公告本

393477

申請日期	83. 11. 8
案號	83110301
類別	C07D 401/14, 413/00, 417/00, 405/14, 409/14 (Int. Cl.[6]) A61K 31/395

A4
C4

393477

（以上各欄由本局填註）

發明 新型 專利說明書

一、發明新型名稱	中文	四唑衍生物，其製法及用途
	英文	Tetrazole Derivatives, Their Production and Use
二、發明創作人	姓名	(1)左右田　隆　(2)池田　衡　(3)百瀨　祐
	國籍	日本國
	住、居所	(1)日本國大阪府高槻市東上牧2丁目27番20號 (2)日本國大阪府東大阪市西岩田3丁目3番13-712號 (3)日本國兵庫縣寶塚市すみれ(菫花)ガ丘3丁目2番1-213號
三、申請人	姓名（名稱）	日商・武田藥品工業股份有限公司
	國籍	日本國
	住、居所（事務所）	日本國大阪市中央區道修町4丁目1番1號
	代表人姓名	武田　國男

裝 訂 線

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

（由本局填寫）

承辦人代碼：	
大　　類：	
ＩＰＣ分類：	

A6
B6

本案已向：

日 本 國（地區） 申請專利，申請日期： 案號： ，□有 □無主張優先權

1993.12.11　140906/1993

有關微生物已寄存於： ，寄存日期： ，寄存號碼：

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄）

裝 訂 線

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

本紙張尺度適用中國國家標準（CNS）A4規格（210×297公釐）

五、發明說明（3）

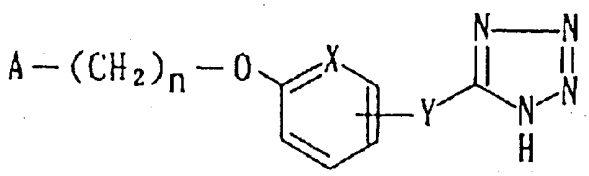
本發明係有關一種具有降低血液中血糖及脂質活性的新穎四唑衍生物，以及包括該化合物供作治療糖尿病及高脂血症之藥劑。

作為糖尿病療法，至今為止曾經使用多種雙胍（biguanide）化合物及磺醯脲（sulfonylurea）化合物。然而，雙胍化合物目前已幾乎不使用，歸咎於其引起乳酸中毒；而磺醯脲化合物具有強力降血糖活性，經常引起血糖過低，故使用時必須特別留意。5-位置具有取代基的四唑衍生物係已知者，例如，醫藥化學期刊35，p.944(1992)揭示一系列具有血糖降低活性的5-取代之四唑衍生物。然而此等化合物之活性未臻滿意。

本發明人等針對具有強力降低血中血糖及脂質活性的5-取代之四唑衍生物進行廣泛澈底研究。結果發現，將具有選擇性取代之雜環系殘基之烷氧基取代的苯基或吡啶基接至5-位置作為取代基時可顯著地促進活性，因而完成本發明。

詳言之，本發明係有關：

(1)下式四唑衍生物：



(I)

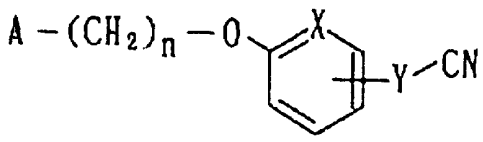
式中n為1至3之整數；A為選擇性取代之雜環系殘基；Y為二價烴殘基；及X為CH或N，或其醫藥上可接受之塩；

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明（4）

(2)一種治療糖尿病或高脂血症之藥劑，其含有式(I)之四唑衍生物或其醫藥上可接受之塩作為有效成份；及

(3)一種生產式(I)所示四唑衍生物之方法，包括將下式化合物，



(II)

式中各符號定義如上述，

與金屬疊氮化合物反應。

式(I)中，苯環或吡啶環較好是在相對於-Y-連接位置的對位接上A-(CH2)n-O-取代基。

在前述式(I)及(II)中，A表示之雜環系殘基較佳為1)5員環，2)具有至少一個氮原子作為環組成原子的雜環系環，3)環為具有一個不飽和鍵之芳香環，4)選擇性含有2個或多個氮原子作為環組成原子，且除氮原子外，選擇性含有雜原子如氧原子及硫原子，及5)選擇性於環之任意選擇位置可具有取代基。A表示之雜環系殘基之特例包含吡咯基(2-吡咯基)，吡唑基(3-吡唑基)，咪唑基(2-咪唑基，4-咪唑基)，三唑基(1,2,3-三唑-4-基，1,2,4-三唑-3-基)，四唑基，噁唑基(2-噁唑基，4-噁唑基)，及噻唑基(2-噻唑基，4-噻唑基)。

此等雜環系殘基於環之任意選擇位置可選擇性含有一或多個取代基。取代基之範例包含烴殘基，雜環系殘基或

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明（5）

胺基，這些取代基亦可選擇性含有其它取代基。

上述烴殘基包含脂肪系烴殘基，脂環系烴殘基，脂環系-脂肪系烴殘基，芳香系-脂肪系烴殘基及芳香系烴殘基。上述脂肪系烴殘基之範例包含含1至8個碳原子之飽和脂肪系烴殘基如甲基，乙基，丙基，異丙基，丁基，異丁基，第二丁基，第三丁基，戊基，異戊基，新戊基，第三戊基，己基，異己基，庚基及辛基；及含2至8個碳原子之C_{2-8}不飽和脂肪系烴殘基如乙烯基，1-丙烯基，2-丙烯基，1-丁烯基，2-丁烯基，3-丁烯基，2-甲基-1-丙烯基，1-戊烯基，2-戊烯基，3-戊烯基，4-戊烯基，3-甲基-2-丁烯基，1-己烯基，3-己烯基，2,4-己二烯基，5-己烯基，1-庚烯基，1-辛烯基，乙炔基，1-丙炔基，2-丙炔基，1-丁炔基，2-丁炔基，3-丁炔基，1-戊炔基，2-戊炔基，3-戊炔基，4-戊炔基，1-己炔基，3-己炔基，2,4-己二炔基，5-己炔基，1-庚炔基及1-辛炔基。其中以含至多4個碳原子之脂肪系烴為佳。上述脂環系烴殘基之範例包含含3至7個碳原子之飽和脂環系烴殘基如環丙基，環丁基，環戊基，環己基及環庚基；及含5至7個碳原子之C_{5-7}不飽和脂環系烴殘基如1-環戊烯基，2-環戊烯基，3-環戊烯基，1-環己烯基，2-環己烯基，3-環己烯基，1-環庚烯基，2-環庚烯基，3-環庚烯基及2,4-環庚二烯基。其中以含5或6個碳原子之脂環系烴殘基為佳。脂環系-脂肪系烴殘基之範例包含，含4至9個碳原子之上述經由脂環系烴殘基與脂肪系烴殘基鍵結生成者如環丙基甲基，環丙基乙基，環丁

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明（6 ）

基甲基，環戊基甲基，環戊烯基甲基，3-環戊烯基甲基，環己基甲基，2-環己烯基甲基，3-環己烯基甲基，環己基乙基，環己基丙基，環庚基甲基及環庚基乙基。上述芳香系脂肪系烴殘基之範例包含含7至9個碳原子之苯基烷基如苄基，苯乙基，1-苯乙基，3-苯丙基，2-苯丙基及1-苯丙基；及含11至13個碳原子之萘基烷基如α-萘甲基，α-萘乙基，β-萘甲基及β-萘乙基。及上述芳香系烴殘基之範例包含苯基及萘基（α-萘基，β-萘基）。

上述雜環系基為除了碳原子外，含有1至3個選自N，O及S之原子作為環組成原子且經由碳原子鍵結的5-或6-員環。雜環系基之特例包含雜環系基如噻吩基（2-噻吩基，3-噻吩基），呋喃基（2-呋喃基，3-呋喃基），吡啶基（2-吡啶基，3-吡啶基，4-吡啶基），噻唑基（2-噻唑基，4-噻唑基，5-噻唑基），咪唑基（2-咪唑基，4-咪唑基，5-咪唑基），嘧啶基（2-嘧啶基，4-嘧啶基，5-嘧啶基，6-嘧啶基），吡咯基，吡咯啉基（3-吡咯啉基，4-吡咯啉基，5-吡咯啉基及6-吡咯啉基）；及飽和雜環系基如六氫吡啶基（2-六氫吡啶基，3-六氫吡啶基，4-六氫吡啶基），吡咯啶基（2-吡咯啶基，3-吡咯啶基），嗎啉基（2-嗎啉基），及四氫呋喃基（2-四氫呋喃基，3-四氫呋喃基等）。

胺基可經取代。至於經取代之胺基，值得一提者有N-單取代胺基及N，N-二取代胺基。

"N-單取代胺基"表示含一個取代基之胺基。取代基之

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明（7）

範例包含低碳烷基（例如含1至4個碳原子者如甲基，乙基，丙基，丁基，異丁基，第三丁基等），環烷基（例如含3至7個碳原子者如環戊基，環己基等），芳基（例如苯基，萘基等），芳香系雜環系基（例如吡啶基，嘧吩基，呋喃基，喀唑基，噻唑基等），非芳香系雜環系基（例如六吡啶基，吡咯啶基，嗎啉基等），芳烷基（例如苄基，苯乙基等），醯基（例如乙醯基，丙醯基等），胺甲醯基，N-單取代之胺甲醯基（例如N-甲基胺甲醯基，N-乙基胺甲醯基，N-丙基胺甲醯基等），N,N-二取代之胺甲醯基（例如N,N-二甲基胺甲醯基，N-甲基-N-乙基胺甲醯基，N,N-二乙基胺甲醯基等），低碳烷氧羰基（例如含2至5個碳原子者如甲氧羰基，乙氧羰基，丙氧羰基等），羥基，低碳烷氧基（例如含1至4個碳原子者如甲氧基，乙氧基，丙氧基，丁氧基等）及芳烷氧基（例如苄氧基，苯乙氧基，萘氧基等）。

"N,N-二取代之胺基"表示含有二個取代基之胺基。取代基之範例為其中一取代基包含大致如前述"N-單取代之胺基"的相同取代基，而另一取代基之範例包含烷基，環烷基，芳基及芳烷基。某些例中，二取代基可與氮原子結合共同生成環系胺基。此等環系胺基之範例包含1-吖丁啶基，1-吡咯啶基，六氫吡啶基，嗎啉基，六氫吡哄基，及於4-位置含有例如一個低碳烷基（例如含1至4個碳原子者如甲基，乙基，丙基等）、芳烷基（例如苄基，苯乙基，萘甲基等）或芳基（例如苯基，萘基等）之六氫吡哄基。

上述於雜環系殘基A上作取代基之烴殘基及雜環系環

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明（8）

殘基可於其任意選擇位置含有一個取代基或多個取代基。當烴殘基含有脂環系基或當雜環系殘基為飽和者時，其各別於環（包含環氮原子）上可含有一至三個1至3個碳原子之低碳烷基（例如甲基，乙基，丙基及異丙基）。而，當烴殘基含有一個芳香系烴殘基或當雜環系基為不飽和者時，可含有1至4個相同或彼此不同的取代基。此等取代基範例包含鹵素（氟、氯、碘），羥基，氰基，硝基，三氟甲基，低碳烷氧基（例如含1至4個碳原子者如甲氧基，乙氧基，丙氧基，異丙氧基及丁氧基），低碳烷基（例如含1至4個碳原子者如甲基，乙基，丙基，異丙基及丁基），低碳烷氧羰基（例如含2至4個碳原子者如甲氧羰基，乙氧羰基及丙氧羰基），低碳烷硫基（例如含1至3個碳原子者如甲硫基，乙硫基，丙硫基及異丙硫基），及低碳烷胺基（例如含1至4個碳原子者如甲胺基，乙胺基及二甲胺基）。

當A表示之雜環系殘基含有二或多個烴殘基作為其取代基時，及當此等烴殘基位於芳香系5-員雜環系環之彼此毗鄰位置時，可共同組合生成一個縮合環。此表示二個烴殘基彼此鍵結生成一個含3至5個碳原子之飽和或不飽和二價直鏈烴殘基。直鏈烴殘基之特例包含 $-CH_2CH_2CH_2-$，$-CH_2CH_2CH_2CH_2-$，$-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2-$，$-CH=CHCH_2-$，$-CH=CH-CH=CH-$，$-CH=CH-CH=CH-CH_2-$及 $-CH=CH-CH_2CH_2CH_2-$。

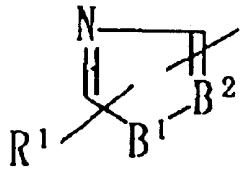
於A表示之雜環系殘基中，較好為下式所示者：

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝 訂 線

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明（9）



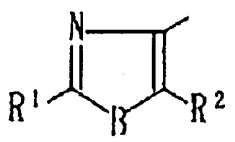
{式中B^1為硫原子，氧原子或NR基[其中R表示氫，低碳烷基（例如含1至3個碳原子者如甲基及乙基）或芳烷基（例如苄基及苯乙基）]；及B^2為氮原子或CR^2（R^2為氫或以羥基選擇性取代之低碳烷基）；R^1為氫，選擇性取代之烴殘基或雜環系烴殘基；但若R^1與R^2係連接在環組成碳原子之毗鄰碳原子上，則R^1與R^2可彼此組合生成稠合環}。R^1表示之烴殘基，雜環系殘基及此等基之取代基係與前文就芳香系5-員雜環系殘基說明者相同。

R^2表示之低碳烷基係以含1至5個碳原子者為例，例如甲基，乙基，丙基，異丙基，丁基，異丁基，第二丁基，第三丁基及戊基，較佳為含1至3個碳原子者。雖然此種烷基可於任意選擇位置含有一個羥基，但以α-位置為特佳。當B^2為C-R^2及R^2為氫時，環可在B^2位置被R^1取代。此種雜環系殘基係經由環上一個相關原子鍵結，而以經由毗鄰氮原子之碳原子鍵結為較佳。例如當B^1為NR，B^2為C-R^2，及R^2為氫時，經由B^2鍵結之基（Ⅲ）亦為較佳範例。

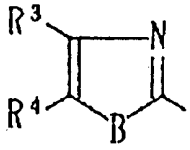
於上式表示之雜環系基中，較好為下式表示之噁唑基或噚唑基：

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明（10）



或



[式中R^1及R^2之定義如上述；R^3及R^4各自為氫，選擇性取代之烴殘基或選擇性取代之雜環系殘基，且可經由彼此鍵結生成一個縮合環；及B為氧原子或硫原子]。R^3或R^4表示之烴殘基或雜環系殘基及其取代基係與前文就芳香系5-員雜環系環殘基說明者相同。R^3及R^4可生成縮合環，其係與芳香系5-員雜環系環殘基在毗鄰位置上含有二個烴殘基作為取代基時生成的縮合環相同。

含有X作為組成原子的環，當X為CH時為苯環，而當X為N時為吡啶環。較佳X為CH。符號n表示1至3之整數，較佳為1或2之整數。Y表示之二價烴殘基可為直鏈或分支者，且可為飽和或不飽和，通常包含含1至5個碳原子之伸烷基類及伸烯基類。伸烷基類包含亞甲基，1,1-伸乙基，1,2-伸乙基，1,1-伸丙基，1,3-伸丙基，1-甲基-1,2-伸乙基及1,4-伸丁基。伸烯基類包含-CH=CH-CH=CH-等。其中以1,3-伸丙基及1,4-伸丁基為佳。

本發明化合物（I）為四唑環上含有酸性氮或含有鹼性氮（當含有吡啶環時），因此也包括鹼及酸之塩類。至於此等塩類，以醫藥上可接受者為佳，其範例為與無機鹼類生成之塩類，與有機鹼類生成之塩類，與有機酸類生成之塩類及與鹼性或酸性胺基酸生成之塩類。於無機鹼類生成之

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明（11）

鹽類的較佳實例包含鹼金屬鹽類如鈉鹽或鉀鹽；鹼土金屬鹽類如鈣鹽或鎂鹽；以及鋁鹽及銨鹽。與有機鹼類生成之鹽類的較佳實例包含與三甲胺，三乙胺，吡啶，甲基吡啶，乙醇胺，二乙醇胺，三乙醇胺，二環己胺或N,N-二苄基伸乙基二胺生成者。鹽類之較佳例子包含與鹽酸，氫溴酸，硝酸，硫酸或磷酸生成者。與有機酸類生成之鹽類的較佳例子包含與甲酸，乙酸，三氟乙酸，反丁烯二酸，草酸，酒石酸，順丁烯二酸，檸檬酸，丁二酸，蘋果酸，甲烷磺酸，苯磺酸或對-甲苯磺酸生成者。與鹼性胺基酸生成之鹽類的較佳例子包含與精胺酸，離胺酸或鳥胺酸生成之鹽類；而與酸性胺基酸生成之鹽類的較佳例子包含與天冬胺酸或麩胺酸生成之鹽類。

本發明之化合物(I)或其醫藥上可接受之鹽類具有降血糖活性及低毒性。例如，當實例1化合物以15mg/kg經口投予小鼠連續4日時，體重或肝臟重量與比較之對照組無差異。而以100mg/kg劑量口服投予實例14生產之化合物或以50mg/kg劑量腹內投予時皆不會造成任何試驗動物之死亡。本發明化合物可用於哺孔動物包含人體作為糖尿病及高脂血症治療劑。化合物(I)可呈固體組合物如錠劑，膠囊劑，粒劑或散劑；或液體組合物例如糖漿劑或注射劑，經由與醫藥上可接受之載劑配方而製備成經口或非經口投藥之製劑。

