氟甲氧基-苯基）乙烯基〕苯醯胺（化合物 2-2-2）的製造



與實施例 1-2-3 步驟 C 所記載的方法相同之操作下，由實施例 2-2-1 步驟 B 所得之 4-甲氧基-3-〔（E）-2-（4-

(138)

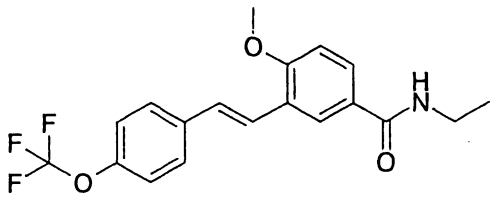
三氟甲氧基-苯基）乙烯基〕安息香酸與甲胺鹽酸鹽合成。

^{1}H-NMR (270 MHz, CD_3OD) δ 2.92 (3H, s), 3.96 (3H, s), 7.08 (1H, d, J = 8.9 Hz), 7.26 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.26 (1H, d, J = 16.8 Hz), 7.49 (1H, d, J = 16.8 Hz), 7.63 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.76 (1H, dd, J = 8.9 Hz, 2.3 Hz), 8.12 (1H, d, J = 2.3 Hz)。

ESI（LC/MS 正型）m/z 352（$M+H^+$）；保持時間 3.40 分鐘（高速液體層析條件 3）。

〔實施例 2-2-3〕

N-甲基-4-甲氧基-3-〔（E）-2-（4-三氟甲氧基-苯基）乙烯基〕苯醯胺（化合物 2-2-3）的製造



與實施例 1-2-3 步驟 C 所記載的方法相同之操作下，由實施例 2-2-1 步驟 B 所得之 4-甲氧基-3-〔（E）-2-（4-三氟甲氧基-苯基）乙烯基〕安息香酸與乙胺鹽酸鹽合成。

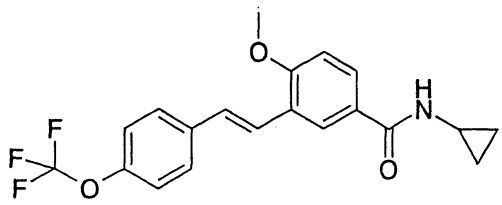
^{1}H-NMR (270 MHz, CD_3OD) δ 1.24 (3H, t, J = 7.2 Hz), 3.42 (2H, q, J = 7.2 Hz), 3.96 (3H, s), 7.07 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.26 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.27 (1H, d, J = 16.5

Hz), 7.49 (1H, d, J = 16.5 Hz), 7.64 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.77 (1H, dd, J = 8.6 Hz, 2.3 Hz), 8.13 (1H, d, J = 2.3 Hz)。

ESI（LC/MS 正型）m/z 366（$M+H^+$）；保持時間3.55分鐘（高速液體層析條件3）。

〔實施例 2-2-4〕

N-環丙基-4-甲氧基-3-〔（E）-2-（4-三氟甲氧基-苯基）乙烯基〕苯醯胺（化合物 2-2-4）的製造



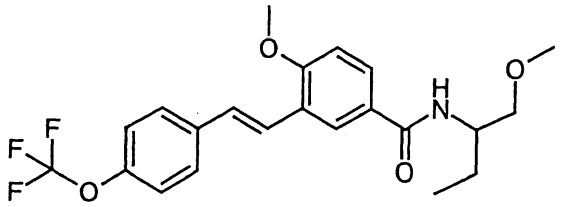
與實施例 1-2-3 步驟 C 所記載的方法相同之操作下，由實施例 2-2-1 步驟 B 所得之 4-甲氧基-3-〔（E）-2-（4-三氟甲氧基-苯基）乙烯基〕安息香酸與環丙胺合成。

^{1}H-NMR (270 MHz, CD_3OD) δ 0.59-0.70 (2H, m), 0.76-0.89 (2H, m), 2.78-2.90 (1H,), 3.95 (3H, s), 7.06 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.25 (2H, d, J = 9.0 Hz), 7.26 (1H, d, J = 16.5 Hz), 7.48 (1H, d, J = 16.5 Hz), 7.64 (2H, d, J = 9.0 Hz), 7.76 (1H, dd, J = 8.6 Hz, 2.3 Hz), 8.11 (1H, d, J = 2.3 Hz)。

ESI（LC/MS 正型）m/z 378（$M+H^+$）；保持時間3.55分鐘（高速液體層析條件3）。

〔實施例 2-2-5〕

4-甲氧基-N-（1-甲氧基甲基-丙基）-3-〔（E）-2-（4-三氟甲氧基-苯基）乙烯基〕苯醯胺（化合物 2-2-5）的製造



與實施例 1-2-3 步驟 C 所記載的方法相同之操作下，由實施例 2-2-1 步驟 B 所得之 4-甲氧基-3-〔（E）-2-（4-三氟甲氧基-苯基）乙烯基〕安息香酸與 2-胺基-1-甲氧基丁烷合成。

^{1}H-NMR (270 MHz, CD_3OD) δ 1.48-1.80 (2H, m), 3.38 (3H, s), 3.40-3.56 (2H, m), 3.96 (3H, s), 4.10-4.25 (1H, m), 7.08 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.26 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.28 (1H, d, J = 16.9 Hz), 7.49 (1H, d, J = 16.9 Hz), 7.64 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.79 (1H, dd, J = 8.8 Hz, 2.3 Hz), 8.15 (1H, d, J = 2.3 Hz)。

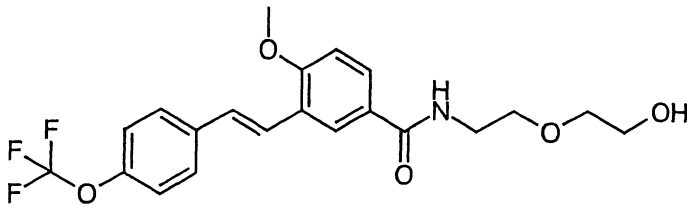
ESI（LC/MS 正型）m/z 424（$M+H^+$）；保持時間 3.72 分鐘（高速液體層析條件 3）。

〔實施例 2-2-6〕

N-〔2-（2-羥基乙氧基）-乙基〕-4-甲氧基-3-〔（E）-2-（4-三氟甲氧基-苯基）乙烯基〕苯醯胺（化合物 2-2-6）

(141)

的製造

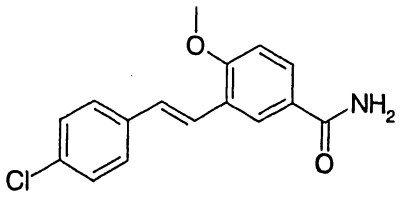


與實施例 1-2-3 步驟 C 所記載的方法相同之操作下，由實施例 2-2-1 步驟 B 所得之 4-甲氧基-3-〔（E）-2-（4-三氟甲氧基-苯基）乙烯基〕安息香酸與 2-（2-胺基乙氧基）-乙醇合成。

ESI（LC/MS 正型）m/z 426（$M+H^+$）；保持時間 3.09 分鐘（高速液體層析條件 3）。

〔實施例 2-2-7〕

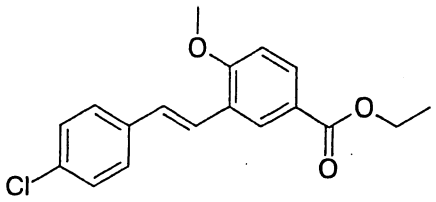
3-〔（E）-2-（4-三氟甲氧基-苯基）乙烯基〕-4-甲氧基-苯醯胺（化合物 2-2-7）的製造



步驟 A

3-〔（E）-2-（4-三氟甲氧基-苯基）乙烯基〕-4-甲氧基-安息香酸乙酯的調製

(142)

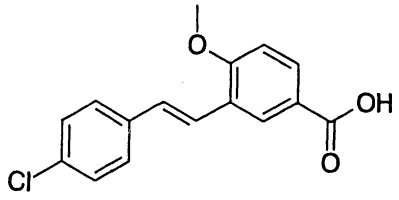


與實施例 2-2-1 步驟 A 所記載的方法相同之操作下，由（4-氯苯甲基）膦酸二乙酯與實施例 1-2-1 步驟 C 所得之 3-甲醯基-4-甲氧基安息香酸乙酯合成。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDC1_3$) δ 1.41 (3H, t, J = 7.2 Hz), 3.98 (3H, s), 4.38 (2H, q, J = 7.2 Hz), 6.92 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.15 (1H, d, J = 16.4 Hz), 7.32 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.41 (1H, d, J = 16.4 Hz), 7.47 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.95 (1H, dd, J = 8.8 Hz, 2.4 Hz), 8.26 (1H, d, J = 2.4 Hz)。

步驟 B

3-〔（E）-2-（4-氯苯基）乙烯基〕-4-甲氧基-安息香酸的調製



與實施例 2-2-1 步驟 B 所記載的方法相同之操作下，使用步驟 A 所得之 3-〔（E）-2-（4-氯苯基）乙烯基〕-4-甲氧基-安息香酸乙酯進行合成。

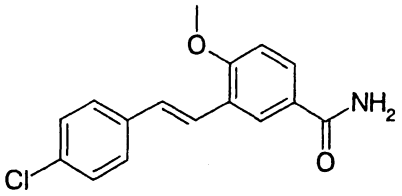
^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 3.94 (3H, s), 7.15

(1H, d, J = 8.8 Hz), 7.30 (1H, d, J = 16.6 Hz), 7.43 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.43 (1H, d, J = 16.6 Hz), 7.64 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.88 (1H, dd, J = 8.8 Hz, 2.1 Hz), 8.20 (1H, d, J = 2.1 Hz), 12.8 (s, 1H)。

ESI（LC/MS 正型）m/z 289、291（$M+H^+$）；保持時間 4.00 分鐘（高速液體層析條件 1）。

步驟 C

3-〔（E）-2-（4-氯苯基）乙烯基〕-4-甲氧基-苯醯胺的調製



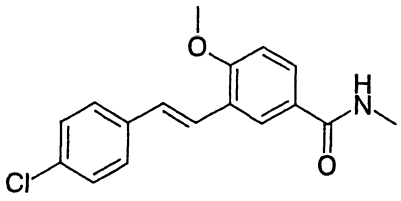
與實施例 1-2-1 步驟 G 所記載的方法相同之操作下，由步驟 B 所得之 3-〔（E）-2-（4-氯苯基）乙烯基〕-4-甲氧基-安息香酸合成。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3.92 (3H, s), 7.10 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.30 (1H, d, J = 16.2 Hz), 7.43 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.43 (1H, d, J = 16.2 Hz), 7.61 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.83 (1H, dd, J = 8.8 Hz, 2.0 Hz), 7.93 (1H, brs), 8.21 (1H, d, J = 2.0 Hz)。

ESI（LC/MS 正型）m/z 288、290（$M+H^+$）；保持時間 3.48 分鐘（高速液體層析條件 1）。

〔實施例 2-2-8〕

3-〔（E）-2-（4-氯苯基）乙烯基〕-4-甲氧基-N-甲基-苯醯胺（化合物 2-2-8）的調製



與實施例 1-2-1 步驟 G 所記載的方法相同之操作下，由 3-〔（E）-2-（4-氯苯基）乙烯基〕-4-甲氧基-安息香酸與甲胺鹽酸鹽合成。

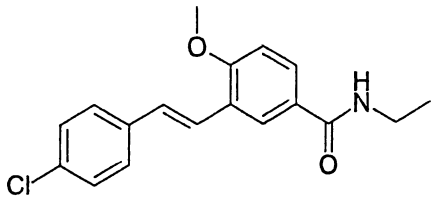
^{1}H-NMR (270 MHz, $CDCl_3$) δ 3.02 (3H, d, J = 4.6 Hz), 3.92 (3H, s), 6.16 (1H, bs), 6.90 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.12 (1H, d, J = 16.1 Hz), 7.32 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.40 (1H, d, J = 16.1 Hz), 7.45 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.65 (1H, dd, J = 8.6 Hz, 2.3 Hz), 8.01 (1H, d, J = 2.3 Hz)。

ESI（LC/MS 正型）m/z 302（$M+H^+$）；保持時間 3.31 分鐘（高速液體層析條件 3）。

〔實施例 2-2-9〕

3-〔（E）-2-（4-氯苯基）乙烯基〕-N-乙基-4-甲氧基-苯醯胺（化合物 2-2-9）的調製

(145)



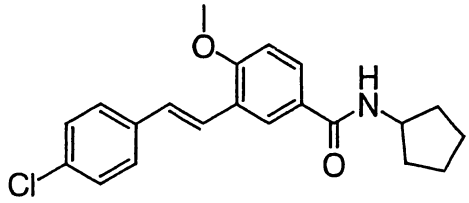
與實施例 1-2-3 步驟 C 所記載的方法相同之操作下，由 3-〔（E）-2-（4-氯苯基）乙烯基〕-4-甲氧基-安息香酸與乙胺合成。

^{1}H-NMR (270 MHz, DMSO-d_6) δ 1.14 (3H, t, J = 7.2 Hz), 3.30 (2H, dq, J = 7.2 Hz, 6.9 Hz), 3.91 (3H, s), 7.11 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.27 (1H, d, J = 16.5 Hz), 7.43 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.44 (1H, d, J = 16.5 Hz), 7.44 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.62 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.80 (1H, dd, J = 8.6 Hz, 2.3 Hz), 8.16 (1H, d, J = 2.3 Hz), 8.42 (1H, bt, J = 5.3 Hz)。

ESI（LC/MS 正型）m/z 316，318（$M+H^+$）；保持時間 3.81 分鐘（高速液體層析條件 3）。

〔實施例 2-2-10〕

3-〔（E）-2-（4-氯苯基）乙烯基〕-N-環戊基-4-甲氧基-苯醯胺（化合物 2-2-10）的製造



與實施例 1-2-3 步驟 C 所記載的方法相同之操作下，

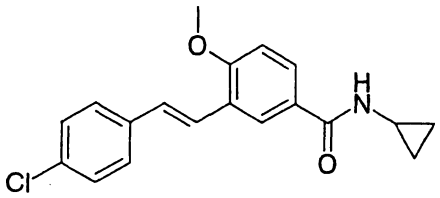
由 3-〔（E）-2-（4-氯苯基）乙烯基〕-4-甲氧基-安息香酸與環戊胺合成。

^{1}H-NMR (270 MHz, DMSO-d_6) δ 1.42-1.61 (4H, m), 1.61-1.80 (2H, rn), 1.80-1.95 (2H, m), 3.91 (3H, s), 4.21-4.26 (IH, m), 7.10 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.28 (1H, d, J = 16.5 Hz), 7.43 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.43 (1H, d, J = 16.5 Hz), 7.63 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.81 (1H, dd, J = 88 Hz, 2.0 Hz), 8.14 (1H, d, J = 2.0 Hz), 8.21 (1H, bd, J = 7.2 Hz)。

ESI（LC/MS 正型）m/z 356，358（$M+H^+$）；保持時間 4.20 分鐘（高速液體層析條件 3）。

〔實施例 2-2-11〕

3-〔（E）-2-（4-氯苯基）乙烯基〕-N-環丙基-4-甲氧基-苯醯胺（化合物 2-2-11）的製造



與實施例 1-2-3 步驟 C 所記載的方法相同之操作下，由 3-〔（E）-2-（4-氯苯基）乙烯基〕-4-甲氧基-安息香酸與環丙胺合成。

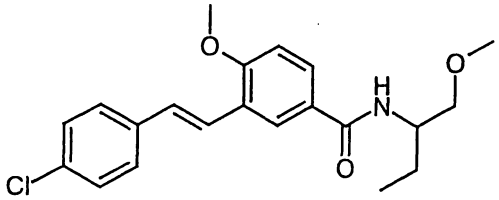
^{1}H-NMR (270 MHz, DMSO-d_6) δ 0.50-0.62 (2H, m), 0.62-0.78 (2H, m), 2.74-2.92 (1H, m), 3.91 (3H, s), 7.10 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.25 (1H, d, J = 16.5 Hz), 7.43 (1H,

d, J = 16.5 Hz), 7.44 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.62 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.78 (1H, dd, J = 8.7 Hz, 2.2 Hz), 8.12 (1H, d, J = 2.2 Hz), 8.37 (1H, bd, J = 4.0 Hz)。

ESI（LC/MS 正型）m/z 328，330（$M+H^+$）；保持時間 3.82 分鐘（高速液體層析條件 3）。

〔實施例 2-2-12〕

3-〔（E）-2-（4-氯苯基）乙烯基〕-4-甲氧基-N-（1-甲氧基甲基-丙基）-苯醯胺（化合物 2-2-12）的製造



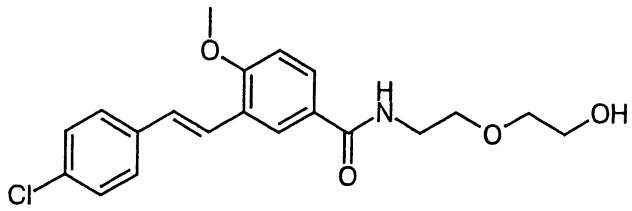
與實施例 1-2-3 步驟 C 所記載的方法相同之操作下，由 3-〔（E）-2-（4-氯苯基）乙烯基〕-4-甲氧基-安息香酸與 2-胺基-1-甲氧基丙烷合成。

^{1}H-NMR (270 MHz, CD_3OD) δ 0.98 (3H, t, J = 6.6 Hz), 1.48-1.80 (2H, m), 3.37 (3H, s), 3.40-3.56 (2H, m), 3,94 (3H, s), 4.11-4.25 (1H, m), 7.05 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.22 (1H, d, J = 16.7 Hz), 7.33 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.46 (1H, d, J = 16.7 Hz), 7.51 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.78 (1H, dd, J = 8.6 Hz, 2.3 Hz), 8.13 (1H, d, J = 2.3 Hz)。

ESI（LC/MS 正型）m/z 374，376（$M+H^+$）；保持時間 4.02 分鐘（高速液體層析條件 3）。

〔實施例 2-2-13〕

3-〔（E）-2-（4-氯苯基）乙烯基〕-N-〔2-（2-羥基乙氧基）-乙基〕-4-甲氧基-苯醯胺（化合物 2-2-13）的製造.