至於醫藥上可接受之載劑，可使用習知醫藥製劑之有機或無機載劑，詳言之，例如賦形劑，潤滑劑，黏結劑及

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明（12）

固體製劑之崩散劑；及溶劑，增溶劑，懸浮劑，等張劑，緩衝劑及局部麻醉劑。及當需要時，可進一步使用例如防腐劑，抗氧化劑，著色劑及增甜劑等添加劑。賦形劑之較佳例子包含乳糖，蔗糖，D-甘露糖醇，澱粉，結晶纖維素及輕質二氧化矽。潤滑劑之較佳例包含硬脂酸鎂，硬脂酸鈣，滑石及膠體矽石。黏結劑之較佳例子包含結晶纖維素，糖，D-甘露糖醇，糊精，羥丙基纖維素，羥丙基甲基纖維素及聚乙烯基吡咯啶酮。崩散劑之較佳例子包含澱粉，羧甲基纖維素，羧甲基纖維素鈣，Cross carmellose 鈉及羧甲基澱粉鈉。溶劑之較佳例子包含注射用蒸餾水，醇，丙二醇，聚乙二醇，芝蔴油及玉米油。增溶劑之較佳例子包含聚乙二醇，丙二醇，D-甘露糖醇，苯甲酸苄酯，乙醇，叁胺基甲烷，膽固醇，三乙醇胺，碳酸鈉及檸檬酸鈉。懸浮劑之較佳例子包含界面活性劑例如硬脂基三乙醇胺，月桂基硫酸鈉，胺基丙酸月桂基酯，卵磷脂，苯烷銨氯，苯乙銨氯，甘油單硬脂酸酯；及親水聚合物例如聚（乙烯醇），聚乙烯基吡咯啶酮，羧甲基纖維素鈉，甲基纖維素，羥甲基纖維素，羥乙基纖維素及羥丙基纖維素。等張劑之較佳例子包含氯化鈉，甘油及D-甘露糖醇。緩衝劑之較佳例子包含磷酸塩，乙酸塩，碳酸塩及檸檬酸塩緩衝溶液。局部麻醉劑之較佳例子包含苄醇。防腐劑之較佳例子包含對氧苯甲酸酯類，氯丁醇，苄醇，苯乙醇，去氫乙酸及山梨酸。抗氧化劑之較佳例子包含亞硫酸塩及抗壞血酸。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明（13）

有關投藥方法，化合物（I）通常係以錠劑，膠囊劑（包含軟膠囊及微膠囊），散劑及粒劑形式供口服使用；但視情況亦可呈例如注射劑，栓劑及小粒劑等形式供非經口投藥。成人口服投藥之每日劑量係在0.05至10mg/kg之範圍，較好是分成每日一至三劑。

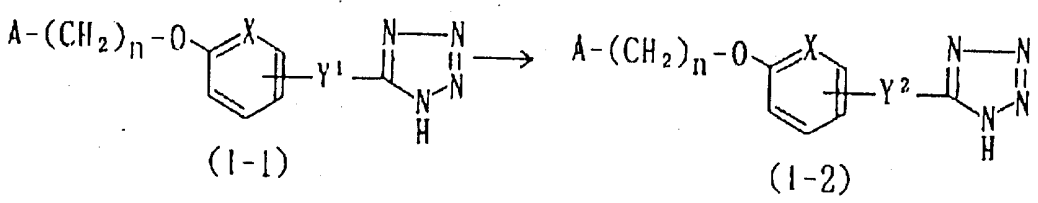
以下說明本發明化合物（I）之製法。

（方法A）

經由腈衍生物（II）與疊氮化合物反應，可生產四唑衍生物（I）。由（II）至（I）的反應係根據例如美國化學會期刊，80，P.3908(1958)所述方法進行，亦即將（II）與疊氮化鈉-氯化銨在N,N-二甲基甲醯胺中反應。氯化銨及疊氮化鈉之個別數量相對於一莫耳化合物（II）係在1至7莫耳之範圍，較好是1至5莫耳之範圍。反應係於50℃至180℃之溫度範圍進行1至50小時。由（II）至（I）之反應亦可依照例如有機化學期刊56，P.2395(1991)所述之方法進行，亦即將化合物（II）與疊氮化三甲錫或疊氮化三丁錫反應，接著再以用酸處理。

如此所得四唑衍生物及其塩類可藉已知之分離及純化方法例如濃縮，減壓下濃縮，結晶，再結晶，相轉移及層析等進行分離及純化。

（方法B）



(I-1)　　(I-2)

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明（14）

[式中Y^1為不飽和二價烴殘基，Y^2為飽和二價烴殘基，而其它符號定義如同上述。]

Y^1表示之不飽和二價烴殘基，為Y中表示之不飽和基；而Y^2表示之飽和二價烴殘基係Y中表示之飽和基。

在此方法中，係將方法A生產之化合物中的化合物（I-1）進行還原作用而生產化合物（I-2）。雖然此種還原反應可藉已知方法進行，但較好是經由使用金屬催化劑進行催化氫化反應進行。此種催化氫化反應係根據傳統方法在溶劑中於催化劑存在下，於1至150大氣壓之氫壓下進行。溶劑範例包含醇類如甲醇，乙醇，丙醇，異丙醇及2-甲氧基乙醇，芳香烴類如苯，甲苯及二甲苯，醚類如乙醚，異丙醚，二噁烷及四氫呋喃，鹵化烴類如氯仿，二氯甲烷及1,1,2,2-四氯乙烷，乙酸乙酯，乙酸或此等溶劑之混合物。至於催化劑，可使用例如過渡金屬如鈀、鉑或銠，而使反應順利地進行。反應溫度係在0至100℃範圍，較佳為10至80℃之範圍；而反應時係在0.5至50小時之範圍。

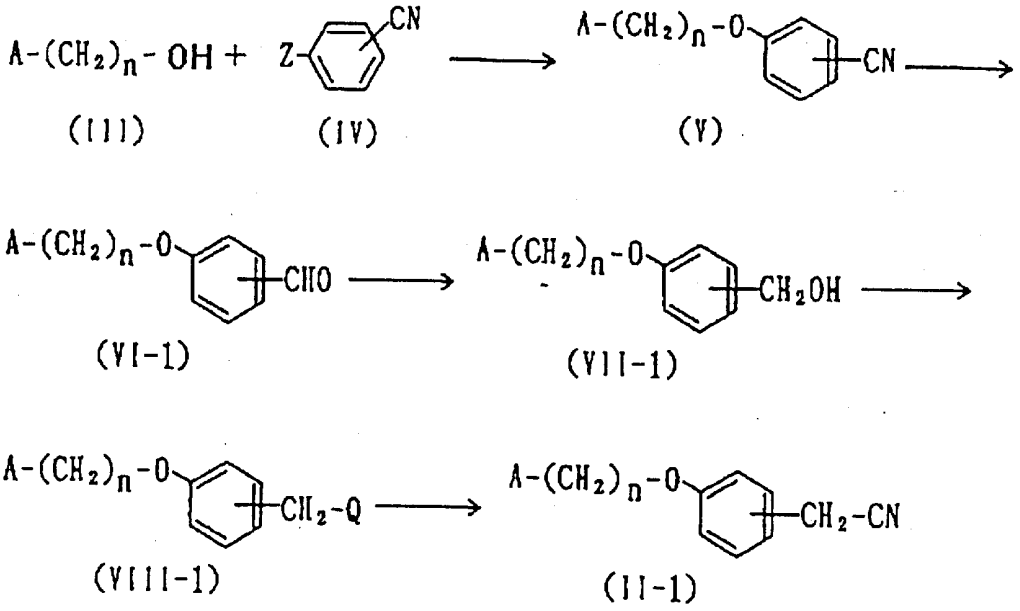
如此所得之四唑衍生物及其塩類可藉已知之分離及純化方法例如濃縮，減壓下濃縮，結晶，再結晶，相轉移及層析等方法進行分離及純化。

本發明方法中用作起始物料的腈衍生物（II）可藉例如下述方法製得。

（方法C）

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明（15）



[式（IV）中，Z表示鹵素原子；式（VIII-1）中，Q表示離去基；其它符號之定義如同上述]。

至於Z表示之鹵素原子可為例如氟，氯，溴及碘。至於Q表示之離去基，可為例如鹵素原子（含氯、溴及碘）及其他之烷磺醯氧基及對-甲苯磺醯氧基等。

生產步驟包括化合物（III）與化合物（IV）縮合而得化合物（V），然後轉化成醛衍生物（VI-I），此反應係根據，例如化學及醫藥公報，39，P.1440(1991)及醫藥化學期刊，35，P.2617(1992)所述之方法進行。

然後將化合物（VI-1）進行還原反應而得醇化合物（VII-1）。此還原反應可藉已知方法進行，例如使用金屬氫化物還原，使用金屬氫化物錯合物還原，使用乙硼烷及取代之乙硼烷還原，及催化氫化反應。換言之，此種反應係使用還原劑處理化合物（VI-1）進行。還原劑之範例包含金

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明（16）

屬氫化物錯合物例如鹼金屬硼氫化物（例如硼氫化鈉及硼氫化鋰）；金屬氫化物錯合物例如鋁氫化鋰；金屬氫化物如氫化鈉；金屬或金屬塩如有機錫化合物（例如氫化三苯錫），鎳化合物及鋅化合物；使用過渡金屬催化劑之催化還原劑例如鈀，鉑及銠，及氫；及乙硼烷等。此種反應係於對反應無影響的有機溶劑中進行。至於溶劑可根據還原劑類別適當選自例如芳香系烴類，如苯，甲苯及二甲苯；鹵化烴類如氯仿，四氯化碳，二氯甲烷，1,2-二氯乙烷及1,1,2,2-四氯乙烷；醚類如乙醚，四氫呋喃及二噁烷；醇類如甲醇，乙醇，丙醇，異丙醇及2-甲氧基乙醇；醯胺類如N,N-二甲基甲醯胺；或此等溶劑之混合物。反應溫度係在-20℃至150℃之範圍，而以0℃至100℃之範圍較佳。反應時間係約為1至24小時之範圍。

然後，將化合物(VII-1)與鹵化劑或磺化劑反應生產化合物(VIII-1)。至於鹵化劑，較好是使用例如塩酸，亞磺醯氯及三溴化磷，在此情形下，可生產其中Q代表氯或溴之化合物(VIII-1)。此反應係於適當惰性溶劑（例如苯，甲苯，二甲苯，氯仿及二氯甲烷）中或使用過量鹵化劑作為溶劑，於-10至80℃之溫度範圍進行。鹵化劑用量係在相對於1莫耳化合物(VII-1)之1至20莫耳之範圍。至於磺化劑，較好是使用例如甲烷磺醯氯，對-甲苯磺醯氯及苯磺醯氯，以生產其中Q分別表示甲烷磺醯氧基，對-甲苯磺醯氧基及苯磺醯氧基之化合物(VIII-1)。此種反應係於適當惰性溶劑（例如苯，甲苯，二甲苯，乙醚，乙酸乙酯，四

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明（17）

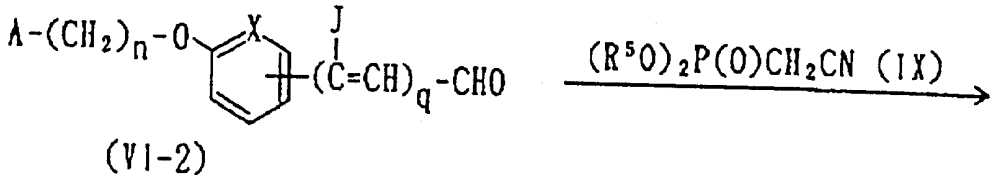
氫呋喃，氯仿及二氯甲烷）中、於鹼（例如三乙胺，N-甲基嗎啉，碳酸氫鈉，碳酸氫鉀，碳酸鈉及碳酸鉀）存在下，於-10至30℃之溫度範圍進行。磺化劑及鹼用量相對於1莫耳化合物（VII-1）分別係在1至2莫耳之範圍。將1莫耳化合物（VIII-1）（其中Q表示氯，溴或磺醯氧基）與1至1.5莫耳碘化鈉或碘化鉀反應則可生產其中Q表示碘的化合物（VIII-1）。在此情形下，反應可於溶劑如丙酮，甲基乙基酮，甲醇及乙醇中，於20至80℃範圍之溫度進行。然後將化合物（VIII-1）與氟化鉀或氟化鈉反應而得化合物（II-1）。此反應通常係於溶劑（例如醚，四氫呋喃，二噁烷，氯仿，二氯甲烷，1,2-二氯乙烷，甲醇，乙醇，乙酸乙酯，丙酮，2-丁酮，N,N-二甲基甲醯胺及二甲亞碸）中，於0℃至100℃範圍之溫度進行。氟化鉀或氟化鈉之用量相對於1莫耳化合物（VIII-1）係在1至8莫耳之範圍。

如此所得腈衍生物（II-1）利用習知分離及純化程序例如濃縮，減壓濃縮，結晶，再結晶，相轉移及層析法分離及純化。

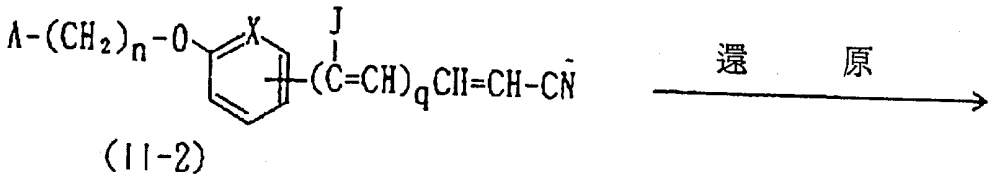
（方法D）

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製

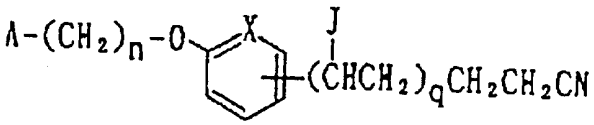
五、發明說明（18）



(VI-2)



(II-2)



(II-3)

[wherein J is a hydrogen or a lower alkyl group, R^5

[式中J為氫或低碳烷基，R^5表示低碳烷基，q表示0或1及其它符號之定義如上述]。

J或R^5所示之低碳烷基之範例包含含1至4個碳子者如甲基，乙基，丙基，異丙基及丁基等。

此種方法中，醛衍生物(VI-2)與氰基甲基膦酸酯衍生物(IX)反應，生產不飽和腈衍生物(II-2)。(VI-2)與(IX)之反應根據習知方式，係於適當溶劑中在鹼存在下進行。溶劑範例包含芳香系烴類如苯，甲苯及二甲苯；醚類如二噁烷，四氫呋喃及二甲氧乙烷；醇類如甲醇，乙醇及丙醇；N,N-二甲基甲醯胺，二甲亞碸，氯仿，二氯甲烷，1,2-二氯乙烷，1,1,2,2-四氯乙烷及此等溶濟之混合物。鹼之實例包含鹼金屬塩類如氫氧化鈉，氫氧化鉀，碳酸鉀，碳