與實施例 1-2-3 步驟 C 所記載的方法相同之操作下，由 3-〔（E）-2-（4-氯苯基）乙烯基〕-4-甲氧基-安息香酸與 2-（2-胺基乙氧基）-乙醇合成。

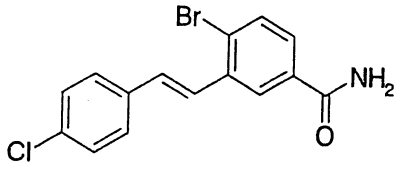
^{1}H-NMR (270 MHz, CD_3OD) δ 3.54-3.73 (8H, m), 3.95 (3H, s), 7.06 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.23 (1H, d, J = 16.8 Hz), 7.34 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.46 (1H, d, J = 16.8 Hz), 7.53 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.78 (1H, dd, J = 8.8 Hz, 2.1 Hz), 8.13 (1H, d, J = 2.1 Hz)。

ESI（LC/MS 正型）m/z 376，378（$M+H^+$）；保持時間 3.37 分鐘（高速液體層析條件 3）。

〔實施例 2-2-14〕

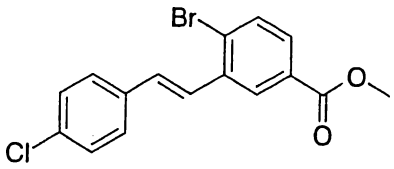
4-溴-3-〔（E）-2-（4-氯苯基）乙烯基〕-苯醯胺（化合物 2-2-14）的製造

(149)



步驟 A

4-溴-3-〔（E）-2-（4-氯苯基）乙烯基〕安息香酸甲酯的調製

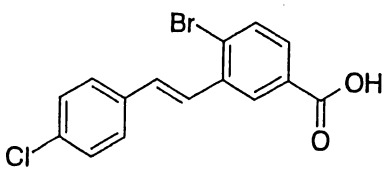


與實施例 2-2-1 步驟 A 所記載的方法相同之操作下，由 4-氯苯甲基膦酸二乙酯與 3-甲醯基-4-溴安息香酸甲酯合成。

ESI（LC/MS 正型）351，353（$M+H^+$）；保持時間 4.77 分鐘（高速液體層析條件 1）。

步驟 B

4-溴-3-〔（E）-2-（4-氯苯基）乙烯基〕安息香酸的調製



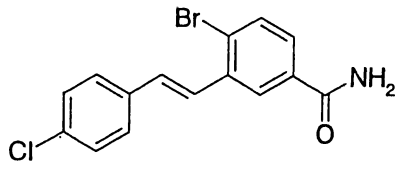
與實施例 2-2-1 步驟 B 所記載的方法相同之操作下，由步驟 A 所得之 4-溴-3-〔（E）-2-（4-氯苯基）乙烯基〕安息香酸甲酯合成。

^{1}H-NMR (270 MHz, DMSD-d_6) δ 7.37 (1H, d= 16.2

Hz), 7.45 (1H, d, J = 16.2 Hz), 7.48 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.72 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.76-7.84 (2H, m), 8.32 (1H, d, J = 2.0 Hz), 13.32 (1H, bs)。

步驟 C

4-溴-3-〔（E）-2-（4-氯苯基）乙烯基〕-苯醯胺（化合物 2-2-14）的調製



與實施例 2-2-1 步驟 C 所記載的方法相同之操作下，由步驟 B 所得之 4-溴-3-〔（E）-2-（4-氯苯基）乙烯基〕安息香酸合成。

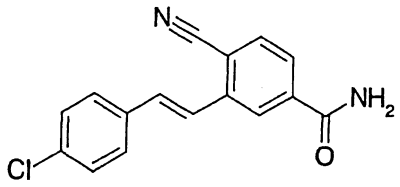
^{1}H-NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.26 (1H, d, J = 16.1 Hz), 7.39 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.50 (1H, d, J = 16.1 Hz), 7.59 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.65 (1H, dd, J = 8.3 Hz, 1.9 Hz), 7.72 (1H, d, J = 8.3 Hz), 8.27 (1H, d, J = 1.9 Hz)。

ESI（LC/MS 正型）336，338（$M+H^+$）；保持時間 3.78 分鐘（高速液體層析條件 1）。

〔實施例 2-2-15〕

3-〔（E）-2-（4-氯苯基）乙烯基〕-4-氯苯醯胺（化合物 2-2-15）的調製

(151)



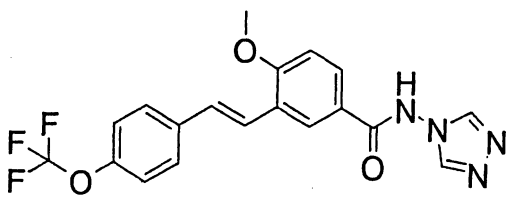
與實施例 1-1-1 步驟 D 所記載的方法相同之操作下，由實施例 2-2-14 所得之 4-溴-3-〔（E）-2-（4-氯苯基）乙烯基〕苯醯胺合成。

^{1}H-NMR (270 MHz, DMSO-d_6) δ 7.42 (1H, d, J = 16.4 Hz), 7.52 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.64 (1H, d, J = 16.4 Hz), 7.71 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.76 (1H, bs), 7.89 (1H, dd, J = 8.3 Hz, 1.3 Hz), 7.97 (1H, d, J = 8.3 Hz), 8.28 (1H, bs), 8.45 (1H, d, J = 1.3 Hz)。

ESI（LC/MS 正型）324，326（$M+H^+$）；保持時間 3.44 分鐘（高速液體層析條件 1）。

〔實施例 2-2-16〕

4-甲氧基-N-〔1, 2, 4〕三唑-4-基-3-〔（E）-2-（4-氯苯基）乙烯基〕苯醯胺（化合物 2-2-16）的製造



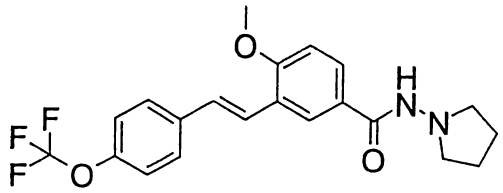
與實施例 1-2-3 步驟 C 所記載的方法相同之操作下，由實施例 2-2-1 步驟 B 所得之 4-甲氧基-3-〔（E）-2-（4-

氯苯基）乙烯基〕安息香酸與4-胺基-1,2,4-三唑合成。

ESI（LC/MS正型）m/z 405（$M+H^+$）；保持時間2.75分鐘（高速液體層析條件2）。

〔實施例2-2-17〕

4-甲氧基-N-吡咯烷-1-基-3-〔（E）-2-（4-三氟甲氧基苯基）乙烯基〕苯醯胺（化合物2-2-17）的製造

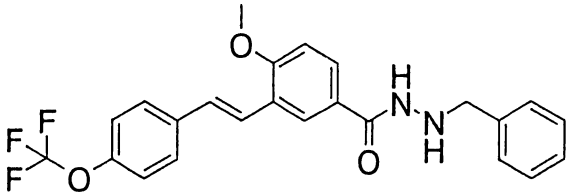


與實施例1-2-3步驟C所記載的方法相同之操作下，由實施例2-2-1步驟B所得之4-甲氧基-3-〔（E）-2-（4-氯苯基）乙烯基〕安息香酸與1-胺基吡咯烷鹽酸鹽合成。

ESI（LC/MS正型）m/z 407（$M+H^+$）；保持時間2.44分鐘（高速液體層析條件2）。

〔實施例2-2-18〕

4-甲氧基-3-〔（E）-2-（4-三氟甲氧基苯基）乙烯基〕安息香酸 N'-苯甲基醯肼（化合物2-2-18）的製造



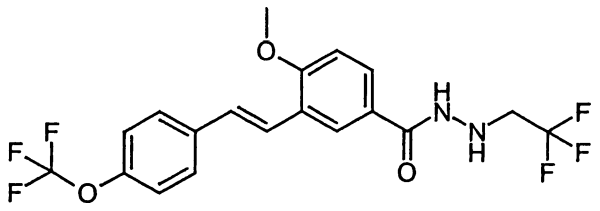
與實施例1-2-3步驟C所記載的方法相同之操作下，

由實施例 2-2-1 步驟 B 所得之 4-甲氧基-3-〔（E）-2-（4-氯苯基）乙烯基〕安息香酸與苯甲基醯肼鹽酸鹽合成。

ESI（LC/MS 正型）m/z 443（$M+H^+$）；保持時間 3.57 分鐘（高速液體層析條件 2）。

〔實施例 2-2-19〕

4-甲氧基-3-〔（E）-2-（4-三氟甲氧基苯基）乙烯基〕安息香酸 N'-（2,2,2-三氟乙基）醯肼（化合物 2-2-19）的製造



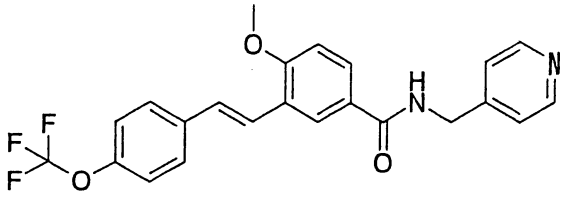
與實施例 1-2-3 步驟 C 所記載的方法相同之操作下，由實施例 2-2-1 步驟 B 所得之 4-甲氧基-3-〔（E）-2-（4-氯苯基）乙烯基〕安息香酸與 2,2,2-三氟乙基醯肼合成。

ESI（LC/MS 正型）m/z 435（$M+H^+$）；保持時間 3.57 分鐘（高速液體層析條件 2）。

〔實施例 2-2-20〕

4-甲氧基-N-吡啶-4-基甲基-3-〔（E）-2-（4-三氟甲氧基苯基）乙烯基〕苯醯胺（化合物 2-2-20）的製造

(154)

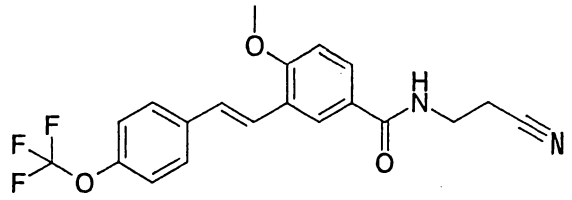


與實施例 1-2-3 步驟 C 所記載的方法相同之操作下，由實施例 2-2-1 步驟 B 所得之 4-甲氧基-3-〔（E）-2-（4-氯苯基）乙烯基〕安息香酸與 4-胺基甲基）吡啶合成。

ESI（LC/MS 正型）m/z 429（$M+H^+$）；保持時間 2.67 分鐘（高速液體層析條件 3）。

〔實施例 2-2-21〕

N-（2-氰基乙基）-4-甲氧基-3-〔（E）-2-（4-三氟甲氧基苯基）乙烯基〕苯醯胺（化合物 2-2-21）的製造



與實施例 1-2-3 步驟 C 所記載的方法相同之操作下，由實施例 2-2-1 步驟 B 所得之 4-甲氧基-3-〔（E）-2-（4-氯苯基）乙烯基〕安息香酸與 3-胺基丙腈合成。

^{1}H-NMR (270 MHz, $CDCl_3$) δ 2.70 (2H, t, J = 6.0 Hz), 3.66 (2H, q, J = 6.0 Hz), 3.87 (3H, s), 6.86 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.09 (1H, d, J = 16.5 Hz), 7.13 (2H, d, J = 8.9 Hz), 7.33 (1H, d, J = 16.5 Hz), 7.47 (2H, d, J = 8.9 Hz),

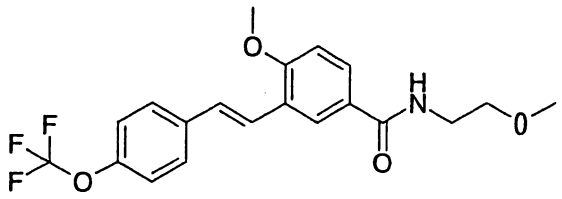
7.60 (1H, dd, J = 8.6 Hz, 2.3 Hz), 7.97 (1H, d, J = 2.3 Hz)

。

ESI（LC/MS 正型）m/z 391（$M+H^+$）；保持時間 3.42 分鐘（高速液體層析條件 3）。

〔實施例 2-2-22〕

4-甲氧基-N-（2-甲氧基乙基）-3-〔（E）-2-（4-三氟甲氧基苯基）乙烯基〕苯醯胺（化合物 2-2-22）的製造

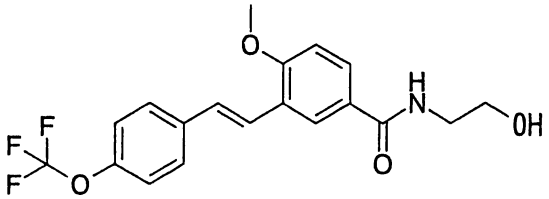


與實施例 1-2-3 步驟 C 所記載的方法相同之操作下，由實施例 2-2-1 步驟 B 所得之 4-甲氧基-3-〔（E）-2-（4-氯苯基）乙烯基〕安息香酸與 2-甲氧基乙胺合成。

ESI（LC/MS 正型）m/z 396（$M+H^+$）；保持時間 3.45 分鐘（高速液體層析條件 3）。

〔實施例 2-2-23〕

N-（2-羥基乙基）-4-甲氧基-3-〔（E）-2-（4-三氟甲氧基苯基）乙烯基〕苯醯胺（化合物 2-2-23）的製造



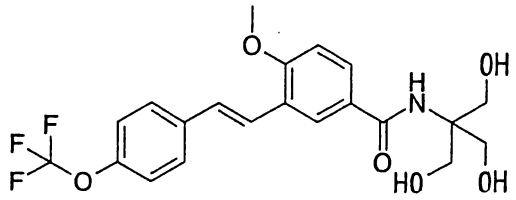
(156)

與實施例 1-2-3 步驟 C 所記載的方法相同之操作下，由實施例 2-2-1 步驟 B 所得之 4-甲氧基-3-〔（E）-2-（4-氯苯基）乙烯基〕安息香酸與 2-胺基乙醇合成。

ESI（LC/MS 正型）m/z 382（$M+H^+$）；保持時間 3.08 分鐘（高速液體層析條件 3）。

〔實施例 2-2-24〕

N-（2-羥基-1,1-雙-羥基甲基-乙基）-4-甲氧基-3-〔（E）-2-（4-三氟甲氧基苯基）乙烯基〕苯醯胺（化合物 2-2-24）的製造



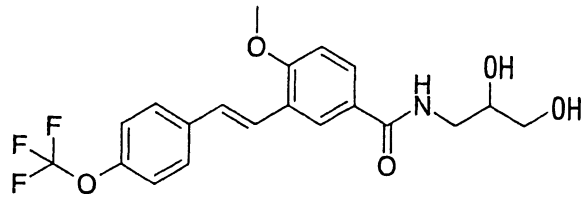
與實施例 1-2-3 步驟 C 所記載的方法相同之操作下，由實施例 2-2-1 步驟 B 所得之 4-甲氧基-3-〔（E）-2-（4-氯苯基）乙烯基〕安息香酸與三（羥基甲基）胺基甲烷合成。

ESI（LC/MS 正型）m/z 442（$M+H^+$）；保持時間 3.37 分鐘（高速液體層析條件 1）。

〔實施例 2-2-25〕

N-（2,3-二羥基-丙基）-4-甲氧基-3-〔（E）-2-（4-三氟甲氧基苯基）乙烯基〕苯醯胺（化合物 2-2-25）的製造

(157)



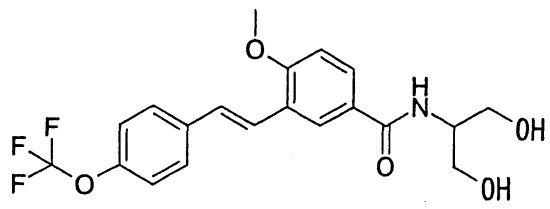
與實施例 1-2-3 步驟 C 所記載的方法相同之操作下，由實施例 2-2-1 步驟 B 所得之 4-甲氧基-3-〔（E）-2-（4-氯苯基）乙烯基〕安息香酸與 3-胺基-1,2-丙二醇合成。

^{1}H-NMR (270 MHz, DMSO-d_6) δ 3.20-3.30 (1H, m), 3.30-3.50 (3H, m), 3.60-3.75 (1H, m), 3.92 (3H, s), 4.61 (1H, t, 5.6 Hz), 4.85 (1H, d, J = 4.6 Hz), 7.13 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.30-7.50 (4H, m), 7.72 (2H, d, J = 8.9 Hz), 7.82 (1H, dd, J = 8.5 Hz, 2.0 Hz), 8.21 (1H, d, J = 2.0 Hz), 8.41 (1H, bs)。

ESI（LC/MS 正型）m/z 412（$M+H^+$）；保持時間 3.33 分鐘（高速液體層析條件 1）。

〔實施例 2-2-26〕

N-（2-羥基-1-羥基甲基-乙基）-4-甲氧基-3-〔（E）-2-（4-三氟甲氧基苯基）乙烯基〕苯醯胺（化合物 2-2-26）的製造

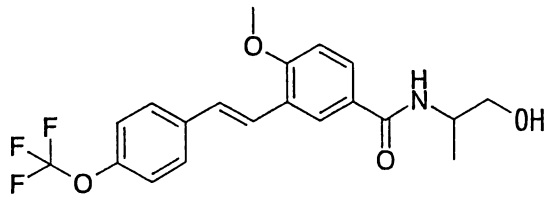


與實施例 1-2-3 步驟 C 所記載的方法相同之操作下，由實施例 2-2-1 步驟 B 所得之 4-甲氧基-3-〔（E）-2-（4-氯苯基）乙烯基〕安息香酸與 2-胺基-1,3-丙二醇合成。

ESI（LC/MS 正型）m/z 412（$M+H^+$）；保持時間 3.29 分鐘（高速液體層析條件 1）。

〔實施例 2-2-27〕

N-（2-羥基-1-甲基-乙基）-4-甲氧基-3-〔（E）-2-（4-三氟甲氧基苯基）乙烯基〕苯醯胺（化合物 2-2-27）的製造



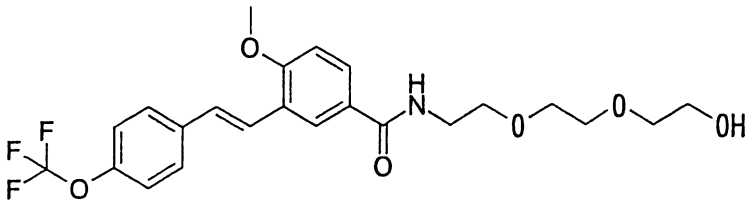
與實施例 1-2-3 步驟 C 所記載的方法相同之操作下，由實施例 2-2-1 步驟 B 所得之 4-甲氧基-3-〔（E）-2-（4-氯苯基）乙烯基〕安息香酸與（±）-2-胺基-1-丙醇合成。

ESI（LC/MS 正型）m/z 396（$M+H^+$）；保持時間 3.21 分鐘（高速液體層析條件 1）。

〔實施例 2-2-28〕

N-{2-〔2-（2-羥基-乙氧基）-乙氧基〕-乙基}-4-甲氧基-3-〔（E）-2-（4-三氟甲氧基苯基）乙烯基〕苯醯胺（化合物 2-2-28）的製造

(159)

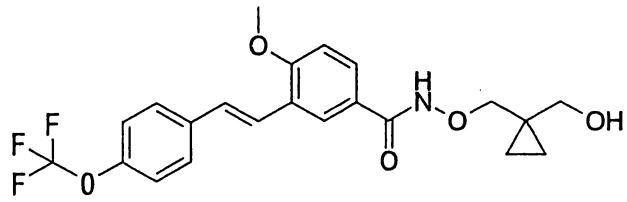


與實施例 1-2-3 步驟 C 所記載的方法相同之操作下，由實施例 2-2-1 步驟 B 所得之 4-甲氧基-3-〔（E）-2-（4-氯苯基）乙烯基〕安息香酸與 2-〔2-（2-羥基-乙氧基）-乙氧基〕-乙胺合成。

ESI（LC/MS 正型）m/z 470（$M+H^+$）；保持時間 3.43 分鐘（高速液體層析條件 1）。

〔實施例 2-2-29〕

N-（1-羥基甲基-環丙基甲氧基）-4-甲氧基-3-〔（E）-2-（4-三氟甲氧基苯基）乙烯基〕苯醯胺（化合物 2-2-29）的製造

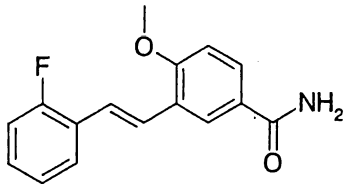


與實施例 1-2-3 步驟 C 所記載的方法相同之操作下，由實施例 2-2-1 步驟 B 所得之 4-甲氧基-3-〔（E）-2-（4-氯苯基）乙烯基〕安息香酸與鄰（3-羥基-2-環亞丙基）丙基-羥基胺合成。

ESI（LC/MS 正型）m/z 438（$M+H^+$）；保持時間 3.64 分鐘（高速液體層析條件 1）。

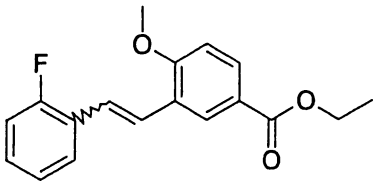
〔實施例 2-2-30〕

3-〔（E）-2-（2-氟苯基）乙烯基〕-4-甲氧基苯醯胺（化合物 2-2-30）的製造



步驟 A

3-〔2-（2-氟苯基）-乙烯基〕-4-甲氧基安息香酸乙酯的調製



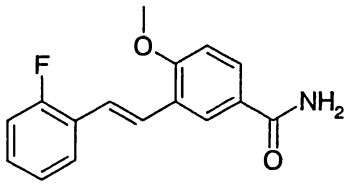
於 1.0g 的聚合物載持三苯基膦（Fluka 公司製作，CAS 號碼 39319-11-4）、1.1g 的 2-氟苯甲基溴化物中加入 5mL 的 N,N-二甲基甲醯胺，80℃下攪拌 10 小時。過濾反應物後，以 N,N-二甲基甲醯胺、二氯甲烷、甲醇洗淨，殘渣於減壓下乾燥，調製出聚合物載持（2-氟苯甲基）三苯基鏻溴化物。其中 144mg 添加於 30mg 的實施例 1-2-1 步驟 C 所得之 3-甲醯基-4-甲氧基安息香酸乙酯之甲醇溶液（2mL）。加入 80μL 的 28%甲氧化鈉，封管後於 70℃下攪拌 4 小時。殘渣以乙酸乙酯稀釋，以純水洗淨，以無水硫酸鈉乾燥。過濾無水硫酸鈉後，濾液於減壓下濃縮

。殘渣減壓下乾燥，得到 33mg 的 3-〔2-（2-氟苯基）-乙烯基〕-4-甲氧基安息香酸乙酯（80%）。

ESI（LC/MS 正型）m/z 287（$M+H^+$）；保持時間 3.67 分鐘（高速液體層析條件 1）。

步驟 B

3-〔（E）-2-（2-氟苯基）乙烯基〕-4-甲氧基苯醯胺（化合物 2-2-30）的製造



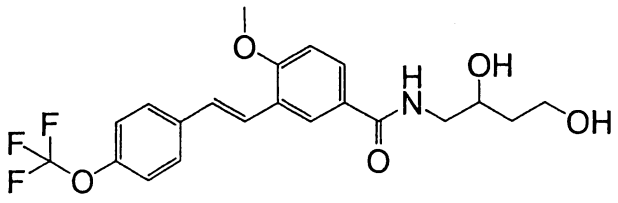
將 30mg 的步驟 A 所得之 3-〔2-（2-氟苯基）-乙烯基〕-4-甲氧基安息香酸乙酯溶解於 3mL 的四氯化碳，加入 3mg 的碘，室溫下攪拌 7 天。反應溶液以乙酸乙酯稀釋後以飽和二亞硫酸鈉水溶液、再以飽和食鹽水洗淨後以無水硫酸鈉乾燥。過濾無水硫酸鈉後，減壓下濃縮濾液。殘渣溶解於 2mL 的甲醇，該溶液中加入 100μL 的 20% 氫氧化鉀水溶液，60℃下攪拌 3 小時。反應液中徐徐加入 0.1M 鹽酸至約 pH2 後，該混合物以乙酸乙酯稀釋。過濾無水硫酸鈉後，減壓下將濾液濃縮。殘渣溶解於 5mL 的 N,N-二甲基甲醯胺，加入 11mg 的氯化銨、24mg 的苯並三唑-1-醇一水合物、及 30mg 的（3-二甲基胺基丙基）乙基碳化二亞胺鹽酸鹽、54μL 的 N,N-二異丙基乙基胺。該溶液於室溫下攪拌 15 小時後，加入 5mL 的 0.1M 鹽酸。該混合

物以乙酸乙酯萃取 2 次，將合併的有機層以飽和食鹽水洗淨後，以無水硫酸鈉乾燥。殘渣以乙醇洗淨後，減壓下乾燥，得到 14mg 的甲氧基苯醯胺（51%）。

ESI（LC/MS 正型）m/z 272（$M+H^+$）；保持時間 2.84 分鐘（高速液體層析條件 3）。

〔實施例 2-2-31〕

N-（2,4-二羥基丁基）-4-甲氧基-3-〔（E）-2-（4-三氟甲氧基苯基）乙烯基〕苯醯胺（化合物 2-2-31）的製造



將 814mg 的實施例 2-2-1 步驟 B 所得之 4-甲氧基-3-〔（E）-2-（4-三氟甲氧基苯基）乙烯基〕安息香酸溶解於 9μL 的 N,N-二甲基甲醯胺與 10mL 的二氯甲烷，徐徐加入 0.32mL 的乙二醯氯，室溫下攪拌 4 小時。反應液於減壓下餾去，經乾燥後得到 850mg 的淡黃色固體，其中 200mg 與 100mg 的 4-胺基-3-羥基丁酸溶解於 2mL 的 N,N-二甲基甲醯胺。該溶液中加入 293μL 的 N,N-二異丙基乙胺，室溫下攪拌一晚。反應混合物以分段高速液體層析法純化，得到 55mg 的 3-羥基-4-｛4-甲氧基-3-〔（E）-2-（4-三氟甲氧基苯基）乙烯基〕苯醯胺｝丁酸（22%）。

其中所得之 27mg 的 3-羥基-4-｛4-甲氧基-3-〔（E）-

2-（4-三氟甲氧基苯基）乙烯基〕苯醯胺｝丁酸與 15μL 的 N-甲基嗎啉於氮氣環境下溶解於 3mL 的四氫呋喃，冷卻至-15℃。該溶液中加入 13μL 的氯甲酸乙酯後攪拌 15 分鐘，再加入 18.4mg 的氫化硼鋰。-15℃下攪拌 15 分鐘後，加入 1mL 的水後使反應停止。反應混合物以分段高速液體層析法純化，得到 21mg（78%）的 N-（2,4-二氟丁基）-4-甲氧基-3-〔（E）-2-（4-三氟甲氧基苯基）乙烯基〕-4-苯醯胺。

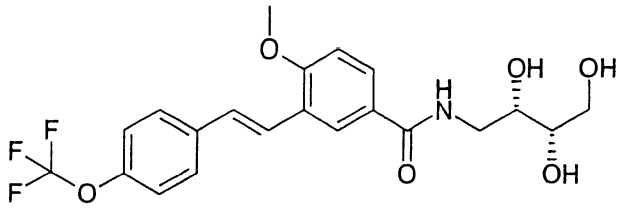
^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1.40-1.52 (1H, m), 1.56-1.68 (1H, m), 3.19-3.40 (4H, m), 3.45-3.60 (2H, m), 3.70-3.80 (1H, m), 3.92 (3H, s), 7.12 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.33 (1H, d, J = 16.6 Hz), 7.37 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.45 (1H, d, J = 16.6 Hz), 7.72 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.83 (1H, dd, J = 8.6 Hz, 2.1 Hz), 8.20 (1H, d, J = 2.1 Hz), 8.36 (1H, bt, J = 5.1 Hz)。

ESI（LC/MS 正型）m/z 426（$M+H^+$）；保持時間 3.27 分鐘（高速液體層析條件 1）。

〔實施例 2-2-32〕

4-甲氧基-3-〔（E）-2-（4-三氟甲氧基苯基）-乙烯基〕-N-（（2S,3S）-2,3,4-三羥基-丁基）苯醯胺（化合物 2-2-32）的製造

(164)



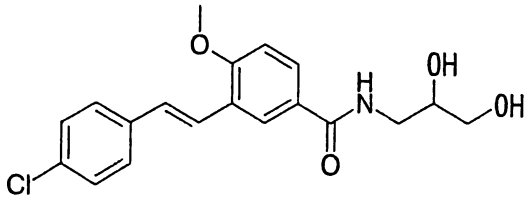
與實施例 1-2-3 步驟 C 所記載的相同方法之操作下，由實施例 2-2-1 步驟 B 所得之 4-甲氧基-3-〔（E）-2-（4-三氟甲氧基苯基）乙烯基〕安息香酸與（2S,3S）-4-胺基-1,2,3-丁三醇（CAS 登記號：168113-19-7）合成。

^{1}H-NMR (270 MHz, DMSO-d_6) δ 3.24-3.35 (1H, m), 3.38-3.47 (4H, m), 3.67-3.72 (1H, m), 3.91 (3H, s), 4.42-4.46 (2H, m), 4.54 (1H, d, J =5.9 Hz), 7.11 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.30-7.37 (3H, m), 7.43 (1H, d, J = 16.6 Hz), 7.71 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.82 (1H, dd, J = 8.8 Hz, 2.4 Hz), 8.19 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.39 (1H, t, J = 5.9 Hz)。

ESI（LC/MS 正型）m/z 442（$M+H^+$）；保持時間 2.35 分鐘（高速液體層析條件 2）。

〔實施例 2-2-33〕

N-（2,3-二羥基-丙基）-4-甲氧基-3-〔（E）-2-（4-三氟甲氧基苯基）-乙烯基〕苯醯胺（化合物 2-2-33）的製造



與實施例 1-2-3 步驟 C 所記載的相同方法之操作下，

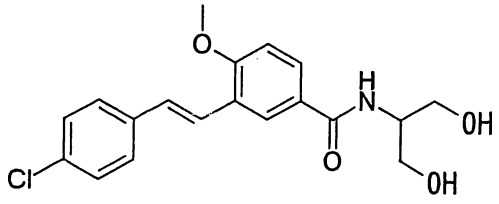
由實施例 2-2-7 步驟 B 所得之 4-甲氧基-3-〔（E）-2-（4-三氟甲氧基苯基）乙烯基〕安息香酸與 3-胺基-1,2-丙二醇合成。

^{1}H-NMR (270 MHz, DMSO-d_6) δ 3.18-3.24 (1H, m), 3.30-3.44 (3H, m), 3.62-3.67 (1H, m), 3.91 (3H, s), 4.58 (1H, t, J = 5.9 Hz), 4.83 (1H, d, J = 4.9 Hz), 7.11 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.29 (1H, d, J = 16.6 Hz), 7.41-7.45 (3H, m), 7.61 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.82 (1H, dd, J = 8.8 Hz, 2.0 Hz), 8.19 (1H, d, J = 2.0 Hz), 8.38 (1H, t, J = 5.6 Hz)。

ESI（LC/MS 正型）m/z 362，364（$M+H^+$）；保持時間 3.10 分鐘（高速液體層析條件 1）。

〔實施例 2-2-34〕

N-（2-羥基-1-羥基甲基-乙基）-4-甲氧基-3-〔（E）-2-（4-三氟甲氧基苯基）-乙烯基〕苯醯胺（化合物 2-2-34）的製造



與實施例 1-2-3 步驟 C 所記載的相同方法之操作下，由實施例 2-2-7 步驟 B 所得之 4-甲氧基-3-〔（E）-2-（4-三氟甲氧基苯基）乙烯基〕安息香酸與 2-胺基-1,3-丙二醇合成。

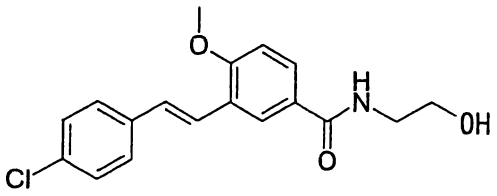
(166)

^{1}H-NMR (270 MHz, DMSO-d_6) δ 3.54 (4H, t, J = 5.9 Hz), 3.92 (3H, s), 3.98 (1H, dt, J = 8.1 Hz, 5.9 Hz), 4.66 (2H, t, J = 5.9 Hz), 7.11 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.29 (1H, d, J = 16.6 Hz), 7.41-7.45 (3H, m), 7.62 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.83 (1H, dd, J = 8.8 Hz, 2.0 Hz), 7.91 (1H, d, J = 8.1 Hz), 8.17 (1H, d, J = 2.0 Hz)。

ESI（LC/MS 正型）m/z 362，364（$M+H^+$）；保持時間 3.07 分鐘（高速液體層析條件 1）。

〔實施例 2-2-35〕

N-（2-羥基乙基）-4-甲氧基-3-〔（E）-2-（4-三氟甲氧基苯基）-乙烯基〕苯醯胺（化合物 2-2-35）的製造



與實施例 1-2-3 步驟 C 所記載的相同方法之操作下，由實施例 2-2-7 步驟 B 所得之 4-甲氧基-3-〔（E）-2-（4-三氟甲氧基苯基）乙烯基〕安息香酸與 2-胺基乙醇合成。

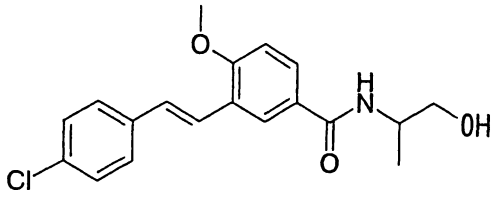
^{1}H-NMR (270 MHz, DMSO-d_6) δ 3.31-3.37 (2H, m), 3.53 (2H, dt, J = 6.3 Hz, 5.8 Hz), 3.91 (3H, s), 4.74 (1H, t, J = 5.8 Hz), 7.11 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.29 (1H, d, J = 16.3 Hz), 7.41-7.45 (3H, rn), 7.61 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.82 (1H, dd, J = 8.8 Hz, 2.4 Hz), 8.18 (1H, d, J = 2.4

Hz), 8.39 (1H, t, J = 5.4 Hz)。

ESI（LC/MS 正型）m/z 332，334（M+H$^+$）；保持時間 3.25 分鐘（高速液體層析條件 1）。

〔實施例 2-2-36〕

N-（2-羥基-1-甲基-乙基）-4-甲氧基-3-〔（E）-2-（4-三氟甲氧基苯基）-乙烯基〕苯醯胺（化合物 2-2-36）的製造



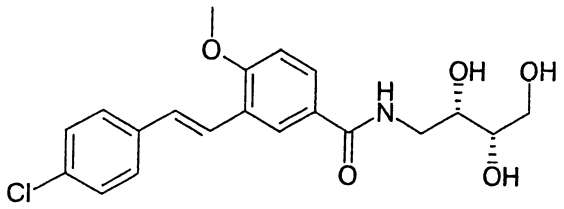
與實施例 1-2-3 步驟 C 所記載的相同方法之操作下，由實施例 2-2-7 步驟 B 所得之 4-甲氧基-3-〔（E）-2-（4-三氟甲氧基苯基）乙烯基〕安息香酸與（±）-2-胺基-1-丙醇合成。

ESI（LC/MS 正型）m/z 346，348（M+H$^+$）；保持時間 3.36 分鐘（高速液體層析條件 1）。

〔實施例 2-2-37〕

3-〔（E）-2-（4-三氟甲氧基苯基）-乙烯基〕-4-甲氧基-N（（2S,3S）-2,3,4-三羥基-丁基）苯醯胺（化合物 2-2-37）的製造

(168)



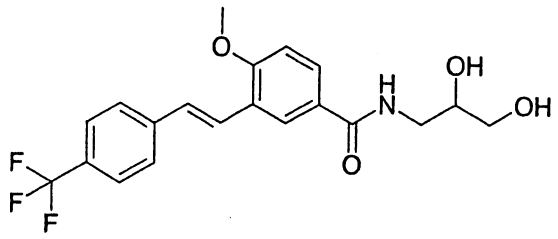
與實施例 1-2-3 步驟 C 所記載的相同方法之操作下，由實施例 2-2-7 步驟 B 所得之 4-甲氧基-3-〔（E）-2-（4-三氟甲氧基苯基）乙烯基〕安息香酸與（2S,3S）-4-胺基-1,2,3-丁三醇（CAS 登記號：168113-19-7）合成。

^{1}H-NMR (270 MHz, DMSO-d_6) δ 3.24-3.29 (1H, m), 3.38-3.47 (4H, m), 3.67-3.71 (1H, m), 3.90 (3H, s), 4.41-4.46 (2H, m), 4.53 (1H, d, J = 5.4 Hz), 7.11 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.28 (1H, d, J = 16.6 Hz), 7.40-7.45 (3H, m), 7.61 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.81 (1H, dd, J = 8.8 Hz, 2.0 Hz), 8.18 (1H, d, J = 2.0 Hz), 8.37 (1H, t, J = 5.6 Hz)。