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線

五、發明說明（19）

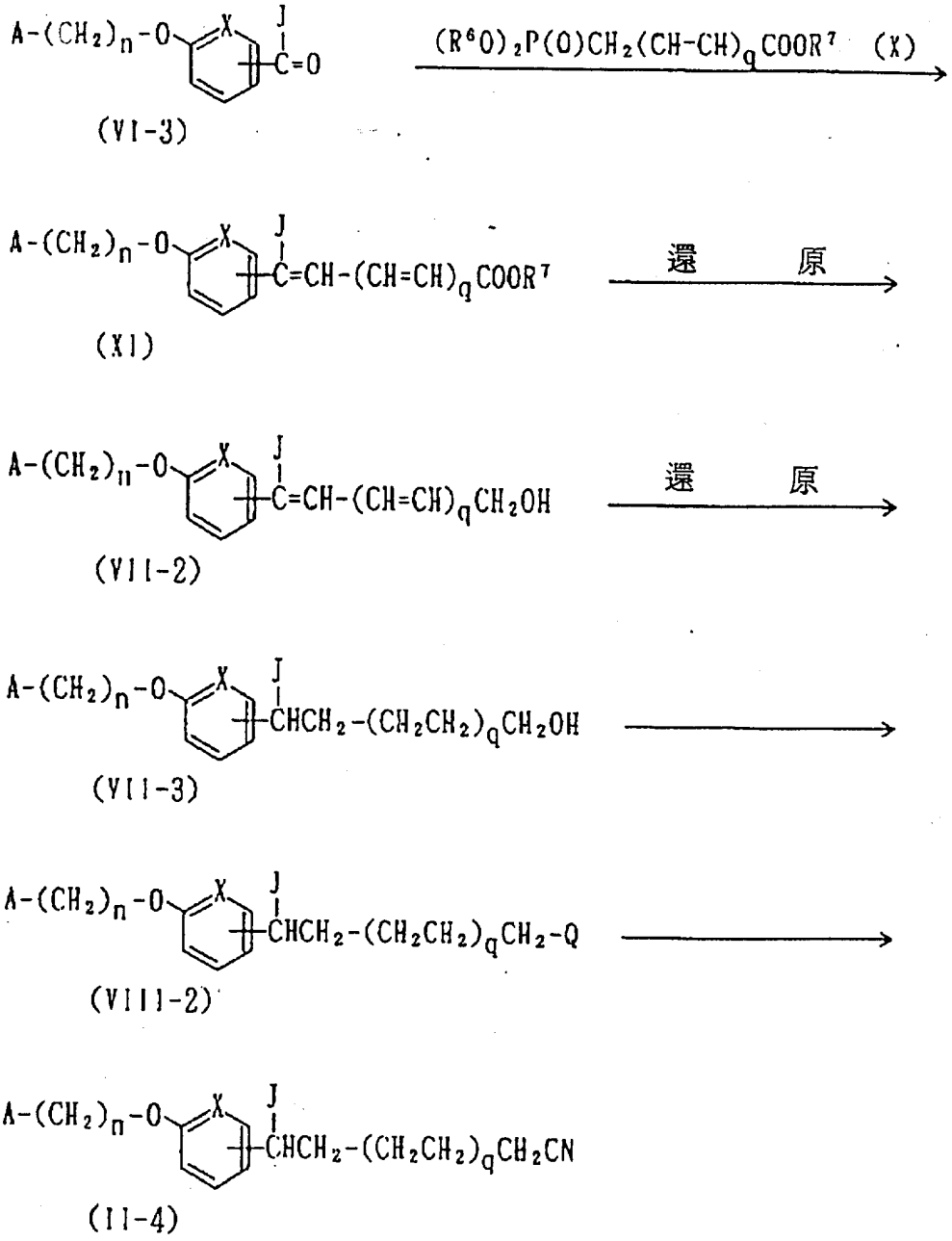
酸鈉及碳酸氫鈉；胺類如吡啶，三乙胺，N,N-二甲基苯胺；金屬氫化物如氫化鈉及氫化鉀；乙氧化鈉，甲氧化鈉及第三丁氧化鉀，此等鹼用量相對於化合物(VI-2)係在1至5莫耳當量之範圍。化合物(IX)用量相對於化合物(VI-2)係在1至5莫耳當量，較佳約1至3莫耳當量之範圍。此反應通常係於由-50℃至150℃，較佳由約-10至100℃範圍之溫度進行。反應時間係在0.5至30小時之範圍。經由如此所得化合物(II-2)進行還原反應，生產化合物(II-3)。此種還原反應係以大體如方法B之相同方式進行。

如此所得腈衍生物利用習知分離及純化程序例如濃縮，減壓濃縮，溶劑抽取，結晶，再結晶，相轉移及層析法分離及純化。

[方法E]

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明（20）



[式中R6及R7分別表示低碳烷基；q表示0或1；及其它符號定義如前。]

R6及R7所示之低碳烷基之範例包含含1至4個碳原子者如甲基，乙基，丙基，異丙基及丁基等。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明（21）

此種方法中，首先，醛或酮衍生物（VI-3）與膦醯乙酸衍生物或r-膦醯巴豆酸衍生物（X）反應而生產不飽和酯衍生物（XI）。（VI-3）與（X）之反應係以大體如化合物（VI-2）與（IX）於方法口中之反應之相同方式進行。然後化合物（XI）進行還原反應生產醇衍生物（VII-2）。此種還原反應可藉已知方法進行，例如使用金屬氫化物還原，使用金屬氫化物錯合物還原及使用乙硼烷及經取代之硼烷還原。換言之，此種反應係經由使用還原劑處理化合物（XI）進行。至於還原劑，值得一提者有金屬氫化物錯合物例如鹼金屬硼氫化物（例如硼氫化鈉及硼氫化鋰）及氫化鋰鋁，及乙硼烷，而反應更佳係使用氫化二異丁鋁進行。此種反應係於對反應不會產生影響的有機溶劑內進行。至於溶劑，可根據還原劑種類適當選自例如芳香烴類，如苯，甲苯及二甲苯；鹵化烴類如氯仿，四氯化碳，二氯甲烷，1,2-二氯乙烷及1,1,2,2-四氯乙烷；醚類如乙醚，四氫呋喃及二噁烷；醇類如甲醇，乙醇，丙醇，異丙醇及2-甲氧乙醇；醯胺類如N，N-二甲基甲醯胺；或其混合溶劑。反應溫度係在-20℃至150℃，特佳係在0℃至100℃之範圍。反應時間係在約1至24小時之範圍。然後經由將化合物（VII-2）還原，可生產化合物（VII-3）。此種還原反應係以大體如方法B之相同方式進行。化合物（VII-3）以大體如方法C之相同方式處理，包括將化合物（VII-1）轉成（VIII-1）及又轉成（II-1），而生產腈衍生物（II-4）。

如此所得腈衍生物利用習知分離及純化程序例如濃縮

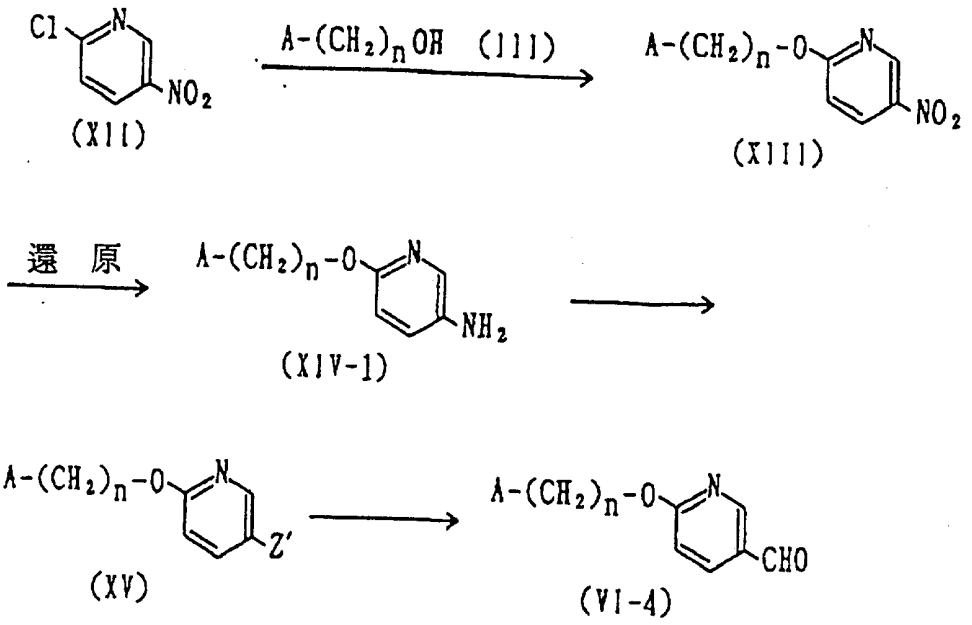
（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
訂
經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明（22）

，減壓濃縮，溶劑抽取，結晶，再結晶，相轉移及層析法分離及純化。

方法D及方法E中使用的吡啶醛衍生物（VI-4）可例如根據方法F生產。

（方法F）



[式（XV）中，Z'表示氯，溴或碘，而其它符號定義如前。]

此種方法中，首先，2-氯-5-硝基吡啶（XII）與醇衍生物（III）反應而生產化合物（XIII）。（XII）與（III）之反應係根據習知方法於適當溶劑內於鹼存在下進行。溶劑範例包含芳香系烴類如苯，甲苯及二甲苯；醚類如二噁烷，四氫呋喃及二甲氧乙烷；N,N-二甲基甲醯胺，二甲亞碸，氯仿，二氯甲烷，1,2-二氯乙烷，1,1,2,2-四氯乙烷；及其混合溶劑。鹼之範例包含鹼金屬塩類如氫氧化鈉，氫氧化鉀，碳酸鉀，碳酸鈉及碳酸氫鈉；胺類如吡啶，三乙胺及

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明（23）

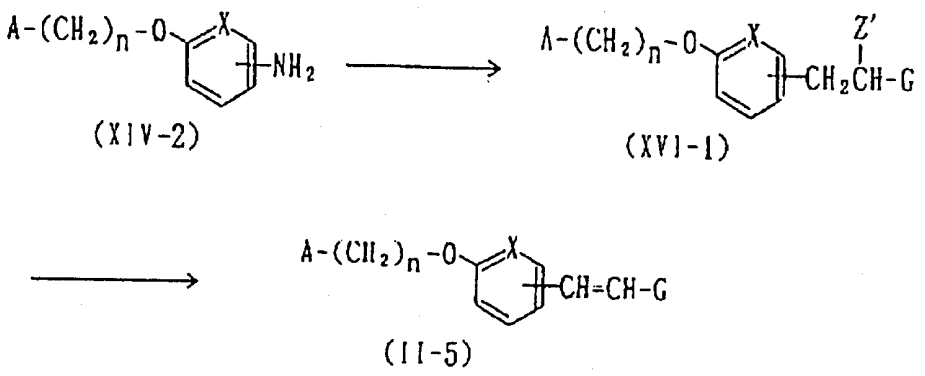
N,N-二甲基苯胺；金屬氫化物如氫化鈉及氫化鉀；第三丁氧化鉀等，此等鹼類之用量相對於處理(III)較佳約為1至5莫耳當量。此反應通常係於由-50℃至150℃，較佳由-10℃至100℃範圍之溫度進行。反應時間係在0.5至30小時之範圍。然後化合物(XIII)進行還原反應，而生產胺衍生物(XIV-1)。雖然此還原反應可藉已知方法進行，但較佳係使用金屬催化劑藉催化氫化反應進行。此催化氫化反應係根據習知方法於溶劑內於催化劑存在下，於1至150atm之氫氣氛下進行。溶劑範例包含醇類如甲醇，乙醇，丙醇，異丙醇及2-甲氧乙醇；芳香系烴類如苯，甲苯及二甲苯；醚類如乙醚，異丙醚，二噁烷及四氫呋喃；鹵化烴類如氯仿，二氯甲烷及1,1,2,2-四氯乙烷；乙酸乙酯，乙酸；或其混合溶劑。至於催化劑，可使用例如金屬如鎳化合物，及過渡金屬催化劑例如鈀，鉑及銠，用以使反應可順利地進行。反應溫度係在0至100℃，較佳由10至80℃之範圍，反應時間係在由0.5至50小時之範圍。然後，化合物(XIV-1)接受已知之三德梅爾(Sandmeyer)反應而生產鹵素衍生物(XV)。此反應中，首先，化合物(XIV-1)藉滴加亞硝酸鈉($NaNO_2$)於溶劑中之水溶液，於塩酸，氫溴酸或氫碘酸存在下重氮化，然與鹵化鈉或鹵化鉀水溶液反應而生產化合物(XV)。溶劑範例包含醇類如甲醇，乙醇，丙醇，異丙醇及2-甲氧乙醇；醚類如二噁烷及四氫呋喃；丙酮，2-丁酮，或其混合溶劑。反應溫度係在由-80℃至100℃，較佳由-50至60℃之範圍，反應時間係在由0.5至50小時之

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明（24）

範圍。然後，化合物（XV）例如使用丁基鋰，第三丁基鋰，甲基鋰，苯基鋰或溴化苯基鎂處理而獲得鋰化合物，然後令該化合物與N,N-二甲基甲醯胺（DMF）反應而生產化合物（VI-4）。

（方法G）



[式（XVI-1）及（II-5）中，G表示氰基（CN）或COOR^7；而其它符號定義如前述。]

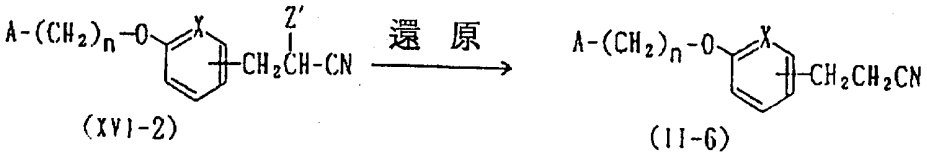
由化合物（XIV-2）變成化合物（XVI-1）之反應係根據醫藥化學期刊35，P.2617（1992）所述方法進行。詳言之，化合物（XIV-2）進行所謂的米而皖（Meerwein）芳香化反應，該反應包括於氫鹵酸（HZ'）存在下使化合物（XIV-2）重氮化，又令該化合物與丙烯酸酯（CH_2=CHCOOR^7）或丙烯腈（CH_2=CHCN）於銅催化劑（例如氧化銅（I），氧化銅（II），氯化銅（I），氯化銅（II），溴化銅（I）及溴化銅（II））存在下反應。然後化合物（XVI-1）進行去鹵化氫反應而生產化合物（II-5）。此種去鹵化氫反應係於適當溶劑內於鹼存在下進行。溶劑範例包含芳香系烴類如苯，甲苯及二甲苯；醚類如二

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明（25）

噁烷，四氫呋喃及二甲氧乙烷；醇類如甲醇，乙醇及丙醇；乙酸乙酯，乙腈，吡啶，N,N-二甲基甲醯胺，二甲亞碸，氯仿，二氯甲烷，1,2-二氯乙烷，1,1,2,2-四氯乙烷，丙酮及2-丁酮；及其混合溶劑。鹼之範例包含無機鹼類如鹼金屬氫氧化物（例如氫氧化鈉及氫氧化鉀），鹼土金屬氫氧化物（例如氫氧化鎂及氫氧化鈣），鹼金屬碳酸塩（例如碳酸鈉及碳酸鉀），鹼土金屬碳酸塩（例如碳酸鎂及碳酸鈣），鹼金屬碳酸氫塩（碳酸氫鈉及碳酸氫鉀）及鹼金屬乙酸塩（乙酸鈉及乙酸鉀）；及有機鹼類例如三烷胺（例如三甲胺及三乙胺），甲基吡啶，N-甲基吡咯啶，N-甲基嗎啉，1,5-二吖雙環[4,3,0]壬-5-烯，1,4-二吖雙環[2,2,2]壬-5-烯及1,8-二吖雙環[5,4,0]-7-十一烯。此等鹼類之用量相對於化合物（XVI-1），較佳係在約1至5莫耳當量之範圍。此種反應通常係在由-20℃至150℃，較佳由約-10℃至120℃之範圍之溫度進行。

（方法H）



(XVI-2)　　(II-6)

[式中各符號定義如前述。]

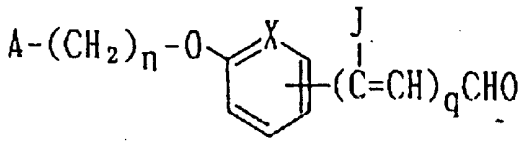
此種方法中，α-鹵丙腈衍生物（XVI-2）進行還原反應而生產丙腈衍生物（II-6）。此種方法例如可藉催化還原以大體如方法B之相同方式，或使用鋅或鐵及乙酸之習知方

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製

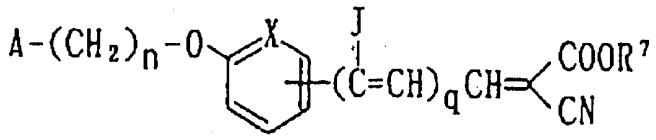
五、發明說明（26）

法進行。

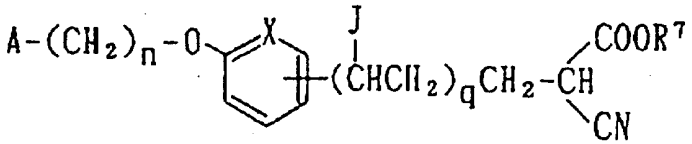
（方法I）



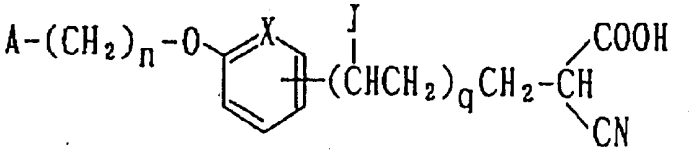
(VI-2)



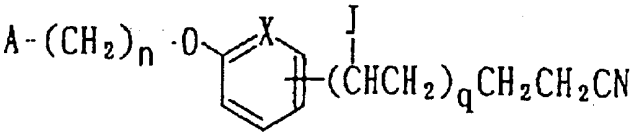
(XVII)



(XVIII)



(XIX)



(II-3)

[式中各符號定義如前述。]