ESI（LC/MS 正型）m/z 392，394（$M+H^+$）；保持時間 2.11 分鐘（高速液體層析條件 2）。

〔實施例 2-2-38〕

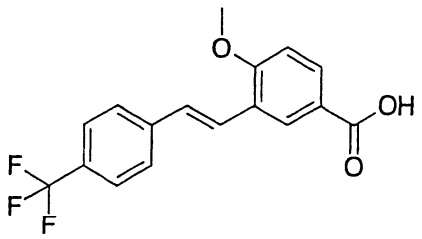
N-（2,3-二羥基-丙基）-4-甲氧基-3-〔（E）-2-（4-三氟甲氧基苯基）-乙烯基〕苯醯胺（化合物 2-2-38）的製造



(169)

步驟 A

4-甲氧基-3-〔（E）-2-（4-三氟甲基苯基）乙烯基〕安息香酸的調製



與實施例 2-2-1 步驟 A 所記載的方法相同之操作下，由（4-三氟甲基苯甲基）膦酸二乙酯與實施例 1-2-1 步驟 C 所得之 3-甲醯基-4-甲氧基安息香酸乙酯所合成之 4-甲氧基-3-〔（E）-2-（4-三氟甲基苯基）乙烯基〕安息香酸乙酯，經由與實施例 2-2-1 步驟 B 所記載的方法相同之操作合成。

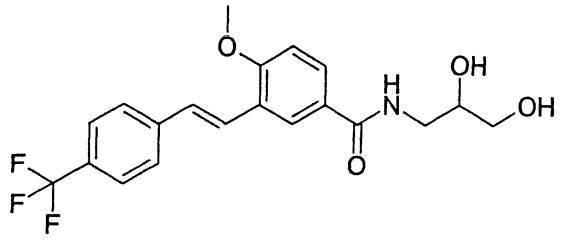
^{1}H-NMR (270 MHz, CD_3OD) δ 3.99 (3H, s), 7.10 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.28 (1H, d, J = 16.5 Hz), 7.60 (1H, d, J = 16.5 Hz), 7.64 (2H, d, J = 8.6 H), 7.73 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.98 (1H, dd, J = 2.3 Hz, 8.6 Hz), 8.30 (1H, d, J = 2.3 Hz)。

EI-MS（正型）m/z 322（M^+）。

步驟 B

N-（2,3-二羥基-丙基）-4-甲氧基-3-〔（E）-2-（4-三氟甲基苯基）乙烯基〕苯醯胺的調製

(170)



與實施例 1-2-3 步驟 C 所記載的方法相同之操作下，由實施例 2-2-38 步驟 A 所得之 4-甲氧基-3-〔（E）-2-（4-三氟甲基苯基）乙烯基〕安息香酸與 3-胺基-1,2-丙二醇合成。

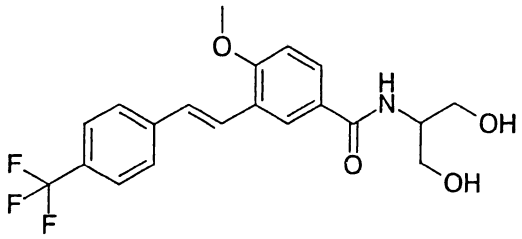
^{1}H-NMR (270 MHz, CD_3OD) δ 3.43 (1H, dd, J = 6.9 Hz, 13.9 Hz), 3.51-3.63 (3H, m), 3.80-3.89 (1H, m), 3.97 (3H, s), 7.10 (1H, d, J = 8.9 Hz), 7.33 (1H, d, J = 16.5 Hz), 7.62 (1H, d, J = 16.5 Hz), 7.64 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.73 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.82 (1H, dd, J = 2.0 Hz, 8.9 Hz), 8.19 (1H, d, J = 2.0 Hz)。

ESI（LC/MS 正型）m/z 396（$M+H^+$）；保持時間 2.87 分鐘（高速液體層析條件 3）。

〔實施例 2-2-39〕

N-（2-羥基-1-羥基甲基-乙基）-4-甲氧基-3-〔（E）-2-（4-三氟甲基苯基）乙烯基〕苯醯胺（化合物 2-2-39）的製造

(171)



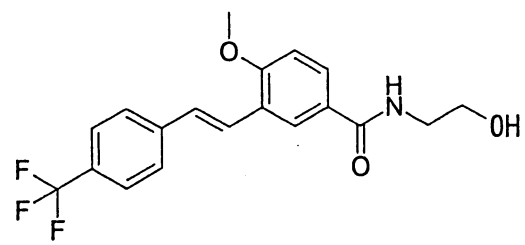
與實施例 1-2-3 步驟 C 所記載的方法相同之操作下，由實施例 2-2-38 步驟 A 所得之 4-甲氧基-3-〔（E）-2-（4-三氟甲基苯基）乙烯基〕安息香酸與 2-胺基-1,3-丙二醇合成。

^{1}H-NMR (270 MHz, CD_3OD) δ 3.75 (4H, d, J = 5.6 Hz), 3.93 (3H, s), 4.19 (1H, quint., J = 5.6 Hz), 7.09 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.34 (1H, d, J = 16.5 Hz), 7.57-7.66 (3H, m), 7.72 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.84 (1H, dd, 3 = 2.3 Hz, 8.6 Hz), 8.21 (1H, d, J = 2.3 Hz)。

ESI（LC/MS 正型）m/z 396（$M+H^+$）；保持時間 2.84 分鐘（高速液體層析條件 3）。

〔實施例 2-2-40〕

N-（2-羥基乙基）-4-甲氧基-3-〔（E）-2-（4-三氟甲基苯基）乙烯基〕苯醯胺（化合物 2-2-40）的製造



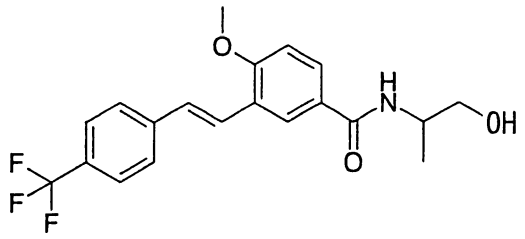
與實施例 1-2-3 步驟 C 所記載的方法相同之操作下，

由實施例 2-2-38 步驟 A 所得之 4-甲氧基-3-〔（E）-2-（4-三氟甲基苯基）乙烯基〕安息香酸與 2-胺基乙醇合成。

ESI（LC/MS 正型）m/z 366（$M+H^+$）；保持時間 2.58 分鐘（高速液體層析條件 2）。

〔實施例 2-2-41〕

N-（2-羥基-1-甲基乙基）-4-甲氧基-3-〔（E）-2-（4-三氟甲基苯基）乙烯基〕苯醯胺（化合物 2-2-41）的製造



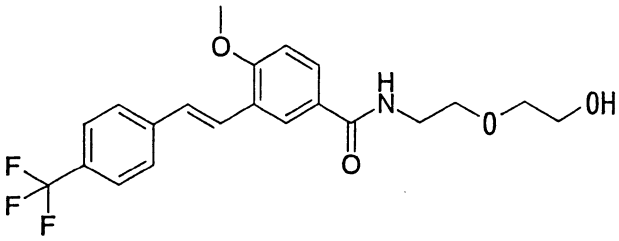
與實施例 1-2-3 步驟 C 所記載的方法相同之操作下，由實施例 2-2-38 步驟 A 所得之 4-甲氧基-3-〔（E）-2-（4-三氟甲基苯基）乙烯基〕安息香酸與（±）2-胺基-1-丙醇合成。

ESI（LC/MS 正型）m/z 380（$M+H^+$）；保持時間 2.73 分鐘（高速液體層析條件 2）。

〔實施例 2-2-42〕

N-〔2-（2-羥基乙氧基）-乙基〕-4-甲氧基-3-〔（E）-2-（4-三氟甲基苯基）乙烯基〕苯醯胺（化合物 2-2-42）的製造

(173)

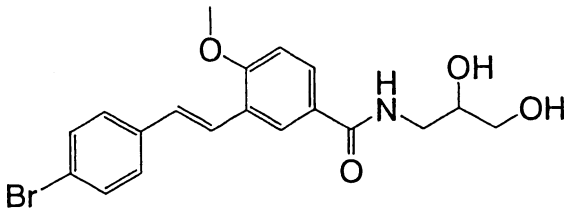


與實施例 1-2-3 步驟 C 所記載的方法相同之操作下，由實施例 2-2-38 步驟 A 所得之 4-甲氧基-3-〔（E）-2-（4-三氟甲基苯基）乙烯基〕安息香酸與 2-（2-胺基乙氧基）乙醇合成。

ESI（LC/MS 正型）m/z 410（$M+H^+$）；保持時間 2.59 分鐘（高速液體層析條件 2）。

〔實施例 2-2-43〕

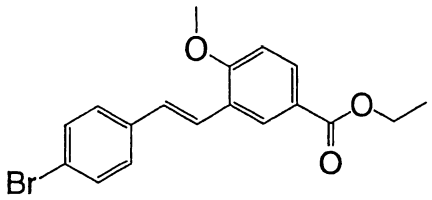
N-（2,3-二羥基丙基）-4-甲氧基-3-〔（E）-2-（4-三氟甲基苯基）乙烯基〕-4-苯醯胺（化合物 2-2-43）的製造



步驟 A

3-〔（E）-2-（4-溴苯基）乙烯基〕-4-甲氧基安息香酸乙酯的調製

(174)



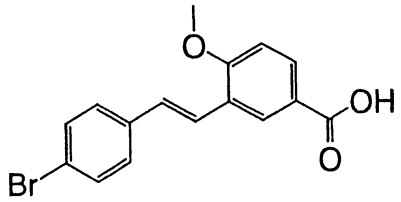
與實施例 2-2-1 步驟 A 所記載的方法相同之操作下，由（4-溴苯甲基）膦酸二乙酯與實施例 1-2-1 步驟 C 所得之 3-甲醯基-4-甲氧基安息香酸乙酯合成。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDC1_3$) δ 1.41 (3H, t, J = 7.3 Hz), 3.95 (3H, s), 4.38 (2H, q, J = 7.3 Hz), 6.92 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.13 (1H, d, J = 16.6 Hz), 7.41 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.42 (1H, d, J = 16.6 Hz), 7.48 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.96 (1H, dd, J = 8.6 Hz, 2.1 Hz), 8.26 (1H, d, J = 2.1 Hz)。

ESI（LC/MS 正型）361，363（$M+H^+$）；保持時間 4.12 分鐘（高速液體層析條件 2）。

步驟 B

3-〔（E）-2-（4-溴苯基）乙烯基〕-4-甲氧基安息香酸的調製



與實施例 2-2-1 步驟 B 所記載的方法相同之操作下，由步驟 A 所得之 3-〔（E）-2-（4-溴苯基）乙烯基〕-4-

(175)

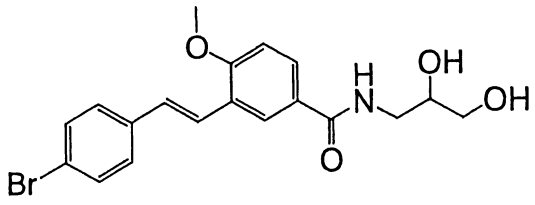
甲氧基安息香酸乙酯合成。

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 3.94 (3H, s), 7.15 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.29 (1H, d, J = 16,6 Hz), 7.44 (1H, d, J = 16.6 Hz), 7.56 (2H, d, J = 9.8 Hz), 7.58 (2H, d, J = 9.8 Hz), 7.88 (1H, dd, J = 8.6 Hz, 2.0 Hz), 8.21 (1H, d, J = 2.1 Hz), 12.75 (1H, bs)。

ESI（LC/MS 正型）333，335（M+H$^+$）；保持時間 3.15 分鐘（高速液體層析條件 1）。

步驟 C

N-（2,3-二羥基丙基）-4-甲氧基-3-〔（E）-2-（4-溴苯基）乙烯基〕-4-苯醯胺的調製



與實施例 1-2-3 步驟 C 所記載的方法相同之操作下，由實施例 2-2-43 步驟 B 所得之 4-甲氧基-3-〔（E）-2-（4-溴苯基）乙烯基〕安息香酸與 3-胺基-1,2-丙二醇合成。

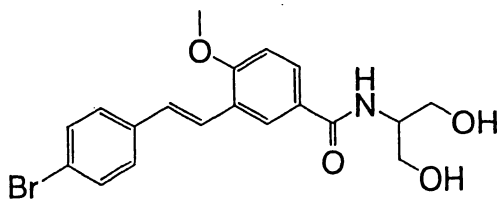
^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 3.17-3.24 (1H, m), 3.35 (2H, t, J = 5.9 Hz), 3.38-3.44 (1H, m), 3.61-3.68 (1H, m), 3.92 (3H, s), 4.57 (1H, t, J = 5.9 Hz), 4.82 (1H, d, J = 4.9 Hz), 7.12 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.28 (1H, d, J = 16.4 Hz), 7.45 (1H, d, J = 16.4 Hz), 7.55 (2H, d, J = 8.8

Hz), 7.58 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.82 (1H, dd, J = 8.8 Hz, 2.0 Hz), 8.19 (1H, d, J = 2.0 Hz), 8.38 (1H, t, J = 5.9 Hz)。

ESI（LC/MS 正型）406，408（$M+H^+$）；保持時間3.17分鐘（高速液體層析條件1）。

〔實施例 2-2-44〕

3-〔（E）-2-（4-溴苯基）乙烯基〕-N-（2-羥基-1-羥基甲基乙基）-4-甲氧基苯醯胺（化合物 2-2-44）的調製



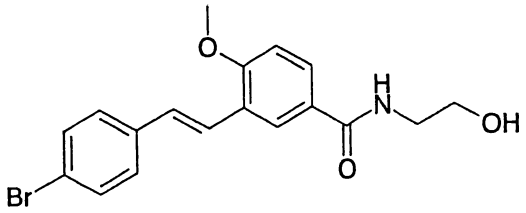
與實施例 1-2-3 步驟 C 所記載的方法相同之操作下，由實施例 2-2-43 步驟 B 所得之 4-甲氧基-3-〔（E）-2-（4-溴苯基）乙烯基〕安息香酸與 2-胺基-1,3-丙二醇合成。

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 3.54 (4H, t, J = 5.9 Hz), 3.92 (3H, s), 3.94-4.02 (1H, m), 4.66 (2H, t, J = 5.9 Hz), 7.12 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.28 (1H, d, J = 16.1 Hz), 7.45 (1H, d, J = 16.1 Hz), 7.55 (2H, d, J = 9.5 Hz), 7.58 (2H, d, J = 9.5 Hz), 7.83 (1H, dd, J = 8.8 Hz, 2.1 Hz), 7.92 (1H, d, J = 7.8 Hz), 818 (1H, d, J = 2.1 Hz)。

ESI（LC/MS 正型）406，408（$M+H^+$）；保持時間3.14分鐘（高速液體層析條件1）。

〔實施例 2-2-45〕

3-〔（E）-2-（4-溴苯基）乙烯基〕-N-（2-羥基乙基）-4-甲氧基苯醯胺（化合物 2-2-45）的調製

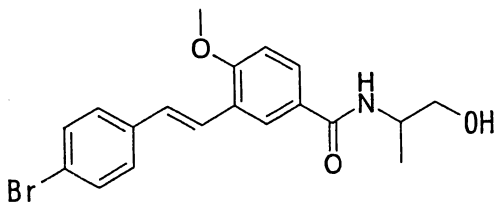


與實施例 1-2-3 步驟 C 所記載的方法相同之操作下，由實施例 2-2-43 步驟 B 所得之 4-甲氧基-3-〔（E）-2-（4-溴苯基）乙烯基〕安息香酸與 2-胺基乙醇合成。

ESI（LC/MS 正型）m/z 376，378（$M+H^+$）；保持時間 2.52 分鐘（高速液體層析條件 2）。

〔實施例 2-2-46〕

3-〔（E）-2-（4-溴苯基）乙烯基〕-N-（2-羥基-1-甲基乙基）-4-甲氧基苯醯胺（化合物 2-2-46）的調製



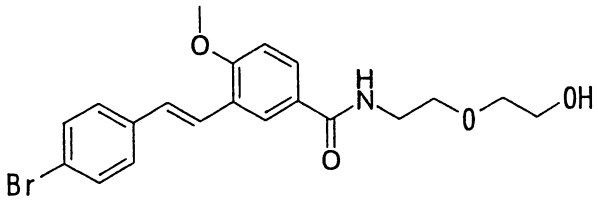
與實施例 1-2-3 步驟 C 所記載的方法相同之操作下，由實施例 2-2-38 步驟 B 所得之 4-甲氧基-3-〔（E）-2-（4-溴苯基）乙烯基〕安息香酸與（±）2-胺基-1-丙醇合成

。

ESI（LC/MS 正型）m/z 390，392（$M+H^+$）；保持時間 2.70 分鐘（高速液體層析條件 2）。

〔實施例 2-2-47〕

3-〔（E）-2-（4-溴苯基）乙烯基〕-N-〔2-（2-羥基乙氧基）-乙基〕-4-甲氧基苯醯胺（化合物 2-2-47）的調製

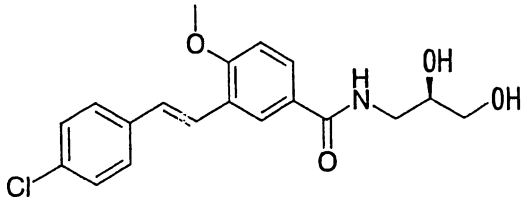


與實施例 1-2-3 步驟 C 所記載的方法相同之操作下，由實施例 2-2-38 步驟 B 所得之 4-甲氧基-3-〔（E）-2-（4-溴苯基）乙烯基〕安息香酸與 2-（2-胺基乙氧基）乙醇合成。

ESI（LC/MS 正型）m/z 420，422（$M+H^+$）；保持時間 2.53 分鐘（高速液體層析條件 2）。

〔實施例 2-2-48〕

N-〔（R）-2,3-二羥基-丙基〕）-4-甲氧基-3-〔（E）-2-（4-氯苯基）-乙烯基〕苯醯胺（化合物 2-2-48）的調製



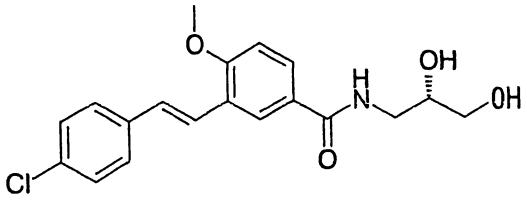
與實施例 1-2-3 步驟 C 所記載的方法相同之操作下，由實施例 2-2-7 步驟 B 所得之 4-甲氧基-3-〔（E）-2-（4-氯苯基）乙烯基〕安息香酸與（R）-（＋）-3-胺基-1,2-丙二醇（和光純藥公司製）合成。

^{1}H-NMR (270 MHz, DMSO-d_6) δ 3.18 3.24 (1H, m), 3.30-3.44 (3H, m), 3.62-3.67 (1H, m), 3.91 (3H, s), 4.58 (1H, t, J = 5.9 Hz), 4.83 (1H, d, J = 4.9 Hz), 7.11 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.29 (1H, d, J = 16.6 Hz), 7.41-7.45 (3H, m), 7.61 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.82 (1H, dd, J = 8.8 Hz, 2.0 Hz), 8.19 (1H, d, J = 2.0 Hz), 8.38 (1H, t, J = 5.6 Hz)。

ESI（LC/MS 正型）m/z 362，364（$M+H^+$）；保持時間 3.10 分鐘（高速液體層析條件 1）。

〔實施例 2-2-49〕

N-〔（S）-2,3-二羥基-丙基〕）-4-甲氧基-3-〔（E）-2-（4-氯苯基）-乙烯基〕苯醯胺（化合物 2-2-49）的調製



與實施例 1-2-3 步驟 C 所記載的方法相同之操作下，由實施例 2-2-7 步驟 B 所得之 4-甲氧基-3-〔（E）-2-（4-氯苯基）乙烯基〕安息香酸與（S）-（-）-3-胺基-1,2-丙二醇（和光純藥公司製）合成。

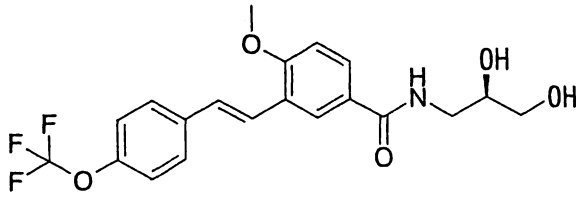
(180)

^{1}H-NMR (270 MHz, DMSO-d_6) δ 3.18-3.24 (1H, m), 3.30-3.44 (3H, m), 3.62-3.67 (1H, m), 3.91 (3H, s), 4.58 (1H, t, J = 5.9 Hz), 4.83 (1H, d, J = 4.9 Hz), 7.11 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.29 (1H, d, J = 16.6 Hz), 7.41-7.45 (3H, m), 7.61 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.82 (1H, dd, J = 8.8 Hz, 2.0 Hz), 8.19 (1H, d, J = 2.0 Hz), 8.38 (1H, t, J = 5.6 Hz)。

ESI（LC/MS 正型）m/z 362，364（$M+H^+$）；保持時間 3.10 分鐘（高速液體層析條件 1）。

〔實施例 2-2-50〕

（R）-N-（2,3-二羥基-丙基））-4-甲氧基-3-〔（E）-2-（4-三氟甲氧基苯基）-乙烯基〕苯醯胺（化合物 2-2-50）的調製



與實施例 1-2-3 步驟 C 所記載的方法相同之操作下，由實施例 2-2-1 步驟 B 所得之 4-甲氧基-3-〔（E）-2-（4-三氟甲氧基苯基）乙烯基〕安息香酸與（R）-3-胺基-1,2-丙二醇（和光純藥公司製）合成。

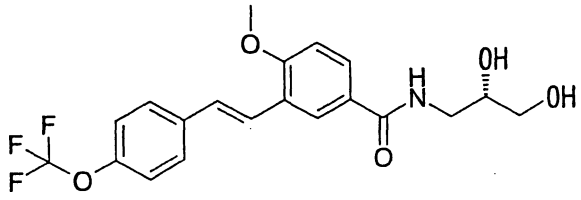
^{1}H-NMR (270 MHz, DMSO-d_6) δ 3.20-3.30 (1H, m), 3.30-3.50 (3H, m), 3.60-3.75 (1H, m), 3.92 (3H, s), 4.61 (1H, t, J = 5.6 Hz), 4.85 (1H, d, J = 4.6 Hz), 7.13 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.30-7.50 (4H, m), 7.72 (2H, d, J = 8.9 Hz),

7.82 (1H, dd, J = 8.5 Hz, 2.0 Hz), 8.21 (1H, d, J = 2.0 Hz), 8.41 (1H, bs)。

ESI（LC/MS 正型）m/z 412（$M+H^+$）；保持時間 3.33 分鐘（高速液體層析條件 1）。

〔實施例 2-2-51〕

（S）-N-（2,3-二羥基-丙基））-4-甲氧基-3-〔（E）-2-（4-三氟甲氧基苯基）-乙烯基〕苯醯胺（化合物 2-2-51）的調製



與實施例 1-2-3 步驟 C 所記載的方法相同之操作下，由實施例 2-2-1 步驟 B 所得之 4-甲氧基-3-〔（E）-2-（4-三氟甲氧基苯基）乙烯基〕安息香酸與（S）-3-胺基-1,2-丙二醇（和光純藥公司製）合成。

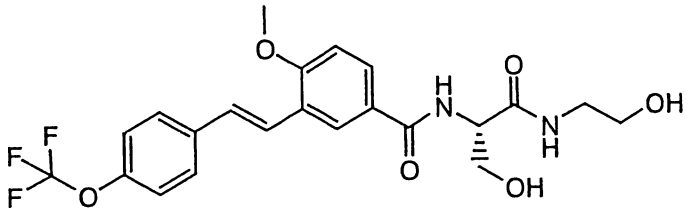
^{1}H-NMR (270 MHz, DMSO-d_6) δ 3.20-3.30 (1H, m), 3.30-3.50 (3H, m), 3.60-3.75 (1H, m), 3.92 (3H, s), 4.61 (1H, t, J = 5.6 Hz), 4.85 (1H, d, J = 4.6 Hz), 7.13 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.30-7.50 (4H, m), 7.72 (2H, d, J = 8.9 Hz), 7.82 (1H, dd, J = 8.5 Hz, 2.0 Hz), 8.21 (1H, d, J = 2.0 Hz), 8.41 (1H, bs)。

ESI（LC/MS 正型）m/z 412（$M+H^+$）；保持時間

3.33 分鐘（高速液體層析條件 1）。

〔實施例 2-2-52〕

N-〔（S）-2-羥基-1-（2-羥基乙基胺基甲醯基）乙基〕-4-甲氧基-3-〔（E）-2-（4-三氟甲氧苯基）-乙烯基〕苯醯胺（化合物 2-2-52）的調製



與實施例 1-2-3 步驟 C 所記載的方法相同之操作下，由實施例 2-2-1 步驟 B 所得之 4-甲氧基-3-〔（E）-2-（4-三氟甲氧基苯基）乙烯基〕安息香酸與鄰第三丁基-L-絲胺酸合成出（S）-3-第三丁氧基-2-｛4-甲氧基-3-〔（E）-2-（4-三氟甲氧基苯基）乙烯基〕-苯醯胺｝-丙酸。

將 25mg 的（S）-3-第三丁氧基-2-｛4-甲氧基-3-〔（E）-2-（4-三氟甲氧基苯基）乙烯基〕苯醯胺｝丙酸、9μL 的 2-羥基乙胺、19mg 的苯並三唑-1-醇 1 水合物、及 25mg 的（3-二甲基胺基丙基）乙基碳化二亞胺鹽酸鹽溶解於 2mL 的 N,N-二甲基甲醯胺，加入 53μL 的 N,N-二異丙基乙胺。該溶液於室溫下攪拌一晚後，再次加入 9μL 的 2-羥基乙胺、19mg 的苯並三唑-1-醇 1 水合物、及 25mg 的（3-二甲基胺基丙基）乙基碳化二亞胺鹽酸鹽、53μL 的 N,N-二異丙基乙胺，在攪拌一晚。溶劑於減壓下

餾去後，所得之殘留物中加入水，以二氯甲烷萃取3次。合併各有機層後，有機層以飽和氯化鈉水溶液洗淨，以無水硫酸鈉乾燥。過濾無水硫酸鈉後，以二氯甲烷洗淨。合併濾液與洗液，於減壓下餾去二氯甲烷，所得之殘留物以矽膠管柱層析法純化。得到44mg（76%）N-〔（S）-2-第三丁氧基-1-（2-羥基乙基胺基甲醯基）乙基〕-4-甲氧基-3-〔（E）-2-（4-三氟甲氧基苯基）乙烯基〕苯醯胺。

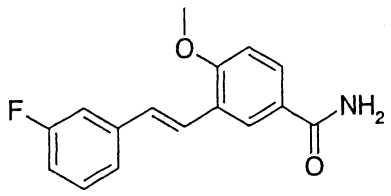
於20mg的N-〔（S）-2-第三丁氧基-1-（2-羥基乙基胺基甲醯基）乙基〕-4-甲氧基-3-〔（E）-2-（4-三氟甲氧基苯基）乙烯基〕苯醯胺中加入1mL的三氟乙酸，室溫下攪拌20分鐘。減壓下餾去溶劑後，所得之殘留物以具備Waters公司製996-600E濃度梯度高速液體層析的micromass（micromass公司製ZMD）進行純化，所得之固體減壓下乾燥，得到9mg（57%）的N-〔（S）-2-羥基-1-（2-羥基乙基胺基甲醯基）乙基〕-4-甲氧基-3-〔（E）-2-（4-三氟甲氧基苯基）乙烯基〕苯醯胺。

ESI（LC/MS正型）m/z 469（$M+H^+$）；保持時間3.13分鐘（高速液體層析條件1）。

〔實施例2-3-1〕

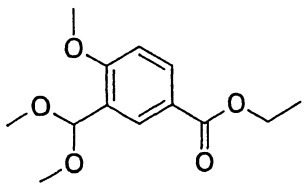
3-〔（E）-2-（3-氟苯基）-乙烯基〕-4-甲氧基苯醯胺（化合物2-3-1）的製造

(184)



步驟 A

3-二甲氧基甲基-4-甲氧基安息香酸乙酯的調製

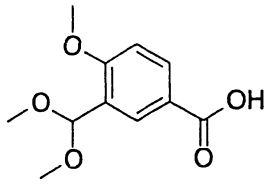


500mg 的於實施例 1-2-1 步驟 C 所得之 3-甲醯基-4-甲氧基安息香酸乙酯溶解於 10mL 的甲醇，加入 263μL 的鄰甲酸三甲酯及 41mg 的對甲苯磺酸一水合物後，進行 2 小時的加熱迴流。冷卻後，反應溶液中加入 5mL 的飽和碳酸氫鈉水溶液，所得之混合物於減壓下濃縮。殘渣以乙酸乙酯稀釋，再以純水、飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鈉乾燥。過濾無水硫酸鈉後，濾液於減壓下濃縮。所得之殘渣於減壓下乾燥，得到 596mg（97%）的 3-二甲氧基甲基-4-甲氧基安息香酸乙酯。

^{1}H-NMR (270 MHz, $CDCl_3$) δ 1.38 (3H, t, J = 7.3 Hz), 3.37 (6H, s), 3.91 (3H, s), 4.36 (2H, q, J = 7.3 Hz), 5.67 (1H, s), 6.93 (1H, d, J = 8.6 Hz), 8.04 (1H, dd, J = 8.6 Hz, 2.3 Hz), 8.21 (1H, d, J = 2.3 Hz)。

步驟 B

3-二甲氧基甲基-4-甲氧基安息香酸的調製

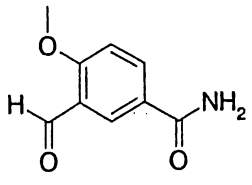


3.67g 的步驟 A 所得之 3-二甲氧基甲基-4-甲氧基安息香酸乙酯溶解於 20mL 的甲醇中，該溶液中加入 12mL 的 20% 氫氧化鉀水溶液，於 50℃ 下攪拌 3 小時。反應液冷卻至 0℃ 後徐徐加入 1M 鹽酸至約 pH7，該混合物於減壓下濃縮。殘渣以乙酸乙酯稀釋，再以純水、飽和食鹽水洗淨，再以無水硫酸鈉乾燥。過濾無水硫酸鈉後，減壓下濃縮濾液。所得之固體於減壓下乾燥，得到 1.82g（55%）的 3-二甲氧基甲基-4-甲氧基安息香酸。

^{1}H-NMR (270 MHz, $CDCl_3$) δ 3.36 (6H, s), 3.94 (3H, s), 5.68 (1H, s), 6.96 (1H, d, J = 8.6 Hz), 8.10 (1H, dd, J = 8.6 Hz, 2.0 Hz), 8.29 (1H, d, J = 2.0 Hz)。

步驟 C

3-甲醯基-4-甲氧基苯醯胺的調製



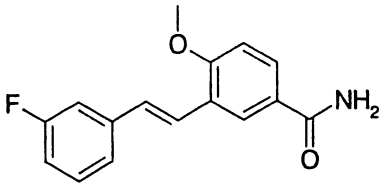
將 1.81g 的步驟 B 所得之 3-二甲氧基甲基-4-甲氧基

安息香酸、0.65g 的氯化銨、1.48g 的苯並三唑-1-醇一水合物、及 1.85g 的（3-二甲基胺基丙基）乙基碳化二亞胺鹽酸鹽溶解於 50mL 的 N,N-二甲基甲醯胺，加入 4.20mL 的 N,N-二異丙基乙基胺。該溶液於室溫下攪拌 13 小時後，徐徐加入 1M 鹽酸至約 pH2。該混合物以乙酸乙酯萃取 2 次，合併的有機層以飽和食鹽水洗淨後，以無水硫酸鈉乾燥。殘渣以乙醇洗淨後，減壓下乾燥得到 1.03g（71%）的 3-甲醯基-4-甲氧基苯醯胺。

^{1}H-NMR (270 MHz, $CDCl_3$) δ 4.02 (3H, s), 7.11 (1H, d, J = 8.6 Hz), 8.18-8.24 (2H, m), 10.48 (1H, s)。

步驟 D

3-〔（E）-2-（3-氟苯基）-乙烯基〕-4-甲氧基苯醯胺的調製



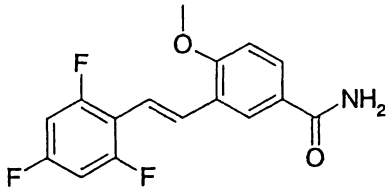
於 1.0g 的聚合物載持三苯基膦（Fluka 公司製作，CAS 號碼 39319-11-4）、1.1g 的 3-氟苯甲基溴化物中加入 5mL 的 N,N-二甲基甲醯胺，80℃下攪拌 10 小時。過濾反應物後，以 N,N-二甲基甲醯胺、二氯甲烷、甲醇洗淨，殘渣於減壓下乾燥，調製出聚合物載持（3-氟苯甲基）三苯基鏻溴化物。其中 111mg 添加於 20mg 的步驟 B 所得之

3-甲醯基-4-甲氧基苯醯胺之甲醇溶液（2mL）。加入62μL的28%甲氧化鈉，封管後於70℃下攪拌4小時。反應混合物以薄層層析純化，得到4mg的3-〔（E）-2-（3-氟苯基）-乙烯基〕-4-甲氧基苯醯胺（13%）。

ESI（LC/MS正型）m/z 272（$M+H^+$）；保持時間3.29分鐘（高速液體層析條件1）。

〔實施例2-3-2〕

4-甲氧基-3-〔（E）-2-（2,4,6-三氟苯基）-乙烯基〕苯醯胺（化合物2-3-2）的製造



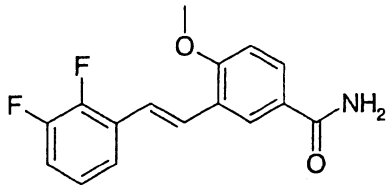
與實施例2-3-1步驟D的相同操作下，由2,4,6-三氟苯甲溴化物合成。

ESI（LC/MS正型）m/z 308（$M+H^+$）；保持時間3.33分鐘（高速液體層析條件1）。

〔實施例2-3-3〕

3-〔（E）-2-（2,3-二氟苯基）-乙烯基〕-4-甲氧基苯醯胺（化合物2-3-3）的製造

(188)

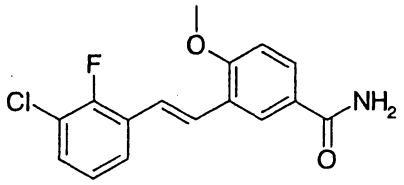


與實施例 2-3-1 步驟 D 的相同操作下，由 2,3-二氟苯甲溴化物合成。

ESI（LC/MS 正型）m/z 290（$M+H^+$）；保持時間 3.28 分鐘（高速液體層析條件 1）。

〔實施例 2-3-4〕

3-〔（E）-2-（3-氯-2-氟苯基）-乙烯基〕-4-甲氧基苯醯胺（化合物 2-3-4）的製造



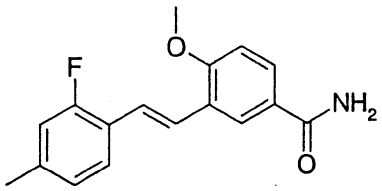
與實施例 2-3-1 步驟 D 的相同操作下，由 3-氯-2-氟苯甲溴化物合成。

ESI（LC/MS 正型）m/z 306，308（$M+H^+$）；保持時間 3.46 分鐘（高速液體層析條件 1）。

〔實施例 2-3-5〕

3-〔（E）-2-（2-氟-4-甲基苯基）-乙烯基〕-4-甲氧基苯醯胺（化合物 2-3-5）的製造

(189)

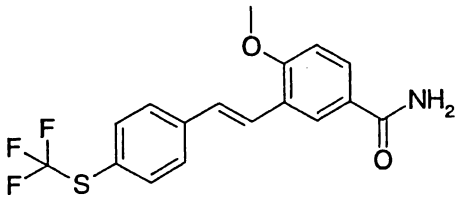


與實施例 2-3-1 步驟 D 的相同操作下，由 2-氟-4-甲基苯甲溴化物合成。

ESI（LC/MS 正型）m/z 286（$M+H^+$）；保持時間 3.41 分鐘（高速液體層析條件 1）。

〔實施例 2-3-6〕

4-甲氧基-3-〔（E）-2-（4-三氟甲基磺醯基對胺苯磺-苯基）-乙烯基〕-苯醯胺（化合物 2-3-6）的製造



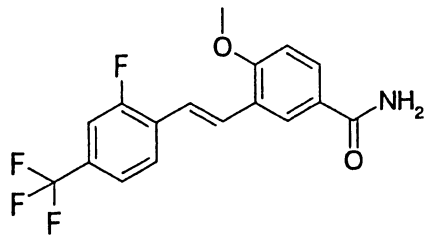
將 50.4mg 的 4-（三氟甲基硫代）苯甲溴化物及 32μL 的亞磷酸三乙酯的混合物於 160℃下攪拌 16 小時。室溫下冷卻後，加入 20mg 的 3-甲醯基-4-甲氧基苯醯胺、26mg 的 1,3,4,6,7,8-六氫-2H-嘧啶並〔1,2-a〕嘧啶及 1mL 的 THF，室溫下攪拌 24 小時，70℃下攪拌 6 小時。再加入 20mg 的 3-甲醯基-4-甲氧基苯醯胺，70℃下攪拌 24 小時。該混合物冷卻至室溫後，以甲醇稀釋，通過 SCX 固層萃取管柱（Varian 公司製，1g）。濃縮溶離液得到 93mg 的粗生成物。其中 46mg 以具備 Waters 公司製 996-