此方法中，首先化合物(VI-2)及氰基乙酸酯衍生物進行縮合反應而生產化合物(XVII)。此縮合反應係於溶劑內

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明（27）

於鹼存在下進行。溶劑範例包含醇類如甲醇，乙醇，丙醇，異丙醇及2-甲氧乙醇；芳香烴類如苯，甲苯及二甲苯；醚類如乙醚，異丙醚，二噁烷及四氫呋喃；吡啶，N,N-二甲基甲醯胺，二甲亞碸及乙酸。所用鹼之範例包含烷氧化鈉（例如甲氧化鈉及乙氧化鈉）；碳酸鉀，碳酸鈉，氫化鈉，乙酸鈉，或二級胺類如六氫吡咯，吡咯啶，嗎啉，二乙胺及二異丙胺等。鹼用量相對於化合物（VI-2），係在由0.01至5莫耳當量，較佳由0.05至2莫耳當量之範圍。此種反應係在0至150℃，較佳由20至120℃範圍之溫度進行5至30小時。然後，化合物（XVII）進行還原而生產化合物（XVIII）。此還原反應可藉已知方法進行，例如使用金屬氫化物還原，使用金屬氫化物錯合物或催化氫化還原。換言之，此反應可使用還原劑處理化合物（XVII）而進行。還原劑範例包含金屬氫化物錯合物如鹼金屬硼氫化物（例如硼氫化鈉及硼氫化鉀）；金屬氫化物錯合物如氫化鋰鋁；金屬氫化物如氫化鈉；金屬或金屬塩如有機錫化合物（例如氫化三苯基錫），鎳化合物及鋅化合物；使用過渡金屬催化劑如鈀，鉑及銠，與氫之催化還原劑；及乙硼烷等。尤其使用鹼金屬硼氫化物（例如硼氫化鈉及硼氫化鋰）可使反應順利地進行。此反應係於不會影響反應的有機溶劑內進行。至於溶劑，根據還原劑種類可適當選自例如芳香系烴類如苯，甲苯及二甲苯；鹵化烴類如氯仿，四氯化碳，二氯甲烷，1,2-二氯乙烷及1,1,2,2-四氯乙烷；醚類如乙醚，四氫呋喃及二噁烷；醚類如甲醇，乙醇，丙醇，異丙醇

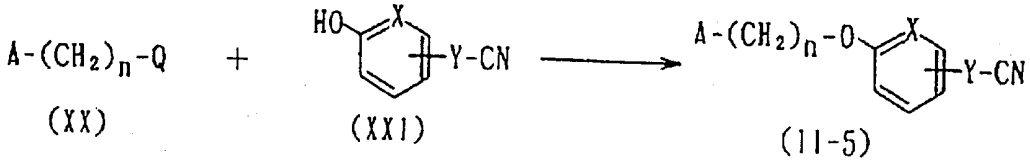
（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明（28）

及2-甲氧乙醇；醯胺類如N,N-二甲基甲醯胺；或此等溶劑之混合物。反應溫度係在-20℃至150℃，特佳為0℃至100℃之範圍。反應時間係約1至24小時之範圍。然後化合物(XVIII)進行水解，然後進行去羧化反應而生產化合物(II-3)。此種水解根據已知方法於含水溶劑內於酸或鹼存在下進行。如此所得羧酸衍生物(XIX)於分離後或未經分離而進行去羧化反應，而生產化合物(II-3)。此去羧化反應係於溶劑內藉加熱進行。溶劑範例包含芳香系烴類如苯，甲苯及二甲苯；鹵化烴類如氯仿，四氯化碳，二氯甲烷，1,2-二氯乙烷及1,1,2,2-四氯乙烷；醚類如乙醚，四氫呋喃及二噁烷；醇類如甲醇，乙醇，丙醇，異丙醇及2-甲氧乙醇；醯胺類如N,N-二甲基甲醯胺；氯苯，鄰-二氯苯及吡啶；或其混合溶劑。反應溫度係在50℃至250℃，特佳為70℃至160℃之範圍。反應時間係約1至24小時之範圍。

腈衍生物也可藉方法J或方法K生產。

(方法J)



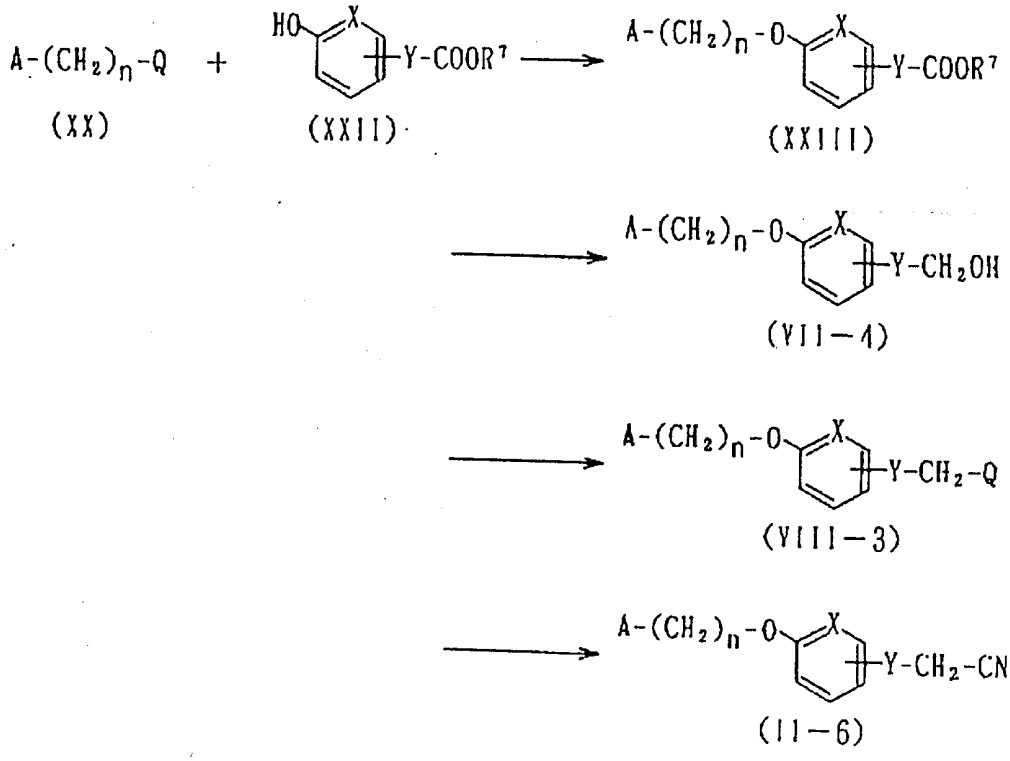
[式中各符號定義如前述。]

此方法中，腈衍生物(II-5)可經由化合物(XX)與化合物(XXI)反應而生產。該方法係於適當溶劑內於鹼存在下

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明（29）

進行。溶劑包含芳香系經類如苯，甲苯，二甲苯等；醚類如二㗁烷，四氫呋喃，二甲氧乙烷等；醚類如甲醇，乙醇，丙醇等；鹵化烴類如氯仿，二氯甲烷，1,2-二氯乙烷，1,1,2,2-四氯乙烷等；N,N-二甲基甲醯胺；二甲亞碸；或兩種或多種選自此等溶劑之溶劑混合物。至於鹼，值得一提者有鹼金屬塩類如氫氧化鈉，氫氧化鉀，碳酸鉀，碳酸鈉，碳酸氫鈉等，胺類如吡啶，三乙胺，N,N-二甲基苯胺等；金屬氫化物如氫化鈉，氫化鉀等；金屬烷氧化物如乙氧化鈉，甲氧化鈉，第三丁氧化鉀等。鹼用量相對於每1莫耳化合物（III）為1至5莫耳。此反應係在-50℃至150℃，較佳為-10℃至100℃範圍之溫度進行。反應時間通常為0.5至30小時。



（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明（30）

此方法中，首先，化合物(XX)與化合物衍生物(XXII)反應獲得酯衍生物(XXIII)。此反應係以類似於方法 J中化合物(XX)與化合物(XXI)反應之相同方式進行。然後化合物(XIII)經由類似於方法E中化合物(XI)轉成化合物(VII-2)之反應之方式轉成醇衍生物(VII-4)。化合物(VII-4)經由類似於方法E中化合物(VII-3)轉成化合物(VIII-2)之反應之方式轉成化合物(VIII-3)。化合物(VIII-3)經由類似於方法E中化合物(VIII-2)轉成化合物(II-4)之反應之方式轉成化合物(II-6)。

本發明化合物(I)具有降血糖及降血脂活性。證實此等活性之實驗資料如下。

實驗例

用於小鼠之降血糖及降血脂活性

試驗化合物與粉狀飼料(CE-2, Japan Clea)以0.01%或0.005%之比混合並自由給飼KKAy小鼠(9-14週齡)連續4日。在此期間小鼠可自由飲水。由眼眶靜脈叢採血並分別使用Iatrochem-GLU(A)及Iatro-MA701 TG套件組(Iatron)利用酶方法定量測定血糖及三酸甘油酯值。個別數值係以比較非投藥組之降低百分率表示，如表1所示。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明（31）

［表 1］

化合物實例編號	劑量 1)	降血糖活性（%）	降血脂活性（%）
1	0.01	45	28
2	0.01	21	9
3	0.01	15	26
5	0.01	26	10
7	0.01	36	37
8	0.01	38	32
9	0.01	31	33
14	0.005	53	74
16	0.005	43	48
22	0.005	46	85
23	0.005	26	23

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製
本紙張尺度適用中國國家標準(CNS)A4規格(210×297公釐)

五、發明說明（32）

1）膳食中之試驗化合物濃度（%）（w/w）。

如前述，本發明四唑衍生物（I）具有絕佳降血糖及降血脂活性，可用作糖尿病，高脂血症，高血壓等治療劑。

參考例1

於含2-氯-5-硝基吡啶（25g）及2-（5-甲基-2-苯基-4-噁唑基）乙醇（32.1g）之THF（250ml）溶液內，逐次加入氫化鈉（60%於油中，6.92g），並攪拌混合物。反應混合物於室溫又攪拌15小時，倒入水中，接著以乙酸乙酯抽取。乙酸乙酯層以水洗滌及乾燥（$MgSO_4$），然後於減壓下蒸除溶劑。過濾收集殘餘結晶，接著由乙醇中再結晶獲得2-[2-（5-甲基-2-苯基-4-噁唑基）乙氧]-5-硝基吡啶（25.4g，49%），呈黃褐色結晶，m.p.110.5-111.5℃。

參考例2

2-[2-（5-甲基-2-苯基-4-噁唑基）乙氧]-5-硝基吡啶（13.4g），鈀炭（5%，1.5g）及乙酸乙酯（200ml）-甲醇（150ml）之混合物於室溫於1大氣壓下接受催化氫化反應。過濾去除催化劑及濾液於減壓下濃縮留下結晶。結晶藉過濾收集獲得5-胺基-2-[2-（5-甲基-2-苯基-4-噁唑基）乙氧]吡啶（11.4g，93%），其由乙酸乙酯-己烷再結晶獲得褐色結晶，m.p.107-108℃。

參考例3

於5-胺基-2-[2-（5-甲基-2-苯基-4-噁唑基）乙氧]吡啶（10.0g），濃塩酸（8.47ml）及丙酮（100ml）之混合物內，於10℃或以下之溫度逐滴加入含亞硝酸鈉（$NaNO_2$）（2.46g）

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

訂

線

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明（33）

之水（10ml）溶液。混合物於10℃攪拌30分鐘，於其中逐滴加入含碘化鉀（KI）（2.46g）之水（10ml）溶液。反應混合物於30-35℃攪拌1小時，及於35-40℃攪拌1小時，接著於減壓下濃縮。殘餘物倒入水中，使用乙酸乙酯抽取。乙酸乙酯層以水洗及乾燥（$MgSO_4$），然後於減壓下蒸餾去除溶劑留下油狀產物。其接受矽膠管柱層析。由使用乙酸乙酯-己烷（1:3，v/v）溶離之溶離份中，得5-碘-2-[2-(5-甲基-2-苯基-4-噁唑基)乙氧]吡啶（7.22g，52%），其由乙酸乙酯-己烷中再結晶獲得無色結晶，m.p.105-106℃。

參考例4

於含5-碘-2-[2-(5-甲基-2-苯基-4-噁唑基)乙氧]吡啶（2.5g）之四氫呋喃（40ml）溶液中，於-65℃於氮氣流下逐滴加入正丁鋰之己烷溶液（1.6M，4.61ml）。混合物於同溫攪拌15分鐘，於其中逐滴加入N,N-二甲基甲醯胺（0.71ml）。移開冷却浴，反應混合物又攪拌30分鐘，於其中加入氯化銨飽和水溶液（6ml）。反應混合物倒入水中，其使用乙酸乙酯抽取。乙酸乙酯層以水洗滌及乾燥（$MgSO_4$），然後於減壓下蒸除溶劑，留下5-甲醯基-2-[2-(5-甲基-2-苯基-4-噁唑基)乙氧]吡啶（1.5g，79%），其由乙酸乙酯-己烷再結晶，獲得無色結晶，m.p.99-100℃。

參考例5

於含4-[2-(5-甲基-2-苯基-4-噁唑基)乙氧]苯甲醛（7.0g）之乙醇（100ml）溶液中，於冰冷却下加入硼氫化鈉（0.473g），及混合物於室溫攪拌2小時。反應混合物中加入

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明（34）

乙酸（2ml），倒入冰水中，然後過濾收集生成的結晶沈澱物，接著由乙酸乙酯-己烷再結晶，獲得4-[2-(5-甲基-2-苯基-4-噁唑基)乙氧]苄醇（6.9g，88%）呈無色片晶，m.p. 112-113℃。

參考例6

於含4-[2-(5-甲基-2-苯基-4-噁唑基)乙氧]苄醇（6.8g）之氯仿（100ml）溶液中，加入亞磺醯氯（3.1g），混合物於室溫攪拌1小時。反應混合物依序以飽和碳酸氫鈉水溶液及水洗滌，接著乾燥（$MgSO_4$）。蒸除溶劑留下4-[2-(5-甲基-2-苯基-4-噁唑基)乙氧]苄基氯（6.5g，90%）呈無色針晶，m.p.93-94℃。

參考例7

4-[2-(5-甲基-2-苯基-4-噁唑基)乙氧]苄基氯（6.4g），粉狀氟化鉀（4.0g）及N,N-二甲基甲醯胺（50ml）之混合物於60℃攪拌2小時。反應混合物倒入水中，其以乙酸乙酯抽取。乙酸乙酯層以水洗滌並乾燥（$MgSO_4$），然後蒸除溶劑，留下4-[2-(5-甲基-2-苯基-4-噁唑基)乙氧]苄基氟化物（5.2g，81%）。產物由乙酸乙酯-己烷再結晶獲得無色針晶，m.p.109-110℃。

參考例8

氫化鈉（60%於油中，2.0g）分成小份，加入於0℃之含氟甲基膦酸二乙酯（8.2g）之四氫呋喃（150ml）溶液中。混合物攪拌約15分鐘，於其中加入4-[2-(5-甲基-2-苯基-4-噁唑基)乙氧]苯甲醛（13.0g），及混合物於室溫攪拌30分

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製

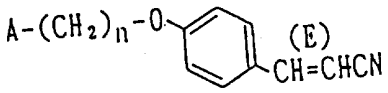
五、發明說明（35）

鐘。反應混合物倒入冰水中，使用乙酸乙酯抽取。乙酸乙酯以水洗滌及乾燥（$MgSO_4$），然後蒸除溶劑，留下4-[2-(5-甲基-2-苯基-4-噁唑基)乙氧]桂皮腈（11.8g，85%）。產物由乙酸乙酯-己烷再結晶獲得無色針晶，m.p.112-113℃。

參考例9至15

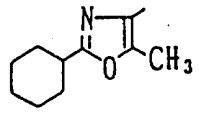
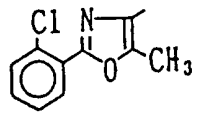
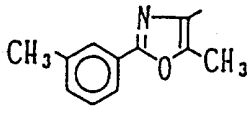
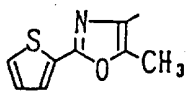
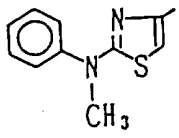
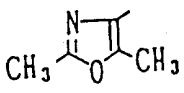
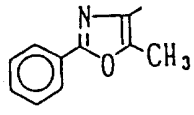
以大體如同參考例8之相同方式獲得[表2]所示化合物。

表2



（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明（36）

參考例編號	A	n	產率（%）	熔點（℃）	再結晶溶劑
9		2	79	註1）油狀產物	———
10		2	67	121-122	乙酸乙酯-己烷
11		2	98	97-98	二氯甲烷-異丙醚
12		2	48	147-148	二氯甲烷-異丙醚
13		1	註2）		
14		2	87	註3）油狀產物	———
15		1	76	97-98	乙酸乙酯-己烷

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝 訂 線

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明（37）

註1）(E)-及(E)-化合物以3:1之比之混合物。

NMR(δ ppm於CDCl3)：1.2-2.1(10H, m)，2.24(3H,s)，2.6-2.8(1H, m)，2.89(2H,t,J=7Hz)，5.28(d,J=12Hz)及5.70(d,J=16.5Hz)(總共 1H)，6.88及6.91(總共 2H，各 d，J=9Hz)，7.02(d,J=12Hz)及7.32(d,J=16.5Hz)(總共1H)，7.37及7.76(總共2H,各d，J=9Hz)。

註2）未經分離即用於隨後之反應。

註3）(E)-與(E)-化合物以5:2之比之混合物。

NMR(δ ppm於CDCl3)：2.24(3H, s)，2.38(3H, s)，2.88(2H,t,J=7Hz)，4.21及4.23(t,J=7Hz)(總共2H)，5.28(d,J=12Hz)及5.71(d,J=16.5Hz)(總共1H)，6.89及6.93(總共 2H，各 d，J=9Hz)，7.02(d,J=12Hz)及7.32(d,J=16.5Hz)(總共 1H)，7.37及7.77(總共 2H,各d，J=9Hz)。