600E 濃度梯度高速液體層析的 micromass（micromass 公司製 ZMD）進行純化，所得之固體減壓下乾燥，得到 3.5mg（6%）的 4-甲氧基-3-〔（E）-2-（4-三氟甲基對胺苯磺基-苯基）-乙烯基〕-苯醯胺。

ESI（LC/MS 正型）m/z 354（$M+H^+$）；保持時間 3.77 分鐘（高速液體層析條件 1）。

〔實施例 2-3-7〕

3-〔（E）-2-（2-氟-4-三氟甲基-苯基）-乙烯基〕-苯醯胺（化合物 2-3-7）的製造



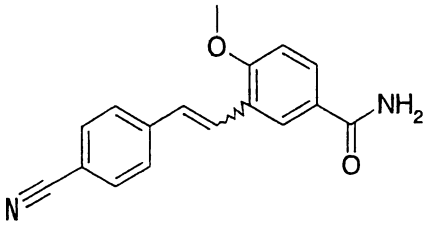
與實施例 2-3-6 所記載的製造方法相同之操作下，由 2-氟-4-三氟甲基苯甲基溴化物與 3-甲醯基-4-甲氧基苯醯胺合成。

ESI（LC/MS 正型）m/z 340（$M+H^+$）；保持時間 3.25 分鐘（高速液體層析條件 3）。

〔實施例 2-3-8〕

3-〔2-（4-氰-苯基）-乙烯基〕-4-甲氧基-苯醯胺（化合物 2-3-8）的製造

(191)

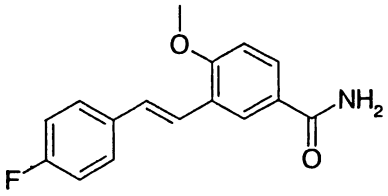


與實施例 2-3-6 所記載的製造方法相同之操作下，由 4-氰基苯甲溴化物與 3-甲醯基-4-甲氧基苯醯胺合成。

ESI（LC/MS 正型）m/z 279（$M+H^+$）；保持時間 Z 體 2.86 分鐘、E 體 2.98 分鐘（高速液體層析條件 1）。

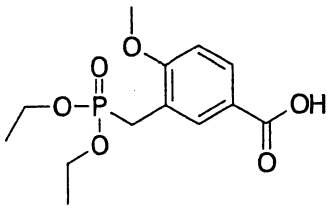
〔實施例 2-4-1〕

3-〔（E）-2-（4-氟苯基）-乙烯基〕-4-甲氧基苯醯胺（化合物 2-4-1）的製造



步驟 A

3-（二乙氧基膦醯基甲基）-4-甲氧基-安息香酸的調製



將 10.00g 的實施例 1-2-1 步驟 A 所得之 3-氯甲基-4-甲氧基-安息香酸乙酯溶解於 8.25mL 的亞磷酸三乙酯，於

160℃下攪拌24小時。冷卻後，溶解於200mL的甲醇，該溶液中加入36mL的20%氫氧化鉀水溶液，於60℃下攪拌1小時。反應液於減壓下濃縮，殘渣以純水稀釋，再以二乙醚洗淨。邊添加1M鹽酸下使水層的pH成約2後，以乙酸乙酯萃取。有機層以飽和氯化鈉水溶液洗淨，以無水硫酸鈉乾燥。過濾無水硫酸鈉後，減壓下濃縮濾液。所得之固體於減壓下乾燥，得到12.78g（98%）的3-（二乙氧基膦醯基甲基）-4-甲氧基-安息香酸。

^{1}H-MMR (270 MHz, DMSO-d_6) δ 1.16 (6H, t, J = 7.3 Hz), 3.22 (2H, d, J = 21.4 Hz), 3.87 (3H, s), 3.94 (4H, quintet, J = 7.3 Hz), 7.09 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.82-7.87 (2H, m), 12.62 (1H, bs)。

步驟B

聚合物載體3-（二乙氧基膦醯基甲基）-4-甲氧基-苯醯胺的調製

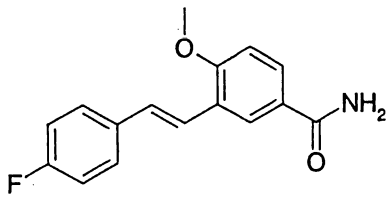
於8.06g的Rink樹脂（resin，Advanced Chemtech公司製，0.8mmol/g）中加入50mL的哌啶與N,N-二甲基甲醯胺的混合溶劑（1：4），室溫下激烈震盪3小時。過濾反應物後，剩下的樹脂以二氯甲烷、甲醇洗淨，減壓下乾燥（Kaiser試測結果：陽性）。該樹脂中添加50mL的N-甲基-2-吡咯酮、5.85g的步驟A所得之3-（二乙氧基膦醯基甲基）-4-甲氧基-安息香酸、4.94g的苯並三唑-1-醇一水合物、及4.99mL的N,N-二異丙基碳化二亞胺，於室

溫下攪拌 15 小時。過濾反應物後，以二氯甲烷、甲醇洗淨，減壓下乾燥殘渣調製出聚合物載體 3-（二乙氧基膦醯基甲基）-4-甲氧基-苯醯胺。

Kaiser 測試的結果：陰性。

步驟 C

3-〔（E）-2-（4-氟苯基）-乙烯基〕-4-甲氧基苯醯胺的調製



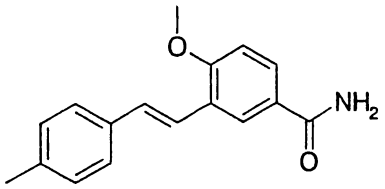
將 100mg 的步驟 B 所得之樹脂移至反應容器中，加入 54μL 的 4-氟苯醯胺、70mg 的 1,3,4,6,7,8-六氫-2H-嘧啶並〔1,2-a〕嘧啶、1.5mL 的 N,N-二甲基甲醯胺，於 80℃下攪拌 13 小時。過濾反應物後，以甲醇、二氯甲烷洗淨，於剩下的樹脂中加入 2mL 的 20%三氟乙酸二氯甲烷溶液，經 30 秒激烈震盪。過濾反應物後，以二氯甲烷洗淨，減壓下濃縮濾液。所得之殘留物以具備 Waters 公司製 996-600E 濃度梯度高速液體層析的 micromass（micromass 公司製 ZMD）進行純化，所得之固體減壓下乾燥，得到 6mg 的 3-〔（E）-2-（4-氟苯基）-乙烯基〕-4-甲氧基苯醯胺。

ESI（LC/MS 正型）m/z 272（$M+H^+$）；保持時間

2.39分鐘（高速液體層析條件2）。

〔實施例2-4-2〕

4-甲氧基-3-（（E）-2-對甲苯醯基-乙烯基）-苯醯胺（化合物2-4-2）的製造

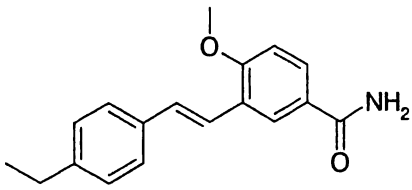


與實施例2-4-1步驟C相同之操作下，由4-甲基苯醯胺合成。

ESI（LC/MS正型）m/z 268（$M+H^+$）；保持時間2.59分鐘（高速液體層析條件2）。

〔實施例2-4-3〕

3-〔（E）-2-（4-乙基苯基）-乙烯基〕-4-甲氧基苯醯胺（化合物2-4-3）的製造



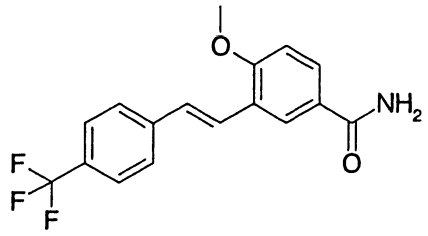
與實施例2-4-1步驟C相同之操作下，由4-乙基苯醯胺合成。

ESI（LC/MS正型）m/z 282（$M+H^+$）；保持時間

2.88分鐘（高速液體層析條件2）。

〔實施例2-4-4〕

4-甲氧基-3-〔（E）-2-（4-三氟甲基苯基）-乙烯基〕-苯醯胺（化合物2-4-4）的製造

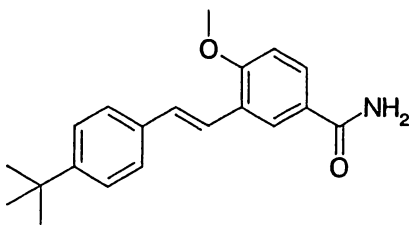


與實施例2-4-1步驟C相同之操作下，由4-三氟甲基苯醯胺合成。

ESI（LC/MS正型）m/z 322（$M+H^+$）；保持時間2.86分鐘（高速液體層析條件2）。

〔實施例2-4-5〕

3-〔（E）-2-（4-第三丁基苯基）-乙烯基〕-4-甲氧基苯醯胺（化合物2-4-5）的製造



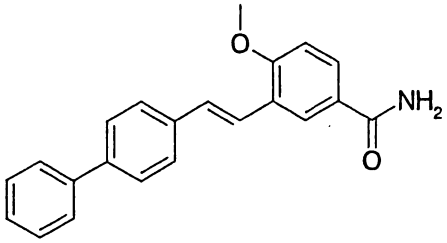
與實施例2-4-1步驟C相同之操作下，由4-（第三丁基）苯醯胺合成。

ESI（LC/MS正型）m/z 310（$M+H^+$）；保持時間

3.26分鐘（高速液體層析條件2）。

〔實施例2-4-6〕

3-（（E）-2-雙酚-4-基-乙烯基）-4-甲氧基苯醯胺（化合物2-4-6）的製造

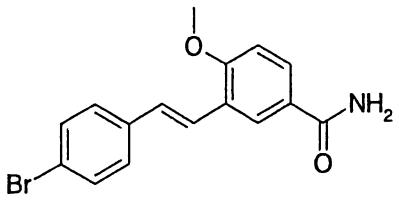


與實施例2-4-1步驟C相同之操作下，由雙酚-4-吡啶甲醛合成。

ESI（LC/MS正型）m/z 330（M+H$^+$）；保持時間3.13分鐘（高速液體層析條件2）。

〔實施例2-4-7〕

3-〔（E）-2-（4-溴苯基）-乙烯基〕-4-甲氧基苯醯胺（化合物2-4-7）的製造



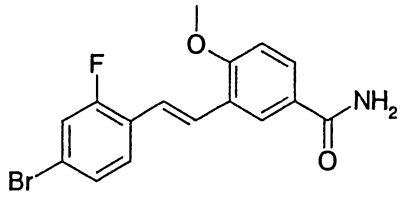
與實施例2-4-1步驟C相同之操作下，由4-溴苯甲醛合成。

ESI（LC/MS正型）m/z 332、334（M+H$^+$）；保持時

間 2.79 分鐘（高速液體層析條件 2）。

〔實施例 2-4-8〕

3-〔（E）-2-（4-溴-2-氟苯基）-乙烯基〕-4-甲氧基苯醯胺（化合物 2-4-8）的製造

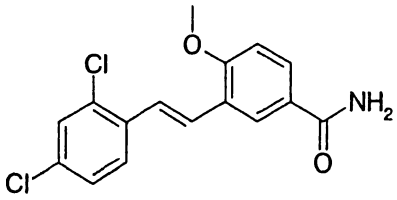


與實施例 2-4-1 步驟 C 相同之操作下，由 4-溴-2-氟苯甲醛合成。

ESI（LC/MS 正型）m/z 350，352（$M+H^+$）；保持時間 3.56 分鐘（高速液體層析條件 1）。

〔實施例 2-4-9〕

3-〔（E）-2-（2,4-二氯苯基）-乙烯基〕-4-甲氧基苯醯胺（化合物 2-4-9）的製造

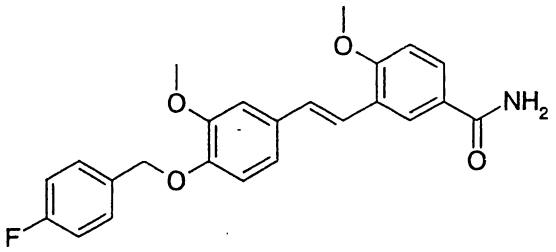


與實施例 2-4-1 步驟 C 相同之操作下，由 2,4-二氯苯甲醛合成。

ESI（LC/MS 正型）m/z 322，324（$M+H^+$）；保持時間 3.59 分鐘（高速液體層析條件 1）。

〔實施例 2-4-10〕

3-{（E）-2-〔4-（4-氟苯甲氧基）-3-甲氧基苯基〕-乙烯基}-4-甲氧基苯醯胺（化合物 2-4-10）的製造

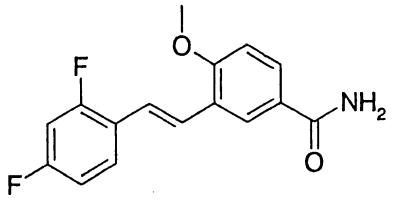


與實施例 2-4-1 步驟 C 相同之操作下，由 4-（4-氟苯甲氧基）-3-甲氧基苯甲醛合成。

ESI（LC/MS 正型）m/z 408（$M+H^+$）；保持時間 3.54 分鐘（高速液體層析條件 1）。

〔實施例 2-4-11〕

3-〔（E）-2-〔2,4-氟苯基〕-乙烯基〕-4-甲氧基苯醯胺（化合物 2-4-11）的製造

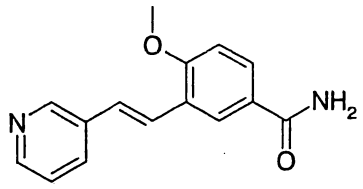


與實施例 2-4-1 步驟 C 相同之操作下，由 2,4-二氟苯甲醛合成。

ESI（LC/MS 正型）m/z 290（$M+H^+$）；保持時間 3.27 分鐘（高速液體層析條件 1）。

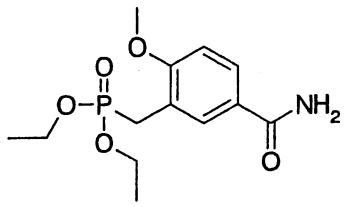
〔實施例 2-4-12〕

4-甲氧基-3-（（E）-2-吡啶-3-基-乙烯基）苯醯胺（化合物 2-4-12）的製造



步驟 A

3-（二乙氧基膦醯基甲基）-4-甲氧基-苯醯胺的調製



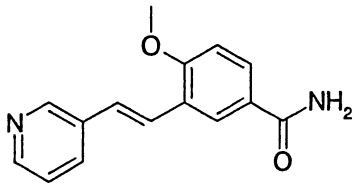
將 3.00g 的實施例 2-4-1 步驟 A 所得之 3-（二乙氧基膦醯基甲基）-4-甲氧基-安息香酸、1.06g 的氯化銨、2.28g 的苯並三唑-1-醇一水合物、2.85g 的（3-二甲基胺基丙基）乙基碳化二亞胺鹽酸鹽溶解於 90mL 的 N,N-二甲基甲醯胺，加入 5.18mL 的 N,N-二異丙基乙胺。該溶液於室溫下攪拌 12 小時後，減壓下濃縮。殘渣以矽膠層析法純化，得到 2.78g（92%）的 3-（二乙氧基膦醯基甲基）-4-甲氧基-苯醯胺。

^{1}H-NMR (270 MHz, DMSO-d_6) δ 1.16 (6H, t, J = 6.9 Hz), 3.18 (2H, d, J = 21.5 Hz), 3.85 (3H, s), 3.93 (4H,

quintet, J = 6.9 Hz), 7.03 (1H, d, J = 9.2 Hz), 7.19 (1H, bs), 7.78-7.85 (3H, m)。

步驟 B

4-甲氧基-3-（（E）-2-吡啶-3-基-乙烯基）苯醯胺的調製



加入 30mg 的步驟 A 所得之 3-（二乙氧基膦醯基甲基）-4-甲氧基-苯醯胺、28μL 的吡啶-3-胺基甲醛、40mg 的 1,3,4,6,8-六氫-2H-嘧啶並〔1,2-a〕嘧啶、1.0mL 的 N,N-二甲基甲醯胺，80℃下攪拌 12 小時。過濾反應物後，濾液以具備 Waters 公司製 996-600E 濃度梯度高速液體層析的 micromass（micromass 公司製 ZMD）進行純化，所得之固體減壓下乾燥，得到 6mg（24%）的 4-甲氧基-3-（（E）-2-吡啶-3-基-乙烯基）苯醯胺。

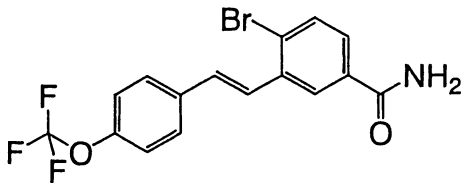
^{1}H-NMR (270 MHz, DMSO-d_6) δ 3.93 (3H, s), 7.12 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.28 (1H, bs), 7.33 (1H, d, J = 17.0 Hz), 7.41 (1H, dd, J = 8.4 Hz, 4.4 Hz), 7.52 (1H, d, J = 17.0 Hz), 7.85 (1H, dd, J = 8.8 Hz, 2.4 Hz), 7.94 (1H, bs), 8.03-8.06 (1H, m), 8.23 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.47 (1H, dd, 4.4 Hz, 1.6 Hz), 8.75 (1H, d, J = 2.4 Hz)。

ESI（LC/MS 正型）m/z 255（$M+H^+$）；保持時間

1.78 分鐘（高速液體層析條件 1）。

〔實施例 2-5-1〕

4-溴-3-〔（E）-2-（4-三氟甲氧基-苯基）-乙烯基〕-苯醯胺（化合物 2-5-1）的製造



7.8g 的（4-三氟甲氧基苯甲基）膦酸二乙酯溶解於 100mL 的 DMF，於此加入 5.0g 的 4-溴-3-甲醯基-苯並腈，冷卻至-25℃。於此加入 6.4g 的鉀-第三丁氧化物，於-25℃下攪拌 2 小時。反應液中加入 100mL 的飽和氯化銨水，100mL 的水，以乙酸乙酯（100mL）萃取 3 次。合併各有機層後，有機層以水、飽和食鹽水洗淨，以硫酸鎂乾燥。過濾硫酸鎂後，減壓下濃縮濾液。所得之 100g 殘渣以矽膠管柱層析法，使用溶離液（乙酸乙酯及正己烷爲 1 對 10）得到 3.9g 的 4-溴-3-〔2-（4-三氟甲氧基-苯基）-乙烯基〕-苯並腈的粗製物。