參考例16

4-[2-(5-甲基-2-苯基-4-噁唑基)乙氧]桂皮腈(4.0g)，鈀-炭(5%，0.5g)及乙酸乙酯(50ml)之混合物於室溫於1大氣壓下接受催化氫化反應。過濾去除催化劑，然後濾液於減壓下濃縮，留下3-[4-[2-(5-甲基-2-苯基-4-噁唑基)乙氧]苯基]丙腈(3.7g，93%)。產物由乙酸乙酯-己烷再結晶獲得無色針晶，m.p.109-110℃。

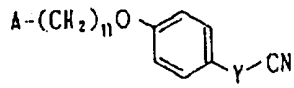
參考例17至21

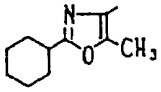
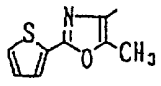
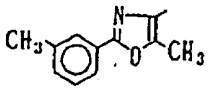
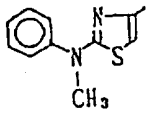
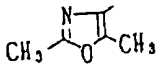
以大體如參考例16之相同方式獲得[表3]所示化合物。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明（38）

［表 3］



參考例編號	A	n	Y	產率（%）	熔點（℃）	再結晶溶劑
17		2	-CH2CH2-	79	註 1）油狀產物	———
18		2	-CH2CH2-	77	116-117	二氯甲烷-異丙醚
19		2	-CH2CH2-	93	79-80	乙醚-己烷
20		1	-CH2CH2-	註 2）54	註 3）油狀產物	———
21		2	-CH2CH2-	定量	62-63	丙酮-己烷

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明（39）

註 1）NMR（δ ppm於 $CDCl_3$）：1.2-2.1（10H，m），
2.24（3H，s），2.57（2H，t，J=7.5Hz），
2.69（1H，tt，J=11.5，3.5Hz），2.87（2H，t，J=7Hz），
2.89（2H，t，J=7.5Hz），4.14（2H，t，J=7Hz），
6.84（2H，d，J=8Hz），7.12（2H，d，J=8.5Hz）。

註 2）由對應苯甲醛所得總產率。

註 3）NMR（δ ppm於 $CDCl_3$）：2.59（2H，t，J=7Hz），
2.91（2H，t，J=7Hz），3.55（3H，s），5.00（2H，d，J=1Hz），
6.46（1H，t，J=1Hz），6.97（2H，d，J=8.5Hz），
7.15（2H，d，J=8.5Hz），7.2-7.5（5H，m）。

參考例 22

氫化鈉（60%於油，2.2g）分成小份，加至於0℃之含膦醯乙酸三乙酯（11.2g）之四氫呋喃（200ml）溶液中，及混合物於同溫攪拌15分鐘。然後混合物內加入4-[2-（5-甲基-2-苯基-4-噁唑基）乙氧]苯甲醛（14.0g），及於室溫攪拌1小時。反應混合物倒入冰水中，以2NHCl中和。過濾收集所得結晶沈澱物，由乙酸乙酯-己烷中再結晶獲得4-[2-（5-甲基-2-苯基-4-噁唑基）乙氧]桂皮酸乙酯（15.1g，88%）。

無色針晶，m.p.114-115℃。

參考例 23

含氫化二異丁鋁（1.5M，67ml）之甲苯溶液於0℃逐滴加至含4-[2-（5-甲基-2-苯基-4-噁唑基）乙氧]桂皮酸乙酯（15.0g）之甲苯（200ml）懸浮液中。混合物於室溫攪拌2小

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明（40）

時，於其中於冰冷却下加入2NHCl(200ml)。有機層以水洗滌，乾燥（$MgSO_4$)及濃縮，獲得(E)-3-[4-[2-(5-甲基-2-苯基-4-噁唑基)乙氧]苯基]-2-丙烯-1-醇(12.0g，90%)，其由乙酸乙酯再結晶獲得無色稜晶，m.p.127-128℃。

參考例24

(E)-3-[4-[2-(5-甲基-2-苯基-4-噁唑基)乙氧]苯基]-2-丙烯-1-醇(3.1g)，鈀-炭(5%，0.5g)及乙酸乙酯(50ml)之混合物於室溫於1大氣壓下接受催化氫化反應。過濾去除催化劑，及濾液於減壓下濃縮，獲得3-[4-[2-(5-甲基-2-苯基-4-噁唑基)乙氧]苯基]丙-1-醇(2.8g，90%)，其由乙酸乙酯-己烷再結晶獲得無色針晶，m.p.99-100℃。

參考例25

於3-[4-[2-(5-甲基-2-苯基-4-噁唑基)乙氧]苯基]丙-1-醇(2.6g)及苯(50ml)之混合物中，加入三溴化磷(PBr_3)(2.1g)，其於70℃攪拌2小時。反應混合物倒入水中，使用乙酸乙酯抽取。乙酸乙酯層以水洗滌及乾燥($MgSO_4$)，然後蒸除溶劑，留下3-[4-[2-(5-甲基-2-苯基-4-噁唑基)乙氧]苯基]丙基溴(0.98g，32%)，其由乙酸乙酯-己烷再結晶獲得無色針晶，m.p.78-79℃。

參考例26

於5-胺基-2-[2-(5-甲基-2-苯基-4-噁唑基)乙氧]吡啶(9.1g)，HBr水溶液(47%，14.2ml)及丙酮(150ml)之混合物內，於不超過10℃之溫度，逐滴加入含亞硝酸鈉(

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明（41）

$NaNO_2$)(2.33g)之水(10ml)溶液。混合物於10℃攪拌30分鐘，於其中加入丙烯腈($CH_2=CHCN$)(12.1ml)。混合物在激烈攪拌下，於其中加入氧化銅(I)(Cu_2O)(0.1g)。反應混合物又於30至35℃範圍之溫度攪拌1小時，接著減壓濃縮。濃縮物倒入水中，以濃氨水調整為鹼性，接著以乙酸乙酯抽取。乙酸乙酯層以水洗滌及乾燥($MgSO_4$)，然後於減壓下蒸除溶劑。殘餘油狀產物接受矽膠管柱層析。由使用乙酸乙酯-己烷(1:1, v/v)之溶離分，獲得2-溴-3-[2-[2-(5-甲基-2-苯基-4-噁唑基)乙氧]-5-吡啶基]丙腈(6.11g, 48%)，其由乙酸乙酯-己烷再結晶獲得無色結晶，m.p.93-94℃。

參考例27

2-溴-3-[2-[2-(5-甲基-2-苯基-4-噁唑基)乙氧]-5-吡啶基]丙腈(2.0g)，鈀-炭(5%, 0.2g)及二噁烷(30ml)之混合物於1大氣壓下於室溫接受催化還原反應。過濾去除催化劑，然後濾液於減壓下濃縮。濃縮物接受矽膠管柱層析。由乙酸乙酯-己烷(2:3, v/v)之溶離分獲得3-[2-[2-(5-甲基-2-苯基-4-噁唑基)乙氧]-5-吡啶基]丙腈(1.3g, 78%)，其由乙酸乙酯-己烷再結晶獲得無色結晶，m.p.105-106℃。

參考例28

2-溴-3-[2-[2-(5-甲基-2-苯基-4-噁唑基)乙氧]-5-吡啶基]丙腈(4.5g)，溴化鋰(LiBr)(1.14g)，碳酸鋰(Li_2CO_3)(2.17g)及N,N-二甲基甲醯胺(50ml)之混合物於

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明（42）

120℃攪拌2.5小時。反應混合物倒入水中，其使用乙酸乙酯抽取。乙酸乙酯層以水洗滌及乾燥（$MgSO_4$），然後於減壓下蒸除溶劑，留下(E)-3-[2-[2-(5-甲基-2-苯基-4-噁唑基)乙氧]-5-吡啶基]丙烯腈(3.2g，89%)，其由乙酸乙酯-己烷再結晶，獲得淡黃色結晶，m.p.116-117℃。

參考例29

4-[2-[2-(2-氯苯基)-5-甲基-4-噁唑基]乙氧]苯甲醛(2.0g)，氰基乙酸乙酯(0.795g)，六氫吡啶(0.15g)及吡啶(30ml)之混合物於100-110℃攪拌2小時。反應混合物倒入水中。過濾收集生成的結晶沈澱物及由二氯甲烷-乙醇再結晶獲得4-[2-[2-(2-氯苯基)-5-甲基-4-噁唑基]乙氧]-α-氰基桂皮酸乙酯(2.45g，96%)呈無色針晶，m.p.120-121℃。

參考例30

於4-[2-[2-(2-氯苯基)-5-甲基-4-噁唑基]乙氧]-α-氰基桂皮酸乙酯(2.25g)及二噁烷(30ml)-乙醇(30ml)之混合物中，於冰冷却下加入硼氫化鈉(0.06g)。混合物於同溫攪拌1小時。反應混合物倒入冰水中，調整為酸性並使用乙酸乙酯抽取。乙酸乙酯層以水洗滌及乾燥（$MgSO_4$），然後於減壓下蒸除溶劑。殘餘物接受矽膠管柱層析。由氯仿-甲醇(50:1，v/v)之溶離分獲得3-[4-[2-[2-(2-氯苯基)-5-甲基-4-噁唑基]乙氧]苯基]-2-氰基丙酸乙酯(2.25g，定量)呈油狀產物。

NMR(δ ppm於$CDCl_3$)：1.27(3H,t,J=7Hz)，2.39(3H,s)，

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明（43）

3.00(2H,t,J=6.5Hz), 3.12(1H,dd,J=14&8Hz),
3.22(1H,dd,J=14&6Hz), 3.66(1H,dd,J=8&6Hz),
4.22(2H,q,J=7Hz), 4.24(2H,t,J=6.5Hz),
6.87(2H,d,J=9Hz), 7.17(2H,d,J=9Hz), 7.25-7.5(3H,m),
7.85-8.0(1H,m).

參考例31

3-[4-[2-[2-(2-氯苯基)-5-甲基-4-噁唑基]乙氧]苯基]-2-氟基丙酸乙酯(2.24g), 1N NaOH(15ml)及乙醇(50ml)之混合物於室溫攪拌1小時。反應混合物倒入水中及調整為酸性，使用乙酸乙酯抽取。乙酸乙酯層以水洗滌及乾燥($MgSO_4$)，然後於減壓下蒸除溶劑留下結晶產物，其加至吡啶(5ml)-鄰-二氯苯(50ml)中，混合物回流加熱2小時。反應混合物於減壓下濃縮，並接受矽膠管柱層析。由氯仿之溶離分獲得3-[4-[2-[2-(2-氯苯基)-5-甲基-4-噁唑基]乙氧]苯基]丙腈(1.5g, 80%)，其由二氯甲烷-異丙醚再結晶，獲得淡黃色結晶，m.p.88-89℃。

參考例32

以大體如參考例22之相同方式獲得4-(5-甲基-2-苯基-4-噁唑基甲氧)桂皮酸乙酯，其由乙酸乙酯-己烷再結晶，獲得無色稜晶，m.p.145-146℃。

參考例33

以大體如參考例23之相同方式獲得(E)-3-[4-(5-甲基-2-苯基-4-噁唑基甲氧)苯基]-2-丙烯-1-醇，其由乙酸乙酯-己烷再結晶獲得無色稜晶，m.p.134-135℃。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明（44）

參考例34

活化之二氧化錳（MnO^2）(9.0g)加至含(E)-3-[4-(5-甲基-2-苯基-4-噁唑基甲氧)苯基]-2-丙烯-1-醇(3.7g)之二氯甲烷(80ml)溶液中，其於室溫攪拌1小時。反應混合物通過希萊特(celite)層過濾。濾液於減壓下濃縮，獲得4-(5-甲基-2-苯基-4-噁唑基甲氧)-桂皮醛(2.6g，70%)，其由乙酸乙酯-己烷再結晶，獲得無色稜晶，m.p.114-115℃。

參考例35

氫化鈉(60%於油中，0.32g)分成小份加至於℃下之含氰基甲基膦酸二乙酯(1.3g)之四氫呋喃(50ml)溶液中。混合物於同溫攪拌15分鐘，然後於其中加入4-(5-甲基-2-苯基-4-噁唑基甲氧)桂皮醛(2.0g)，接著於冰冷却下攪拌30分鐘。反應混合物倒入水中，使用乙酸乙酯抽取。乙酸乙酯層以水洗滌及乾燥($MgSO_4$)，然後濃縮獲得(E,E)-5-[4-(5-甲基-2-苯基-4-噁唑基甲氧)苯基]-2,4-戊二烯腈(1.5g，68%)。產物由乙酸乙酯-己烷再結晶，獲得無色針晶，m.p.120-121℃。

參考例36

以大體如參考例24之相同方式獲得3-[4-(5-甲基-2-苯基-4-噁唑基甲氧)苯基]丙-1-醇，其由乙酸乙酯-己烷再結晶獲得無色稜晶，m.p.72-73℃。

參考例37

以大體如參考例25之相同方式，獲得3-[4-(5-甲基-

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明（45）

2-苯基-4-喔唑基甲氧）苯基]丙基溴，其由乙醚-己烷再結晶獲得無色稜晶，m.p.80-81℃。

參考例38

3-[4-(5-甲基-2-苯基-4-喔唑基甲氧）苯基]丙基溴（1.5g），粉狀氟化鉀（1.52g）及N,N-二甲基甲醯胺（30ml）之混合物於80℃攪拌3小時。反應混合物倒入水中，使用乙酸乙酯抽取。乙酸乙酯層以水洗滌及乾燥（$MgSO_4$），然後濃縮獲得4-[4-(5-甲基-2-苯基-4-喔唑基甲氧）苯基]丁腈（1.2g，92%）。由乙酸乙酯-己烷再結晶獲得無色針晶，m.p.73-74℃。

參考例39

以大體如參考例38之相同方式獲得4-[4-[2-(5-甲基-2-苯基-4-喔唑基）乙氧]苯基]丁腈，其由乙醚-己烷再結晶獲得無色針晶，m.p.69-70℃。

參考例40

根據參考例22所述方法，使4-(5-甲基-2-苯基-4-喔唑基甲氧）桂皮醛與膦醯乙酸三乙酯反應，獲得(E,E)-5-[4-(5-甲基-2-苯基-4-喔唑基甲氧）苯基]-2,4-戊二烯酸乙酯，接著由乙酸乙酯-己烷再結晶獲得無色稜晶，m.p.137-138℃。

參考例41

根據參考例16所述方法，使(E,E)-5-[4-(5-甲基-2-苯基-4-喔唑基甲氧）苯基]-2,4-戊二烯酸乙酯接受催化氫化反應，獲得5-[4-(5-甲基-2-苯基-4-喔唑基甲氧）苯基]

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明（46）

戊酸乙酯。由己烷再結晶獲得無色桿晶，m.p.57-58℃。

參考例42

含5-[4-(5-甲基-2-苯基-4-噁唑基甲氧)苯基]戊酸乙酯(2.55g)之醚(20ml)溶液，於冰冷却下，逐滴加入含氫化鋰鋁($LiAlH_4$)(0.247g)之醚(40ml)懸浮液。混合物於冰冷却下攪拌15分鐘，於其中加入水(2ml)。過濾出不溶固體，濾液濃縮獲得5-[4-(5-甲基-2-苯基-4-噁唑基甲氧)苯基]-1-戊醇(2.15g，94%)，其由乙酸乙酯-己烷再結晶獲得無色桿晶，m.p.78-79℃。

參考例43

根據參考例25所述方法，使5-[4-(5-甲基-2-苯基-4-噁唑基甲氧)苯基]-1-戊醇與三溴化磷反應獲得5-[4-(5-甲基-2-苯基-4-噁唑基甲氧)苯基]戊基溴。由醚-己烷再結晶獲得無色針晶，m.p.58-59℃。

參考例44

根據參考例38所述方法，使5-[4-(5-甲基-2-苯基-4-噁唑基甲氧)苯基]戊基溴與氰化鉀反應獲得5-[4-(5-甲基-2-苯基-4-噁唑基甲氧)苯基]己腈。由醚-己烷再結晶獲得無色稜晶，m.p.76-77℃。

參考例45

4-氯甲基-5-甲基-2-苯基噁唑(9.2g)，對-羥苯乙酮(7.95g)，碳酸鉀(6.73g)及N,N-二甲基甲醯胺(DMF)(100ml)之混合物，於70至80℃範圍之溫度攪拌2.5小時。反應混合物倒入水中及以乙酸乙酯抽取。乙酸乙酯層以水

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明（47）

洗滌及乾燥（$MgSO_4$），然後蒸除溶劑獲得4'-(5-甲基-2-苯基-4-噁唑基甲氧)苯乙酮（11.6g，85%）。由乙酸乙酯-醚再結晶獲得無色稜晶，m.p.126-127℃。

參考例46

根據參考例22所述方法，使4'-(5-甲基-2-苯基-4-噁唑基甲氧)苯乙酮與膦醯乙酸三甲基酯反應，獲得(E)-3-[4-(5-甲基-2-苯基-4-噁唑基甲氧)苯基]-2-丁烯酸甲酯。由乙酸乙酯-己烷再結晶獲無色稜晶，m.p.125-126℃。