將此溶解於 100mL 的四氯化碳，加入 0.4g 的碘，以 500W 鹵素燈照射下，於室溫攪拌 15.5 小時。反應液中加入溶解於 150mL 的 2.7g 的亞二硫羰酸鈉之溶液進行洗淨，有機層以飽和食鹽水洗淨，以硫酸鎂乾燥。過濾硫酸鎂後，減壓下濃縮濾液，得到 3.8g 的黃色結晶。

將此溶解於 35mL 的二甲基亞碸，將溶解於 5.2mL 的

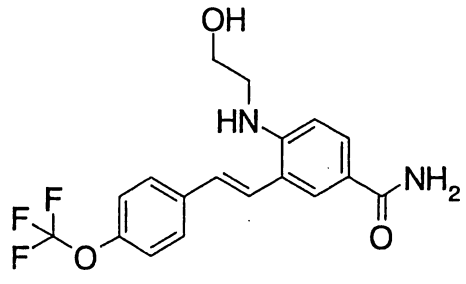
30%過氧化氫水之 2.8g 的碳酸鉀之溶液於 0℃下徐徐加入，室溫下攪拌 1.5 小時。反應懸浮液中加入水，過濾所生成的沈澱物，以水洗淨，減壓下乾燥得到 4-溴-3-〔（E）-2-（4-三氟甲氧基-苯基）-乙烯基〕-苯醯胺粗結晶。將所得之粗結晶以甲醇再結晶，得到 1.1g 的 4-溴-3-〔（E）-2-（4-三氟甲氧基-苯基）-乙烯基〕-苯醯胺。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.15 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.68 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.58 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.50 (1H, dd, J = 8.3 Hz, 2.4 Hz), 7.48 (1H, d, J = 16.1 Hz), 7.24 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.13 (1H, d, J = 16.1 Hz)。

ESI（LC/MS 正型）m/z 386，388（$M+H^+$）；保持時間 3.20 分鐘（高速液體層析條件 2）。

〔實施例 2-5-2〕

4-（2-羥基-乙胺）-3-〔（E）-2-（4-三氟甲氧基-苯基）-乙烯基〕-苯醯胺（化合物 2-5-2）製造



放有 50.2mg 的實施例 2-5-1 所得之 4-溴-3-〔（E）-2-（4-三氟甲氧基-苯基）-乙烯基〕-苯醯胺、2.8mg 的三（二苯亞甲基丙酮）二鈀（0）、10μL 的乙醇胺、2.6mg 的 2-（二環己基膦代）雙酚之容器中以氬氣取代，於此加

入 1mL 的鋰雙（三甲基甲矽烷基）醯胺之 1.0M 四氫呋喃溶液，於 65℃下攪拌 3.5 小時。其後再加入 2.0mg 的三（二苯亞甲基丙酮）二鈀（0）、10μL 的乙醇胺、容器以氬氣取代，於 65℃攪拌 13.5 小時。反應液冷卻至室溫後，加入 2mL 的 1N 鹽酸進行中和，水層以乙酸乙酯萃取 4 次。合併各有機層後，有機層以 presep 脫水（和光純藥工業公司製）過濾，減壓下濃縮濾液。所得之 11g 的殘渣提供於矽膠管柱層析，以溶離液（二氯甲烷及甲醇爲 15 對 1）得到 5.6mg 的 4-（2-羥基-乙基胺）-3-〔（E）-2-（4-三氟甲氧基-苯基）乙烯基〕-苯醯胺。

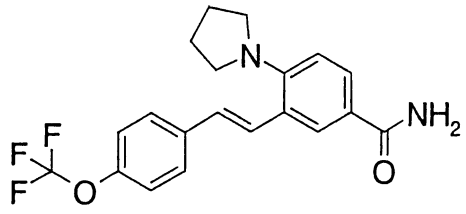
^{1}H-NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.91 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.63 (1H, dd, J = 8.8 Hz, 2.4 Hz), 7.60 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.27 (1H, d, J = 16.1 Hz), 7.16 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.02 (1H, d, J = 16.1 Hz), 6.64 (1H, d, J = 8.8 Hz), 3.69 (2H, t, J = 5.9 Hz), 3.30 (2H, t, J = 5.9 Hz)。

ESI（LC/MS 正型）m/z 367（$M+H^+$）；保持時間 2.96 分鐘（高速液體層析條件 1）。

〔實施例 2-5-3〕

4-吡咯烷-1-基-3-〔（E）-2-（4-三氟甲氧基-苯基）-乙烯基〕-苯醯胺（化合物 2-5-3）的製造

(204)



與實施例 2-5-2 的相同操作下由 4-溴-3-〔（E）-2-（4-三氟甲氧基-苯基）-乙烯基〕-苯醯胺與吡咯烷合成。

ESI（LC/MS 正型）m/z 407（$M+H^+$）；保持時間 3.09 分鐘（高速液體層析條件 1）。

〔實施例 B-1〕

細菌增殖阻礙試驗

被驗化合物以 DMSO 之一系列稀釋後，以不含 Ca^{2+}、Mg^{2+} 的磷酸緩衝生理食鹽水稀釋至 50 倍，其 10μL 分注於 96 孔平版上。人類臍帶靜脈血管內皮細胞（Human umbilical vein endothelial cell; HUVEC，由 Clonetics 公司購入）係由 PRMI1640 培養基上添加 10% 牛胎血清、30μg/mL 的血管內皮細胞成長培養助劑、50μg/mL 肝素之培養基調製出細胞懸浮液。人類肺癌細胞株 Calu-6 係由 MEM 培養基上添加 10% 牛胎血清、0.1mM 的非必須胺基酸、1mM 的丙酮酸鈉的培養基調製出細胞懸浮液。190μL 的添加被驗化合物之各細胞懸浮液分注於培養皿中使 1 孔爲 3000 個細胞數。於 37℃ 下 5% 碳酸氣體下恆溫培養。經 72 小時後，以 450nm 吸光度（對象波長：650nm）測定。對於無添加被驗化合物之對照組，經由添加被驗化合

物之阻礙率可算出被驗化合物之 50% 增殖阻礙濃度（IC_{50} 值）。

有關本發明的化合物群之代表例，HUVEC、及 Calu-6 的 IC_{50} 值如表 1 所示。

表 1：50%增殖阻礙濃度（IC_{50} 值）μM

化合物	HUVEC	Calu-6
1-1-1	2.27	>100
1-2-1	2.40	>100
1-3-1	0.19	>50
1-3-2	0.15	>50
1-3-5	0.14	>50
1-3-6	0.24	>50
1-3-7	0.28	>50
1-3-8	0.35	>50
1-3-10	0.76	>50
1-3-12	2.54	>50
1-3-16	4.60	>50
1-3-17	1.20	>25
1-3-18	1.25	>50
1-3-21	5.10	>50
1-3-23	2.85	>50
1-3-24	5.19	>50
1-3-39	2.36	>25
1-3-41	0.04	>50
1-3-45	0.05	>50
2-1-1	0.17	>100
2-2-1	3.35	>50
2-2-2	2.27	>50
2-2-9	1.41	>25

如表 1 所記載，有關本發明的化合物群，與人類肺癌細胞株 Calu-6 相比，對於人類臍帶靜脈血管內皮細胞（HUVEC）而言，其具有較強之細胞增殖阻礙活性。

〔實施例 B-2〕

管腔形成阻礙試驗

於血管新生測定套組（KURABO 製）中添加被驗化合物至最終濃度爲 20μM，於 37℃，5%碳酸氣體下進行恆溫培養。經 11 天培養後，所形成的管腔以 70%乙醇固定，使用管腔染色套組 CD31 染色用（KURABO 製）進行染色。顯微鏡下，攝影各孔之染色像，以圖片檔形式保存，使用 KURABO 的血管新生定量軟體測定管腔形成面積。對照組作爲 100%，算出添加被驗化合物孔之阻礙率%。

有關本發明的化合物群之代表例（20μM），HUVEC 的管腔形成阻礙活性如表 2 所示。

表 2：管腔形成阻礙活性

化合物	管腔形成阻礙率(%)
1-1-1	43
1-2-1	68
1-3-5	91
1-3-6	46
1-3-7	67
1-3-10	46
1-3-12	27
1-3-16	80
1-3-17	80
1-3-18	29
1-3-21	71
1-3-23	27
1-3-24	28
1-3-39	20
1-3-41	82
1-3-45	31
2-1-1	93
2-2-1	60
2-2-2	77
2-2-9	79

如上述有關本發明的化合物群，可阻礙來自人類血管內皮細胞之管腔形成。

〔實施例 B-3〕

抗腫瘤試驗

人類肺癌細胞株 Calu-6 的細胞懸浮液以 Hank's 液調製，其中 5.0×10^6 個移至雌性 Balb/c nude mice 的頸部皮下。腫瘤體積達到 200～250mm^3 時，被驗化合物以 1 日 1 次、經 11 天的經口投與。腫瘤面積以 $\pi/6x$（長徑 x 短徑 x 厚度）之計算式算出，腫瘤增殖阻礙率由對於對照組的腫瘤體積變化之被驗化合物投與群的腫瘤體積變化算出。

作爲本發明的化合物群之代表例，化合物 1-1-1 及化合物 2-1-1 的抗腫瘤試驗結果如圖 1 及圖 2 表示。如圖 1-（A）及圖 2-（A）所示，有關本發明的化合物群聚有抗腫瘤活性，對於化合物 1-1-1 及化合物 2-1-1 的 600mg/kg 之投與的腫瘤增殖阻礙率（TGI）分別爲 82% 及 75%。且，如圖 1-B 及圖 2-B 所示，藉由被驗化合物投與時未顯示老鼠體重之減少，且亦未觀察到其他毒性所見現象。

〔實施例 B-4〕

腫瘤內血管數的測定

人類肺癌細胞株 Calu-6 的 5.0×10^6 個移植至雌性 Balb/c nude mice 的頸部皮下，腫瘤體積達到 200～250mm^3 時，被驗化合物以 1 日 1 次、經 11 天的經口投與。由最終投與至 24 小時後，由老鼠取出移植組織，將腫瘤長徑之中央部份作爲厚度 2～3mm 的組織片，包埋於

O.C.T. Compound 中做成冷凍組織標本。做成冷凍切片後，使用抗老鼠 CD31 抗體依據免疫組織學方法，進行腫瘤組織中的血管染色。顯微鏡下拍攝染色組織，作爲圖片檔保存，測定以 Image Pro(Promega)染色的血管數。血管密度減少率由對於對照組之血管密度之減少率而算出。

藉由本發明化合物群之代表例的化合物 1-1-1 及化合物 2-1-1 之 600mg/kg 投與的腫瘤組織內血管密度減少率如表 3 所示。

表 3：腫瘤組織內血管密度減少率

化合物	腫瘤內血管密度的減少率(%)
1-1-1	44
2-1-1	37

如上述本發明的化合物具有活體內血管新生抑制作用。

【圖式簡單說明】

圖 1 表示將 600mg/kg 的本發明化合物 1-1-1 投與於老鼠之腫瘤體積變化（A）、及體重變化率（B）的抗腫瘤試驗結果例子。

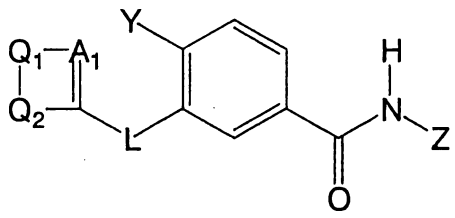
圖 2 表示將 600mg/kg 的本發明化合物 2-1-1 投與於老鼠之腫瘤體積變化（A）、及體重變化率（B）的抗腫瘤試驗結果例子。

五、中文發明摘要

發明之名稱：苯醯胺衍生物

本發明爲提供一種具有高血管新生阻礙活性，可使用於對於病態血管新生所引起的疾病，例如癌症、癌細胞轉移爲有效的治療及預防藥劑之化合物、其製造方法、於該製造上爲有用的中間體化合物，以及含有這些化合物的醫藥組成物。

依照本發明提供如式（II）之化合物或其前驅物、或這些製藥上被許可的鹽、及含有該化合物之醫藥、醫藥組成物等；



(II)

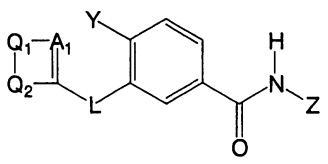
〔式中，A_1表示C-X_1或N；Q_1表示-A_2=A_3-、或選自-O-、-S-及-N（R_{10}）-之雜原子；Q_2表示-A_4=A_5-、或選自

六、英文發明摘要

發明之名稱：BENZAMIDE DERIVATIVES

To provide compounds which have high angiogenesis inhibiting activity, and are useful as agents for effective treatment and prevention of diseases involving pathologic angiogenesis, for example, cancer and cancer metastasis, methods for producing the compounds, intermediate compounds useful for their production, and pharmaceutical compositions containing these compounds.

The present invention provides compounds of formula (II), or prodrugs thereof, or pharmaceutically acceptable salts of the compounds or the prodrugs, and pharmaceuticals, and pharmaceutical compositions containing these compounds:

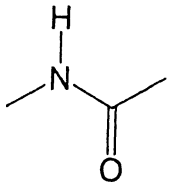


(II)

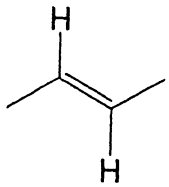
where A_1 is C-X_1 or N; Q_1 is -A_2=A_3-, or a heteroatom selected from -O-, -S-, and -N(R_{10})-; Q_2 is -A_4=A_5-, or a

五、中文發明摘要

-O-、-S-及-N（R_{10}）-之雜原子；但，Q_1及Q_2不會同時表示雜原子；A_2表示C-X_2或N，A_3表示C-X_3或N，A_4表示C-X_4或N，A_5表示C-X_5或N；Y表示C_{1-6}烷基、C_{3-9}環烷基、C_{2-7}烯基、C_{2-7}炔基、C_{1-6}烷氧基、C_{2-7}烯氧基、C_{2-7}炔氧基或C_{1-6}烷基硫代基等；Z表示氫原子、羥基、C_{1-6}烷基、C_{3-9}環烷基或-NR_1R_2等；L表示選自式：



及

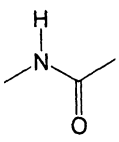


］。

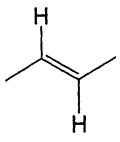
六、英文發明摘要

發明之名稱：

heteroatom selected from -O-, -S-, and -N(R_{10})-; provided that Q_1 and Q_2 are not heteroatoms at the same time; A_2 is C-X_2 or N, A_3 is C-X_3 or N, A_4 is C-X_4 or N, and A_5 is C-X_5 or N; Y is C_{1-6}alkyl, C_{3-9}cycloalkyl, C_{2-7}alkenyl, C_{2-7}alkynyl, C_{1-6}alkoxy, C_{2-7}alkenyloxy, C_{2-7}alkynyloxy, or C_{1-6}alkylthio; Z is a hydrogen atom, hydroxy, C_{1-6}alkyl, C_{3-9}cycloalkyl, or -NR_1R_2; and L is selected from the formula:



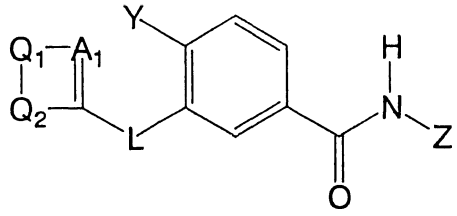
and



(1)

十、申請專利範圍

1. 一種化合物或其前驅物、或這些製藥上被許可的鹽，其爲如式（II）所示的化合物；



(II)

〔式中，A_1表示 C-X_1或 N；

Q_1表示-A_2=A_3-、或選自-O-、-S-及-N（R_{10}）-之雜原子；Q_2表示-A_4=A_5-、或選自-O-、-S-及-N（R_{10}）-之雜原子；但，Q_1及Q_2不會同時表示雜原子；

A_2表示 C-X_2或 N，A_3表示 C-X_3或 N，A_4表示 C-X_4或 N，A_5表示 C-X_5或 N；

R_{10}表示氫原子、C_{1-6}烷基、鹵素 C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷基羰基或芳基；其中該芳基可由 1 或 1 以上種選自鹵素原子、C_{1-6}烷基及 C_{1-6}烷氧基之取代基所取代；

X_1、X_2、X_3、X_4及 X_5各自獨立表示選自氫原子、羥基、鹵素原子、氰基、羥基胺基羰基、羥基脒基、硝基、胺基、脒基、脈基、C_{1-6}烷基胺基、二 C_{1-6}烷基胺基、C_{1-6}烷基脒基、二 C_{1-6}烷基脒基、C_{1-6}烷基脈基、二 C_{1-6}烷基脈基、C_{1-6}烷基硫代基、C_{1-6}烷基磺基、C_{1-6}烷基磺醯基、C_{1-6}烷基膦基、二 C_{1-6}烷基膦基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{3-9}環烷基、C_{3-9}環烷氧基、C_{2-7}烯基、C_{2-7}炔基、C_{1-6}烷基羰基、C_{1-6}烷氧基羰基（以上的 19 個基可由 1 或 1 以上種選自鹵素原子、羥基、芳基、雜芳基及氰基

之取代基所取代）、芳基、芳氧基、芳基羰基、雜芳基、雜芳基氧基、雜芳基羰基及芳基 C_{1-6} 烷基氧基（以上的 7 個基可由 1 或 1 以上種選自鹵素原子、C_{1-6} 烷基及 C_{1-6} 烷氧基之取代基所取代）所成群；或

X_1 及 X_2、X_2 及 X_3、X_3 及 X_4、及 X_4 及 X_5 各與鍵結的碳原子連接，形成飽和或不飽和 5～7 員碳環、或形成含有 1 或 1 以上種選自氧原子、氮原子及硫原子之雜原子的飽和或不飽和 5～7 員雜環；