參考例47

根據參考例23所述方法，(E)-3-[4-(5-甲基-2-苯基-4-噁唑基甲氧)苯基]-2-丁烯酸甲酯使用氫化二異丁鋁還原，獲得(E)-3-[4-(5-甲基-2-苯基-4-噁唑基甲氧)苯基]-2-丁烯-1-醇。由乙酸乙酯-己烷再結晶獲得無色稜晶，m.p.126-127℃。

參考例48

根據參考例34所述方法，(E)-3-[4-(5-甲基-2-苯基-4-噁唑基甲氧)苯基]-2-丁烯-1-醇使用活化二氧化錳進行氧化，獲得(E)-3-[4-(5-甲基-2-苯基-4-噁唑基甲氧)苯基]-2-丁烯-1-醛。由乙酸乙酯-己烷再結晶獲得無色稜晶，m.p.94-95℃。

參考例49

根據參考例35所述方法，使(E)-3-[4-(5-甲基-2-苯基-4-噁唑基甲氧)苯基]-2-丁烯-1-醛與氟基甲基膦酸二乙酯反應，獲得(E,E)-5-[4-(5-甲基-2-苯基-4-噁唑基甲

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明（48）

氧）苯基]-2,4-己二烯腈。由乙酸乙酯-己烷再結晶獲得無色稜晶，m.p.134-136℃。

參考例50

根據參考例45所述方法，使4-氯甲基-5-甲基-2-苯基噁唑與間-羥苯甲醛反應，獲得3-(5-甲基-2-苯基-4-噁唑基甲氧)苯甲醛。由乙醇再結晶獲得無色稜晶，m.p.67-68℃。

參考例51

根據參考例22所述方法，使3-(5-甲基-2-苯基-4-噁唑基甲氧)苯甲醛與膦醯乙酸三乙酯反應，獲得3-(5-甲基-2-苯基-4-噁唑基甲氧)桂皮酸乙酯。由乙醇再結晶獲得無色稜晶，m.p.94-95℃。

參考例52

根據參考例23所述方法，3-(5-甲基-2-苯基-4-噁唑基甲氧)桂皮酸乙酯使用氫化二異丁鋁還原，獲得(E)-3-[3-(5-甲基-2-苯基-4-噁唑基甲氧)苯基]-2-丙烯-1-醇。由乙酸乙酯再結晶獲得無色稜晶，m.p.120-121℃。

參考例53

根據參考例34所述方法，(E)-3-[3-(5-甲基-2-苯基-4-噁唑基甲氧)苯基]-2-丙烯-1-醇使用活化二氧化錳氧化，獲得(E)-3[3-(5-甲基-2-苯基-4-噁唑基甲氧)苯基]-2-丙烯-1-醛。由乙酸乙酯-己烷再結晶獲得無色稜晶，m.p.103-104℃。

參考例54

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明（49）

根據參考例35所述方法，使(E)-3-[3-(5-甲基-2-苯基-4-喔唑基甲氧)苯基]-2-丙烯-1-醛與氰基甲基膦酸二乙酯反應，獲得(E,E)-5-[3-(5-甲基-2-苯基-4-喔唑基甲氧)苯基]-2,4-戊二烯腈，呈油狀產物。

參考例55

根據參考例45所述方法，使2-氯甲基-5-甲基-4-苯基噁唑與對-羥苯甲醛反應，獲得4-(5-甲基-4-苯基-2-噁唑基甲氧)苯甲醛。由乙酸乙酯-異丙醚再結晶獲得無色稜晶，m.p.81-82℃。

參考例56

根據參考例22所述方法，使4-(5-甲基-4-苯基-2-噁唑基甲氧)苯甲醛與膦醯乙酸三甲酯反應，獲得4-(5-甲基-4-苯基-2-噁唑基甲氧)桂皮酸甲酯。由乙酸乙酯-己烷再結晶獲得無色稜晶，m.p.142-143℃。

參考例57

根據參考例23所述方法，4-(5-甲基-4-苯基-2-噁唑基甲氧)桂皮酸甲酯使用氫化二異丁鋁還原，獲得(E)-3-[4-(5-甲基-4-苯基-2-噁唑基甲氧)苯基]-2-丙烯-1-醇。由乙酸乙酯-異丙醚再結晶獲得無色稜晶，m.p.126-126℃。

參考例58

根據參考例34所述方法，(E)-3-[4-(5-甲基-4-苯基-2-噁唑基甲氧)苯基]-2-丙烯-1-醇使用活化二氧化錳進行氧化反應，獲得(E)-3-[4-(5-甲基-4-苯基-2-噁唑基甲氧

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明（50）

)苯基]-2-丙烯-1-醛。由乙酸乙酯-己烷再結晶獲得無色稜晶，m.p.116-117℃。

參考例59

根據參考例35所述方法，使(E)-3-[4-(5-甲基-4-苯基-2-噁唑基甲氧)苯基]-2-丙烯-1-醛與氰基甲基膦酸二乙酯反應，獲得(E,E)-5-[4-(5-甲基-4-苯基-2-噁唑基甲氧)苯基]-2,4-戊二烯腈。由乙酸乙酯-醚再結晶獲得無色稜晶，m.p.108-109℃。

參考例60

根據參考例45所述方法，使2-氯甲基-5-甲基-4-苯基噁唑與對-羥苯甲醛反應，獲得4-(5-甲基-4-苯基-2-噁唑基甲氧)苯甲醛。由乙酸乙酯-異丙醚再結晶獲得無色稜晶，m.p.90-91℃。

參考例61

根據參考例22所述方法，使4-(5-甲基-4-苯基-2-噁唑基甲氧)苯甲醛與膦醯乙酸三甲酯反應，獲得4-(5-甲基-4-苯基-2-噁唑基甲氧)桂皮酸甲酯。由乙酸乙酯-異丙醚再結晶獲得無色稜晶，m.p.109-110℃。

參考例62

根據參考例23所述方法，4-(5-甲基-4-苯基-2-噁唑基甲氧)桂皮酸甲酯使用氫化二異丁鋁還原，獲得(E)-3-[4-(5-甲基-4-苯基-2-噁唑基甲氧)苯基]-2-丙烯-1-醇。由氯仿-異丙醚再結晶獲得無色稜晶，m.p.154-155℃。

參考例63

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明（51）

根據參考例34所述方法，(E)-3-[4-(5-甲基-4-苯基-2-噁唑基甲氧)苯基]-2-丙烯-1-醇使用活化二氧化錳進行氧化，獲得(E)-3-[4-(5-甲基-4-苯基-2-噁唑基甲氧)苯基]-2-丙烯-1-醛。由氯仿-醚再結晶獲得無色稜晶，m.p. 144-146℃。

參考例64

根據參考例35所述方法，使(E)-3-[4-(5-甲基-4-苯基-2-噁唑基甲氧)苯基]-2-丙烯-1-醛與氰基甲基膦酸二乙酯反應，獲得(E,E)-5-[4-(5-甲基-4-苯基-2-噁唑基甲氧)苯基]-2,4-戊二烯腈。然後根據參考例16所述方法，(E,E)-5-[4-(5-甲基-4-苯基-2-噁唑基甲氧)苯基]-2,4-戊二烯腈接受催化還原反應，獲得5-[4-(5-甲基-4-苯基-2-噁唑基甲氧)苯基]戊腈。由乙酸乙酯-醚-乙烷再結晶獲得無色稜晶，m.p. 65-66℃。

參考例65

根據參考例45所述方法，使4-氯甲基-5-甲基-2-(2-萘基)噁唑與對-羥苯甲醛反應，獲得4-[5-甲基-2-(2-萘基)-4-噁唑基甲氧]苯甲醛。由氯仿-醚再結晶獲得無色稜晶，m.p. 163-164℃。

參考例66

根據參考例22所述方法，使4-[5-甲基-2-(2-萘基)-4-噁唑基甲氧]苯甲醛與膦醯乙酸三甲酯反應，獲得4-[5-甲基-2-(2-萘基)-4-噁唑基甲氧]桂皮酸甲酯。由氯仿-醚再結晶獲得無色稜晶，m.p.185-186℃。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明（52）

參考例67

根據參考例23所述方法，4-[5-甲基-2-(2-萘基)-4-喹唑基甲氧]桂皮酸甲酯使用氫化二異丁鋁進行還原反應，獲得(E)-3-[4-[5-甲基-2-(2-萘基)-4-喹唑基甲氧]苯基]-2-丙烯-1-醇。由氯仿-醚再結晶獲得無色稜晶，m.p. 159-160℃。

參考例68

根據參考例34所述方法，(E)-3-[4-(5-甲基-2-(2-萘基)-4-喹唑基甲氧]苯基]-2-丙烯-1-醇使用活化二氧化錳進行氧化，獲得(E)-3-[4-(5-甲基-2-(2-萘基)-4-喹唑基甲氧]苯基]-2-丙烯-1-醛。由氯仿-醚再結晶獲得無色稜晶，m.p. 179-180℃。

參考例69

根據參考例35所述方法，使(E)-3-[4-(5-甲基-2-(2-萘基)-4-喹唑基甲氧]苯基]-2-丙烯-1-醛與氰基甲基膦酸二乙酯反應，獲得(E,E)-5-[4-[5-甲基-2-(2-萘基)-4-喹唑基甲氧]苯基]-2,4-戊二烯腈。由乙酸乙酯-醚再結晶獲得無色稜晶，m.p.159-160℃。

參考例70

根據參考例45所述方法，使4-氯甲基-5-甲基-2-(2-萘基)喹唑與4-(4-羥苯基)丁腈反應，獲得4-[4-[5-甲基-2-(2-萘基)-4-喹唑基甲氧]苯基]丁腈。由氯仿-醚再結晶獲得無色稜晶，m.p.149-151℃。

參考例71

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明（53）

根據參考例45所述方法，使4-氯甲基-5-甲基-3-(2-萘基)噁唑與5-(4-羥苯基)戊酸甲酯反應，獲得5-[4-[5-甲基-2-(2-萘基)-4-噁唑基甲氧]苯基]戊酸甲酯。然後根據參考例42所述方法，5-[4-[5-甲基-2-(2-萘基)-4-噁唑基甲氧]苯基]戊酸甲酯使用氫化鋰鋁進行還原，獲得5-[4-[5-甲基-2-(2-萘基)-4-噁唑基甲氧]苯基]戊-1-醇。由乙酸乙酯-醚再結晶獲得無色針晶，m.p.128-129℃。

參考例72

於5-[4-[5-甲基-2-(2-萘基)-4-噁唑基甲氧]苯基]戊-1-醇(1.1g)，三乙胺(0.333g)及二氯甲烷(40ml)之混合物內，於冰冷却下，逐滴加入甲烷磺醯氯(0.345g)。混合物於室溫攪拌2小時，以水洗滌及乾燥($MgSO_4$)。蒸除溶劑留下甲烷磺酸5-[4-[5-甲基-2-(2-萘基)-4-噁唑基甲氧]苯基]戊酯(1.21g，92%)。由二氯甲烷-醚再結晶獲得無色稜晶，m.p.132-133℃。

參考例73

根據參考例38所述方法，使甲烷磺酸5-[4-[5-甲基-2-(2-萘基)-4-噁唑基甲氧]苯基]戊酯與氰化鉀反應，獲得6-[4-[5-甲基-2-(2-萘基)-4-噁唑基甲氧]苯基]己腈。由乙酸乙酯-異丙醚再結晶獲得無色稜晶，m.p.116-117℃。

參考例74

根據參考例35所述方法，使4-[3-(5-甲基-2-苯基-4-噁唑基)丙氧]苯甲醛與氰基甲基膦酸二乙酯反應，獲得4-

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明（54）

[3-(5-甲基-2-苯基-4-噁唑基)丙氧]桂皮腈。由乙酸乙酯-異丙醚-己烷再結晶獲得無色稜晶，m.p.97-98℃。

參考例75

根據參考例45所述方法，使2-氯甲基-5-甲基-4-苯基噁唑與鄰-羥苯甲醛反應，獲得2-(5-甲基-4-苯基-2-噁唑基甲氧)苯甲醛。由乙酸乙酯-醚再結晶獲得無色稜晶，m.p.95-96℃。

參考例76

根據參考例22所述方法，使2-(5-甲基-4-苯基-2-噁唑基甲氧)苯甲醛與膦醯乙酸三甲酯反應，獲得2-(5-甲基-4-苯基-2-噁唑基甲氧)桂皮酸甲酯。由乙酸乙酯-氯仿-醚再結晶獲得無色稜晶，m.p.128-129℃。

參考例77

根據參考例23所述方法，2-(5-甲基-4-苯基-2-噁唑基甲氧)桂皮酸甲酯使用氫化二異丁鋁進行還原，獲得(E)-3-[2-(5-甲基-4-苯基-2-噁唑基甲氧)苯基]-2-丙烯-1-醇。由乙酸乙酯-醚再結晶獲得無色稜晶，m.p.128-129℃。

參考例78

根據參考例34所述方法，(E)-3-[2-(5-甲基-4-苯基-2-噁唑基甲氧)苯基]-2-丙烯-1-醇使用活化二氧化錳氧化，獲得(E)-3-[2-(5-甲基-4-苯基-2-噁唑基甲氧)苯基]-2-丙烯-1-醛。由氯仿-異丙醚再結晶獲得無色稜晶，m.p.112-113℃。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝 訂 線

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明（55）

參考例79

根據參考例35所述方法，使(E)-3-[2-(5-甲基-4-苯基-2-噁唑基甲氧)苯基]-2-丙烯-1-醛與氰基甲基膦酸二乙酯反應，獲得(E,E)-5-[2-(5-甲基-4-苯基-2-噁唑基甲氧)苯基]-2,4-戊二烯腈。由乙醇-氯仿再結晶獲得無色稜晶，m.p.128-129℃。

參考例80

根據參考例45所述方法，使2-(苯駢[b]呋喃-2-基)-4-氯甲基-5-甲基噁唑與4-(4-羥苯基)丁腈反應，獲得4-[4-[2-(苯駢[b]呋喃-2-基)-5-甲基-4-噁唑基甲氧]-苯基]丁腈。由二氯甲烷-異丙醚再結晶獲得無色稜晶，m.p.118-119℃。

參考例81

根據參考例45所述方法，4-氯甲基-2-(呋喃-2-基)-5-甲基噁唑與4-(4-羥苯基)丁腈反應獲得4-[4-[2-(呋喃-2-基)-5-甲基-4-噁唑基甲氧]苯基]丁腈呈油狀產物。NMR(δ ppm 於$CDCl_3$): 1.85-2.05(2H,m), 2.31(2H,t,J=7Hz), 2.42(3H,s), 2.72(2H,t,J=7.5Hz), 4.97(2H,s), 6.52(1H,dd,J=3.5&2Hz), 6.9-7.0(3H,m), 7.10(2H,d,J=9Hz), 7.53(1H,dd,J=2&1Hz)。

參考例82

根據參考例45所述方法，使3-氯甲基-1-甲基-5-苯基-1,2,4-三唑與4-(4-羥苯基)丁腈反應，獲得4-[4-(1-甲基-5-苯基-1,2,4-三唑-3-基甲氧)苯基]丁腈。由二氯甲

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明（56）

烷-異丙醚再結晶獲得無色稜晶，m.p.106-107℃。

參考例83

以大體如參考例1之相同方式，經由2-氯-5-硝基吡啶與5-甲基-2-苯基-4-喔唑基甲醇反應，獲得2-(5-甲基-2-苯基-4-喔唑基甲氧)-5-硝基吡啶。產率為84%。由二氯甲烷-異丙醚再結晶獲得淡黃色稜晶，m.p.142-143℃。

參考例84

以大體如參考例2之相同方式，經由2-(5-甲基-2-苯基-4-喔唑基甲氧)-5-硝基吡啶接受催化氫化反應，獲得5-胺基-2-(5-甲基-2-苯基-4-喔唑基甲氧)吡啶。產率為81%。由甲醇-異丙醚再結晶獲得無色稜晶，m.p.106-107℃。

參考85

於5-胺基-2-(5-甲基-2-苯基-4-喔唑基甲氧)吡啶(4.00g)，47%HBr(12.2g)及丙酮(80ml)之混合物內，於低於5℃之溫度逐滴加入含亞硝酸鈉($NaNO_2$)(1.08g)之水(2ml)溶液。攪拌30分鐘後，丙烯酸甲酯(6.12g)加至混合物中，然後於10至20℃加入氧化銅(I)(0.20g)。混合物又於室溫攪拌1小時，接著於減壓下濃縮。濃縮物以濃氨溶液稀釋及以乙酸乙酯抽取。乙酸乙酯層以水洗滌及乾燥($MgSO_4$)，然後於減壓下蒸除溶劑。殘餘油狀產物接受矽膠層析。由乙酸乙酯-己烷(1:5，v/v)之溶離分獲得2-溴-3-[2-(5-甲基-2-苯基-4-喔唑基甲氧)-5-吡啶基]丙酸酯(2.27g，37%)，呈油狀物質。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明（57）

NMR（δ ppm 於 $CDCl_3$）：2.48（3H，s），3.18（1H，t，dd，J=14.5&7Hz），3.39（1H，dd，J=14.5&8Hz），3.76（3H，s），4.34（1H，dd，J=8&7Hz），5.28（2H，s），6.78（1H，d，J=8.5Hz），7.35-7.5（4H，m），7.95-8.1（3H，m）。

參考例86

2-溴-3-[2-（5-甲基-2-苯基-4-噁唑基-甲氧）-5-吡啶基]丙酸酯（4.00g），1.8-二旷雙環[5,4,0]-7-十一烯（1.41g）及甲苯（80ml）之混合物於90-100℃攪拌2小時。反應混合物倒入水中及以乙酸乙酯抽取。乙酸乙酯層以水洗滌及乾燥（$MgSO_4$），然後於減壓下蒸除溶劑。殘餘油狀產物接受矽膠層析。由乙酸乙酯-己烷（1:3，v/v）之溶離分獲得（E）-3-[2-（5-甲基-2-苯基-4-噁唑基甲氧）-5-吡啶基]丙烯酸甲酯（2.71g，83%）。由乙醚-異丙醚再結晶獲得無色稜晶，m.p.116-117℃。

參考例87

以大體如參考例23之相同方式，經由使用氫化二異丁鋁還原（E）-3-[2-（5-甲基-2-苯基-4-噁唑基甲氧）-5-吡啶基]丙烯酸甲酯，獲得（E）-3-[2-（5-甲基-2-苯基-4-噁唑基甲氧）-5-吡啶基]-2-吡啶基-2-丙烯-1-醇。產率為76%。由二氯甲烷-異丙醚再結晶獲得無色稜晶，m.p.116-117℃。

參考例88

以大體如參考例34之相同方式，經由使用二氧化錳氧

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明（58）

化（E）-3-[2-(5-甲基-2-苯基-4-噁唑基甲氧)-5-吡啶基]-2-丙烯-1-醇，獲得（E）-3-[2-(5-甲基-2-苯基-4-噁唑基甲氧)-5-吡啶基]-2-丙烯-1-醛。產率為92%。由二氯甲烷-異丙醚再結晶獲得無色稜晶，m.p.147-148℃。

參考例89

以大體如參考例24之相同方式，經由（E）-3-[2-(5-甲基-2-苯基-4-噁唑基甲氧)-5-吡啶基]-2-丙烯-1-醇接受催化氫化反應，獲得3-[2-(5-甲基-2-苯基-4-噁唑基甲氧)-5-吡啶基]丙醇。產率為82%。由乙醚-異丙醚再結晶獲得無色針晶，m.p.89-90℃。

參考例90

以大體如參考例72之相同方式，經由3-[2-(5-甲基-2-苯基-4-噁唑基甲氧)-5-吡啶基]丙醇進行甲烷磺醯化反應，獲得甲烷磺酸3-[2-(5-甲基-2-苯基-4-噁唑基甲氧)吡啶基]丙酯呈油狀產物。產率為89%。

NMR（δ ppm 於CDCl3）：1.95-2.15(2H,m)，2.48(3H,s)，2.70(2H,t,J=7.5Hz)，3.01(3H,s)，4.24(2H,t,J=6.5Hz)，5.28(2H,s)，6.78(1H,d,J=8.5Hz)，7.35-7.5(4H,m)，7.95-8.1(3H,m)。

參考例91

以大體如參考例38之相同方式，經由甲烷磺酸3-[2-(5-甲基-2-苯基-4-噁唑基甲氧)-5-吡啶基]丙酯與氰化鉀反應，獲得4-[2-(5-甲基-2-苯基-4-噁唑基甲氧)-5-吡啶基]丁腈呈油狀產物。產率為95%。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明（59）

NMR（δ ppm 於 $CDCl_3$）：1.85-2.05（2H，m），2.35（2H，t，J=7Hz），2.48（3H，s），2.73（2H，t，J=7.5Hz），5.28（2H，s），6.80（1H，d，J=8.5Hz），7.35-7.5（4H，m），7.95-8.1（3H，m）。

參考例92

以大體如參考例64之相同方式，經由(E)-3-[2-(5-甲基-2-苯基-4-噁唑基甲氧)-5-吡啶基]-2-丙烯-1-醛與氰基甲基膦酸二乙酯反應，接著進行催化氫化反應，獲得5-[2-(5-甲基-2-苯基-4-噁唑基甲氧)-5-吡啶基]戊醛呈油狀產物。產率為96%。

NMR（δ ppm 於 $CDCl_3$）：1.55-1.85（4H，m），2.37（2H，t，J=6.5Hz），2.48（3H，s），2.59（2H，t，J=7.5Hz），5.27（2H，s），6.77（1H，d，J=8.5Hz），7.35-7.5（4H，m），7.95-8.1（3H，m）。

實例1

3-[4-[2-(5-甲基-2-苯基-4-噁唑基)乙氧]苯基]丙腈（0.7g），疊氮化鈉（0.411g），氯化銨（0.337g）及N，N-二甲基甲醯胺（15ml）之混合物於120℃攪拌24小時。反應混合物倒入水中，使用乙酸乙酯抽取。乙酸乙酯層以水洗滌及乾燥，然後蒸除溶劑留下5-[2-[4-[2-(5-甲基-2-苯基-4-噁唑基)乙氧]苯基]乙基]四唑（0.38g，48%），其由乙酸乙酯-己烷再結晶獲得無色稜晶，m.p.143-144℃。

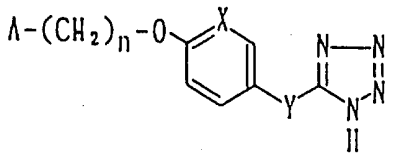
實例2至14

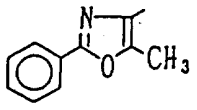
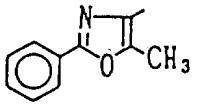
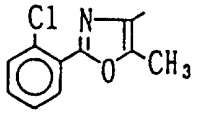
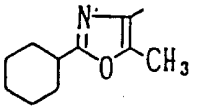
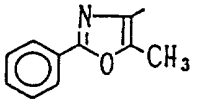
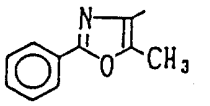
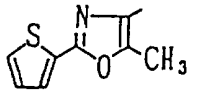
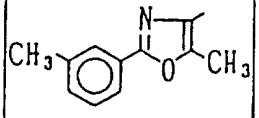
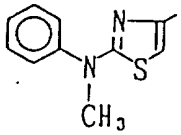
以大體如實例1之相同方式，獲得[表4]及[表5]所示化合物。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明（60）

表 4

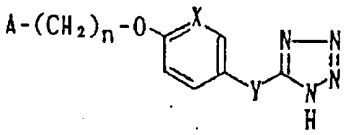


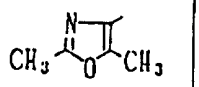
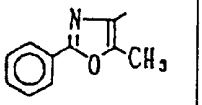
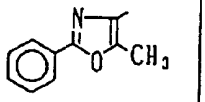
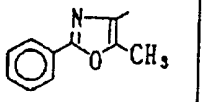
實例編號	A	n	X	Y	產率(%)	熔點(℃)	再結晶溶劑
2		2	N	$-CH_2CH_2-$	44	143-144	乙醇
3		2	N	(E) $-CH=CH-$	21	195-196	乙酸乙酯
4		2	CH	$-CH_2CH_2-$	43	124-125	二氯甲烷-乙酸乙酯
5		2	CH	$-CH_2CH_2-$	81	80- 81	二氯甲烷-異丙醚
6		2	CH	$-CH_2-$	56	173-174	甲醇
7		2	CH	$-CH_2CH_2CH_2-$	56	124-125	乙酸乙酯-己烷
8		2	CH	$-CH_2CH_2-$	47	143-144	甲醇
9		2	CH	$-CH_2CH_2-$	89	141-142	二氯甲烷-乙酸乙酯
10		1	CH	$-CH_2CH_2-$	45	140-141	甲醇-乙酸乙酯

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明（61）

表 5



實例編號	A	n	X	Y	產率(%)	熔點(℃)	再結晶溶劑
11		2	CH	$-CH_2CH_2-$	45	註 1) 225-226	甲醇-醚
12		1	CH	(E) $-CH=CH-$	85	214-215	甲醇-氯仿
13		1	CH	(E) $-CH=CH$ $-CH=CH-$ (E)	57	203-204	甲醇
14		1	CH	$-CH_2CH_2CH_2-$	25	107-108	乙酸乙酯-己烷

1) 鈉塩

元素分析：計算值 $C_{16}H_{18}N_5O_2Na \cdot 1/2\ H_2O$

C, 55.81; H, 5.56; N, 20.34

實測值 C, 56.01; H, 5.82; N, 20.68

實例 15

(E)-5-[4-(5-甲基-2-苯基-4-噁唑基甲氧)苯乙烯基]四唑(1.0g), 鈀-炭(5%, 0.5g)及二噁烷(100ml)之混合物於室溫進行催化氫化反應。過濾去除催化劑，濾液於減壓下濃縮，獲得5-[2-[4-(5-甲基-2-苯基-4-噁唑基甲氧)苯基]乙基]四唑(0.81g, 81%)，其由甲醇-氯仿再結晶獲得無色片晶，m.p. 203-204℃。

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線

五、發明說明（62）

實例16

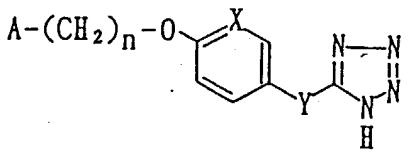
以大體如實例15之相同方式，5-[4-[4-(5-甲基-2-苯基-4-噁唑基甲氧)苯基]-1,3-]二烯-1-基]四唑接受催化氫化反應，獲得5-[4-[4-(5-甲基-2-苯基-4-噁唑基甲氧)苯基]丁基]四唑，其由乙酸乙酯-己烷再結晶，獲得無色稜晶，m.p.116-117℃。

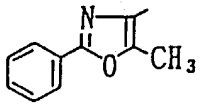
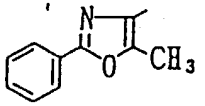
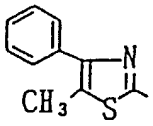
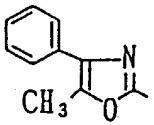
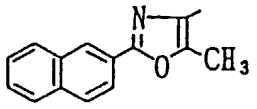
實例17-27

經由實例1之類似方式，獲得表6及表7所示化合物。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製

表 6



實例編號	A	n	Y	熔點 (°C)	產率 (%)	再結晶溶劑
17		1	$-C(CH_3)\overset{(E)}{=}CH-CH\overset{(E)}{=}CH-$	200－201	28	氯仿-甲醇-醚
18		1	$-(CH_2)_5-$	129－130	46	乙酸乙酯-已烷
19		1	$-CH\overset{(E)}{=}CH-CH\overset{(E)}{=}CH-$	226－227	33	氯仿-甲醇
20		1	$-(CH_2)_4-$	126－127	13	氯仿-異丙醚
21		1	$-CH\overset{(E)}{=}CH-CH\overset{(E)}{=}CH-$	162－163	20	氯仿-甲醇

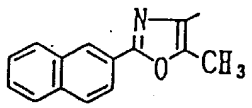
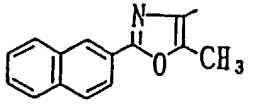
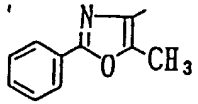
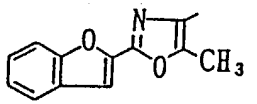
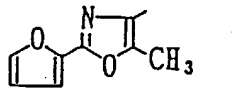
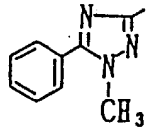
五、發明說明（63）

A7
B7

本紙張尺度適用中國國家標準(CNS)A4規格(210×297公釐)

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

表 7

實例編號	A	n	Y	熔點 (°C)	產率 (%)	再結晶溶劑
22		1	$-(CH_2)_3-$	156－157	29	二氯甲烷-醚
23		1	$-(CH_2)_5-$	139－140	23	氯仿-醚
24		3	(E) $-CH=CH-$	185－186	40	氯仿-甲醇
25		1	$-(CH_2)_3-$	121－122	46	二氯甲烷-異丙醚
26		1	$-(CH_2)_3-$	133－134	44	二氯甲烷-異丙醚
27		1	$-(CH_2)_3-$	159－160	83	二氯甲烷-甲醇

五、發明說明（64）

A7
B7

本紙張尺度適用中國國家標準(CNS)A4規格(210×297公釐)
經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明（65）

實例28

根據實例1所述方法，使(E,E)-5-[3-(5-甲基-2-苯基-4-噁唑基甲氧)苯基]-2,4-戊二烯腈與疊氮化鈉-氯化銨反應，獲得5-[4-[3-(5-甲基-2-苯基-4-噁唑基甲氧)苯基]-1,3-丁二烯-1-基]四唑。由甲醇再結晶獲得無色稜晶，m.p.201-202℃。

實例29

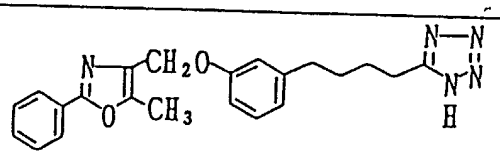
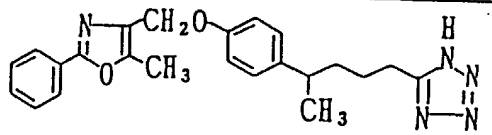
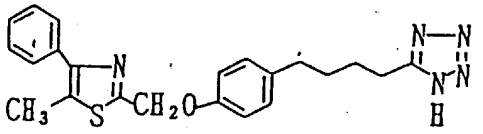
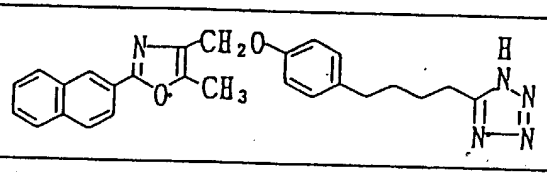
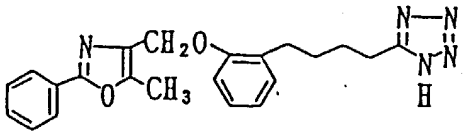
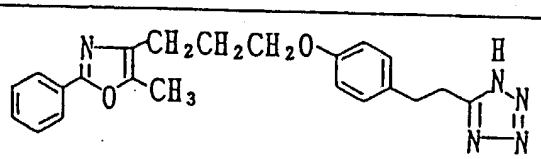
根據實例1所述方法，使(E,E)-5-[2-(5-甲基-2-苯基-4-噁唑基甲氧)苯基]-2,4-戊二烯腈與疊氮化鈉-氯化銨反應，獲得5-[4-[2-(5-甲基-2-苯基-4-噁唑基甲氧)苯基]-1,3-丁二烯-1-基]四唑。由二氯甲烷-甲醇再結晶獲得無色稜晶，m.p.192-193℃。

實例30至實例35

根據實例15所述方法，生產[表8]列舉之化合物。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
裝
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製

表 8

實例編號		熔點 (°C)	產率 (%)	再結晶溶劑
30		94－ 95	81	乙酸乙酯-己烷
31		—[1]	41	——
32		126－127	43	乙酸乙酯-醚
33		162－164	62	乙酸乙酯-醚
34		148－149	55	二氯甲烷-甲醇
35		112－113	14	氯仿-醚

五、發明說明（66）

A7
B7

66

本紙張尺度適用中國國家標準(CNS)A4規格(210×297公釐)

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明（67）

1）油 .NMR（δ ppm 於 CDCl3）：1.15（3H，d，J=7Hz），1.35-1.85（4H，m），2.47（3H，s），2.47-2.68（1H，m），2.68-2.95（2H，m），4.91（2H，s），6.73（2H，d，J=8.8Hz），6.92（2H，d，J=8.8Hz），7.35-7.5（3H，m），7.90-8.05（2H，m）。

實例36

以大體如實例1之相同方式，經由4-[2-（5-甲基-2-苯基-4-噁唑基甲氧）-5-吡啶基]丁腈與疊氮化鈉-氯化銨反應，獲得5-[3-[2-（5-甲基-2-苯基-4-噁唑基甲氧）-5-吡啶基]丙基]-1H-四唑。產率為45%。由甲醇-乙酸乙酯再結晶獲得無色稜晶，m.p.137-138℃。

實例37

以大體如實例1之相同方式，經由5-[2-（5-甲基-2-苯基-4-噁唑基甲氧）-5-吡啶基]戊腈與疊氮化鈉-氯化銨反應，獲得5-[4-[2-（5-甲基-2-苯基-4-噁唑基甲氧）-5-吡啶基]丁基]-1H-四唑。產率為46%。由乙酸乙酯-己烷再結晶獲得無色稜晶，m.p.104-105℃。

配方例1（錠劑之製備）

（1）5-[2-[4-[2-（5-甲基-2-苯基-4-噁唑基）-乙氧]苯基]乙基]四唑（實例1生產之化合物） 10g

（2）乳糖 50g

（3）玉米澱粉 15g

（4）羥甲基纖維素鈣 44g

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

訂

線

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明（68）

(5)硬脂酸鎂　　1g

1000錠　　120g

如上(1)，(2)及(3)總量，及30g(4)使用水捏和，並進行真空乾燥，接著造粒。如此造粒妥的粉末與14g(4)及1g(5)混合，接著使用打錠機打錠而製備1000錠，每錠含有10mg(1)。

配方例2(錠劑之製備)