Y 表示選自 C_{1-6} 烷基、C_{3-9} 環烷基、C_{2-7} 烯基、C_{2-7} 炔基、C_{1-6} 烷基羰基、C_{1-6} 烷氧基羰基、芳基羰基、雜芳基羰基、芳基氧基羰基、雜芳基氧基羰基、C_{1-6} 烷氧基、C_{2-7} 烯氧基、C_{2-7} 炔氧基、C_{1-6} 烷基硫代基、C_{1-6} 烷基磺醯基｛以上 15 個基可由 1 或 1 以上種選自飽和不飽和 3～7 員碳環、含有 1 或 1 以上種選自氧原子、氮原子及硫原子的雜原子之飽和或不飽和 3～7 員雜環、鹵素原子、羥基、C_{1-6} 烷氧基、羥基 C_{1-6} 烷氧基、C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷氧基、胺基 C_{1-6} 烷氧基、N-C_{1-6} 烷基胺基 C_{1-6} 烷氧基、N,N-二 C_{1-6} 烷基胺基 C_{1-6} 烷氧基、胺基、C_{1-6} 烷基胺基、羥基 C_{1-6} 烷基胺基、C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷基胺基、胺基 C_{1-6} 烷基胺基、二 C_{1-6} 烷基胺基、雙（羥基 C_{1-6} 烷基）胺基、雙（C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷基）胺基、雙（胺基 C_{1-6} 烷基）胺基、脒基、C_{1-6} 烷基脒基、二 C_{1-6} 烷基脒基、脈基、C_{1-6} 烷基脈基、二 C_{1-6} 烷基脈基、氰基、羧基、C_{1-6} 烷氧基羰基、C_{1-6} 烷基硫代基、C_{1-6} 烷基磺醯基、C_{1-6} 烷基膦基及二

(3)

C_{1-6} 烷基膦基的取代基所取代｝、胺基、C_{1-6} 烷基胺基、二 C_{1-6} 烷基胺基（以上 2 個基可由 1 或 1 以上種選自飽和或不飽和 3～7 員碳環、含有 1 或 1 以上種選自氧原子、氮原子及硫原子的雜原子之飽和或不飽和 3～7 員雜環、鹵素原子、羥基、C_{1-6} 烷氧基、羥基 C_{1-6} 烷氧基、C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷氧基、胺基 C_{1-6} 烷氧基、N-C_{1-6} 烷基胺基 C_{1-6} 烷氧基、N,N-二 C_{1-6} 烷基胺基 C_{1-6} 烷氧基、胺基、C_{1-6} 烷基胺基、羥基 C_{1-6} 烷基胺基、C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷基胺基、胺基 C_{1-6} 烷基胺基、二 C_{1-6} 烷基胺基、雙（羥基 C_{1-6} 烷基）胺基、雙（C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷基）胺基、雙（胺基 C_{1-6} 烷基）胺基、脒基、C_{1-6} 烷基脒基、二 C_{1-6} 烷基脒基、脈基、C_{1-6} 烷基脈基、二 C_{1-6} 烷基脈基、氰基、羧基、C_{1-6} 烷氧基羰基、C_{1-6} 烷基硫代基、C_{1-6} 烷基磺醯基、C_{1-6} 烷基膦基及二 C_{1-6} 烷基膦基的取代基所取代）、鹵素原子、硝基、氰基、羧基及含有 1 或 1 以上種選自氧原子、氮原子及硫原子的雜原子之飽和或不飽和 3～7 員雜環（該雜環可由 1 或 1 以上種選自羥基、C_{1-6} 烷基、鹵素 C_{1-6} 烷基、羥基 C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷基及氧代基的取代基所取代）所成群；

Z 表示選自氫原子、羥基、C_{1-6} 烷基、C_{3-9} 環烷基｛以上 2 個基可由 1 或 1 以上種選自飽和或不飽和 3～7 員碳環（該碳環基可由 1 或 1 以上種選自 C_{1-6} 烷基、羥基 C_{1-6} 烷基及 C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷基之取代基所取代）、含有 1 或 1 以上種選自氧原子、氮原子及硫原子之雜原子之飽

(4)

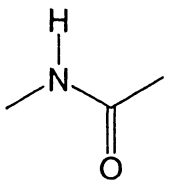
和或不飽和 3～7 員雜環（該雜環基可由 1 或 1 以上種選自 C_{1-6} 烷基 、羥基 C_{1-6} 烷基及 C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷基的取代基所取代）、鹵素原子、羥基、C_{1-6} 烷氧基、羥基 C_{1-6} 烷氧基、C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷氧基、羥基 C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷氧基、胺基 C_{1-6} 烷氧基、N-C_{1-6} 烷基胺基 C_{1-6} 烷氧基、N,N-二 C_{1-6} 烷基胺基 C_{1-6} 烷氧基、胺基、C_{1-6} 烷基胺基、羥基 C_{1-6} 烷基胺基、C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷基胺基、胺基 C_{1-6} 烷基胺基、二 C_{1-6} 烷基胺基、雙（羥基 C_{1-6} 烷基）胺基、雙（C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷基）胺基、雙（胺基 C_{1-6} 烷基）胺基、氰基、羧基、C_{1-6} 烷氧基羰基、芳基氧基羰基、胺基甲醯基、C_{1-6} 烷基胺基甲醯基、二 C_{1-6} 烷基胺基甲醯基（以上 2 個基可由 1 或 1 以上種選自鹵素原子、羥基、氰基及胺基的取代基所取代）、膦基、C_{1-6} 烷基膦基、二 C_{1-6} 烷基膦基、磺酸、及 C_{1-6} 烷基磺基的取代基所取代｝、-OR_1 及 -NR_1R_2 所成群；

R_1 及 R_2 各自獨立表示選自氫原子、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 烷基羰基、及含有 1 或 1 以上種選自氧原子、氮原子及硫原子之雜原子的飽和或不飽和 3～7 員雜環（以上 3 個基可由 1 或 1 以上種選自飽和或不飽和 3～7 員碳環、含有 1 或 1 以上種選自氧原子、氮原子及硫原子之雜原子的飽和或不飽和 3～7 員雜環、鹵素原子、羥基、C_{1-6} 烷氧基、羥基 C_{1-6} 烷氧基、C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷氧基、胺基 C_{1-6} 烷氧基、N-C_{1-6} 烷基胺基 C_{1-6} 烷氧基、N,N-二 C_{1-6} 烷基胺基 C_{1-6} 烷氧基、胺基、C_{1-6} 烷基胺基、羥基 C_{1-6} 烷基胺基、

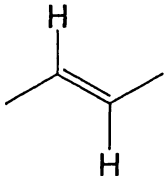
(5)

C_{1-6}烷氧基C_{1-6}烷基胺基、胺基C_{1-6}烷基胺基、二C_{1-6}烷基胺基、雙（羥基C_{1-6}烷基）胺基、雙（C_{1-6}烷氧基C_{1-6}烷基）胺基、雙（胺基C_{1-6}烷基）胺基、氰基、羧基、C_{1-6}烷氧基羰基、芳基氧基羰基、膦基、C_{1-6}烷基膦基、二C_{1-6}烷基膦基、磺酸、及C_{1-6}烷基磺基之取代基所取代）所成群；或R_1及R_2與鍵結的氮原子連結，形成可含有1個氮原子以及1或1以上種選自氧原子、氮原子及硫原子之雜原子的飽和或不飽和5～7員雜環；

L選自式：

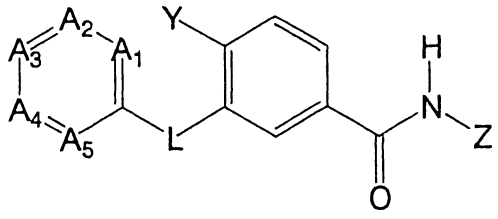


及



〕。

2. 如申請專利範圍第1項之化合物或其前驅物、或這些製藥上被許可的鹽，其由式（I）所表示；



(I)

〔式中，A_1、A_2、A_3、A_4、A_5、L、Y、及Z如申請專利範圍第1項所定義者〕。

3. 如申請專利範圍第1項或第2項之化合物或其前驅物、或這些製藥上被許可的鹽，其中Z表示氫原子、C_{1-6}烷基、C_{3-9}環烷基、羥基C_{1-6}烷基、羥基C_{1-6}烷氧基

C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基C_{1-6}烷基、氰基C_{1-6}烷基、吡啶基C_{1-6}烷基、二羥基C_{1-6}烷基、三羥基C_{1-6}烷基、嗎啉代C_{1-6}烷基、（N,N-二C_{1-6}烷基胺基）C_{1-6}烷基或（N,N-雙（羥基C_{1-6}烷基）胺基）C_{1-6}烷基。

4. 如申請專利範圍第3項之化合物或其前驅物、或這些製藥上被許可的鹽，其中Z表示氫原子、甲基、乙基、環丙基、環戊基、2-羥基乙基、2-（2-羥基乙氧基）乙基、2-甲氧基乙基、2-氰基乙基、4-吡啶基甲基、1-甲氧基丁-2-基、2,3-二羥基丙-1-基、1,3-二羥基丙-2-基、1,3-二羥基-2-羥基甲基丙-2-基、2-嗎啉代乙基、1-羥基丙-2-基、1-羥基-3-甲基丁-2-基、2-（N,N-二甲基胺基）乙基、2-（N,N-雙（2-羥基乙基）胺基）乙基、2,4-二羥基丁基、2,3,4-三羥基丁基、2,3,4,5-四羥基戊基或2,3,4,5,6-五羥基己基。

5. 如申請專利範圍第1項至第4項中任一項之化合物或其前驅物、或這些製藥上被許可的鹽，其中Y表示鹵素原子、氰基、C_{1-6}烷基、鹵素C_{1-6}烷基、C_{2-7}烯基、C_{2-7}炔基、C_{1-6}烷氧基、C_{3-9}環烷基C_{1-6}烷氧基、C_{2-7}炔基氧基、或鹵素C_{1-6}烷氧基。

6. 如申請專利範圍第5項之化合物或其前驅物、或這些製藥上被許可的鹽，其中Y表示氯基、溴基、氰基、甲基、三氟甲基、乙基、正丙基、異丙基、乙炔基、甲氧基、三氟甲氧基、環丙甲氧基、2-丁-1-基氧基、或2-氯乙氧基。

(7)

7. 如申請專利範圍第 1 項或第 2 項之化合物或其前驅物、或這些製藥上被許可的鹽，其中 A_1 表示 C-X_1 或 N，A_2 表示 C-X_2 或 N，A_3 表示 C-X_3 或 N，A_4 表示 C-X_4 或 N，A_5 表示 C-X_5 或 N；

X_1、X_2、X_3、X_4 及 X_5 各自獨立表示選自氫原子、鹵素原子、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 烷氧基、鹵素 C_{1-6} 烷基、鹵素 C_{1-6} 烷氧基、C_{1-6} 烷基硫代基及鹵素 C_{1-6} 烷基硫代基；或 X_1 及 X_2、X_2 及 X_3、X_3 及 X_4、及 X_4 及 X_5 與各自鍵結的碳原子連接形成環己烷、環戊、苯環、吡啶環、嘧啶環、1,4-二噁烷環、1,3-二氧雜戊環、吡咯環、咪唑環、噻唑環或呋喃環。

8. 如申請專利範圍第 7 項之化合物或其前驅物、或這些製藥上被許可的鹽，其中 X_1、X_2、X_3、X_4 及 X_5 各自獨立表示選自氫原子、氟基、氯基、溴基、甲基、乙基、第三丁基、異丙基、甲氧基、異丙氧基、三氟甲基、三氟甲氧基、甲基硫代基及三氟甲基硫代基；或

X_1 及 X_2 與各鍵結的碳原子連結形成環己烷；

X_1 及 X_2 與各鍵結的碳原子連結形成吡啶環；

X_2 及 X_3 與各鍵結的碳原子連結形成 1,4-二噁烷環；或

X_2 及 X_3 與各鍵結的碳原子連結形成環戊烷。

9. 如申請專利範圍第 8 項之化合物或其前驅物、或這些製藥上被許可的鹽，其中 A_1 表示 C-X_1 或 N，A_2 表示 C-X_2，A_3 表示 C-X_3，A_4 表示 C-X_4，A_5 表示 C-X_5。

10. 如申請專利範圍第 8 項之化合物或其前驅物、或這些製藥上被許可的鹽，其中 A_1 表示 $C\text{-}X_1$，A_2 表示 $C\text{-}X_2$ 或 N，A_3 表示 $C\text{-}X_3$，A_4 表示 $C\text{-}X_4$，A_5 表示 $C\text{-}X_5$。

11. 如申請專利範圍第 8 項之化合物或其前驅物、或這些製藥上被許可的鹽，其中 A_1 表示 $C\text{-}X_1$，A_2 表示 $C\text{-}X_2$，A_3 表示 $C\text{-}X_3$ 或 N，A_4 表示 $C\text{-}X_4$，A_5 表示 $C\text{-}X_5$。

12. 一種醫藥組成物，其特徵爲以如申請專利範圍第 1 項至第 11 項中任一項之化合物或其前驅物、或這些製藥上被許可的鹽作爲有效成分者。

13. 一種血管新生阻礙劑，其特徵爲以如申請專利範圍第 1 項至第 11 項中任一項之化合物或其前驅物、或這些製藥上被許可的鹽作爲有效成分者。

14. 一種血管新生所引起的疾病之治療劑及預防劑，其特徵爲以如申請專利範圍第 1 項至第 11 項中任一項之化合物或其前驅物、或這些製藥上被許可的鹽作爲有效成分者。

15. 如申請專利範圍第 14 項之治療劑及預防劑，其中血管新生所引起的疾病爲癌症。

16. 如申請專利範圍第 15 項之治療劑及預防劑，其中癌症爲固體腫瘤。

17. 一種固體腫瘤轉移之治療及預防劑，其特徵爲以如申請專利範圍第 1 項至第 11 項中任一項之化合物或其前驅物、或這些製藥上被許可的鹽作爲有效成分者。

圖1

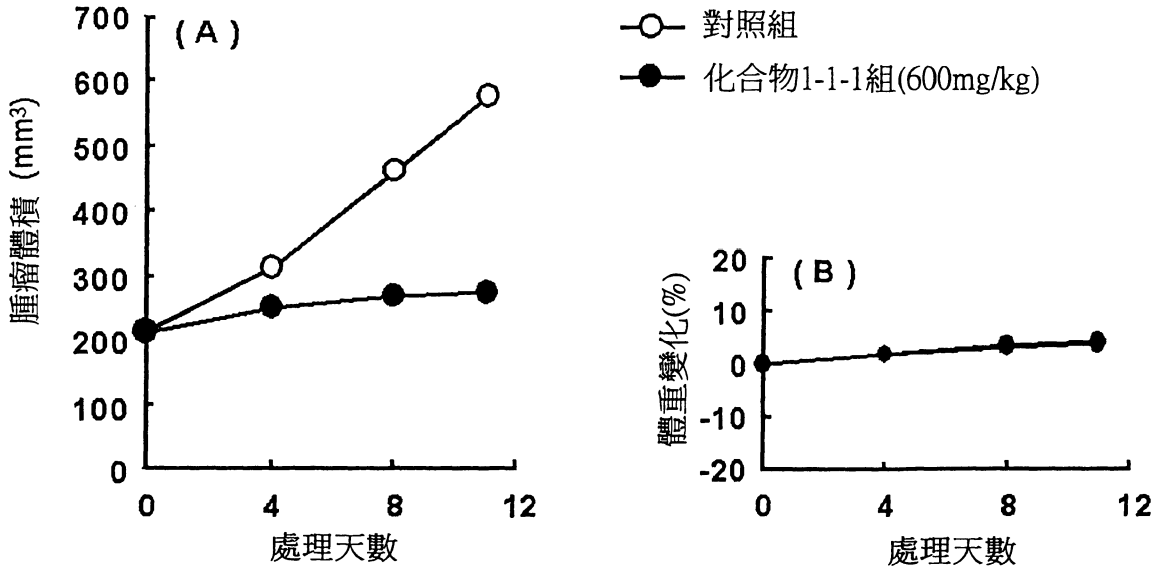
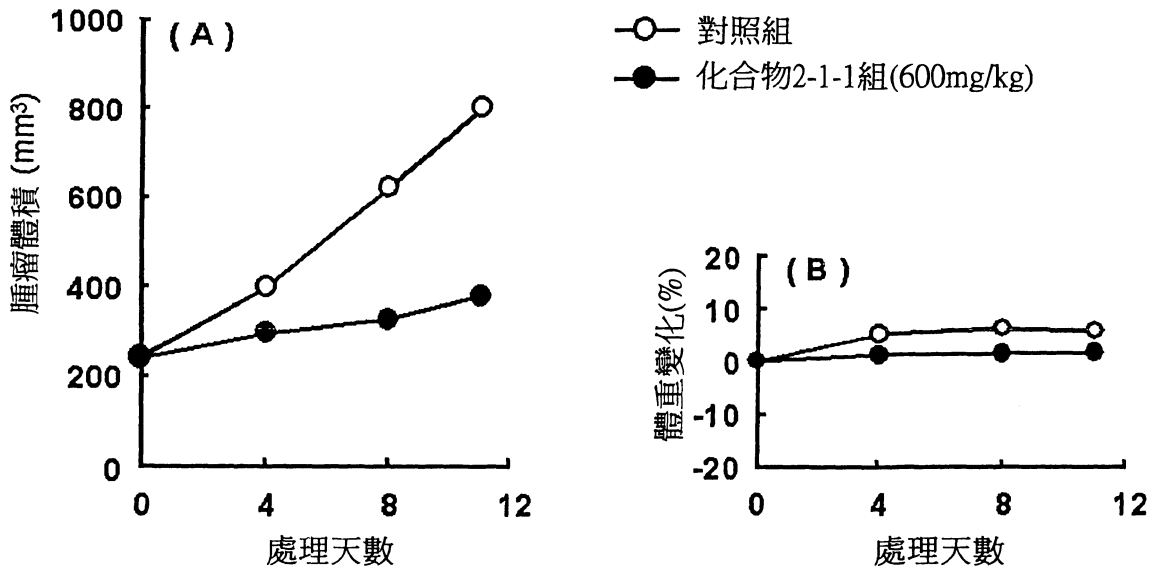

(A)
腫瘤體積 (mm³)
700
600
500
400
300
200
100
0
0
4
8
12
處理天數
對照組
化合物1-1-1組(600mg/kg)
(B)
體重變化(%)
20
10
0
-10
-20
0
4
8
12
處理天數

圖2

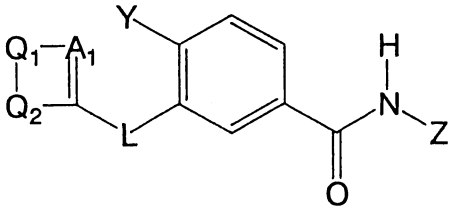

(A)
腫瘤體積 (mm³)
1000
800
600
400
200
0
0
4
8
12
處理天數
對照組
化合物2-1-1組(600mg/kg)
(B)
體重變化(%)
20
10
0
-10
-20
0
4
8
12
處理天數

七、指定代表圖：

（一）、本案指定代表圖為：無

（二）、本代表圖之元件符號簡單說明：無

八、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：



(II)