(1)5-[3-[4-[2-(5-甲基-2-苯基-4-噁唑基)乙氧]苯基]丙基四唑

(實例7生產之化合物)　　30g

(2)乳糖　　50g

(3)玉米澱粉　　15g

(4)羥甲基纖維素鈣　　44g

(5)硬脂酸鎂　　1g

1000錠　　140g

如上(1)，(2)及(3)總量，及30g(4)使用水捏和，並進行真空乾燥，接著造粒。如此造粒妥的粉末與14g(4)及1g(5)混合，接著使用打錠機打錠而製備1000錠，每錠含有30mg(1)。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）
訂
線
經濟部中央標準局員工消費合作社印製

修正補充 本87年7月7日

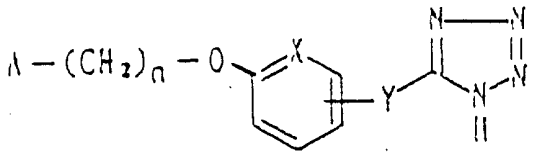
393477

A5
B5

附件五

四、中文發明摘要（發明之名稱：四唑衍生物，其製法及用途）

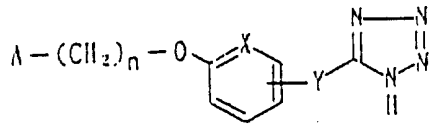
下式表示之新穎四唑衍生物，



式中n表示1至3之整數；A為選自噁唑基，噻唑基及三唑基之雜環系殘基，該雜環殘基可選擇性經1)C_{1-5}烷基，2)選擇性經鹵素或C_{1-5}烷基取代之C_{6-10}芳基，3)C_{3-7}環烷基，4)噻吩基，5)選擇性經C_{1-4}烷基或苯基取代之胺基，6)苯并[b]呋喃基或7)呋喃基所取代；Y為C_{1-5}伸烷基或C_{2-5}伸烯基；及X為CH或N；或其醫藥上可接受之塩。此類化合物具有優異之降血糖及降血脂活性。

英文發明摘要（發明之名稱：Tetrazole Derivatives, Their Production and Use）

Novel tetrazole derivatives represented by the formula



wherein n denotes an integer of 1 to 3; A is a heterocyclic residue selected from oxazolyl, thiazolyl and triazolyl, the heterocyclic residue optionally being substituted by 1) C_{1-5} alkyl group, 2) C_{6-10} aryl group optionally substituted by halogen or C_{1-5} alkyl group, 3) C_{3-7} cycloalkyl group, 4) thienyl, 5) amino group optionally substituted by C_{1-4} alkyl group or phenyl, 6) benzo[b]furanyl or 7) furyl; Y is a C_{1-5} alkylene or C_{2-5} alkenylene; and X is CH or N, or a pharmaceutically acceptable salt thereof. have excellent hypoglycemic and hypolipidemic activities.

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄）

裝 訂 線

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

修正補充 本87年7月7日

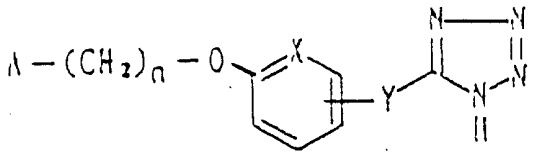
393477

A5
B5

附件五

四、中文發明摘要（發明之名稱：四唑衍生物，其製法及用途）

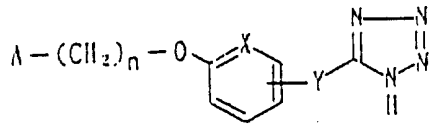
下式表示之新穎四唑衍生物，



式中n表示1至3之整數；A為選自噁唑基，噻唑基及三唑基之雜環系殘基，該雜環殘基可選擇性經1)C_{1-5}烷基，2)選擇性經鹵素或C_{1-5}烷基取代之C_{6-10}芳基，3)C_{3-7}環烷基，4)噻吩基，5)選擇性經C_{1-4}烷基或苯基取代之胺基，6)苯并[b]呋喃基或7)呋喃基所取代；Y為C_{1-5}伸烷基或C_{2-5}伸烯基；及X為CH或N；或其醫藥上可接受之塩。此類化合物具有優異之降血糖及降血脂活性。

英文發明摘要（發明之名稱：Tetrazole Derivatives, Their Production and Use）

Novel tetrazole derivatives represented by the formula



wherein n denotes an integer of 1 to 3; A is a heterocyclic residue selected from oxazolyl, thiazolyl and triazolyl, the heterocyclic residue optionally being substituted by 1) C_{1-5} alkyl group, 2) C_{6-10} aryl group optionally substituted by halogen or C_{1-5} alkyl group, 3) C_{3-7} cycloalkyl group, 4) thienyl, 5) amino group optionally substituted by C_{1-4} alkyl group or phenyl, 6) benzo[b]furanyl or 7) furyl; Y is a C_{1-5} alkylene or C_{2-5} alkenylene; and X is CH or N, or a pharmaceutically acceptable salt thereof. have excellent hypoglycemic and hypolipidemic activities.

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄）

裝 訂 線

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

88.8.21 補充

附件二

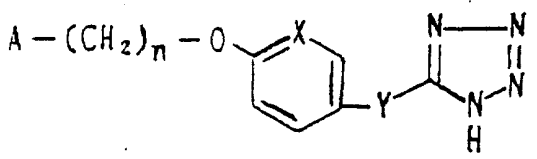
公告本

第83110305號專利申請案

申請專利範圍修正本

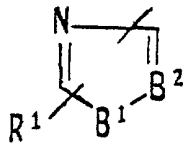
（88年8月21日）

1. 一種下式化合物：



式中n表示1至3之整數；A為選自㗁唑基，噻唑基及三唑基之雜環系殘基，該雜環殘基可選擇性經1)C_{1-5}烷基，2)選擇性經鹵素或C_{1-5}烷基取代之C_{6-10}芳基，3)C_{3-7}環烷基，4)噻吩基，5)選擇性經C_{1-4}烷基或苯基取代之胺基，6)苯并[b]呋喃基或7)呋喃基所取代；Y為C_{1-5}伸烷基或C_{2-5}伸烯基；及X為CH或N；或其醫藥上可接受之塩。

2. 如申請專利範圍第1項之化合物，其中A為下式所示之芳香系5-員環系殘基：



式中B^1為S，O或NR(其中R為氫或C_{1-3}烷基)；B^2為N或C-R^2(R^2為氫或C_{1-5}烷基)；但當B^1為S或O時，B^2為C-R^2；R^1為1)氫，2)C_{1-5}烷基，3)選擇性經鹵素或C_{1-4}烷基取代之C_{6-10}芳基，4)C_{3-7}環烷基，5)

經濟部中央標準局員工福利委員會印製

88.8.21 補充

附件二

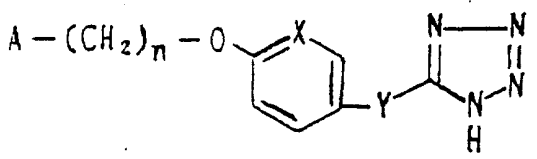
公告本

第83110305號專利申請案

申請專利範圍修正本

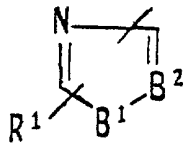
（88年8月21日）

1. 一種下式化合物：



式中n表示1至3之整數；A為選自㗁唑基，噻唑基及三唑基之雜環系殘基，該雜環殘基可選擇性經1)C_{1-5}烷基，2)選擇性經鹵素或C_{1-5}烷基取代之C_{6-10}芳基，3)C_{3-7}環烷基，4)噻吩基，5)選擇性經C_{1-4}烷基或苯基取代之胺基，6)苯并[b]呋喃基或7)呋喃基所取代；Y為C_{1-5}伸烷基或C_{2-5}伸烯基；及X為CH或N；或其醫藥上可接受之塩。

2. 如申請專利範圍第1項之化合物，其中A為下式所示之芳香系5-員環系殘基：

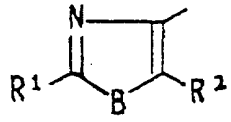


式中B^1為S，O或NR(其中R為氫或C_{1-3}烷基)；B^2為N或C-R^2(R^2為氫或C_{1-5}烷基)；但當B^1為S或O時，B^2為C-R^2；R^1為1)氫，2)C_{1-5}烷基，3)選擇性經鹵素或C_{1-4}烷基取代之C_{6-10}芳基，4)C_{3-7}環烷基，5)

經濟部中央標準局員工福利委員會印製

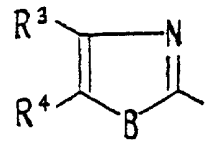
噻吩基，6)苯并[b]呋喃基或7) 呋喃基；或其醫藥上可接受之塩。

3. 如申請專利範圍第1項之化合物，其中A為下式所示之基：



式中R^1為1)氫，2)C_{1-5}烷基，3) 選擇性經鹵素或C_{1-4}烷基取代之C_{6-10}芳基，4)C_{3-7}環烷基，5)噻吩基，6)苯并[b]呋喃基或7)呋喃基；R^2為氫或C_{1-5}烷基；及B為O或S；或其醫藥上可接受之塩。

4. 如申請專利範圍第1項之化合物，其中A為下式基：



式中B為O或S，R^3及R^4各為氫，C_{1-5}烷基或C_{6-10}芳基；或其醫藥上可接受之塩。

5. 如申請專利範圍第2項之化合物，其中B^1為NR(其中R為氫，C_{1-3}烷基)，及B^2為N；或其醫藥上可接受之塩。

6. 如申請專利範圍第1項之化合物，其中n為1或2；或其醫藥上可接受之塩。

7. 如申請專利範圍第1項之化合物，其中X為CH；或其醫藥上可接受之塩。

8. 如申請專利範圍第1項之化合物，其中Y為含1至5個碳

經濟部中央標準局員工福利委員會印製

原子之伸烷基；或其醫藥上可接受之塩。

9. 如申請專利範圍第1項之化合物，其中Y為-$CH_2CH_2CH_2$-或-$CH_2CH_2CH_2CH_2$-；或其醫藥上可接受之塩。

10. 如申請專利範圍第1項之化合物，其中該化合物為5-[2-[4-[2-(5-甲基-2-苯基-4-噁唑基)乙氧]苯基]乙基]四唑或其醫藥上可接受之塩。

11. 如申請專利範圍第1項之化合物，其中該化合物為5-[2-[2-[2-(5-甲基-2-苯基-4-噁唑基)乙氧]-5-吡啶基]乙基]四唑或其醫藥上可接受之塩。

12. 如申請專利範圍第1項之化合物，其中該化合物為5-[3-[4-(5-甲基-2-苯基-4-噁唑基甲氧)苯基]丙基] 四唑或其醫藥上可接受之塩。

13. 如申請專利範圍第1項之化合物，其中該化合物為5-[4-[4-(5-甲基-2-苯基-4-噁唑基甲氧)苯基]丁基] 四唑或其醫藥上可接受之塩。

14. 如申請專利範圍第1項之化合物，其中該化合物為5-[5-[4-(5-甲基-2-苯基-4-噁唑基甲氧)苯基]戊基] 四唑或基醫藥上可接受之塩。

15. 如申請專利範圍第1項之化合物，其中該化合物為5-[3-[4-[5-甲基-2-(2-萘基)-4-噁唑基甲氧]苯基]丙基]四唑或其醫藥上可接受之塩。

16. 如申請專利範圍第1項之化合物，其中該化合物為5-[5-[4-[5-甲基-2-(2-萘基)-4-噁唑基甲氧]苯基]戊基]四唑或其醫藥上可接受之塩。

17. 如申請專利範圍第1項之化合物，其中該化合物為5-[

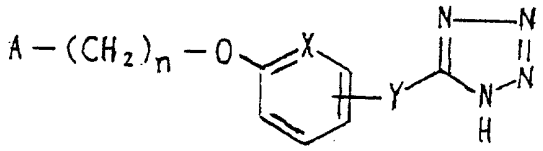
經濟部中央標準局員工福利委員會印製

3-[4-[5-甲基-2-(2-呋喃基)-4-噁唑基甲氧]苯基]丙基]四唑或其醫藥上可接受之塩。

18.如申請專利範圍第1項之化合物，其中該化合物為5-[3-[4-(1-甲基-5-苯基-1,2,4-三唑-3-基甲氧)苯基]丙基]四唑或其醫藥上可接受之塩。

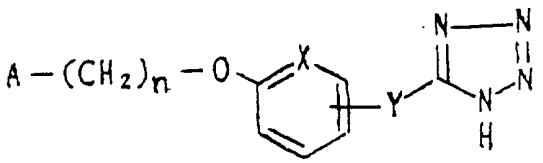
19.如申請專利範圍第1項之化合物，其中該化合物為5-[3-[4-[5-甲基-2-(苯駢[b]呋喃-2-基)-4-噁唑基甲氧]苯基]丙基]四唑或其醫藥上可接受之塩。

20.一種治療糖尿病之醫藥組成物，包括下式化合物：



式中n表示1至3之整數；A為選自噁唑基，噻唑基及三唑基之雜環系殘基；該雜環殘基可選擇性經1)C_{1-5}烷基，2)選擇性經鹵素或C_{1-5}烷基取代之C_{6-10}芳基，3)C_{3-7}環烷基，4)噻吩基，5)選擇性經C_{1-4}烷基或苯基取代之胺基，6)苯并[b]呋喃基或7)呋喃基所取代；Y為C_{1-5}伸烷基或C_{2-5}伸烯基；及X為CH或N；或其醫藥上可接受之塩。

21.一種治療高脂血症之醫藥組成物，包括下式化合物：

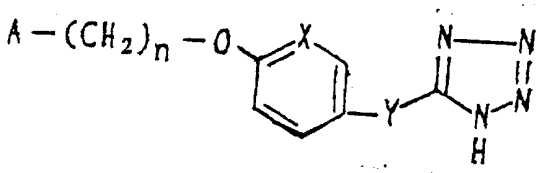


式中n表示1至3之整數；A為選自噁唑基，噻唑基及三唑基之雜環系殘基，該雜環殘基可選擇性經1)C_{1-5}烷

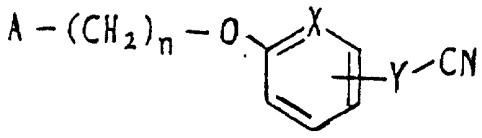
經濟部中央標準局員工福利委員會印製

基，2)選擇性經鹵素或C_{1-5}烷基取代之C_{6-10}芳基，3)C_{3-7}環烷基，4)噻吩基，5)選擇性經C_{1-4}烷基或苯基取代之胺基，6)苯并[b]呋喃基或7)呋喃基所取代；Y為C_{1-5}伸烷基或C_{2-5}伸烯基；及X為CH或N；或其醫藥上可接受之塩。

22.一種製造下式化合物之方法：

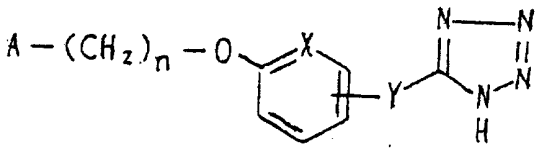


(式中n表示1至3之整數；A為選自喔唑基，噻唑基及三唑基之雜環系殘基，該雜環殘基可選擇性經1)C_{1-5}烷基，2)選擇性經鹵素或C_{1-5}烷基取代之C_{6-10}芳基，3)C_{3-7}環烷基，4)噻吩基，5)選擇性經C_{1-4}烷基或苯基取代之胺基，6)苯并[b]呋喃基或7)呋喃基所取代；Y為C_{1-5}伸烷基或C_{2-5}伸烯基；及X為CH或N)，該方法包括使下式化合物：



(其中各符號定義如上述)與金屬疊氮化合物反應。

23.一種具有降低血糖活性之醫藥組成物，包括下式化合物：

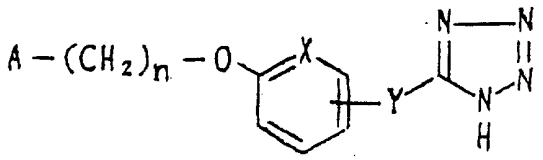


式中n表示1至3之整數；A為選自喔唑基，噻唑基及三

經濟部中央標準局員工福利委員會印製

唑基之雜環系殘基；該雜環殘基可選擇性經1)C_{1-5}烷基，2)選擇性經鹵素或C_{1-5}烷基取代之C_{6-10}芳基，3)C_{3-7}環烷基，4)噻吩基，5)選擇性經C_{1-4}烷基或苯基取代之胺基，6)苯并[b]呋喃基或7)呋喃基所取代；Y為C_{1-5}伸烷基或C_{2-5}伸烯基；及X為CH或N；或其醫藥上可接受之塩。

24.一種具降低血脂活性之醫藥組成物，包括下式化合物：



式中n表示1至3之整數；A為選自喔唑基，噻唑基及三唑基之雜環系殘基，該雜環殘基可選擇性經1)C_{1-5}烷基，2)選擇性經鹵素或C_{1-5}烷基取代之C_{6-10}芳基，3)C_{3-7}環烷基，4)噻吩基，5)選擇性經C_{1-4}烷基或苯基取代之胺基，6)苯并[b]呋喃基或7)呋喃基所取代；Y為C_{1-5}伸烷基或C_{2-5}伸烯基；及X為CH 或N；或其醫藥上可接受之塩。

經濟部中央標準局員工福利委員會印製